

UNIVERSITE PARIS VAL DE MARNE  
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

.....

ANNEE 2002

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Discipline : **NEPHROLOGIE**

Présentée et soutenue publiquement le 22 10 2002

À Créteil

Par : **ELISABETH TOMKIEWICZ**

Née le 10 juin 1972 à Fontenay aux roses

Titre : Glomérulonéphrites prolifératives diffuses du lupus érythémateux systémique : Valeur pronostique des données cliniques, biologiques et histologiques au moment du diagnostic et au terme du traitement d'induction

**PRESIDENT DE THESE : Pr P.LANG**

**DIRECTEUR DE THESE : Dr M.DELAHOUSSE**

**LE CONSERVATEUR DE LA BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE**

Glomérulonéphrites prolifératives diffuses du lupus

érythémateux systémique : Valeur pronostique des données

cliniques, biologiques et histologiques au moment du

diagnostic et au terme du traitement d'induction

**Remerciements :**

Au Pr Lang qui a accepté de présider cette thèse.

Au Pr Jacquot qui a accepté de faire parti de mon jury.

Au docteur Michel Delahousse qui m'a aidée tout au long de ce travail et sans qui cette étude n'aurait jamais vu le jour.

Au docteur Gary Hill, pour le travail, considérable, de relecture des biopsies rénales.

Aux docteurs Eric Thervet et Frank Martinez qui m'ont soutenue tout au long de mon internat.

Au professeur Legendre qui me fait l'honneur de m'accueillir au sein de son équipe.

Enfin, je remercie mon père pour ses encouragements permanents au cours de ces 12 ans d'étude, ma sœur Catherine et mon neveu Rafik pour leur présence joyeuse, et Gilles, pour tout.

Table des matières :	
<b>REMERCIEMENTS :</b> .....	<b>3</b>
<b>TABLE DES MATIERES :</b> .....	<b>4</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS:</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>9</b>
CRITERES D'INCLUSION : .....	9
ÉVALUATION:.....	9
ANALYSE HISTOLOGIQUE : .....	10
CRITERES D'EVOLUTION: .....	11
ANALYSE STATISTIQUE : .....	11
<b>RESULTATS</b> .....	<b>13</b>
LES CARACTERISTIQUES INITIALES .....	13
LES TRAITEMENTS REÇUS : .....	15
LA DUREE MOYENNE DU SUIVI : .....	15
EVOLUTION A COURT TERME : .....	15
EVOLUTION A LONG TERME : .....	16
<i>Insuffisance rénale (Créatx2) :</i> .....	<i>16</i>
<i>Rémission rénale :</i> .....	<i>17</i>
<i>Rechutes :</i> .....	<i>18</i>
RECHERCHE DE FACTEURS PRONOSTIQUES SUR LE RISQUE DE SURVENUE D'UNE INSUFFISANCE RENALE (CREATX2).....	22
<i>Analyse descriptive des deux groupes</i> .....	<i>22</i>
<i>Recherche des variables susceptibles de prédire l'évolution vers Créatx2 au moment du diagnostique (T0 ) :</i> .....	<i>23</i>
<i>Recherche des variables susceptibles de prédire l'évolution vers Créatx2 après six mois de traitement d'induction (T6)</i> .....	<i>24</i>
RECHERCHE DE FACTEURS PRONOSTIQUES SUR LE RISQUE DE SURVENUE D'UNE RECHUTE RENALE SEVERE : .....	27

<b>DISCUSSION :</b> .....	<b>29</b>
REPOSE AU TRAITEMENT ET EVOLUTION DES GLOMERULONEPHRITES PROLIFERATIVES DIFFUSES .....	30
RECHERCHE DE FACTEURS PRONOSTIQUES AU MOMENT DE LA PREMIERE BIOPSIE RENALE .....	32
VALEUR PRONOSTIQUE DE LA REPOSE AU TRAITEMENT .....	35
<b>ANNEXES :</b> .....	<b>38</b>
CRITERES DU LED DEFINIS PAR L'AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY 1982 .....	38
SCORE DE SLEDAI : .....	39
CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE SELON L'OMS : .....	41
INDICE D'ACTIVITE ET DE CHRONICITE SELON LE NIH.....	42
COMPOSANT DU NOUVEL INDICE DE LA BIOPSIE RENAL (GARY HILL) .....	42
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>44</b>

***Table des illustrations:***

Tableau 1 : caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients à T0 .....	14
Tableau 2 : efficacité du traitement d'induction.....	16
Courbe n°1 : survie rénale sans doublement de la créatininémie.....	17
Courbe n°2 : probabilité de survie cumulée sans rechute rénale.....	18
Courbe n°3 : impact pronostique de la survenue d'une rechute néphritique sur la probabilité de ne pas doubler la créatininémie .....	19
Tableau 3: aspect descriptif des rechutes et devenir des patients qui ont rechuté.....	20
Tableau 4 : différences entre les patients ayant présenté un doublement de la créatinine et les autres.....	22
Tableau 5 : impact des variables testées à T0 sur le risque de Créatx2 .....	23
Tableau 6 : Regroupement des variables ayant un intérêt pronostique à T6 sur le risque de Créatx2.....	24
Tableau 7 : Modèle clinico-biologique prédictif du risque de Créatx2.....	25
Tableau 8 : Apport de l'histologie au modèle clinico-biologique prédictif de Créatx2 ....	26
Courbe n°4 : Impact pronostique sur le risque de Créatx2 de l'indice d'inflammation à T6.....	26
Tableau 9 :variables associées en analyse univariée au risque de rechute (T6).....	27
Courbe n°5 : impact pronostique sur le risque de rechutes néphritiques de l'indice d'inflammation à T6 .....	28
Tableau 10 : Apport de l'histologie au modèle clinico-biologique prédictif du risque de rechute .....	28
Tableau 11 : revue de la littérature concernant la fréquence des rechutes et leur impact sur le pronostic rénal .....	31
Tableau 12 :variables impliquées dans l'évaluation du pronostic rénal dans la littérature .....	33
Tableau 13 : Différences principales entre les populations étudiées par le groupe du NIH et notre présente étude. ....	34

## ***Introduction***

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie systémique d'origine indéterminée dont le diagnostic repose sur l'association de signes cliniques et/ou biologiques définis par les critères de l'ACR (cf. annexe n°1).

Il s'agit d'une maladie à prédominance féminine (sex-ratio de 8 à 9 femmes pour un homme). Sa fréquence toutes formes confondues est évaluée de 15 à 50 pour 100 000 habitants.

La gravité de cette maladie est dominée par l'atteinte rénale qui survient dans au moins 50% des cas, le plus souvent au cours des premières années d'évolution.

Les glomérulonéphrites prolifératives diffuses (classe IV de L'OMS) en sont l'expression à la fois la plus fréquente et la plus sévère [1] [2]. Les résultats des essais thérapeutiques de ces vingt dernières années [3] [4] [5] [6] [7] conduisent la plupart des équipes à les traiter par l'association d'un immunosuppresseur (cyclophosphamide en traitement prolongé) et de corticoïdes à forte dose [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14]. Ces traitements posent le problème de leur toxicité. En dehors de la toxicité vésicale pratiquement inexistante avec la forme intraveineuse du cyclophosphamide et l'utilisation du MESNA, persistent les risques d'infection, de cancers, et celui d'aménorrhée définitive comme l'illustrent les données du tableau ci-dessous. Il est probable que tous les patients atteints de glomérulonéphrite proliférative diffuse ne requièrent pas un traitement aussi prolongé. L'hétérogénéité évolutive de ces néphropathies a été à l'origine de nombreuses études pronostiques dans le but de réserver les traitements les plus agressifs aux formes les plus sévères d'entre elles [15] [16] [17] [18] [19] [13] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27]. Ces études se sont généralement attachées à identifier des critères cliniques ou histologiques de gravité au moment du diagnostic et n'ont que rarement évalué la signification pronostique de la réponse au traitement.

Tableau de fréquence de l'aménorrhée chez les femmes traitées par Endoxan en fonction de la durée du traitement et de l'âge. CYIV : Cyclophosphamide par voie intra-veineuse. D'après Boumpas [28].

Traitement	Age au début du traitement (ans)	Fréquence (%) de l'aménorrhée
CYIV x 6 mois	≤ 25	0
	26-30	12
	≥ 31	25
CYIV x 30 mois	≤ 25	17
	26-30	43
	≥ 31	100

Dans ce travail, nous avons étudié de façon rétrospective une cohorte de 55 patients présentant une glomérulonéphrite proliférative diffuse et dont la prise en charge a comporté une biopsie rénale systématique au terme des six mois du traitement d'induction. Les trois principales questions abordées ont été les suivantes :

Quelle est la signification pronostique des données cliniques, biologiques et histologiques recueillies au moment du diagnostic et de la première biopsie rénale chez des patients traités par corticoïdes à fortes doses et immunosuppresseurs au cours des quinze dernières années ?

Quelle est l'importance pronostique de la réponse à court terme au traitement d'induction ?

Quel est l'apport d'une deuxième biopsie rénale systématique dans l'évaluation de cette réponse ?



## ***MATERIELS et METHODES***

Les dossiers de patients atteints de néphropathie lupique ont été identifiés par consultation des fichiers des services d'Anatomopathologie de l'Hôpital Broussais (biopsies rénales effectuées dans les services de Néphrologie de l'Hôpital Broussais, de l'Hôpital Bichat et de l'Hôpital Saint-Louis) et de l'Hôpital Henri Mondor.

### Critères d'inclusion :

1) Diagnostic de Lupus établi avec quatre critères de l'American College of Rheumatology (dont la positivité des anticorps antinucléaires).

2) Diagnostic de glomérulonéphrite proliférative diffuse porté sur une première biopsie rénale réalisée entre 1986 et 1994, définissant le T0 de notre étude.

3) Seconde biopsie rénale réalisée systématiquement six mois plus tard, à la fin du traitement d'induction, définissant le T6 de l'étude.

4) La présence sur les biopsies rénales d'au moins dix glomérules par lame.

### Évaluation:

Les données suivantes ont été recueillies :

1) Données démographiques :

- Age au moment du diagnostic, sexe, origine ethnique ;
- Ancienneté apparente du lupus ;
- Durée apparente d'évolution de la néphropathie avant la première biopsie rénale.

2) Données cliniques et biologiques, au moment de la première biopsie rénale (T0) et au moment de la deuxième biopsie, au terme des six mois de traitement d'induction (T6) :

- Score d'activité du lupus (SLEDAI ; cf. annexe) ;
- Pression artérielle, traitement anti-hypertenseur ;

- Biologie rénale : créatininémie, protéinurie des 24h, débit des hématies urinaires ;
- Signes d'activité immunologique du lupus : complément hémolytique total (60% > N >150%), fractions C3 (750mg/l > N >1700mg/l) et C4 (150mg/l > N >400mg/l) ;
- Hémoglobine ;
- Traitement d'induction : bolus de cyclophosphamide, bolus de méthylprednisolone, prednisone (dose moyenne à T0 et à T6) ;
- Traitement d'entretien : prednisone seule, bolus de cyclophosphamide (nombre).

### Analyse histologique :

Toutes les biopsies rénales ont été relues par un même anatomopathologiste (Professeur Gary Hill) dans un ordre aléatoire et sans avoir connaissance des renseignements cliniques. Chaque lésion élémentaire (prolifération endocapillaire, nécrose fibrinoïde, croissants cellulaires, débris nucléaires, dépôts hyalins, glomérulosclérose, croissants fibreux, atrophie tubulaire et fibrose interstitielle ) a fait l'objet d'une évaluation semi-quantitative (0 à 3+ correspondant à une lésion absente, modérée ou sévère). Les lésions de nécrose fibrinoïde et les croissants cellulaires ont été pondérés d'un facteur deux. Les sommes des scores des lésions actives et des lésions fibreuses irréversibles ont été calculées définissant respectivement un indice d'activité (allant de 0 à 24) et un indice de chronicité (allant de 0 à 12) (cf. Annexes). Les anticorps utilisés pour l'immunofluorescence sont : anti IgG, IgA, IgM, C3, C1q et fibrinogène.

Deux nouveaux indices histologiques, établis par le Dr G. Hill [29], ont également été calculés et utilisés dans ce travail : un indice d'immunofluorescence (allant de 0 à 96) qui étudie le marquage des capillaires glomérulaires, du mésangium glomérulaire, de l'interstitium, des tubules et des vaisseaux par six anti-sérum différents (cf. plus haut), et un indice d'inflammation (allant de 0 à 24), variable intégrant toutes les lésions inflammatoires glomérulaires (leucocytes à noyaux polymorphes, caryorrexie/nécrose fibrinoïde, croissants, présence de monocytes dans les glomérules) mais aussi interstitielles (présence de macrophages dans la lumière tubulaire, inflammation interstitielle), cf. Annexes.

### Critères d'évolution:

- Le critère principal retenu a été la survenue d'une insuffisance rénale chronique définie comme un doublement permanent (au moins 6 mois) de la créatininémie par rapport à la valeur la plus basse enregistrée au cours du suivi (Créatx2).
- Les autres critères étudiés ont été :
  - La survenue d'une rémission rénale clinique définie par l'association des 3 critères suivants : créatininémie inférieure ou égale à 120  $\mu\text{mol/l}$ , protéinurie inférieure ou égale à 1g/24h et hématurie microscopique inférieure à 10 hématies/mm<sup>3</sup>.
  - La survenue d'une rechute rénale sévère définie comme l'augmentation récente d'au moins 30% de la créatininémie associée à une augmentation de la protéinurie, et un sédiment urinaire actif défini comme une hématurie de plus de 50 hématies/mm<sup>3</sup> (rechute « néphritique » selon Moroni [23]).

### Analyse statistique :

Le logiciel SPSS a été utilisé pour toutes les analyses statistiques.

Les comparaisons entre groupes de patients ont fait appel au test t de Student ou au test non paramétrique de Mann et Whitney pour les variables continues et au test de Fisher pour les variables discrètes.

Le risque cumulé de survenue d'un événement évolutif a été évalué selon la méthode de Kaplan-Meier.

L'évaluation de l'impact pronostique d'une variable clinique, biologique ou histologique a d'abord été faite en analyse univariée : les variables suivantes ont été testées :

Démographiques : Age au moment du diagnostic de lupus, sexe, origine ethnique, temps d'évolution du lupus avant l'apparition des manifestations rénales, temps d'évolution de la maladie rénale avant la mise en route du traitement.

Cliniques : Score de Sledai, Hypertension artérielle.

Biologiques : Créatininémie, protéinurie, hématurie, hémoglobine, taux de C3, C4.

Histologiques : Indice d'activité classique, indice de chronicité classique, indice d'immunofluorescence, indice d'inflammation.

Nous avons également testé l'influence éventuelle des traitements reçus :

- a) Traitement par Endoxan (oui/non et si oui, nombre de bolus reçus) ;
- b) Traitement par méthylprednisolone ;
- c) Doses de prednisone à T0 et à T6.

Les courbes de survie comparant deux groupes de patients définis par une variable discrète ont été comparées par les tests du log rank et/ou dans le modèle de Cox univarié. Dans le cas d'une variable continue, les courbes de survie de sous-groupes de patients définis par des valeurs supérieures ou inférieures à la valeur médiane de cette variable, au 25<sup>e</sup> percentile ou au 75<sup>e</sup> percentile, ont été comparées. Dans certains cas, d'autres seuils d'intérêt clinique (par exemple, protéinurie supérieure ou inférieure à 3g/24h etc. ) ont été testés.

Les variables significatives ou proches de la significativité statistique ( $p < 0,1$ ) en analyse univariée, ont fait l'objet d'une analyse multivariée dans le modèle de Cox.

Le test du rapport des vraisemblances a été utilisé pour sélectionner le modèle statistique le plus performant dans la prédiction du risque de survenue d'un événement. Un premier modèle statistique incorporant exclusivement les variables clinico-biologiques a pu être ainsi défini. L'impact de l'ajout d'une variable histologique à ce modèle a ensuite été évalué. Il a ainsi été possible de déterminer l'apport spécifique des informations fournies par l'examen histologique rénal par rapport aux données clinico-biologiques dans l'évaluation du pronostic.

## **RESULTATS**

Sur les soixante-seize patients sélectionnés, nous en avons exclu vingt et un : cinq en raison de données histologiques ou évolutives insuffisantes, et seize patients qui étaient en fait atteints de glomérulonéphrites segmentaires et focales (classe III, n=9) ou de glomérulonéphrites extra-membraneuses (classe V, n=7).

### Les caractéristiques initiales

Les caractéristiques des 55 patients au moment du diagnostic (T0) sont résumés tableau 1.

51 patients étaient de sexe féminin, 4 de sexe masculin. L'âge médian était de 28 ans. Il s'agissait de 30 patients européens de race blanche, onze patients d'origine maghrébine, 9 patients de race noire dont cinq africains et quatre antillais, et cinq patients d'origine asiatique.

L'ancienneté apparente du lupus était de 16 mois. La durée apparente d'évolution de la néphropathie avant la première biopsie était de 2 semaines. La créatininémie médiane était de 110  $\mu\text{mol/l}$ . Vingt-trois patients (42%) avaient une insuffisance rénale définie par une créatininémie supérieure à 120  $\mu\text{mol/l}$ . Chez dix-huit d'entre eux, il s'agissait d'une insuffisance rénale rapidement progressive. Trente-cinq patients (64%) avaient un syndrome néphrotique, quarante patients (73%) avaient une hématurie microscopique supérieure à 20 hématies/mm<sup>3</sup>.

Le score de SLEDAI était de 21.

L'indice d'activité histologique était de 12. L'indice de chronicité était de 2, l'indice d'inflammation de 5,4 et l'indice d'immunofluorescence de 27.

**Tableau 1 : caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients à T0**

Variable	N (%)	Médiane (extrêmes)
Femme	51(93)	
Race noire	8(15)	
Age à T0 (années)		28 (15 – 57)
Durée d'évolution du LED (mois)		16 (0 – 132)
Durée de l'atteinte rénale (semaines)		2 (0 – 60)
Pression artérielle systolique (mmhg)		135 (110 – 190)
Pression artérielle diastolique (mmhg)		90 (60 –110 )
Hypertension non contrôlée	16 (29)	
Créatininémie ( $\mu\text{mol/l}$ )		110 (50 – 506)
Créatininémie>120	23 (42 )	
Protéinurie (g/24h)		4,5 (0,15 - 20)
Syndrome néphrotique	37 (67 )	
Hémoglobine (g/dl)		9,7+/-0,26
Hématurie (GR/mm <sup>3</sup> )		63 (1-1540 )
SLEDAI		21 (8 – 35 )
CH50 (%)		34 (10 –100 )
C3 (mg/l)		524 (188 –1100)
C4 (mg/l)		88 (50 - 506)
Indice d'activité NIH		12 (3 –20)
Indice de chronicité NIH		2 (0-7 )
Indice d'immunofluorescence		27 (10 - 43)
Indice d'inflammation		5,4 (0,5 –10,5)
Croissants cellulaires (modéré à sévère)	10 (18 )	
Fibrose interstitielle (m. à s.)+ croissants.	8 (15 )	

### Les traitements reçus :

Quarante-quatre patients (80%) ont reçu un traitement immunosuppresseur cytotoxique :

- traitement d'induction associant 6 bolus intraveineux de cyclophosphamide de 1 g à la prednisone (posologie initiale de 0,90 +/- 0,06 mg/kg/j diminuée progressivement jusqu'à 0,4 +/- 0,03 mg/kg/j à la fin du 6<sup>e</sup> mois). Quinze de ces patients ont également reçu des bolus de méthylprednisolone les trois premiers jours du traitement ;
- traitement d'entretien par :
  - bolus trimestriels de cyclophosphamide chez 19 patients pendant au moins une année supplémentaire (moyenne de  $6 \pm 2$  bolus trimestriels ; extrêmes : 4 à 13) ;
  - prednisone seule chez 25 patients.

Onze patients ont été traités par corticoïdes seuls (posologie initiale de 1,27 +/- 0,12 mg/kg/j diminuée progressivement jusqu'à 0,52 +/- 0,04 mg/kg/j à la fin du 6<sup>e</sup> mois). Cinq de ces patients ont également reçu des bolus de méthylprednisolone les trois premiers jours du traitement.

### La durée moyenne du suivi :

Aucun des patients n'a été perdu de vue.

La durée moyenne du suivi des patients n'ayant pas atteint le critère d'évolution principal (Créatx2) a été de 85 mois (extrêmes 21 - 148) mois.

### Evolution à court terme :

L'efficacité du traitement a été évaluée en comparant les résultats des paramètres cliniques et biologiques relevés à T0 et à T6. Ces résultats sont résumés dans le tableau 2. Il apparaît que tous les paramètres testés sont améliorés par le traitement d'induction. Selon nos critères, 31 patients (56%) étaient en rémission à la fin des six mois de traitement d'induction

**Tableau 2 : efficacité du traitement d'induction**

Paramètre	Valeur T0 (Moyenne+/-DS)	Valeur T6 (Moyenne+/-DS)	p
Protéinurie (g/l)	5,218+/-0,55	1.49+/-0,256	<0,0001
Créatininémie $\mu\text{mol/l}$	132+/-10	99+/-5	= 0,001
Hématurie (h/ml)	163815+/-39884	22815+/-6318	=0,001
SLEDAI	21+/-1	6+/-1	<0,0001
Immunofluorescence	27,1+/-1.4	16,8+/-1.6	<0,0001
C3 (mg/dl)	533+/-28	952+/-41	<0,0001
C4 (mg/dl)	115+/-15	237+/-18	<0,0001
Hémoglobine g/dl	9,7+/-0,26	12,1+/-0,26	<0,0001
Indice d'activité	12+/-0,5	4,6+/-0,6	<0,0001
Indice de chronicité	2,8+/-0,4	4,1+/-0,4	=0,001

Evolution à long terme :

## Insuffisance rénale (Créatx2) :

Dix-neuf patients ont développé une insuffisance rénale.

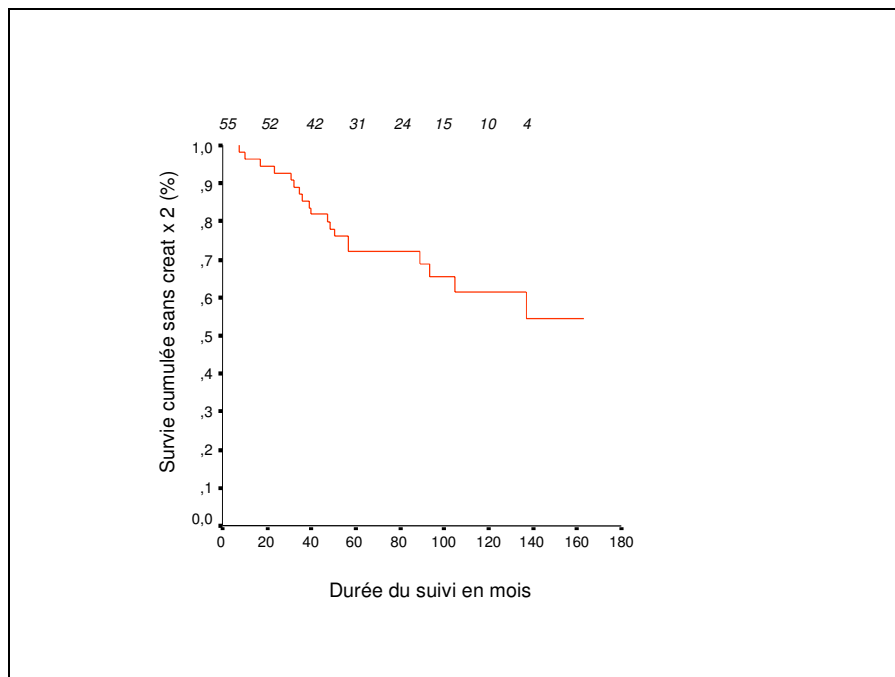
La médiane du délai de survenue de l'insuffisance rénale chronique était de 40 mois (extrêmes 8-137).

Treize de ces patients ont progressé par la suite vers l'insuffisance rénale terminale.

La probabilité de survie sans insuffisance rénale chronique a été déterminée à 72  $\pm$  6% à 5 ans et 61  $\pm$  7% à 10 ans, cf. courbe n°1.



### Courbe n°1 : survie rénale sans doublement de la créatininémie



#### Rémission rénale :

Une rémission rénale clinique est survenue chez 47 patients sur 55, soit 85%.

Pour 31 d'entre eux (56%), la rémission est survenue dès la fin des six mois de traitement d'induction.

Pour les 16 autres patients, la rémission est survenue après une période d'observation de 8 à 24 mois (médiane 10 mois).

La probabilité d'entrer en rémission rénale clinique a été estimée à 45% à 6 mois, 73% à un an et 85% à deux ans.

L'absence de rémission rénale clinique à un moment ou à un autre au cours du suivi est fortement associée au risque d'évolution ultérieure vers l'insuffisance rénale : RR 6,95 (2,75 – 17,54) ;  $p < 0,0001$ ).

Quatre patients ont été totalement résistants au traitement et ont progressé d'un seul tenant vers l'insuffisance rénale.

Quatre autres patients ont eu une réponse partielle (créatininémie stable ou améliorée mais persistance d'une protéinurie) au traitement.

## Rechutes :

Parmi les 51 patients entrés en rémission clinique ou ayant eu une réponse partielle au traitement d'induction, 17 ont été victimes d'au moins une rechute rénale sévère.

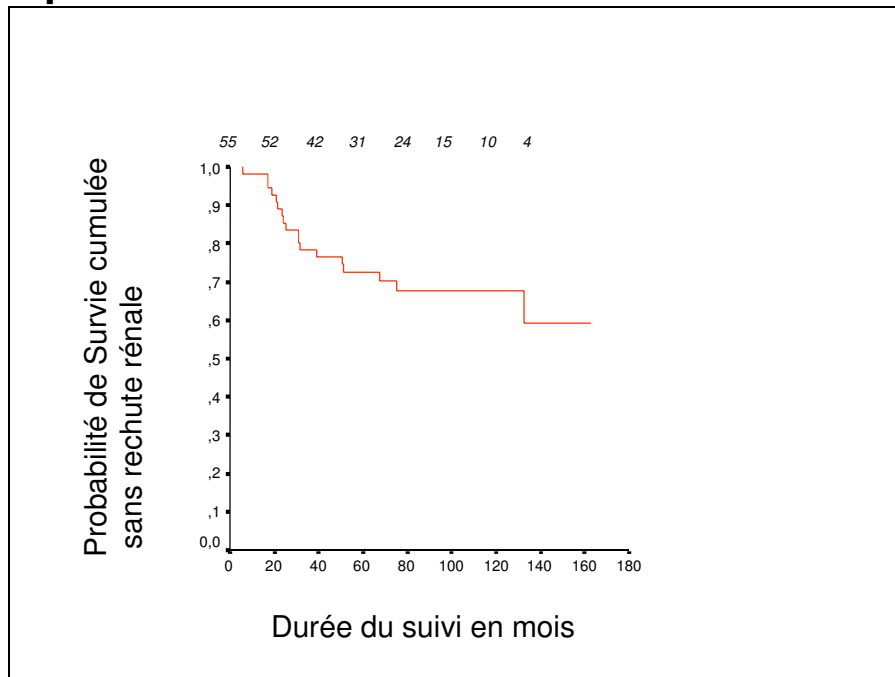
Les circonstances de la survenue des premières rechutes et leur évolution sont détaillées dans le tableau 3.

Une biopsie rénale a été réalisée dans tous les cas et a mis en évidence des lésions de glomérulonéphrite proliférative diffuse très actives (dont trois associant prolifération endo- et extracapillaire et deux comportant des lésions de microangiopathie thrombotique).

La médiane du délai de survenue d'une rechute rénale sévère était de 32 mois après la fin du traitement d'induction (extrêmes 6 et 133 mois).

La probabilité de survie sans rechute rénale sévère chez les patients ayant répondu au traitement d'induction était de 64% à 5 ans et de 53% à 10 ans, cf. courbe n°2.

### **Courbe n°2 : probabilité de survie cumulée sans rechute rénale**

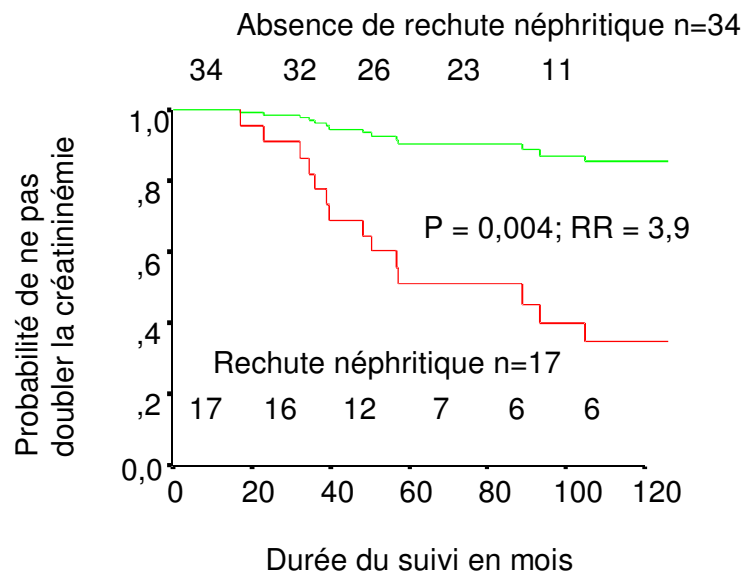


Treize des dix-sept patients (68%) ayant eu une rechute rénale sévère ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale 14 mois (médiane) après cette rechute.

La survenue d'une rechute rénale sévère chez les patients ayant répondu favorablement au traitement d'induction est donc associée à un risque très élevé de développer une insuffisance rénale chronique : RR 3,9 (1.6-10,1) ;  $p=0,004$ .

Cette donnée est en accord avec les résultats d'études pronostiques récentes [9] [23] [30], cf. courbe n°3.

### **Courbe n°3 : impact pronostique de la survenue d'une rechute néphritique sur la probabilité de ne pas doubler la créatininémie**



**Tableau 3: aspect descriptif des rechutes et devenir des patients qui ont rechuté.**

Pred=prednisone; MP=méthylprednisolone;CYIV=Endoxan par voie IV; IRCT: insuffisance rénale terminale

Patient	Délai entre T6 et la rechute	Traitement au moment de la rechute	Traitement des rechutes	Créatininémie avant et au moment de la rechute (micromole/l)	Protéinurie avant et au moment de la rechute (g/l)	Histologie.	Evolution
1	25	Pred 0,22	MP+CYIV mensuel	60/347	0/6	IV(avec croissants)	IRCT
2	6	Pred 0,20	MP	100/273	0,5/5	IV	Créat=400
3	19	Pred 0,3	Pred 1,5	60/130	0,6/4	IV	Créat=101
4	24	Pred 0,05	MP	85/170	0,2/2,4	IV(avec croissants)	Créat=230
5	17	Pred 0,24 et CYIV tt les 4 mois	MP,CYIV, échanges plasmatiques	70/120	0/6	IV+micro-angiopathie thrombotique	IRCT
6	133	Pred 0,2	MP	85/130	0,5/2	IV	Créat=106
7	51	Pred 0,06	MP	90/135	0/5	IV	Créat=140
8	39	Pred 0,15	MP,CYIV, échanges plasmatiques	65/124	0,5/4	IV	Créat=70
9	17	Pred 0,15	MP, CYIV	75/115	1/3	IV (avec croissants)	IRCT
10	21	Pred 0,1	Pred 1,0	79/85	0,5/3,5	IV	IRCT
11	50	Pred 0,08	MP	103/156	1/3	IV	Créat=208
12	23	Pred 0,2	MP	83/135	0/5	IV	IRCT
13	21	Pred 0,25	MP, Cyclosporine	83/140	0,3/?	IV	Créat=80
14	31	0	MP	130/1500	0,2/4	IV	IRCT
15	31	Pred 0,15	MP	140/240	0,4/4	IV	Créat=312
16	75	Pred 0,1	MP	102/140	1/5	IV	IRCT
17	68	Pred 0,3	MP	160/302	3/8	IVd	DECES

## Décès :

Quatre patients sont décédés. Tous ces patients sont décédés après avoir atteint le critère d'évolution principal (Créatx2).

Deux patientes sont décédées dans un contexte de lupus actif : l'une est décédée de choc septique au cours du traitement d'une poussée lupique sévère ; l'autre est décédée d'insuffisance cardiaque réfractaire dans le cadre d'un lupus multiviscéral résistant au traitement.

Deux autres patients sont décédées alors que le lupus systémique était quiescent, au stade d'insuffisance rénale terminale traitée par hémodialyse chronique : l'une s'est suicidée ; l'autre patiente est décédée subitement à son domicile dans des circonstances mal déterminées.

## Recherche de facteurs pronostiques sur le risque de survenue d'une insuffisance rénale (Créatx2)

### Analyse descriptive des deux groupes

19 patients ont présenté un doublement de leur chiffre de créatininémie. Les caractéristiques cliniques de ces 19 patients sont résumés dans le tableau 4. La proportion de patients de race noire était plus élevée dans le groupe Créatx2, avec une différence presque significative par le test de Fisher. La pression artérielle était plus élevée dans le groupe Créatx2. Les traitements reçus étaient comparables dans les deux groupes ainsi que la durée du suivi.

**Tableau 4 : différences entre les patients ayant présenté un doublement de la créatinine et les autres.**

VARIABLES	CREATININEX2 (N=19) MEDIANE	AUTRES PATIENTS (N=36) MEDIANE	VALEUR DE « P »
Femmes	95%	83%	1,00
Race noire	26%	8%	0,16
Age à T0	25	30	0,13
Durée d'évolution du lupus (mois)	24	12	0,80
Durée d'évolution de l'atteinte rénale (semaines)	2	2	0,47
<b>Pression artérielle systolique</b>	<b>140</b>	<b>130</b>	<b>0,07</b>
<b>Pression artérielle diastolique</b>	<b>90</b>	<b>80</b>	<b>0,04</b>
Créatininémie (µmol/l)	119	108	0,56
Créatininémie>120	47%	39%	0,23
Protéinurie (g/24h)	4	5	0,75
Syndrome néphrotique	74%	64%	0,82
Hématurie (gr/mm <sup>3</sup> )	50	80	0,66
SLEDAI	22	21	0,69
C3 (mg/l)	573	500	0,18
Indice d'activité	12	12	0,53
Indice de chronicité	2	2	0,25
Indice d'immunofluorescence	27	27	0,54
Indice d'inflammation	5	5	0,66
Traitement par méthylprednisolone	26%	42%	0,32
Dose cumulée d'Endoxan (grammes)	9	10	0,78
Dose de prednisone à T0 (mg/kg/j)	1	1	0,34
Dose de prednisone à T6 (mg/kg/j)	0,4	0,5	0,87
Durée de suivi	106	74	0,28

Recherche des variables susceptibles de prédire l'évolution vers Créatx2 au moment du diagnostique (T0) :

L'impact des différentes variables testées en analyse univariée sur leur capacité à prédire l'évolution vers un doublement de la créatininémie, au moment du diagnostic, est résumé dans le tableau 5. Seule la race noire ( $p=0,03$ ) ressort comme significativement impliquée dans une mauvaise évolution de l'atteinte rénale.

Nous n'avons pas trouvé de signification pronostique aux lésions histologiques élémentaires présentes sur la première biopsie rénale, qu'elles soient testées individuellement ou sous la forme des différents indices calculés (indice d'activité, indice de chronicité, indice d'inflammation et indice d'immunofluorescence).

**Tableau 5 : impact des variables testées à T0 sur le risque de Créatx2**

Variable testée à T0	Valeur de « p »	Risque relatif	Intervalle de confiance
<b>Race noire</b>	<b>0,03</b>	<b>3,1</b>	<b>1,11 – 8,6</b>
Age	0,12	1,0	0,99-1,05
Durée d'évolution du lupus	0,93	1,0	0,99-1,01
Créatininémie	0,97	1,0	0,99-1,01
Protéinurie	0,74	0,98	0,87-1,10
Hématurie	0,88	1	1-1
C3 bas	0,22	0,5	0,16-1,53
Sledai	0,96	1	0,93-1,08
Hémoglobine	0,42	0,9	0,67-1,18
Plaquettes	0,38	1	0,99-1,00
Hypertension artérielle	0,14	1,9	0,80-4,98
Indice d'activité	0,59	0,9	0,85-1,10
Indice de chronicité	0,37	1,1	0,89-1,36
Indice d'immunofluorescence	0,62	1	0,95-1,08
Indice d'inflammation	0,50	1	0,88-1,29
Traitement par Méthylprednisolone	0,52	0,7	0,25-2,02
Traitement par Endoxan IV	0,77	0,98	0,89-1,09
Dose de prednisone à T0	0,50	0,7	0,26-1,92

## Recherche des variables susceptibles de prédire l'évolution vers Créatx2 après six mois de traitement d'induction (T6)

L'absence de rémission clinique à 6 mois n'est pas associée de façon significative au risque d'insuffisance rénale : RR = 0,41 (0,15 – 1,13 ; p=0,07).

Plusieurs variables biologiques sont en revanche associées de façon significative au risque d'insuffisance rénale :

En analyse univariée : des chiffres de créatinine supérieurs à 120 µmol/l ; une protéinurie supérieure à 2,5g/24h, un C3 bas, une anémie définie par une hémoglobine inférieure à 12g/dl, cf. tableau 6.

**Tableau 6 : Regroupement des variables ayant un intérêt pronostique à T6 sur le risque de Créatx2.**

Variable	Risque relatif ( intervalle de confiance) / valeur de « p »
Race noire	3,9 (1,11-8,63) / 0,03
Créatininémie > 120µmol /l	2,73 (1,03-7,23) / 0,04
Protéinurie > 2,5g /jour	3,04 (1,19-7,75) / 0,02
Baisse du C3	3,02 (1,21-7,56) / 0,02
Hémoglobine < 12g/dl	2,76 (1,04-7,70) / 0,04
Indice d'activité classique > 6	5,43 (2,17-13,62) / 0,0001
Indice d'inflammation > 2	7,83 (2,99-20,49) / 0,0001
Indice d'immunofluorescence > 17	3,32 (1,1-10,11) / 0,03



En analyse multivariée, une créatininémie supérieure à 120  $\mu\text{mol/l}$  à T6, un C3 bas à T6 et une hémoglobine inférieure à 12 g/dl restent des facteurs indépendants capables de prédire le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale. L'association de ces trois variables constitue le modèle statistique clinico-biologique le plus performant pour prédire ce risque : aucune autre donnée clinique ou biologique ajoutée au modèle n'est capable d'en améliorer la capacité de prédiction du risque, cf. tableau 7.

**Tableau 7 : Modèle clinico-biologique prédictif du risque de Créatx2**

	C3 bas à T6	Créatininémie à T6	Hémoglobine < à 12g/dl à T6
Valeur de « p »	<b>0,009</b>	0,034	0,013

« p » : valeur de p avec le test du rapport des vraisemblances correspondant à l'impact de chaque variable sur le risque de développer une insuffisance rénale (créatx2) quand elle est incluse dans le modèle

Plusieurs indicateurs d'une réponse histologique insuffisante au traitement sont fortement associés au risque d'évolution vers l'insuffisance rénale : un indice d'activité classique supérieur à 6 ; un indice d'inflammation supérieur à 2 et un indice d'immunofluorescence supérieur à 17 (cf. tableau -6 et courbe n°4).

Afin de déterminer si les renseignements fournis par la biopsie rénale de contrôle à T6 sont capables d'améliorer l'évaluation du risque évolutif vers l'insuffisance rénale fournie par les seules données cliniques, l'indice d'activité ou l'indice d'inflammation ont été incorporés au modèle clinico-biologique défini plus haut. La comparaison des deux modèles statistiques par le test du rapport des vraisemblances indique clairement que la capacité de prédiction du modèle clinico-biologique est nettement améliorée ( $p < 0,001$ ) par l'ajout des données histologiques : cf. Tableau 8 (exemple avec l'indice d'inflammation, résultat identique avec l'indice d'activité).

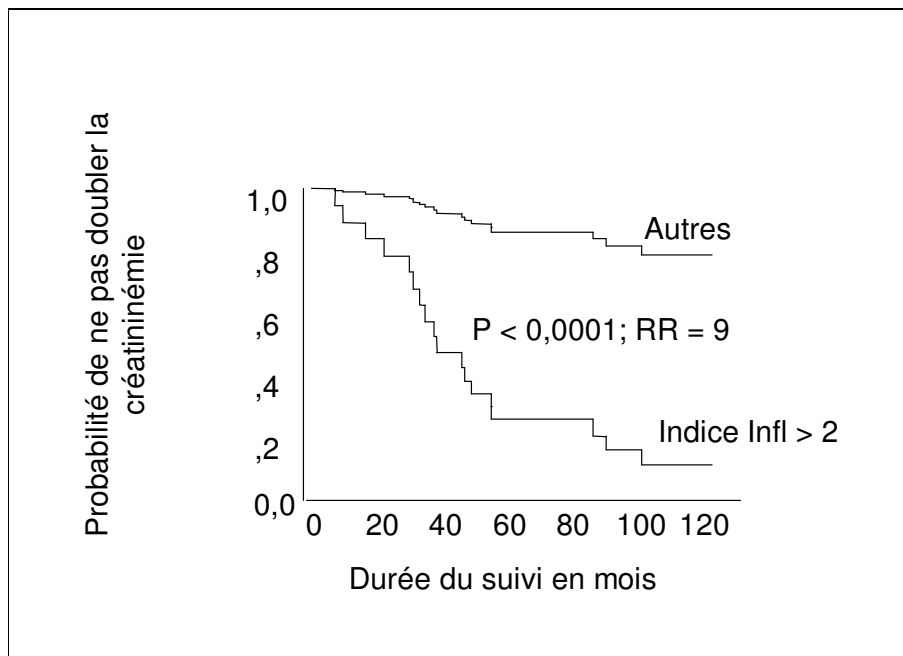
**Tableau 8 : Apport de l'histologie au modèle clinico-biologique prédictif de Créatx2**

	C3 bas à T6	Créatininémie à T6	Hémoglobine < à 12g/dl à T6	Indice d'inflammation à T6
Valeur de « p »	0,009	0,034	0,013	
Valeur de « p »	0,004	0,102	0,082	<b>&lt;0,001</b>

« p » : valeur de p avec le test du rapport des vraisemblances correspondant à l'impact de chaque variable sur le risque de développer une insuffisance rénale (créatx2) quand elle est incluse dans le modèle.

La valeur de « p » inférieure à 0,001 correspond à la comparaison entre le modèle constitué des trois variables biologiques et celui constitué par l'association de l'histologie et de ces trois variables.

**Courbe n°4 : Impact pronostique sur le risque de Créatx2 de l'indice d'inflammation à T6**



### Recherche de facteurs pronostiques sur le risque de survenue d'une rechute rénale sévère :

Comme pour le risque d'insuffisance rénale (Créatx2), aucune variable au moment du diagnostic (T0) n'est capable de prédire le risque de survenue d'une rechute rénale sévère.

Le critère « rémission rénale » clinique à T6 n'est pas associé au risque de survenue ultérieure d'une rechute rénale sévère : RR =1,09 (0,43-2,75 ; p=0,86).

Quatre variables cliniques à T6 sont associées individuellement au risque de rechute, cf. tableau 9 : une hématurie de plus de 20 hématies/mm<sup>3</sup>, une protéinurie de plus de 2,5g/24h, un C3 bas et une anémie.

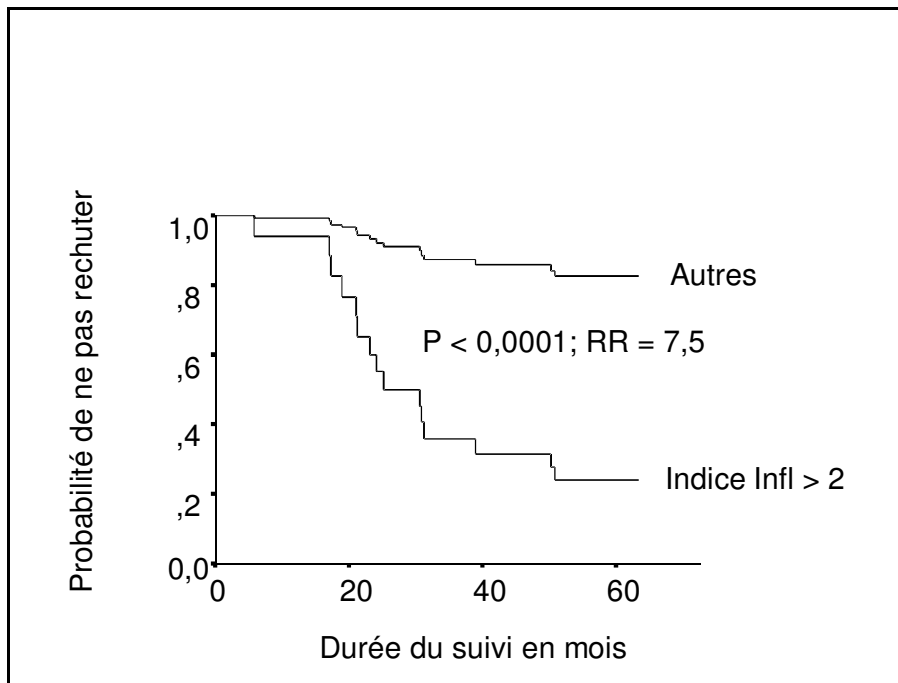
Sur la biopsie rénale de contrôle, l'indice d'inflammation supérieur à 2 (cf. courbe n°5) est très fortement associé au risque de rechute rénale sévère.

En analyse multivariée, l'association C3 bas et anémie définit le modèle statistique clinique le plus puissant pour la prédiction du risque de rechute. Comme précédemment, l'incorporation dans ce modèle de l'inflammation en augmente de façon très significative la capacité prédictive, cf. tableau 10,

**Tableau 9 :variables associées en analyse univariée au risque de rechute (T6)**

Variable	Risque Relatif / valeur de « p »
Hématurie > 20/mm <sup>3</sup>	2,83 (1,08- 7,46) / 0,04
Protéinurie T <sub>6</sub> > 2,5 g/24h	3,44 (1,19-7,75) / 0,01
Bas C3 T <sub>6</sub>	3,02 (1,21-7,56) / 0,02
Hb T <sub>6</sub> < 12 g/dl	6,11 (1,75-21,31) / 0,001
Infl. Indice d'inflammation T <sub>6</sub> > 2	7,49 (2,83-19,85) / 0,0001

**Courbe n°5 : impact pronostique sur le risque de rechutes néphritiques de l'indice d'inflammation à T6**



**Tableau 10 : Apport de l'histologie au modèle clinico-biologique prédictif du risque de rechute**

	C3 bas à T6	Hémoglobine < à 12g/dl à T6	Indice d'inflammation à T6
<b>Variables cliniques</b>			
Valeur de « p »	0,019	0,002	
<b>Variables cliniques+variable histologique</b>			
Valeur de « p »	0,021	0,009	<b>0,003</b>

« p » : valeur de p avec le test du rapport des vraisemblances correspondant à l'impact de chaque variable sur le risque de développer une rechute quand elle est incluse dans le modèle.

La valeur de « p » à 0,003 correspond à la comparaison entre le modèle constitué des deux variables biologiques et celui constitué par l'association de l'histologie à ces deux variables.

## ***DISCUSSION :***

Les glomérulonéphrites prolifératives diffuses (classe IV de l’OMS) sont la forme la plus fréquente (60% des patients biopsiés) et la plus sévère des atteintes rénales du lupus érythémateux systémique.

Les résultats des essais thérapeutiques menés au cours des vingt dernières années ont conduit à leur opposer un protocole thérapeutique relativement rigide reposant sur une corticothérapie à fortes doses et l’utilisation prolongée de cyclophosphamide [9] [12] [11] [10] [5] [6] [7]. Les risques au long cours de ce traitement, en particulier celui d’aménorrhée définitive, sont bien documentés [28].

Cette classe IV de l’OMS, définie selon des critères anatomo-pathologiques larges, regroupe en réalité des néphropathies très différentes, tant par leur présentation clinique que par la nature et la répartition des lésions histologiques élémentaires ou par leur réponse au traitement. Cette hétérogénéité a été à l’origine de nombreuses études pronostiques ayant pour objectif de permettre une meilleure adéquation du traitement à la gravité initiale.

Les données de la littérature proviennent d’études parfois anciennes et le plus souvent de séries nord-américaines dont les résultats ne peuvent être extrapolés sans réserve, compte tenu des populations étudiées, en particulier de la forte proportion de patients afro-américains qui les caractérise [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [24] [25] [26].

La seule étude française disponible est celle de Morel-Maroger, publiée il y a plus de 25 ans, portant sur une cohorte de patients traités par corticoïdes seuls. [31]

L’objectif de notre travail a été d’identifier les facteurs pronostiques associés au risque d’évolution vers l’insuffisance rénale au sein d’une cohorte représentative de patients pris en charge en Ile de France au cours des quinze dernières années. La réalisation systématique de biopsies rénales de contrôle dans les services ayant pris en charge ces patients nous a donné l’occasion d’évaluer pour la première fois l’importance pronostique de la réponse, non seulement clinique, mais aussi histologique au traitement d’induction.

Les principaux résultats de ce travail sont les suivants :

- Malgré l'utilisation plus large des traitements immunosuppresseurs au cours des ces dernières années, les glomérulonéphrites prolifératives diffuses du lupus restent graves : près d'un tiers des patients évolue vers l'insuffisance rénale dans les cinq ans suivant le diagnostic.
- Les rechutes rénales sont fréquentes et exposent à un risque majeur d'évolution ultérieure vers l'insuffisance rénale.
- En dehors de la race noire, aucune donnée clinique, biologique ou histologique initiale ne permet de définir le risque de survenue ultérieure d'une insuffisance rénale ou de rechute.
- En revanche, l'évaluation de la réponse à court terme au traitement d'induction à six mois permet de dégager plusieurs facteurs pronostiques cliniques et histologiques. L'examen histologique rénal apporte alors des informations qui dépassent largement celles fournies par la seule évaluation clinico-biologique : la persistance de lésions actives glomérulaires et/ou tubulo-interstitielles est associée à un risque majeur d'évolution vers l'insuffisance rénale et/ou de rechute rénale sévère.

### Réponse au traitement et évolution des glomérulonéphrites prolifératives diffuses

Malgré l'utilisation des agents cytotoxiques (80% des patients de cette série), un tiers des patients évolue vers l'insuffisance rénale (Créatx<sub>2</sub>) dans les cinq ans. Ce risque est comparable à celui rapporté dans l'étude de Mosca [30] (21% à 5 ans) et dans l'étude d'Austin[24] ( 34% à 5 ans).

L'analyse plus détaillée de la réponse au traitement permet de dégager les faits suivants : la résistance primaire est rare (4 patients sur 55, soit 7%). Une réponse initiale favorable est la règle : 85% des patients entrent en rémission rénale clinique, dont les deux tiers dès la fin du traitement d'induction, le tiers restant après 8 à 24 mois (médiane 10 mois). Plus d'un patient sur trois ayant répondu au traitement est victime d'une rechute rénale sévère dans les cinq ans suivant la fin du traitement d'induction. La signification pronostique de ces rechutes est très péjorative. Elles sont en effet associées à un risque six fois plus élevé d'évolution ultérieure vers l'insuffisance rénale.

La fréquence des rechutes et l'impact pronostique des rechutes sévères dites « néphritiques » ont été soulignés dans plusieurs études récentes, cf. tableau :11.

**Tableau 11 : revue de la littérature concernant la fréquence des rechutes et leur impact sur le pronostic rénal**

Auteur	Référence	Nombre de patients	Durée du suivi (mois)	Rechutes %	Mauvais pronostic rénal %
Boumpas	[5]	40	60	22,5	25
Illei	[32]	145	117	45	27
Sesso	[7]	27	14,4	14	28
Pablos	[33]	11	48	36	Non déterminé
Ciruleo	[34]	48	33	25-46	Non déterminé
Gourley	[6]	17	12	7	20
Moroni	[23]	70	127	66	20
Ioannidis	[9]	85	>31	50	Non déterminé
Mosca	[30]	91	93	54	25
Notre étude		55	85	33	68

L'impact des différents traitements d'entretien sur le risque de rechute a curieusement été peu évalué jusqu'à présent. Les résultats d'un essai thérapeutique du NIH [5] suggèrent qu'un traitement prolongé par cyclophosphamide intraveineux (30 mois) pourrait réduire le risque de rechute de 36 à 7%. Une aménorrhée définitive chez 30 à 40% des patientes ainsi traitées est le prix à payer d'une telle stratégie.

Dans la série rétrospective de Ioannidis [9] le risque de rechute rénale reste pourtant de l'ordre de 40% à 5 ans, malgré l'utilisation de cyclophosphamide pendant 36 mois (6 bolus mensuels, 6 bolus bimestriels et 6 bolus trimestriels). Nous ne trouvons pas dans notre travail de relation statistique entre le risque de rechute rénale sévère et le traitement (cyclophosphamide versus corticoïdes ou nombre de bolus de cyclophosphamide). Il semble que la survenue d'une rechute rénale soit une caractéristique majeure de l'évolution de ces néphropathies, relativement peu influencée par les traitements proposés jusqu'à présent. La fréquence et la gravité des rechutes rénales et la tolérance médiocre des traitements cytotoxiques justifient la recherche de nouvelles stratégies. Comme nous le discutons plus loin, la réévaluation histologique au terme du traitement d'induction pourrait en faire partie.

## Recherche de facteurs pronostiques au moment de la première biopsie rénale

De nombreuses études se sont attachées à déterminer les facteurs prédictifs d'évolution vers l'insuffisance rénale au moment du diagnostic, cf. tableau 12. De multiples facteurs pronostiques ont été isolés. La diversité des facteurs pronostiques déterminés reflète très probablement la variabilité des critères d'inclusion, des variables testées et des critères de jugement retenus.

Les facteurs pronostiques démographiques, cliniques et histologiques les plus régulièrement identifiés ont été la race noire [21], [25], la créatininémie au moment du diagnostique [15] [35] [16] [36] [17] et l'index de chronicité (témoin de lésions irréversibles) [32] [37] [25] [17]. L'index d'activité, qui tient compte des lésions inflammatoires susceptibles de régresser sous l'effet des traitements, n'est généralement pas prédictif isolément, à l'exception de certaines de ses composantes, comme les croissants extracellulaires.

La gravité des glomérulonéphrites prolifératives du lupus chez les patients afro-américains a été clairement soulignée dans plusieurs études nord-américaines.

Ainsi, dans une série de 89 patients atteints de glomérulonéphrite proliférative diffuse, les 51 patients de race noire ont un risque relatif de 5,9 de développer une insuffisance rénale terminale [21]. Dans l'étude d' Austin [25] comprenant 65 patients (dont 28 patients de race noire) atteints de classe III, IV et V, la race noire est un facteur de risque indépendant de développer une insuffisance rénale. Nos résultats confirment la signification pronostique péjorative de l'appartenance à la race noire et renforcent encore cette notion en l'étendant hors des frontières des États-Unis, pays où l'influence respective des facteurs socio-économiques et génétiques est plus difficile à déterminer.



**Tableau 12 :variables impliquées dans l'évaluation du pronostic rénal dans la littérature**

Etudes	Nombre de patients	Nombre de Classes IV	Traitements reçus	Variables cliniques et biologiques : impact sur IRCT	Variables cliniques et biologiques : impact sur Créatx2	Variables histologiques : impact sur IRCT	Variables histologiques : impact sur Créatx2
Austin 94/95[24][25]	65	56	25 MP 20 CYIV six mois 20 CYIV deux ans	ND	Age>30 ans Créat>212µmol/l Hte<26% C3<76mg/l Sexe masculin Race noire	ND	Index composite : CC+IF Et IA>7
Austin 2002*[32]	145	ND (III ou IV)	Idem + combinaison de MP et CYIV	Créatininémie > 176µmol/l Rechute néphritique		IC élevé	
Esdaile 93/94[37][26][19]	87	59	Prednisone + Imurel pour IV sinon Prednisone seule	Créatininémie Protéinurie néphrotique Thrombopénie Baisse du C3 Durée d'évolution avant traitement HTA/Tabac/Hypercholestérolémie	ND	Index tubulo-interstitiel Persistance de dépôt mésangiaux et sub-endothéliaux sur biopsie de contrôle	ND
Ponticelli 96[23]	70	42	Endoxan pour 6 patients, immunosuppresseurs variés pour 29 patients ou prednisone seule	ND	Sexe masculin Hématocrite<34% Rechute néphritique	ND	AUCUN
Ponticelli 99**[38]	31	20	Idem	ND	Créatininémie> à 135µmol/l Albumine<29g/l Protéinurie> 5g/24h Hématocrite<34%	ND	IA>6 IC>5 croissants et d'inflammation interstitielle
Ciruelo 96	48	?	Endoxan (per os et IV)	Rechutes : elles-mêmes à risque si age<29 ans et retard à la mise en route du traitement > 5 mois			
LNCSG 92/2000***[22][35]	86	35	Prednisone et Endoxan per os +/- plasmaphérèses	Créat>250µmol/l Durée d'évolution de la néphrite Entrée ou non en rémission Anti-Ro	ND	ND	ND
Dooley 97[21]	89	89	MP+CYIV, mensuel pdt six mois et quatre fois par an pendant deux ans	Race noire Créat>270µmol/l	ND	AUCUN	ND
Mosca 2002[30]	98 (79 PBR)	79	Variable+++ 56% d'immunosuppresseurs	ND	Créat>110µmol/l Rechute néphritique ou néphrotique si précoce	ND	IC>3
Etude présente (Résultats après 6 mois de traitement d'induction, au moment de l'évaluation de la réponse au traitement)	55	55	MP 36% CYIV 80% (six mois min) Corticoides per os 100%	ND	Créat>120µmol/l Hémoglobine<12g/dl Baisse du C3 Protéinurie néphrotique Race noire	ND	IA>6 Iinf>2 IIF>23

Contrairement à la plupart des études précédentes, nous n'avons identifié aucune autre variable clinique, biologique, thérapeutique ou histologique associée au risque d'insuffisance rénale.

Ce résultat ne peut s'expliquer uniquement par un problème de puissance statistique car le nombre de patients et le nombre d'événements étudiés dans notre série sont comparables, voire supérieurs à ceux des études antérieures. Il reflète essentiellement des différences de sélection des patients. Le tableau 13 résume ainsi les principales différences entre les patients de notre série et ceux de l'étude pronostique d'Austin.

Les patients inclus dans les essais thérapeutiques du NIH, centre de référence tertiaire, sont caractérisés par une durée apparente d'évolution de la néphropathie avant l'initiation du traitement extrêmement longue. De plus, la proportion de patients présentant une insuffisance rénale sévère, un indice de chronicité élevé ou des croissants cellulaires est également plus élevée. On conçoit aisément que la signification pronostique d'une créatininémie élevée ou d'une forte protéinurie avant la mise en route du traitement soit différente selon qu'elle est l'expression de lésions histologiques évoluées, déjà fibreuses, ou au contraire de lésions inflammatoires récentes encore accessibles au traitement.

**Tableau 13 : Différences principales entre les populations étudiées par le groupe du NIH et notre présente étude.**

	Créatininémie moyenne au diagnostic	Patients de race noire %	Durée d'évolution avant traitement	Index d'activité moyen	Biopsies présentant des croissants %	Biopsies présentant de la fibrose interstitielle %
Étude du NIH 1994	162 µmol/l	43	24 mois	3,8	31	43
Étude présente	110 µmol/l	15	2 semaines	2	18	15

En accord avec cette interprétation et avec les résultats de notre étude, Moroni [23], n'a trouvé aucun facteur pronostique clinique ou histologique initial dans une série de patients également caractérisée par de courtes durées d'évolution avant traitement.

Trois études récentes ont essayé de déterminer les facteurs associés au risque de rechute au moment du diagnostic. Là encore, les facteurs identifiés sont très variables d'une étude à l'autre : le sexe masculin et l'hypertension artérielle dans l'étude de Moroni [23], le délai de survenue de la rémission dans l'étude de Ioannidis [9], la race noire et un C4 dans l'étude d'Illei [32]. Aucune variable clinique, biologique ou histologique initiale n'est associée dans notre étude au risque de rechute rénale sévère.

Chez des patients dont la néphropathie n'évolue que depuis quelques semaines, ceux rencontrés le plus souvent dans la pratique quotidienne, l'évaluation clinique et histologique initiale ne permet donc pas de préjuger de la réponse au traitement, du risque évolutif d'insuffisance rénale ou de rechute. Il nous semble donc aujourd'hui difficile de justifier objectivement la stratégie proposée par certains consistant à décider de la nature et de l'intensité du traitement d'induction en fonction de critères cliniques ou histologiques initiaux.

### Valeur pronostique de la réponse au traitement

Jusqu'à ces toutes dernières années, peu d'études ont examiné la signification pronostique de la réponse clinique au traitement. [2] [35] [39] [32] De façon prévisible, l'absence de réponse thérapeutique ou de rémission clinique au cours du suivi est un facteur pronostique péjoratif majeur. Ainsi, dans l'étude de Korbet [22] portant sur 89 patients atteints de glomérulonéphrites prolifératives, la survie rénale des patients est de 94% à 5 et 10 ans lorsque les patients sont entrés en rémission à un moment ou à un autre. Elle n'est que de 46% et 31% à 5 et 10 ans dans le cas contraire. Dans notre étude, l'absence de rémission à un moment ou à un autre de l'évolution est également associée à un risque élevé d'évolution vers l'insuffisance rénale : RR 6,9 (2,8 – 17,5 ;  $p < 0,0001$ ).

L'intérêt pronostique des biopsies rénales itératives n'a été que très rarement étudié [38] [37] [40] [41] [42].

Esdaille [37] montre dans une cohorte de 87 patients (atteints de classe IV et III) dont 42 ont eu une deuxième biopsie, en moyenne 25 mois après la première, que la persistance de dépôts sub-endothéliaux et mésangiaux était de mauvais pronostic.

Moroni [38] a indiqué que la persistance d'un IA > 6 et d'un IC > 5, la présence de croissants et l'inflammation interstitielle sur une deuxième biopsie était corrélée au risque d'insuffisance rénale.

Dans ces études, les biopsies rénales ont été réalisées à des moments variables de l'évolution et le plus souvent dictées par un élément évolutif clinique.

Par rapport aux études pronostiques précédentes, l'originalité de notre travail a été : d'une part de s'intéresser plus précisément à la signification pronostique de la réponse à court terme au traitement d'induction, c'est-à-dire à moment propice à une éventuelle adaptation thérapeutique; d'autre part d'évaluer spécifiquement l'apport complémentaire de la deuxième biopsie rénale systématique dans cette évaluation.

A 6 mois, quatre variables cliniques (créatininémie supérieure à 120  $\mu\text{mol/l}$ , protéinurie abondante, anémie et C3 abaissé) sont associées au risque d'évolution vers l'insuffisance rénale. En analyse multivariée, la créatininémie, l'anémie et l'abaissement du C3, définissent le modèle statistique le plus fortement capable de prédire l'évolution vers l'insuffisance rénale. Dans le contexte de ces trois variables, aucune autre donnée clinique n'est associée au risque d'insuffisance rénale.

Sur la deuxième biopsie, un indice d'immunofluorescence supérieur à 17, un indice d'activité supérieur à 6 et un indice d'inflammation supérieur à 2, sont associés de façon fortement significative au risque d'évolution vers l'insuffisance rénale.

Afin d'évaluer l'apport complémentaire de la biopsie rénale de contrôle, l'index d'inflammation, qui tient compte de l'ensemble des lésions inflammatoires glomérulaires mais aussi tubulo-interstitielles, a été incorporé dans le modèle statistique clinique. La capacité prédictive du modèle est alors augmentée de façon très significative ( $p < 0,001$ ).

A 6 mois, la persistance d'une créatininémie élevée, une protéinurie supérieure à 2,5g/24h, une hématurie de plus de 20 hématies/mm<sup>3</sup> et un C3 bas sont associés au risque de rechute rénale sévère. La persistance de l'inflammation sur la deuxième biopsie est encore plus fortement associée au risque de rechute rénale sévère. De la

même façon, l'incorporation de l'indice d'inflammation au modèle statistique clinique en augmente la capacité prédictive de façon très significative.

Ainsi, la biopsie rénale à 6 mois contient des informations pronostiques qui dépassent largement celles apportées par l'évaluation de la seule réponse clinique.

La dissociation entre la présentation clinique et la sévérité des lésions histologiques initiales est un fait bien connu dans les néphropathies du lupus systémique qui justifie la réalisation d'une biopsie rénale devant la moindre anomalie urinaire. Nos résultats indiquent que cette dissociation existe également au terme du traitement d'induction. Cette dissociation doit rester à l'esprit lorsqu'il s'agit d'interpréter la réponse au traitement. Ainsi, plus de la moitié des patients qui évoluent vers l'insuffisance rénale ont au moment de la seconde biopsie une créatininémie inférieure à 100  $\mu\text{mol/l}$ , une protéinurie inférieure à 1g/jour et une hématurie  $<$  à 5000 hématies/ml. De même, le critère « rémission clinique » à 6 mois ne permet pas de préjuger du risque ultérieur de rechute, alors que la persistance de l'inflammation sur la deuxième biopsie est fortement associée à ce risque.

Notre étude est rétrospective et ses résultats peuvent être entachés des conséquences de biais de sélection des patients ou surtout par l'hétérogénéité des traitements prescrits, notamment à la phase d'entretien. Ainsi, le choix individuel du traitement d'entretien pourrait avoir été influencé par les résultats de la biopsie rénale de contrôle. L'examen des dossiers indique cependant que les réajustements thérapeutiques individuels par rapport aux schémas prévus ont été l'exception plus que la règle. Les indices histologiques d'activité, d'inflammation ou de chronicité ne sont pas différents à 6 mois pour les patients chez lesquels le cyclophosphamide est interrompu, de ceux chez lesquels ce traitement est prolongé. Il semble donc que les praticiens aient plus tenu compte de l'évolution clinique que des données histologiques de contrôle dans leur décision thérapeutique.

Nos résultats suggèrent donc qu'au terme du traitement d'induction, moment propice à un réajustement thérapeutique, la prise en compte de l'information fournie par une deuxième biopsie systématique pourrait guider les décisions thérapeutiques (renforcement ponctuel du traitement, poursuite du traitement d'induction ou au contraire passage à un traitement d'entretien moins agressif) et améliorer le pronostic à long terme de ces néphropathies.

**ANNEXES :**Critères du LED définis par L'American college of Rheumatology 1982

- érythème malaire
- lupus discoïde
- photosensibilité
- ulcérations buccales ou naso-pharyngées
- polyarthrite non érosive
- pleurésie ou péricardite
- protéinurie supérieure à 0,5g /24 heures ou cylindres urinaires (globules rouges, hémoglobine, leucocytes, cellules tubulaires ou mixtes)
- atteinte neurologique : convulsion ou psychose
- atteinte hématologique : anémie hémolytique, leucopénie inférieure à 4000/mm<sup>3</sup> (à au moins deux reprises) ou thrombopénie inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>.
- désordre immunologique : recherche de cellules LE positives, anti-ADN natifs positifs, présence d'anticorps anti-Sm ou sérologie syphilitique dissociée.
- présence de facteurs antinucléaires à un taux anormal

Score de SLEDAI :

## Score Descriptor Definition

8 \_\_\_\_\_ Seizure Recent onset. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.

8 \_\_\_\_\_ Psychosis Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, impoverished thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behavior. Exclude uremia and drug causes.

8 \_\_\_\_\_ Organic brain syndrome Altered mental function with impaired orientation, memory, or other intellectual function, with rapid onset and fluctuating clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus, and inability to sustain attention to environment, plus at least 2 of the following: perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious, or drug causes.

8 \_\_\_\_\_ Visual disturbance Retinal changes of SLE. Include cytooid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroid, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.

8 \_\_\_\_\_ Cranial nerve disorder New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.

8 \_\_\_\_\_ Lupus headache Severe, persistent headache; may be migrainous, but must be nonresponsive to narcotic analgesia.

8 \_\_\_\_\_ CVA New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arteriosclerosis.

8 \_\_\_\_\_ Vasculitis Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angio-gram

proof of vasculitis.

4 \_\_\_\_\_ Arthritis More than 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e., tenderness, swelling, or effusion).

4 \_\_\_\_\_ Myositis Proximal muscle aching/weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/aldolase or electro-myogram changes or a biopsy showing myositis.

4 \_\_\_\_\_ Urinary casts Heme-granular or red blood cell casts.

4 \_\_\_\_\_ Hematuria > 5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection, or other cause.

4 \_\_\_\_\_ Proteinuria > 0,5 gm/24 hours. New onset or recent increase of more than 0,5 gm/24 hours.

4 \_\_\_\_\_ Pyuria > 5 white blood cells/high power field. Exclude infection.

2 \_\_\_\_\_ New rash New onset or recurrence of inflammatory type rash.

2 \_\_\_\_\_ Alopecia New onset or recurrence of abnormal, patchy or diffuse loss of hair.

2 \_\_\_\_\_ Mucosal ulcers New onset or recurrence of oral or nasal ulcerations.



Classification histologique selon l'OMS :

Néphrite lupique	
<p><b>Classe I : glomérules normaux</b> A) normaux par toutes les techniques B) dépôts en microscopie électronique ou en immunofluorescence</p>	Asymptomatique, ou anomalies minimales (faible protéinurie ou hématurie)
<p><b>Classe II : altérations mésangiales</b> A) épaissement mésangial ou discrète hypercellularité B) hypercellularité modérée</p>	A) anomalies urinaires dans un tiers des cas B) anomalies urinaires dans 50 % des cas
<p><b>Classe III : glomérulonéphrite segmentaire et focale</b> A) lésions nécrosantes actives B) lésions actives et scléreuses C) lésions scléreuses</p>	Protéinurie constante, souvent supérieure à 1 g/24 h - syndrome néphrotique dans 30% des cas - hématurie, leucocyturie, témoins de l'activité des lésions - insuffisance rénale modérée et hypertension artérielle dans un tiers des cas
<p><b>Classe IV : glomérulonéphrite diffuse (prolifération mésangiale sévère, endocapillaire ou mésangiocapillaire, ou dépôts subendothéliaux multiples)</b> A) sans lésion segmentaire B) avec lésions nécrosantes actives C) avec lésions actives et sclérosantes D) avec lésions sclérosantes</p>	Protéinurie, hématurie, leucocyturie constantes Syndrome néphrotique dans 60% des cas Hypertension artérielle dans 40% Insuffisance rénale fréquente
<p><b>Classe V : glomérulonéphrite extramembraneuse</b> A) pure B) associée à des lésions de la classe II</p>	Protéinurie importante, néphrotique dans 50% des cas Insuffisance rénale rare
<p><b>Classe VI : sclérose glomérulaire évoluée</b></p>	

### Indice d'activité et de chronicité selon le NIH

#### 1) Indice d'activité

Prolifération endocapillaire	0-3
Infiltration leucocytaire	0-3
Caryorrhesis et/ou nécrose fibrinoïde	0-3 x 2
Croissants épithéliaux	0-3 x 2
Dépôts hyalins	0-3
Inflammation interstitielle	0-3

#### 2) Indice de chronicité :

Fibrose glomérulaire	0-3
Croissants fibreux	0-3
Atrophie tubulaire	0-3
Fibrose interstitielle	0-3

### Composant du nouvel indice de la biopsie rénal (Gary Hill)

#### 1) **Indice d'activité glomérulaire (IAG)**

- Prolifération glomérulaire	0-3+
- <b>Leucocyte à noyaux polymorphes</b>	0-3+
- <b>Caryorrexie/nécrose fibrinoïde</b>	(0-3+)x2
- <b>Croissants</b>	(0-3+)x2
- Dépôts hyalins	0-3+
- <b>Présence de monocytes dans les glomérules</b>	0-3+

#### 2) **Indice d'activité tubulo-interstitiel (IATI)**

- Pycnose nucléaire des cellules tubulaires	0-3+
- Activation du noyau des cellules tubulaires	0-3+

- Nécrose tubulaire 0-3+
- Aplatissement des cellules tubulaires 0-3+
- **Présence de macrophages dans la lumière tubulaire** 0-3+
- Présence de cellule épithéliales dans la lumière tubulaire 0-3+
- **Inflammation interstitielle** 0-3+

### 3) Indice de chronicité (IC)

- Sclérose glomérulaire 0-3+
- Cicatrices glomérulaires 0-3+
- Croissant fibreux 0-3+
- Atrophie tubulaire 0-3+
- Fibrose interstitielle 0-3+

### 4) Indice d'immunofluorescence (IF)

- IF des capillaires glomérulaires (0-4+)x 6 anti-serum
- IF des cellules mésangiales (0-4+)x 6 anti-serum
- IF des tubules et de l'interstitium (0-4+)x 6 anti-serum
- IF des vaisseaux (0-4+)x 6 anti-serum

Indice de biopsie : IAG/8+IATI/7+IC/5+IF/32= 12 maximum

1+ = atteinte de moins de 25% des glomérules ou du parenchyme par la variable concernée

2+ = atteinte de 25 à 50%

3+ = atteinte de plus de 50%

Anti-serum utilisés : IgG, IgA, IgM, C3, C1q et fibrinogène

**Les éléments du score apparaissant en gras constituent l'indice d'inflammation.**

## **Bibliographie**

1. Banfi, G., G. Mazzucco, G. Barbiano di Belgiojoso, M. Bestetti Bosisio, P. Stratta, R. Confalonieri, F. Ferrario, E. Imbasciati, and G. Monga, *Morphological parameters in lupus nephritis: their relevance for classification and relationship with clinical and histological findings and outcome*. Q J Med, 1985. **55**(217): p. 153-68.
2. Appel, G.B., D.J. Cohen, C.L. Pirani, J.I. Meltzer, and D. Estes, *Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization*. Am J Med, 1987. **83**(5): p. 877-85.
3. Faedda, R., D. Palomba, A. Satta, M. Pirisi, F. Tanda, and E. Bartoli, *Immunosuppressive treatment of the glomerulonephritis of systemic lupus*. Clin Nephrol, 1995. **44**(6): p. 367-75.
4. Steinberg, A.D. and S.C. Steinberg, *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**(8): p. 945-50.
5. Boumpas, D.T., H.A. Austin, 3rd, E.M. Vaughn, J.H. Klippel, A.D. Steinberg, C.H. Yarboro, and J.E. Balow, *Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis*. Lancet, 1992. **340**(8822): p. 741-5.
6. Gourley, M.F., H.A. Austin, 3rd, D. Scott, C.H. Yarboro, E.M. Vaughan, J. Muir, D.T. Boumpas, J.H. Klippel, J.E. Balow, and A.D. Steinberg, *Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial*. Ann Intern Med, 1996. **125**(7): p. 549-57.
7. Sesso, R., M. Monteiro, E. Sato, G. Kirsztajn, L. Silva, and H. Ajzen, *A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis*. Lupus, 1994. **3**(2): p. 107-12.
8. Balow, J.E., H.A. Austin, 3rd, L.R. Muenz, K.M. Joyce, T.T. Antonovych, J.H. Klippel, A.D. Steinberg, P.H. Plotz, and J.L. Decker, *Effect of treatment on the evolution of renal abnormalities in lupus nephritis*. N Engl J Med, 1984. **311**(8): p. 491-5.

9. Ioannidis, J.P., K.A. Boki, M.E. Katsorida, A.A. Drosos, F.N. Skopouli, J.N. Boletis, and H.M. Moutsopoulos, *Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide*. *Kidney Int*, 2000, **57**(1): p. 258-64.
10. Bansal, V.K. and J.A. Beto, *Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials*. *Am J Kidney Dis*, 1997. **29**(2): p. 193-9.
11. Austin, H.A. and J.E. Balow, *Natural history and treatment of lupus nephritis*. *Semin Nephrol*, 1999. **19**(1): p. 2-11.
12. Illei, G.G., H.A. Austin, M. Crane, L. Collins, M.F. Gourley, C.H. Yarboro, E.M. Vaughan, T. Kuroiwa, C.L. Danning, A.D. Steinberg, J.H. Klippel, J.E. Balow, and D.T. Boumpas, *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**(4): p. 248-57.
13. Mosca, M., R. Neri, S. Giannessi, A. Pasquariello, R. Puccini, W. Bencivelli, and S. Bombardieri, *Therapy with pulse methylprednisolone and short course pulse cyclophosphamide for diffuse proliferative glomerulonephritis*. *Lupus*, 2001. **10**(4): p. 253-7.
14. Felson, D.T. and J. Anderson, *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**(24): p. 1528-33.
15. Austin, H.A., 3rd, L.R. Muenz, K.M. Joyce, T.A. Antonovych, M.E. Kullick, J.H. Klippel, J.L. Decker, and J.E. Balow, *Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data*. *Am J Med*, 1983. **75**(3): p. 382-91.
16. Esdaile, J.M., *Prognosis in systemic lupus erythematosus*. *Springer Semin Immunopathol*, 1994. **16**(2-3): p. 337-55.
17. Conlon, P.J., C.A. Fischer, M.C. Levesque, S.R. Smith, E.W. St Clair, N.B. Allen, J.A. Fleming, and D.N. Howell, *Clinical, biochemical and pathological predictors of poor response to intravenous cyclophosphamide in patients with proliferative lupus nephritis*. *Clin Nephrol*, 1996. **46**(3): p. 170-5.
18. Esdaile, J.M., C. Levinton, W. Federgreen, J.P. Hayslett, and M. Kashgarian, *The clinical and renal biopsy predictors of long-term outcome in lupus nephritis: a study of 87 patients and review of the literature*. *Q J Med*, 1989. **72**(269): p. 779-833.

19. Esdaile, J.M., L. Joseph, T. MacKenzie, M. Kashgarian, and J.P. Hayslett, *The benefit of early treatment with immunosuppressive agents in lupus nephritis*. J Rheumatol, 1994. **21**(11): p. 2046-51.
20. Austin, H.A., 3rd, L.R. Muenz, K.M. Joyce, T.T. Antonovych, and J.E. Balow, *Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome*. Kidney Int, 1984. **25**(4): p. 689-95.
21. Dooley, M.A., S. Hogan, C. Jennette and R. Falk, *Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans*. Glomerular Disease Collaborative Network. Kidney Int, 1997. **51**(4): p. 1188-95.
22. Korbet, S.M., E.J. Lewis, M.M. Schwartz, M. Reichlin, J. Evans, and R.D. Rohde, *Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis*. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis, 2000, **35**(5): p. 904-14.
23. Moroni, G., S. Quaglini, M. Maccario, G. Banfi, and C. Ponticelli, *"Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis*. Kidney Int, 1996. **50**(6): p. 2047-53.
24. Austin, H.A., 3rd, D.T. Boumpas, E.M. Vaughan and J.E. Balow, *Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data*. Kidney Int, 1994. **45**(2): p. 544-50,
25. Austin, H.A., 3rd, D.T. Boumpas, E.M. Vaughan and J.E. Balow, *High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients*. Nephrol Dial Transplant, 1995. **10**(9): p. 1620-8.
26. Esdaile, J.M., M. Abrahamowicz, T. MacKenzie, J.P. Hayslett, and M. Kashgarian, *The time-dependence of long-term prediction in lupus nephritis*. Arthritis Rheum, 1994. **37**(3): p. 359-68.
27. Mok, C.C., C.T. Ho, K.W. Chan, C.S. Lau, and R.W. Wong, *Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(4): p. 1003-13.
28. Boumpas, D.T., H.A. Austin, 3rd, E.M. Vaughan, C.H. Yarboro, J.H. Klippel, and J.E. Balow, *Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy*. Ann Intern Med, 1993. **119**(5): p. 366-9.

29. Hill, G.S., M. Delahousse, D. Nochy, E. Tomkiewicz, P. Remy, F. Mignon, and J.P. Mery, *A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis*. *Kidney Int*, 2000, **58**(3): p. 1160-73.
30. Mosca, M., W. Bencivelli, R. Neri, A. Pasquariello, V. Batini, R. Puccini, A. Tavoni, and S. Bombardieri, *Renal flares in 91 SLE patients with diffuse proliferative glomerulonephritis*. *Kidney Int*, 2002. **61**(4): p. 1502-9.
31. Morel-Maroger, L., J.P. Mery, D. Droz, M. Godin, P. Verroust, O. Kourilsky, and G. Richet, *The course of lupus nephritis: contribution of serial renal biopsies*. *Adv Nephrol Necker Hosp*, 1976. **6**: p. 79-118.
32. Illei, G.G., K. Takada, D. Parkin, H.A. Austin, M. Crane, C.H. Yarboro, E.M. Vaughan, T. Kuroiwa, C.L. Danning, J. Pando, A.D. Steinberg, M.F. Gourley, J.H. Klippel, J.E. Balow, and D.T. Boumpas, *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**(4): p. 995-1002.
33. Pablos, J.L., V. Gutierrez-Millet and J.J. Gomez-Reino, *Remission of lupus nephritis with cyclophosphamide and late relapses following therapy withdrawal*. *Scand J Rheumatol*, 1994. **23**(3): p. 142-4.
34. Ciruelo, E., J. de la Cruz, I. Lopez and J.J. Gomez-Reino, *Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide*. *Arthritis Rheum*, 1996. **39**(12): p. 2028-34.
35. Levey, A.S., S.P. Lan, H.L. Corwin, B.S. Kasinath, J. Lachin, E.G. Neilson, L.G. Hunsicker, and E.J. Lewis, *Progression and remission of renal disease in the Lupus Nephritis Collaborative Study. Results of treatment with prednisone and short-term oral cyclophosphamide*. *Ann Intern Med*, 1992. **116**(2): p. 114-23.
36. Donadio, J.V., Jr., G.M. Hart, E.J. Bergstralh and K.E. Holley, *Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study*. *Lupus*, 1995. **4**(2): p. 109-15.
37. Esdaile, J.M., L. Joseph, T. MacKenzie, M. Kashgarian, and J.P. Hayslett, *The pathogenesis and prognosis of lupus nephritis: information from repeat renal biopsy*. *Semin Arthritis Rheum*, 1993. **23**(2): p. 135-48.

38. Moroni, G., S. Pasquali, S. Quaglini, G. Banfi, S. Casanova, M. Maccario, P. Zucchelli, and C. Ponticelli, *Clinical and prognostic value of serial renal biopsies in lupus nephritis*. Am J Kidney Dis, 1999. **34**(3): p. 530-9.
39. Fraenkel, L., T. MacKenzie, L. Joseph, M. Kashgarian, J.P. Hayslett, and J.M. Esdaile, *Response to treatment as a predictor of longterm outcome in patients with lupus nephritis*. J Rheumatol, 1994. **21**(11): p. 2052-7.
40. Ponticelli, C. and G. Moroni, *Renal biopsy in lupus nephritis--what for, when and how often?* Nephrol Dial Transplant, 1998. **13**(10): p. 2452-4.
41. Bajaj, S., L. Albert, D.D. Gladman, M.B. Urowitz, D.C. Hallett, and S. Ritchie, *Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus*. J Rheumatol, 2000, **27**(12): p. 2822-6.
42. Esdaile, J.M., *Current role of renal biopsy in patients with SLE*. Baillieres Clin Rheumatol, 1998. **12**(3): p. 433-48.



ANNEE: 2002
NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR: TOMKIEWICZ ELISABETH
PRESIDENT DE THESE: PROFESSEUR P.LANG
DIRECTEUR DE THESE: DOCTEUR M.DELAHOUSSE
<p>TITRE DE LA THESE:</p> <p>Glomérulonéphrites prolifératives diffuses du lupus érythémateux systémique : Valeur pronostique des données cliniques, biologiques et histologiques au moment du diagnostic et au terme du traitement d'induction</p> <p>RESUME :</p> <p>Cette étude rétrospective a porté sur 55 dossiers de patients atteints de glomérulonéphrite proliférative diffuse du lupus systémique ayant eu deux biopsies rénales : au moment du diagnostic et de façon systématique au terme des six mois de traitement d'induction.</p> <p>Au moment du diagnostic et de la première biopsie, seule la race noire est associée au risque d'évolution vers l'insuffisance rénale. Aucune autre variable clinique, biologique ou histologique n'a de signification pronostique.</p> <p>Après six mois de traitement, quatre variables cliniques sont associées au risque d'évolution vers l'insuffisance rénale : créatininémie supérieure à 120 <math>\mu\text{mol/l}</math>, protéinurie supérieure à 2,5 g/j, C3 bas et hémoglobine inférieure à 12 g/dl. En analyse multivariée, l'association créatininémie supérieure à 120 <math>\mu\text{mol/l}</math>, C3 bas et hémoglobine inférieure à 12 g/dl définit le modèle statistique pronostique le plus puissant. Quatre variables cliniques sont également associées au risque de rechute rénale sévère : hématurie supérieure à 20 h/mm<sup>3</sup>, protéinurie supérieure à 2,5g/j et C3 bas. En analyse multivariée, l'association C3 bas et hémoglobine inférieure à 12 g/dl définit le modèle statistique pronostique le plus performant .</p> <p>Sur la deuxième biopsie à 6 mois, la persistance de lésions actives (indice d'activité supérieur à 6, indice d'inflammation supérieur à 2) et la persistance de dépôts immuns (indice d'immunofluorescence supérieur à 17) sont associées au risque d'insuffisance rénale. La persistance de lésions inflammatoires glomérulaires et interstitielles (indice d'inflammation supérieur à 2) est également associée au risque de rechute rénale sévère.</p> <p>L'incorporation aux modèles statistiques cliniques de l'indice d'activité ou de l'indice d'inflammation en augmente de façon significative la puissance pronostique.</p> <p>Ces résultats soulignent l'importance pronostique de la réponse à court terme au traitement d'induction et objectivent l'intérêt pronostique complémentaire d'une deuxième biopsie rénale systématique.</p>
<p>MOTS-CLES:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>-</li> </ul>
ADRESSE DE L'UFR.: 8, Rue du Général SARRAIL 94010 CRETEIL