

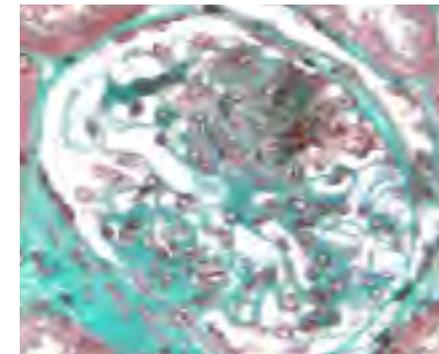
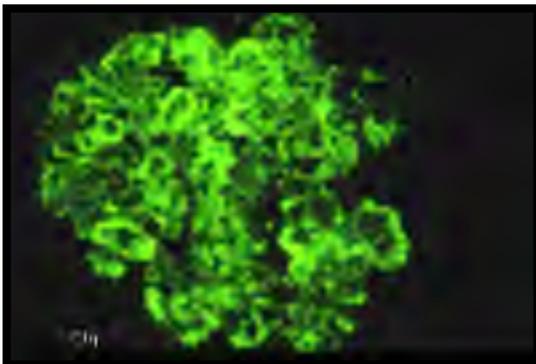


Néphropathies lupiques

Alexandre Karras

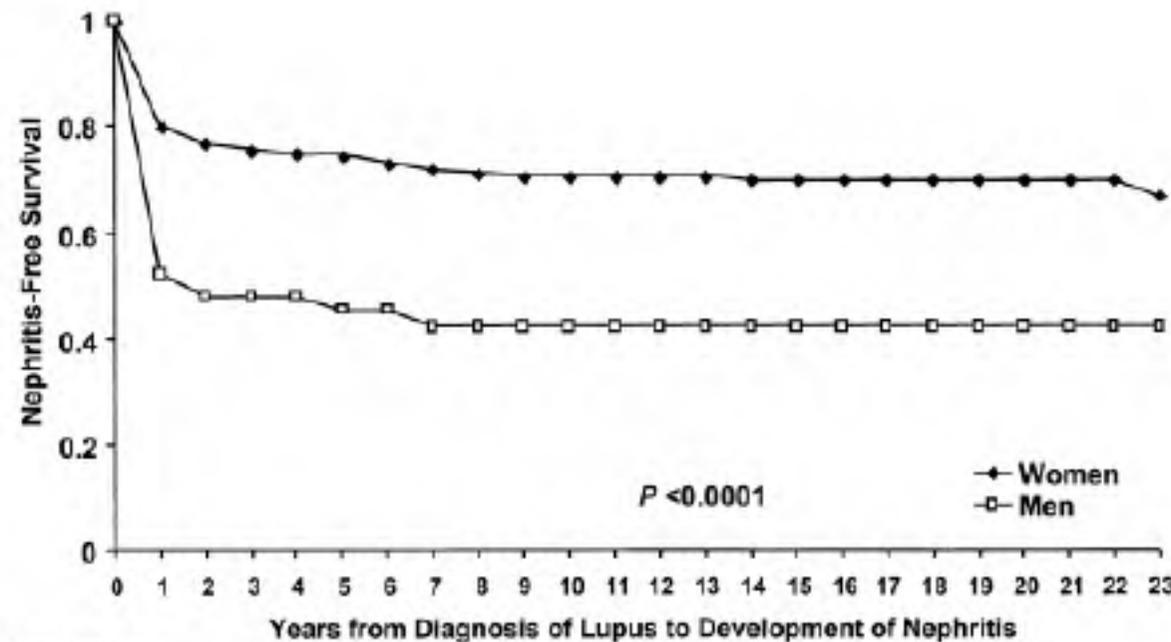
Néphrologie

Hôpital Européen G. Pompidou - Paris



Epidémiologie de l'atteinte rénale dans le lupus

- L'incidence de la néphropathie varie **entre 25 et 40%** selon les séries (ethnie, sexe, durée de suivi, critères)
- Plus fréquente chez l'homme que chez la femme

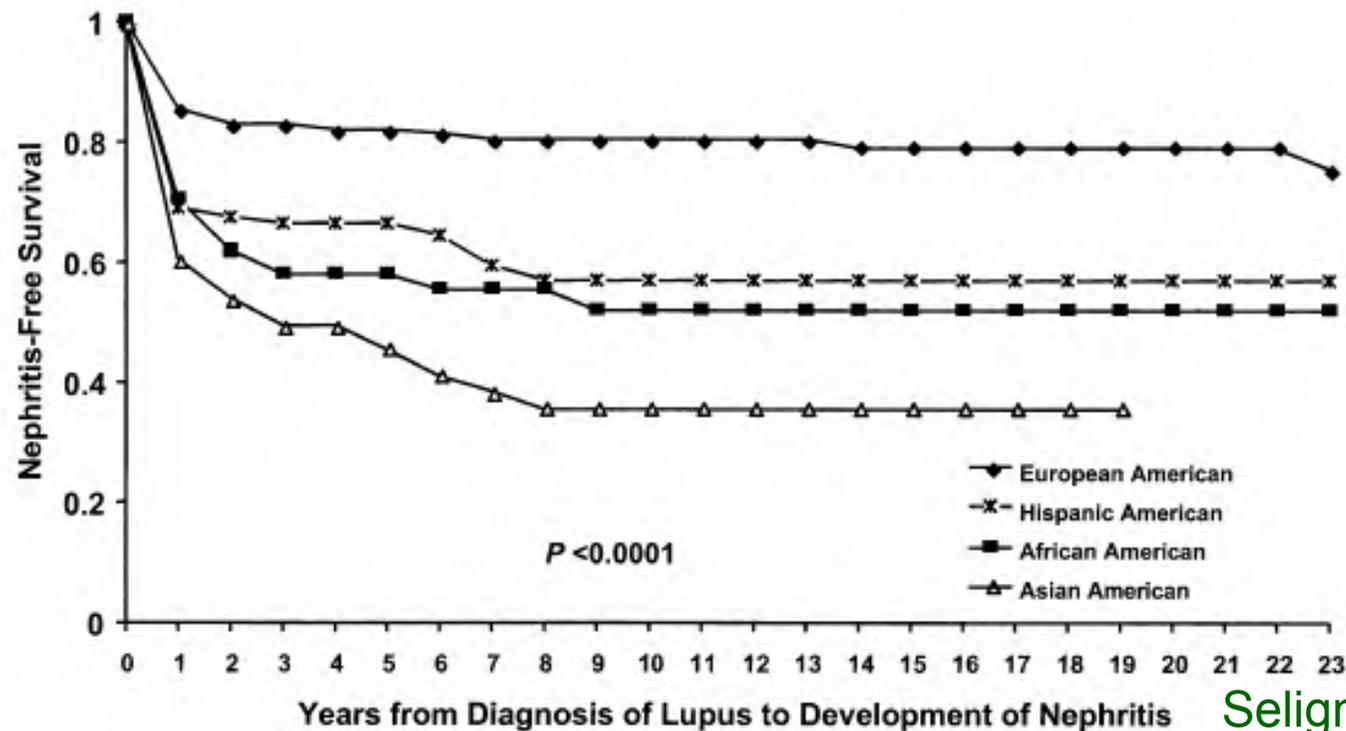


Number at risk

Women	710	550	446	382	326	289	254	223	188	165	142	123	113	95	82	75	62	51	42	35	33	28	24	23
Men	63	37	25	21	20	18	15	14	11	10	10	9	9	8	7	5	4	3	3	3	3	3	3	2

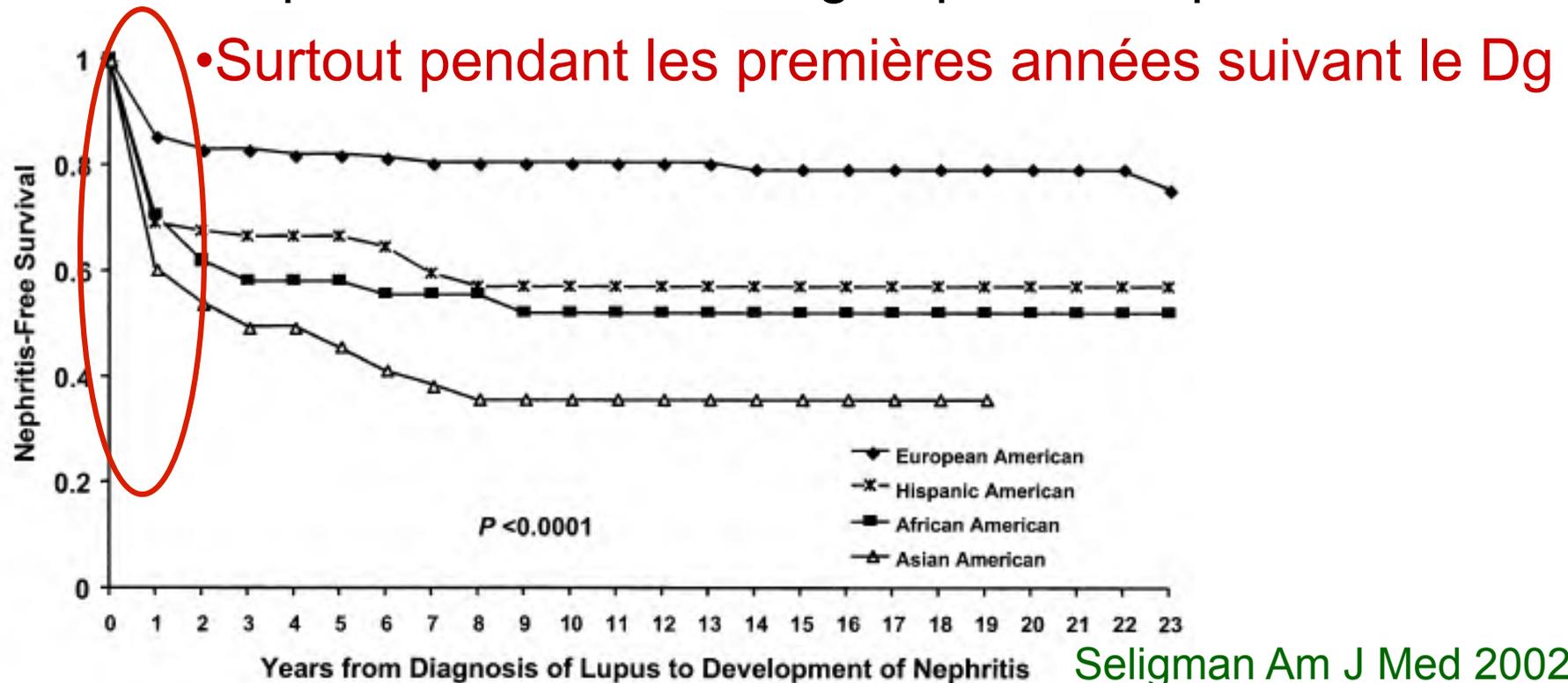
Epidémiologie de l'atteinte rénale dans le lupus

- L'incidence de la néphropathie varie **entre 25 et 40%** selon les séries (ethnie, sexe, durée de suivi, critères)
- Plus fréquente chez l'homme que chez la femme
- Plus fréquente dans certains groupes ethniques



Epidémiologie de l'atteinte rénale dans le lupus

- L'incidence de la néphropathie varie **entre 25 et 40%** selon les séries (ethnie, sexe, durée de suivi, critères)
- Plus fréquente chez l'homme que chez la femme
- Plus fréquente dans certains groupes ethniques



Marqueurs biologiques

- **Facteurs prédictifs de néphropathie lupique ?**
 - Aucun marqueur immunologique associé spécifiquement à l'atteinte rénale.
 - De façon générale les patients avec néphropathie proliférative (II, IV) ont plus souvent
 - Ac anti-Sm
 - Complément abaissé
 - Ac anti-C1q (Sp 7%, Se 97%)
 - Ac anti-nucléosomes (Sp 72%, Se 70%)
 - A évaluer : MCP-1 urinaire, hepcidine urinaire, NGAL urinaire
- **Seuls marqueurs biologiques fiables :**
 - Protéinurie, hématurie, fonction rénale (créat, DFG estimé).
 - Histologie...

Présentation clinique

- **Sd de néphropathie glomérulaire chronique**

- protéinurie de faible débit (0.3-3 g/24h)
- souvent associée à une hématurie microscopique
- HTA assez rare (15-40%)
- insuffisance rénale lentement progressive

II-III-IV

- **Sd néphrotique** : oedèmes, thrombose veineuse

- Protéinurie de fort débit (>3 g/j), avec hypoalbuminémie
- IR et hématurie plutôt rares au début

V (+/-IV)

- **Sd de glomérulonéphrite rapidement progressive**

- Dégradation rapide de la fonction rénale, hématurie microscopique constante, protéinurie souvent non néphrotique

IV

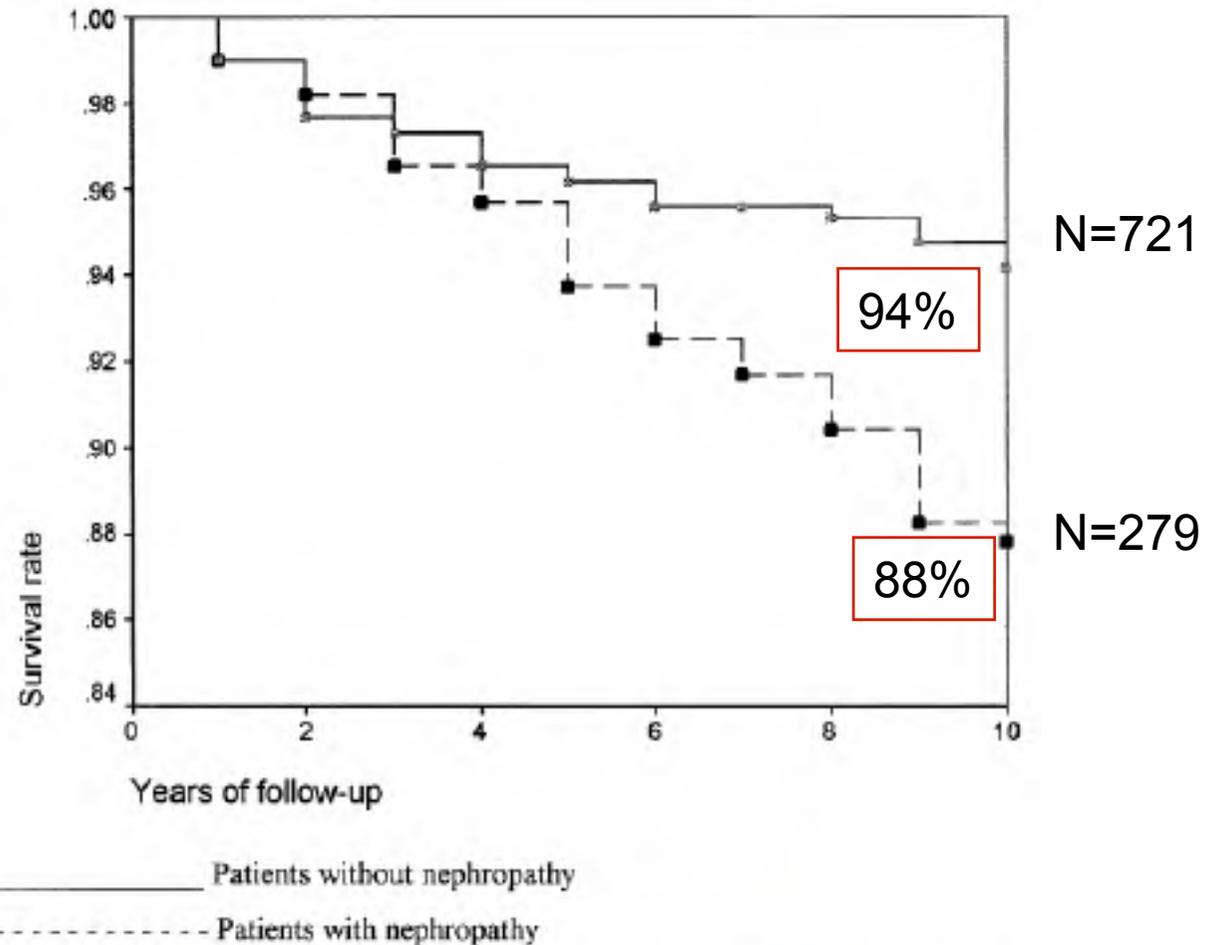
Présentations cliniques atypiques

- **Microangiopathie thrombotique**
 - Insuffisance rénale rapidement progressive
 - Anémie hémolytique, thrombopénie
 - Signes neurologiques parfois contemporains
- **Sd des antiphospholipides**
 - Rapidité d'installation variable
 - Protéinurie de faible débit (<1 g/j)
 - Manifestations thrombotiques artérielles ou veineuses, FCS
- **Formes silencieuses**
 - Découverte fortuite de lésions rénales histologiques avec un sédiment urinaire et une protéinurie normales...
Rare et de bon pronostic
- **Formes inaugurations**
 - La néphropathie peut révéler voire précéder le LED (notamment la GEM lupique)

Pronostic vital

- L'existence d'une néphropathie aggrave le pronostic vital

Cohorte européenne
N= 1000
Suivi 10 ans
Survie selon présentation
initiale



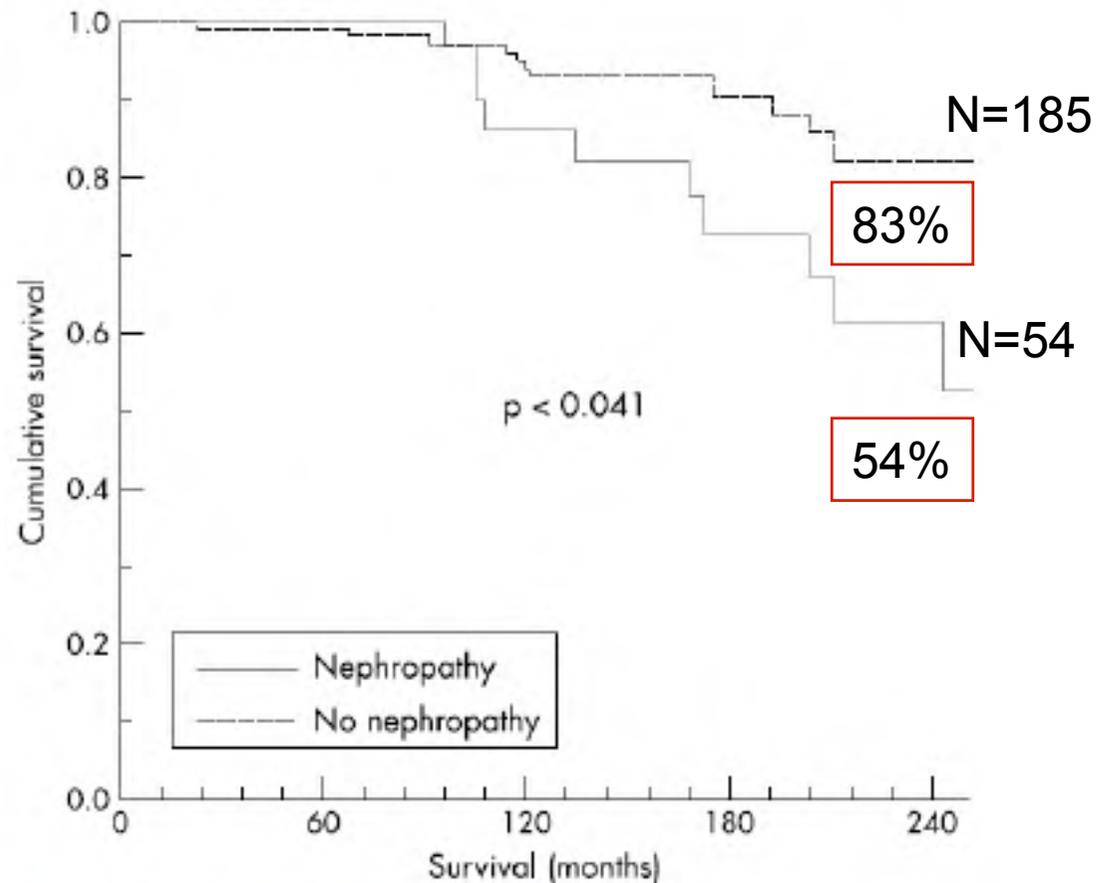
Cervera, Medicine 2003

FIGURE 2. Survival curves of patients with and without nephropathy at the beginning of the prospective study.

Pronostic vital

- L'existence d'une néphropathie aggrave le pronostic vital

Cohorte espagnole
N= 239
Suivi moyen 114 mois
Survie selon présentation
initiale



Bujan, Ann Rheum Dis 2003

Figure 5 Cumulative survival according to the presence of nephropathy at onset.

Pronostic vital

- L'existence d'une néphropathie aggrave le pronostic vital

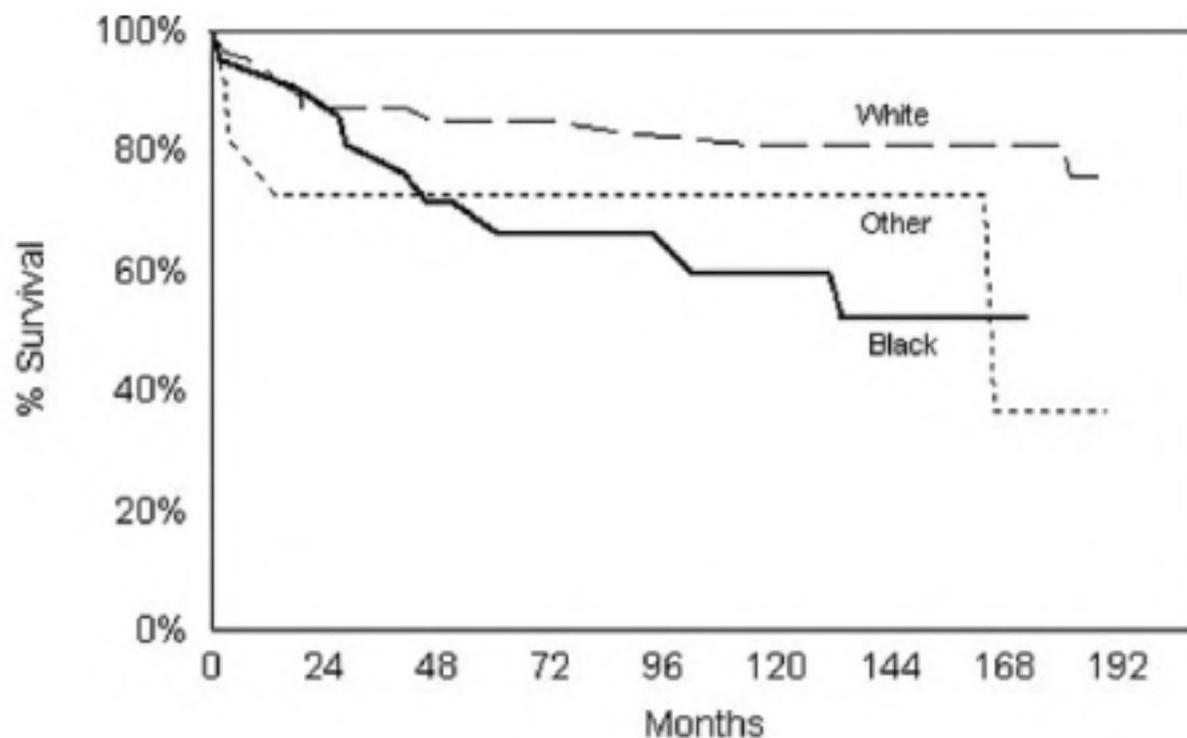
Différences selon l'ethnie

Cohorte USA

N= 87

GN lupique III, IV ou V

Suivi moyen 110 mois



Parameter	White (%)	Black (%)	Other (%)
Patient survival ^a			
1 yr	94	95	82
5 yr	85	71	73
10 yr	81	59	73

Pronostic vital

- **Causes de décès dans le lupus**

Cohorte européenne de 1000 patients, suivis 10 ans

Survenue de 68 décès, dont la cause est :

LED actif 26.5%

Pb d'efficacité ?

Infection 25%

Cardiovasculaire 26.5%

Pb de toxicité médicamenteuse ?

Cancer 5.9%

Hem dig 2.9%

Obstetricale 1.5%

RR d 'IDM entre 35-44 ans = 52 !!

498 femmes LED

appariées sur l 'âge avec cohorte de Framingham

FdR :

- âge tardif du diagnostic de LED

- *durée du LED*

- *durée d 'util. des corticoïdes*

- hypercholestérolémie

- ménopause

Lupus et morbidité CV

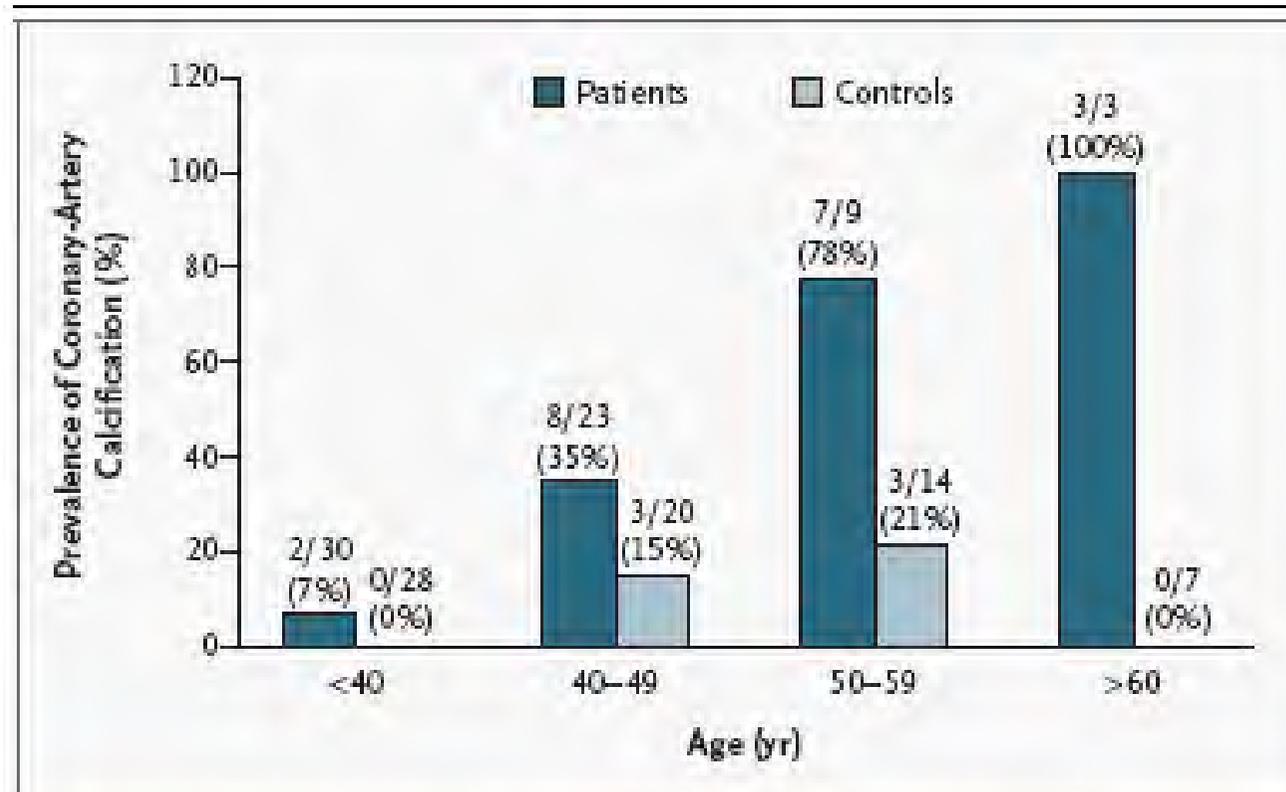


Figure 2 The Prevalence of Coronary-Artery Calcification among Patients with Lupus and Control Subjects, According to Age.

The rate of increase in the prevalence of calcium with age was significantly higher in patients than controls ($P=0.02$).

Lupus et morbidité CV

Table 3. Age- and multivariate-adjusted relative risks (RRs) for cardiovascular disease according to the presence of incident systemic lupus erythematosus (SLE) in the Nurses' Health Study, 1976–2004*

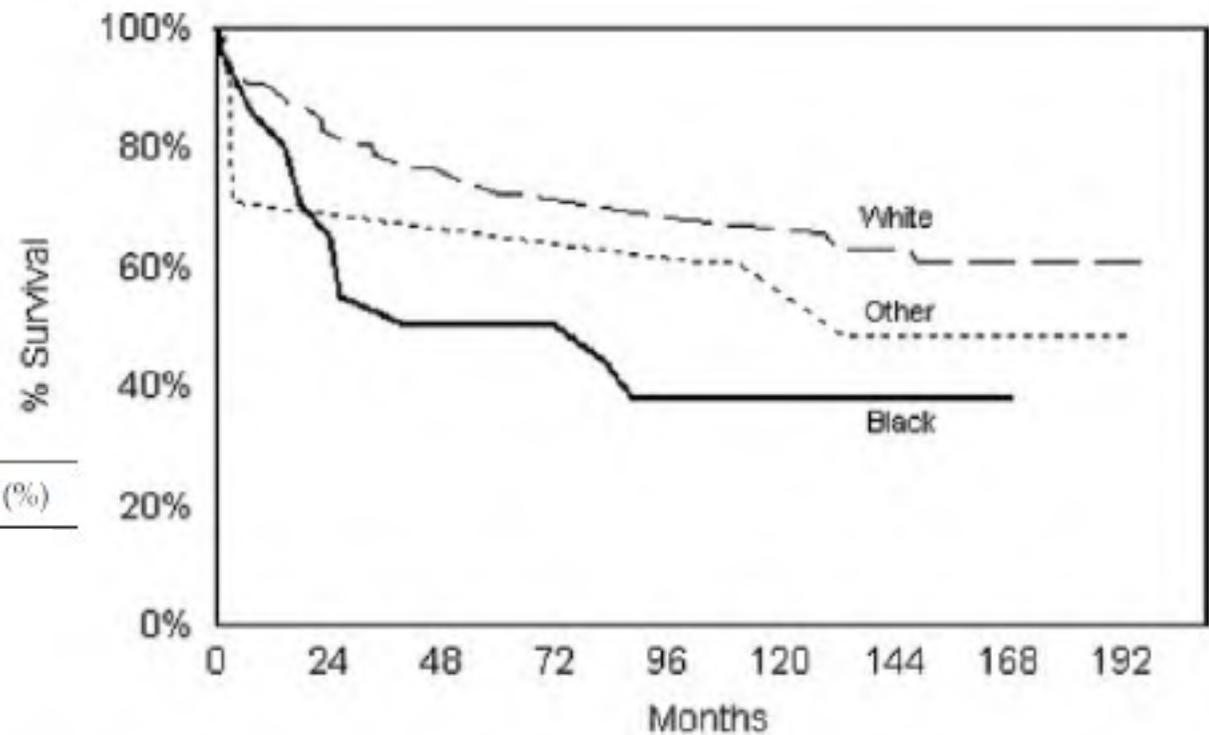
	SLE	No SLE	<i>P</i>
Person-years of followup	2,082	2,932,407	
All cardiovascular end pointst			
Incidence/100,000 person-years	961	278	
No. of cases	20	8,149	
Age-adjusted RR (95% CI)	2.75 (1.77–4.27)	1.0 (ref)	< 0.001
Multivariable RR (95% CI)‡	2.26 (1.45–3.52)	1.0 (ref)	< 0.001
Coronary heart disease§			
Incidence/100,000 person-years	769	214	
No. of cases	16	6,284	
Age-adjusted RR (95% CI)	2.81 (1.72–4.59)	1.0 (ref)	< 0.001
Multivariable RR (95% CI)‡	2.25 (1.37–3.69)	1.0 (ref)	0.001
Stroke¶			
Incidence/100,000 person-years	192	64	
No. of cases	4	1,865	
Age-adjusted RR (95% CI)	2.51 (0.94–6.69)	1.0 (ref)	0.07
Multivariable RR (95% CI)‡	2.29 (0.85–6.15)	1.0 (ref)	0.10

Pronostic rénal

- Selon les facteurs démographiques

Cohorte USA
 N= 87
 GN lupique III, IV ou V
 Suivi moyen 110 mois

Parameter	White (%)	Black (%)	Other (%)
Renal survival ^b			
1 yr	91	85	71
5 yr	74	50	71
10 yr	68	38	61



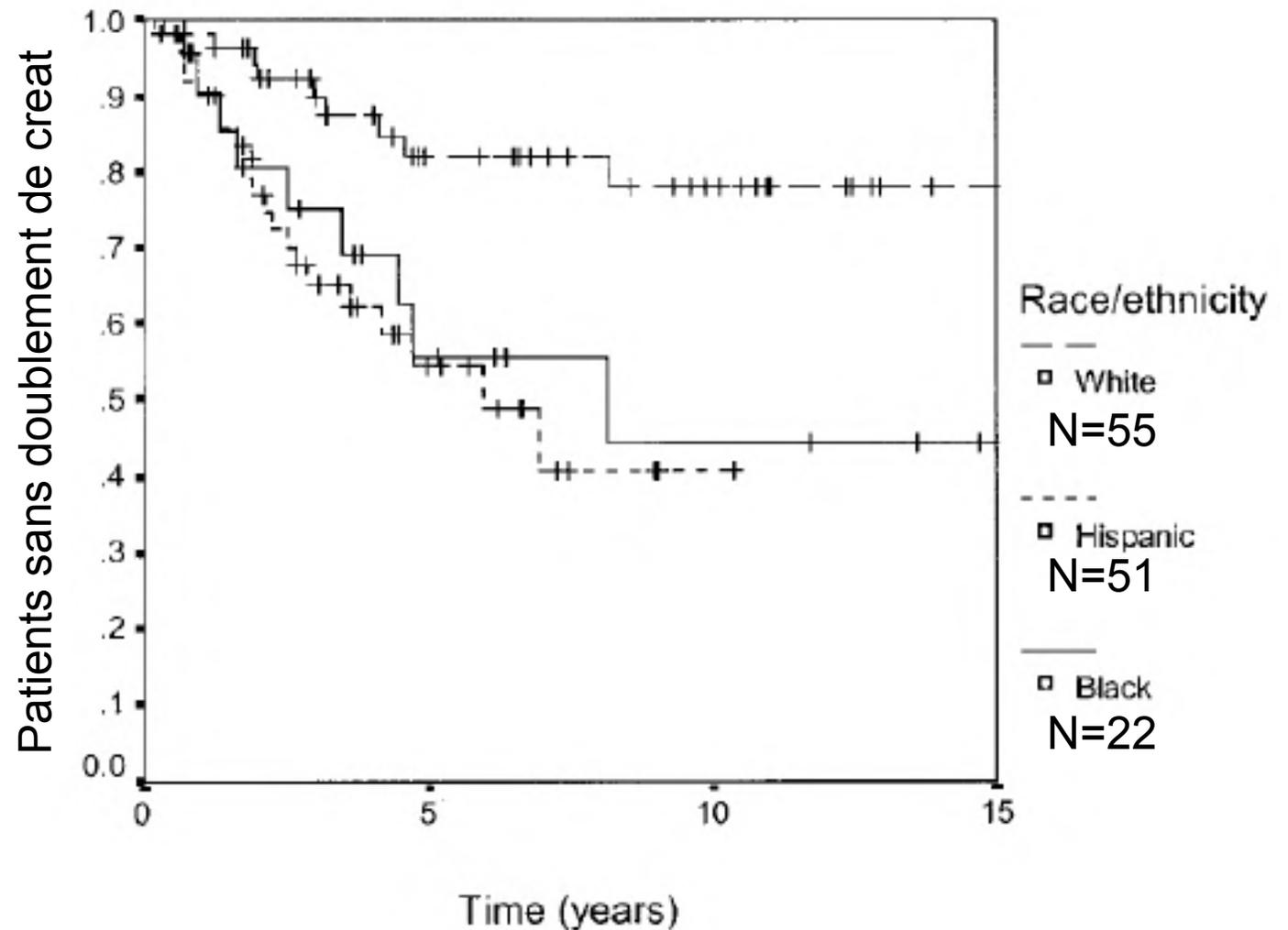
Month	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192
White	54	47	43	39	36	35	33	32	32	31	31	29	29	20	17	13	2
Black	21	18	15	12	11	10	9	8	8	8	8	6	6	4	3		
Other	11	8	8	8	8	8	8	8	8	7	6	6	5	4	2	2	2

Figure 5. Renal survival (censuring for nonrenal death)

Pronostic rénal

- Selon les facteurs démographiques

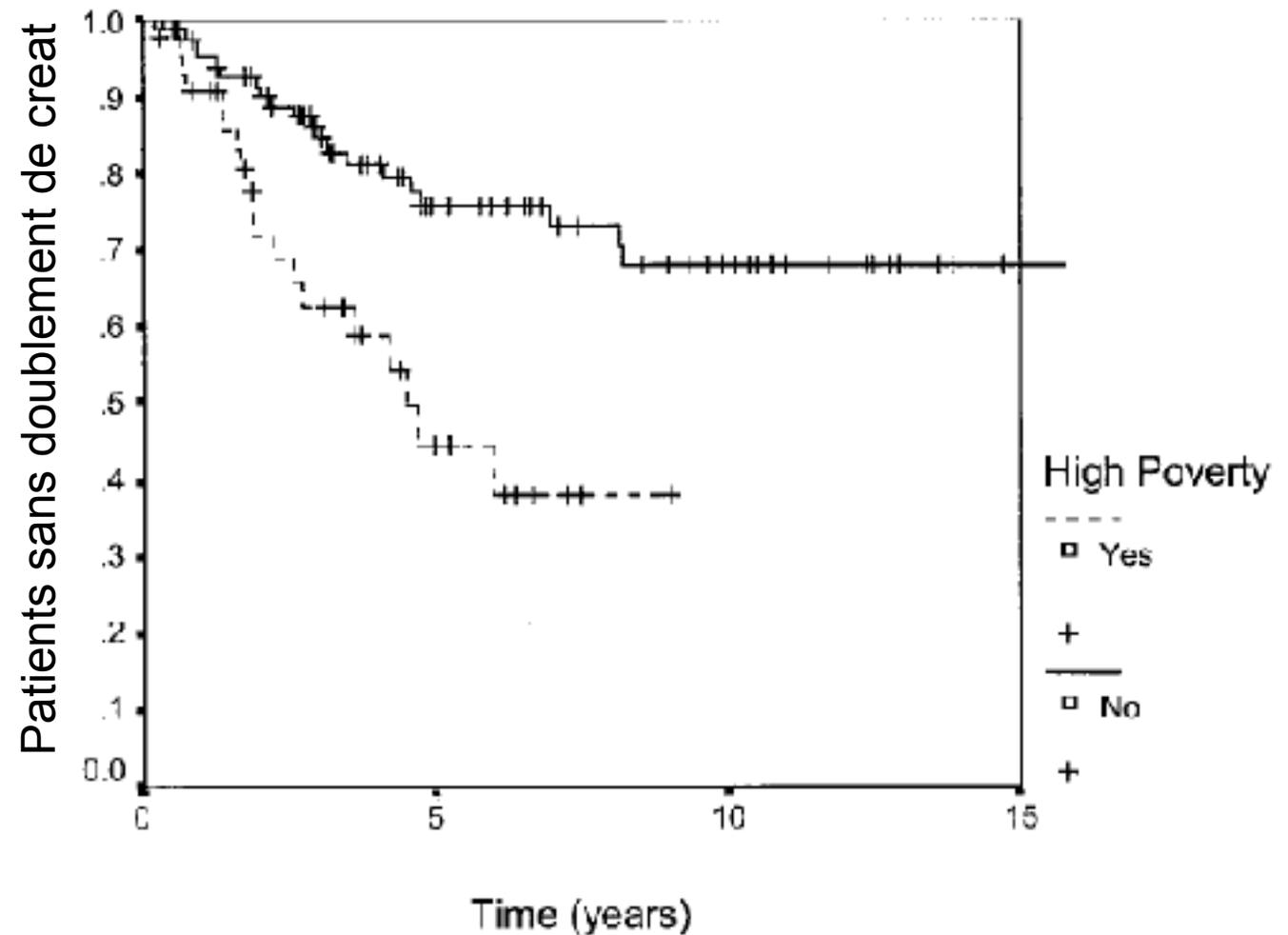
Cohorte USA
N= 128
GN lupique III ou IV
Suivi moyen 67 mois



Pronostic rénal

- Selon les facteurs démographiques/sociaux ?

Cohorte USA
N= 128
GN lupique III ou IV
Suivi moyen 67 mois



Pronostic rénal

- Selon les facteurs démographiques/histologiques ?

Cohorte USA
N= 86
GN lupique III, IV ou V
Suivi moyen 110 mois

Table 3. Baseline histologic features^a

Parameter	White	Black	Other
<i>n</i>	54	21	11
Biopsy (class)			
III \geq 50% \pm V	24 (44)	16 (76) ^b	4 (36)
III $>$ 50%	15	7	2
III $>$ 50%+V	9	9	2
IV \pm V	29 (54)	5 (24)	7 (64)
IV	23	5	7
IV+V	6	0	0
Unclassified	1 (2)		
AI	11.3 \pm 4.4	12.9 \pm 4.6	13.3 \pm 5.4
\geq 12	26 (48)	12 (57)	4 (36)
CI	3.3 \pm 2.4	3.4 \pm 2.2	3.7 \pm 3.2
\geq 4	24 (44)	12 (57)	5 (45)
AI + CI	14.6 \pm 4.5	16.4 \pm 5.6	17.0 \pm 6.9
\geq 16	21 (39)	13 (62)	6 (55)

^aData are *n* (%) or means \pm SD. AI, activity index; CI, chronicity index.

^b*P* = 0.02 black versus white and *P* = 0.05 black versus other.

Pronostic rénal

- Selon la classe histologique de NL

Proposals of the International Society of Nephrology and Renal Pathological Society on the Classification of Lupus Nephritis

« The major objective is to standardize definitions, emphasize clinically relevant lesions, and encourage uniform and reproducible reporting between centers »

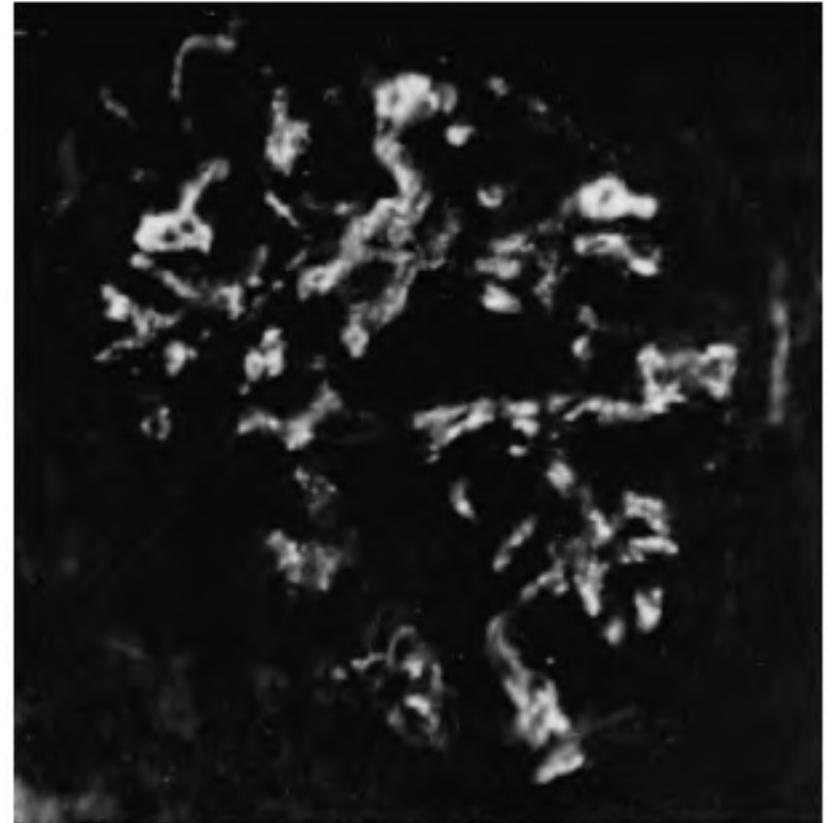
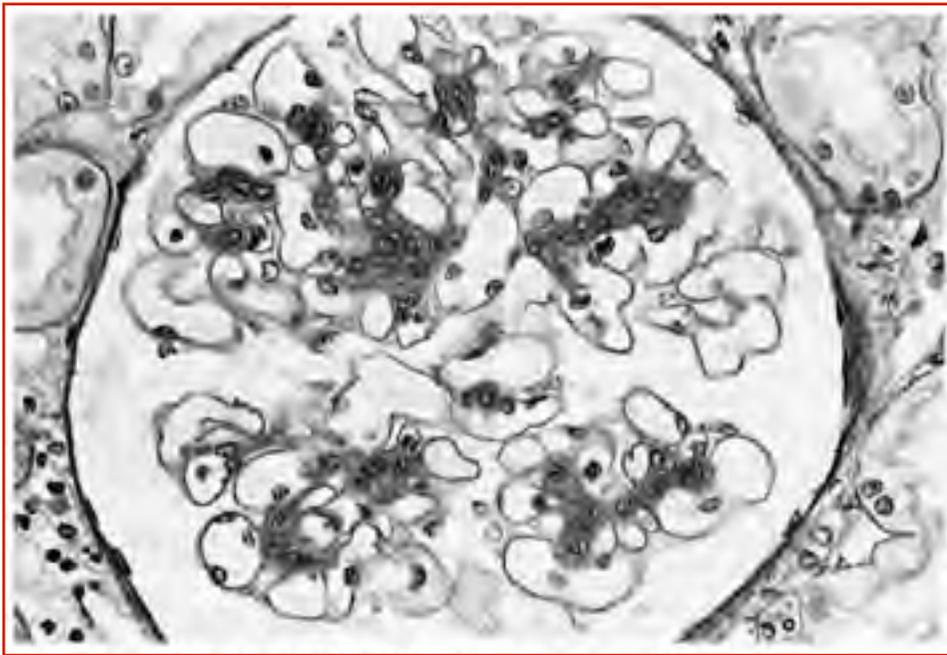
2002 ISN/RPS Consensus Conference

- I. Atteinte mésangiale minimale (IF)
- II. GN mésangiale proliférative
- III. GN segmentaire et focale (<50% des glomerules)
- IV. GN diffuse ($\geq 50\%$ des glomerules)
- V. GN extramembraneuse pure
- VI. Sclérose glomérulaire (>90% PAC)

Mesangial Lupus Nephritis

I minimal

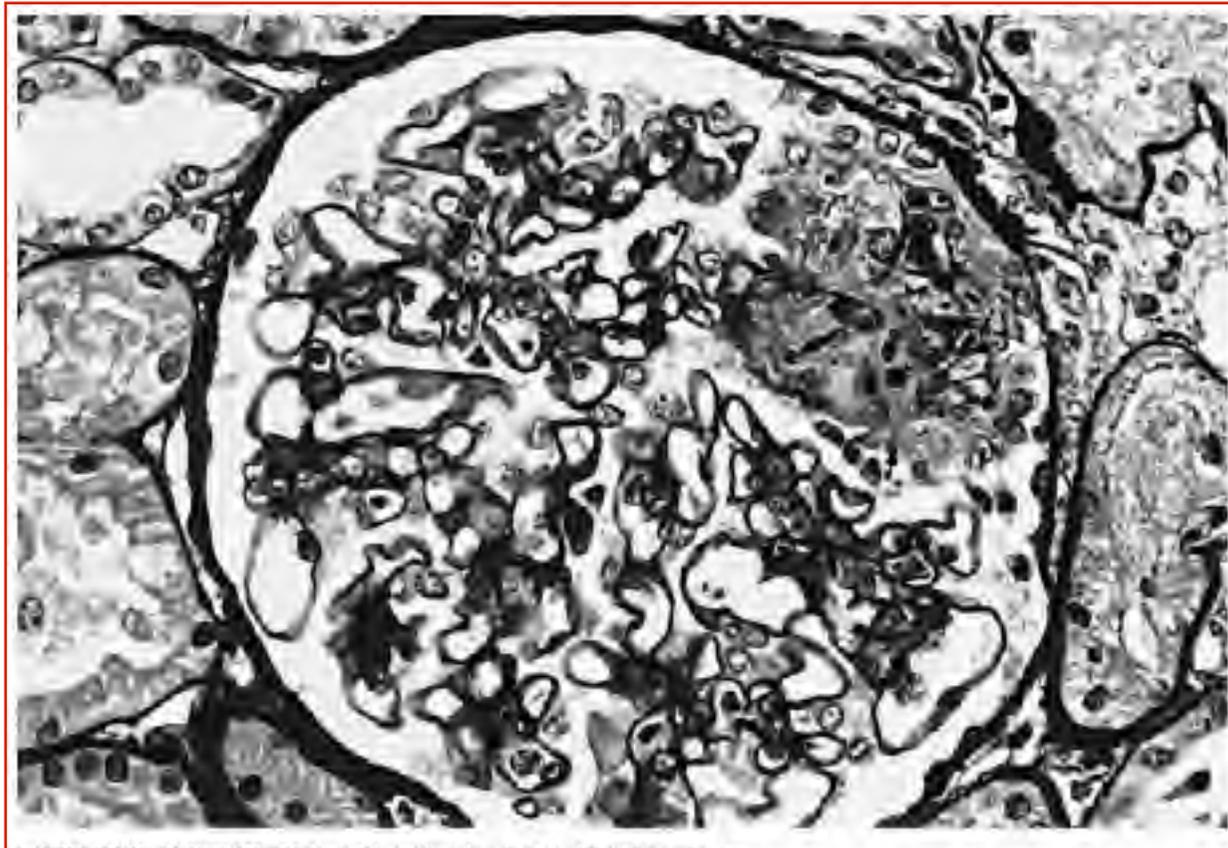
II mesangial proliferative



III: Focal Lupus Nephritis

< 50% glomeruli

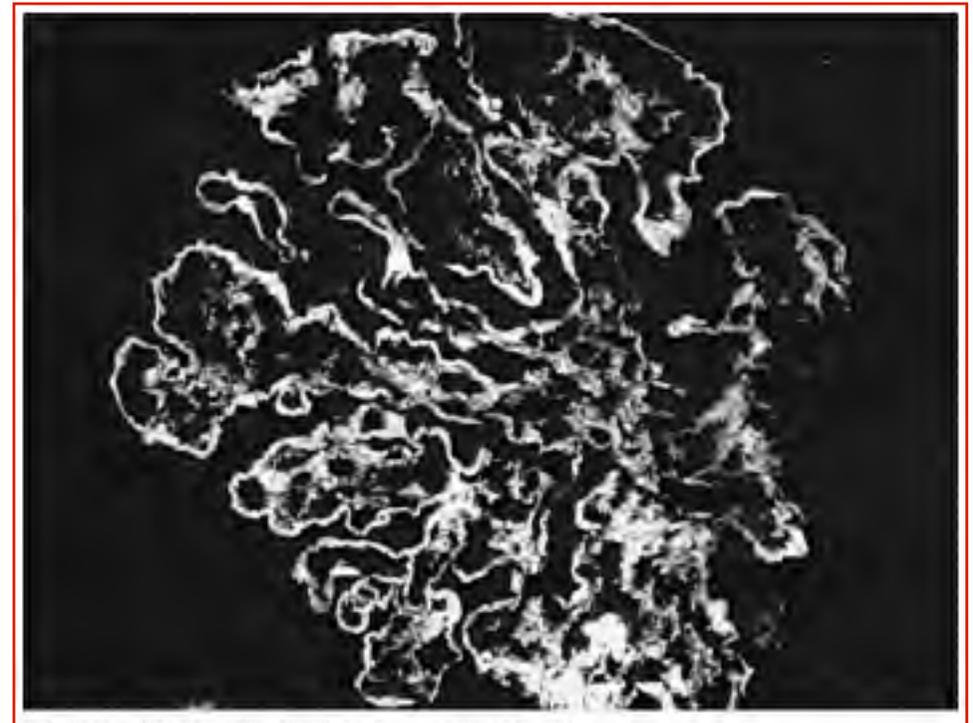
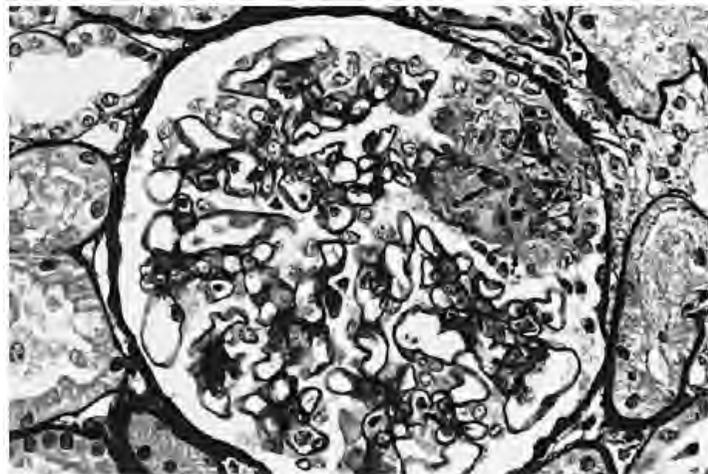
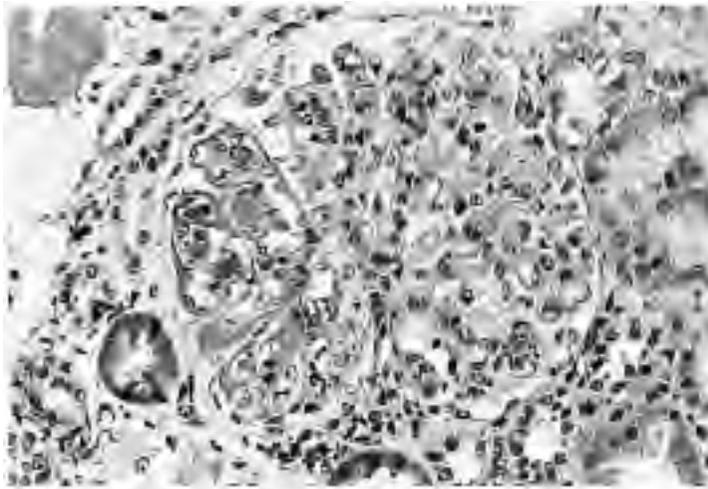
nearly always segmental lesions
active (A), chronic (C) or both (A/C)



IV: Diffuse Lupus Nephritis

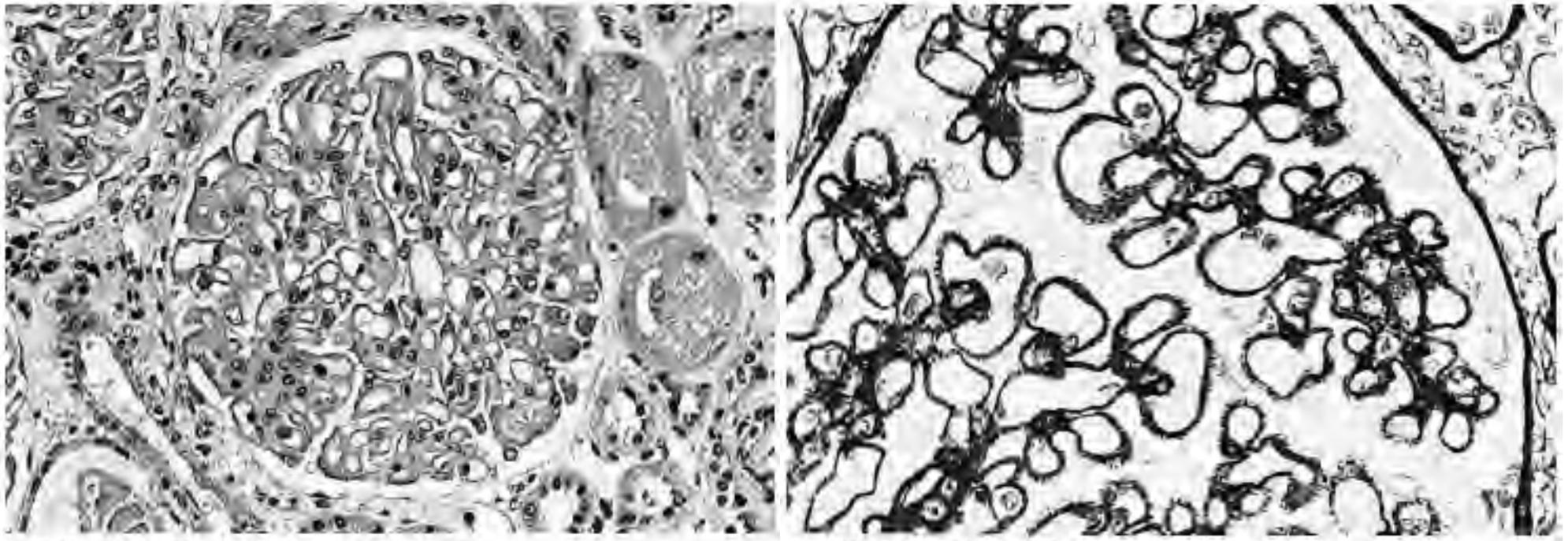
≥ 50% glomeruli

global (G) or segmental (S) lesions
active (A), chronic (B) or both (A/C)



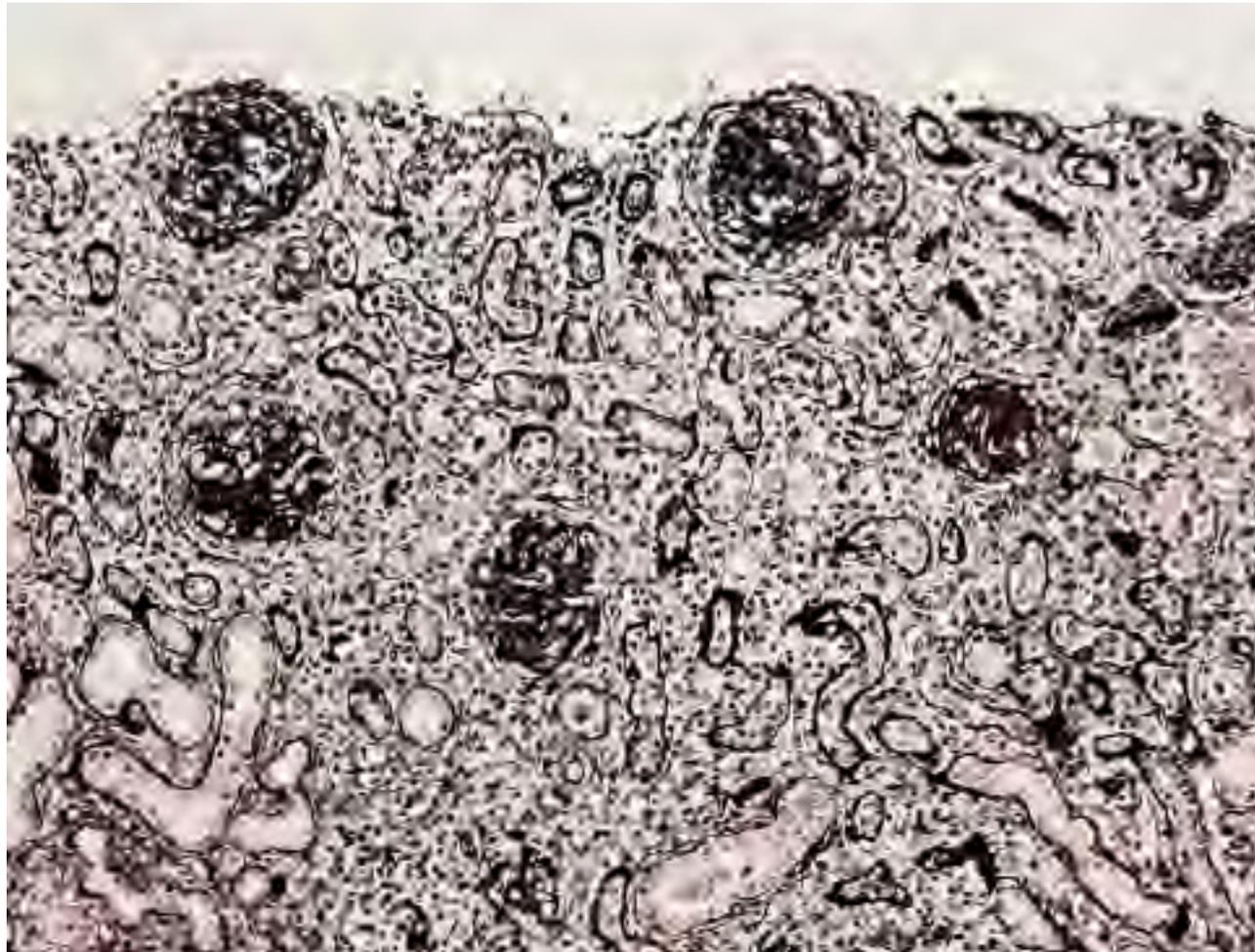
V: Membranous Lupus Nephritis

can be associated with III or IV, in which cases both will be diagnosed



VI: Advanced sclerosing GN

$\geq 90\%$ PAC



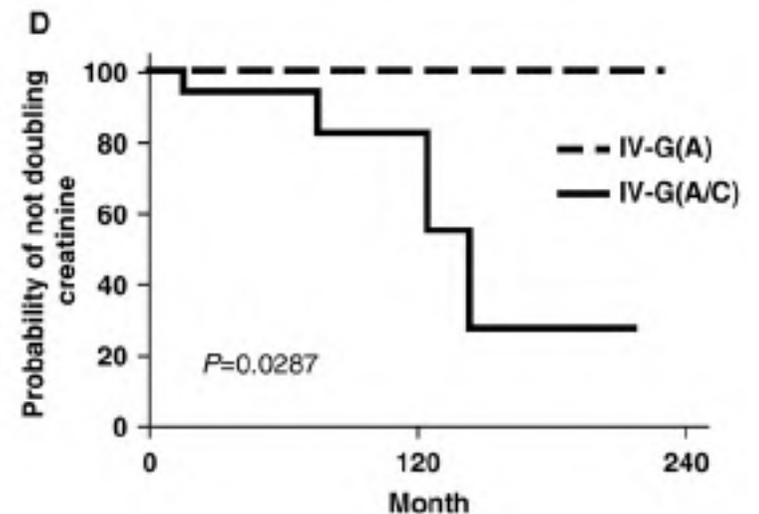
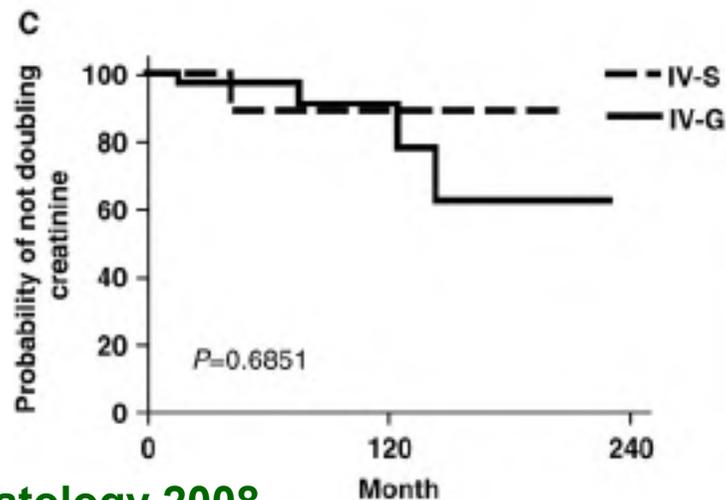
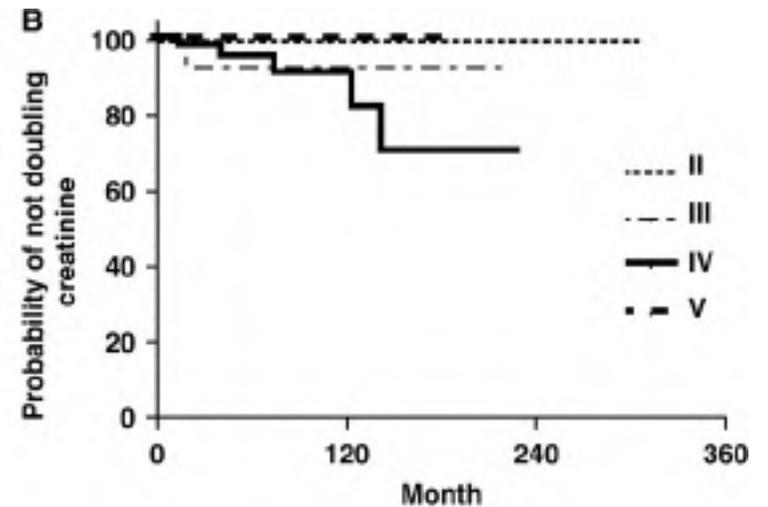
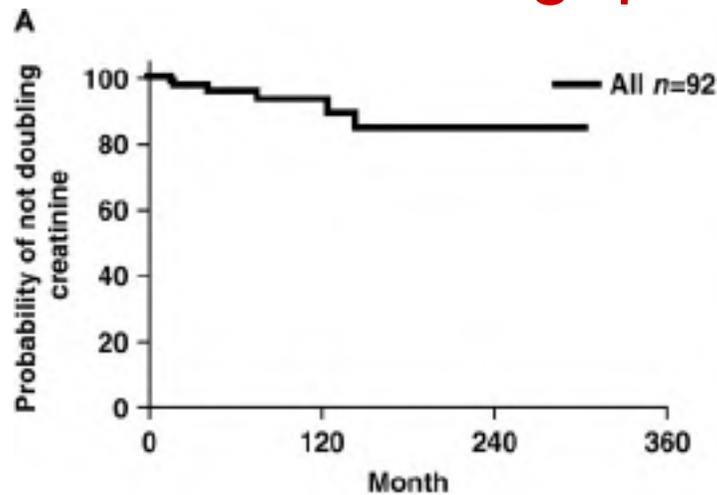
2002 ISN/RPS Consensus

- Distinguer lésions **actives (A)** et **chroniques (C)**
- Distinguer IV **globales (G)** et IV **segmentaires (S)**
- Inclure le % de glomérules avec **croissants** ou **nécrose fibrinoïde**
- Préciser la nature des **lésions interstitielles** (inflammation, fibrose, atrophie tubulaire) et des **lésions vasculaires** (dépôts, thrombus, vascularite, sclérose), leur étendue, et leur sévérité (légère, modérée, sévère)
- V: GEM pure, sinon diagnostiquer V+III ou V+IV

Pronostic rénal

- Selon la classe histologique de NL

Serie japonaise
N=92
Suivi : 65 mois

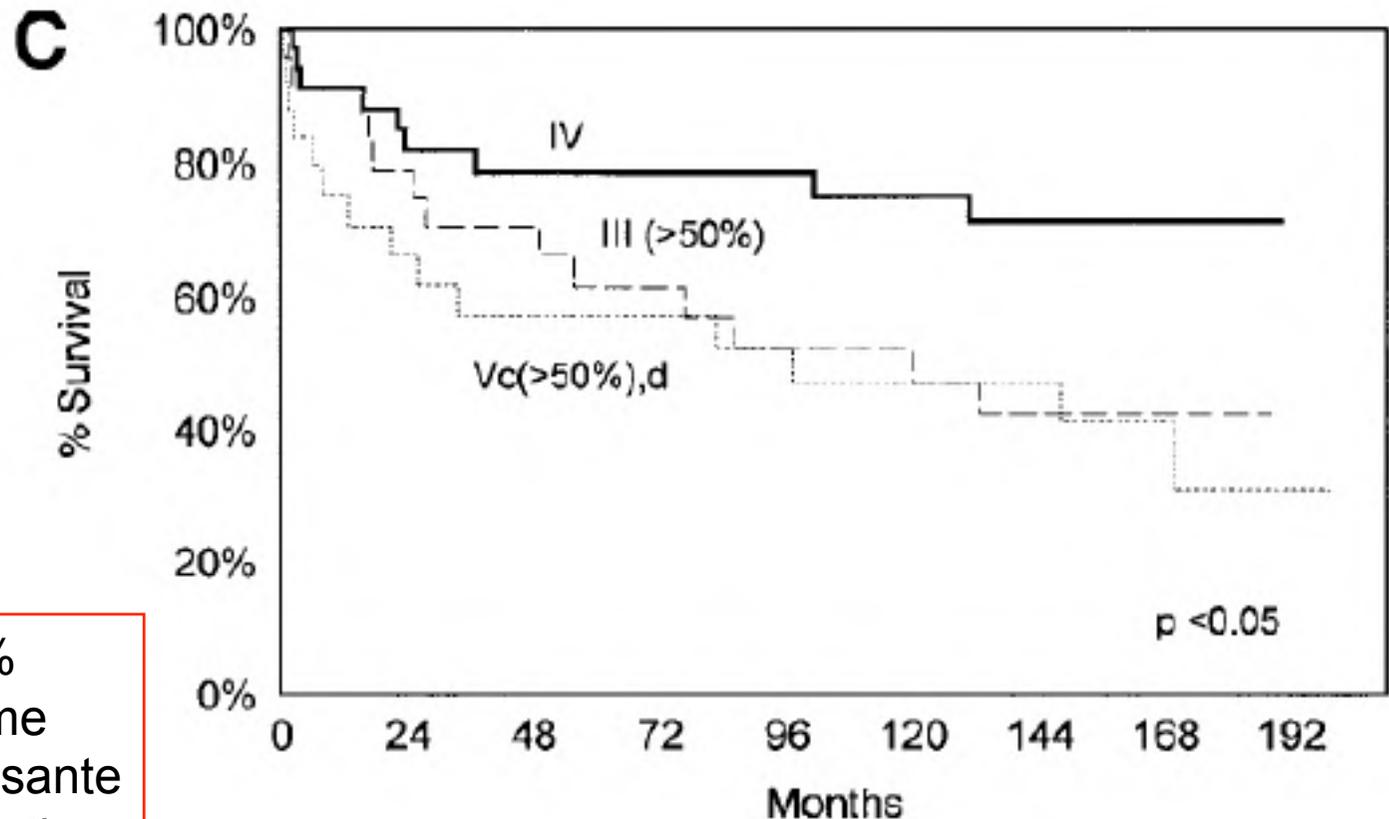


Pronostic rénal

- Selon la classe histologique de NL

Cohorte USA
N= 86
GN lupique III, IV ou V
Suivi moyen 120 mois

Les NL III >50%
seraient une forme
de vascularite nécrosante
de mauvais pronostic



Pronostic rénal

- Selon la classe histologique de NL

Cohorte USA

N= 86

GN lupique III, IV ou V

Suivi moyen 120 mois

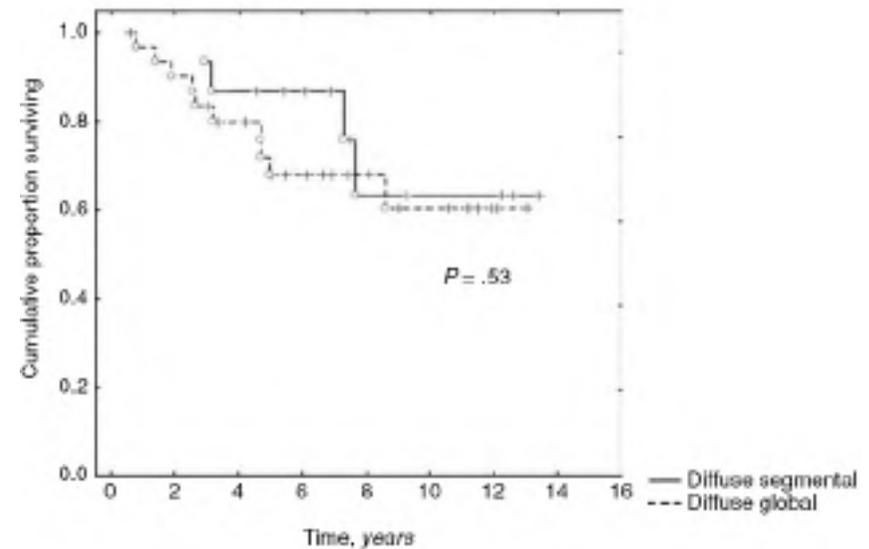
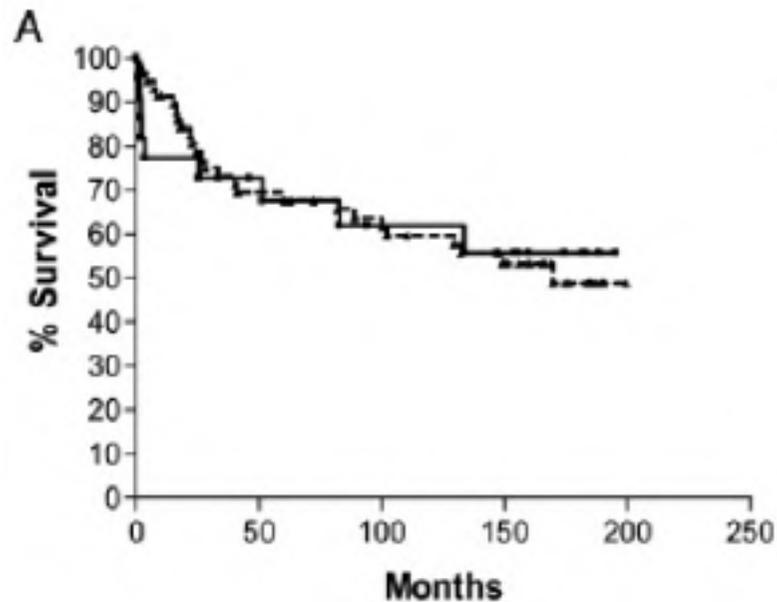
Les NL III >50%
seraient une forme
de vascularite necrosante
de mauvais pronostic

- Les classes IV G se comportent comme une GN à complexes immuns
 - Gros dépôts, notamment sous-endothéliaux
 - Prolifération cellulaire intense, touchant souvent tous les glomérules
 - Importante infiltration glomérulaire en monocytes/macrophages
 - Corrélation négative avec C3 et CH50
- Les classes IV S sont caractérisées par :
 - Nécrose fibrinoïde
 - Absence de corrélation avec C3 et CH50 (cf GN ANCA +)

Pathogénie différente ?

Pronostic rénal

- Selon la classe histologique de NL

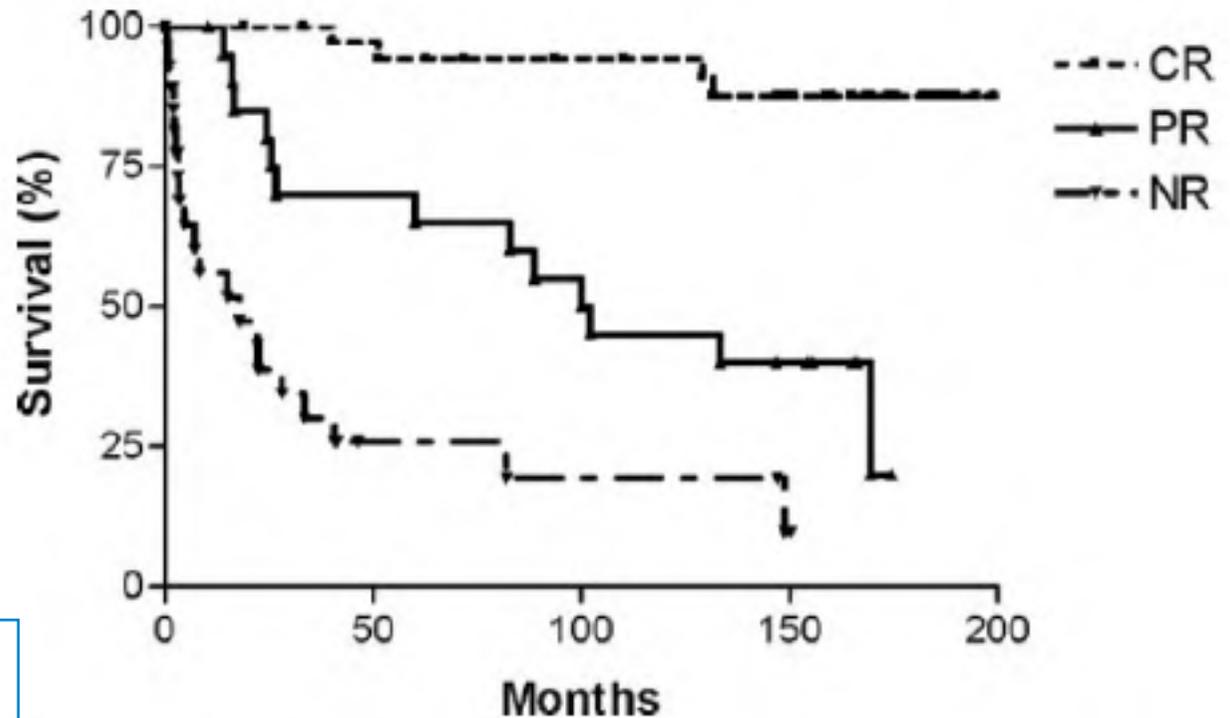


Le mauvais pronostic des formes segmentaires n'est pas confirmé lorsqu'on utilise la nouvelle classification

Pronostic rénal

- Selon la réponse initiale au traitement
Critères cliniques/biologiques

Cohorte USA
N= 86
GN lupique III, IV ou V
Suivi moyen 110 mois
Tt Endoxan (PO) + CS



CR : creat <110 et PU<0.33 g/j
PR : Δ creat <25%, Δ pu >50%
avec PU entre 0.33 et 1.5 g/j

Figure 2. Renal survival (censuring for nonrenal death)

Pronostic rénal

- Selon la réponse initiale au traitement
Critères cliniques/biologiques

Parameter	CR	PR	NR	P
<i>n</i>	37	21	28	
Status at last follow-up (<i>n</i> [%])				
ESRD	3 (8)	9 (43)	10 (35.5)	0.004 ^b
renal death	1 (3)	4 (19)	10 (35.5)	0.002 ^c
nonrenal death	2 (5)	2 (9)	5 (18)	NS
stable renal function	31 (84)	6 (29)	3 (11)	<0.0001 ^d

16%

71%

89%

Dialyse ou DC

CR : creat <110 et PU<0.33 g/j
 PR : Δcreat <25%, Δpu >50%
 avec PU entre 0.33 et 1.5 g/j

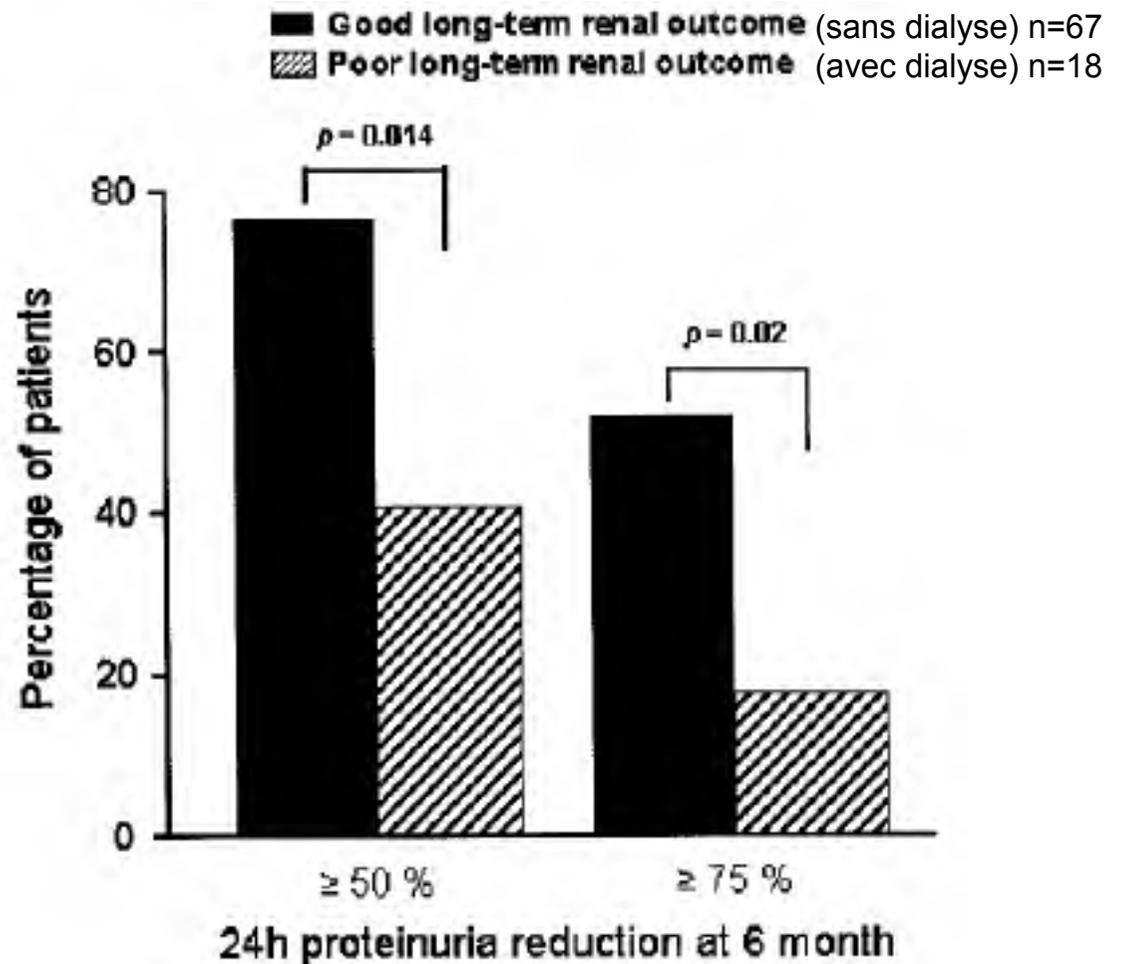
Pronostic rénal

- Selon la réponse initiale au traitement

Critères cliniques/biologiques

Cohorte Eurolupus
N= 85
GN lupique III, IV
Suivi moyen 73 mois
Tt Endoxan / Aza

L'absence de proteinurie
supérieure à 1 g/l à M6
est le meilleur facteur pronostique



Pronostic rénal

- Selon la réponse initiale au traitement

Critères histologiques

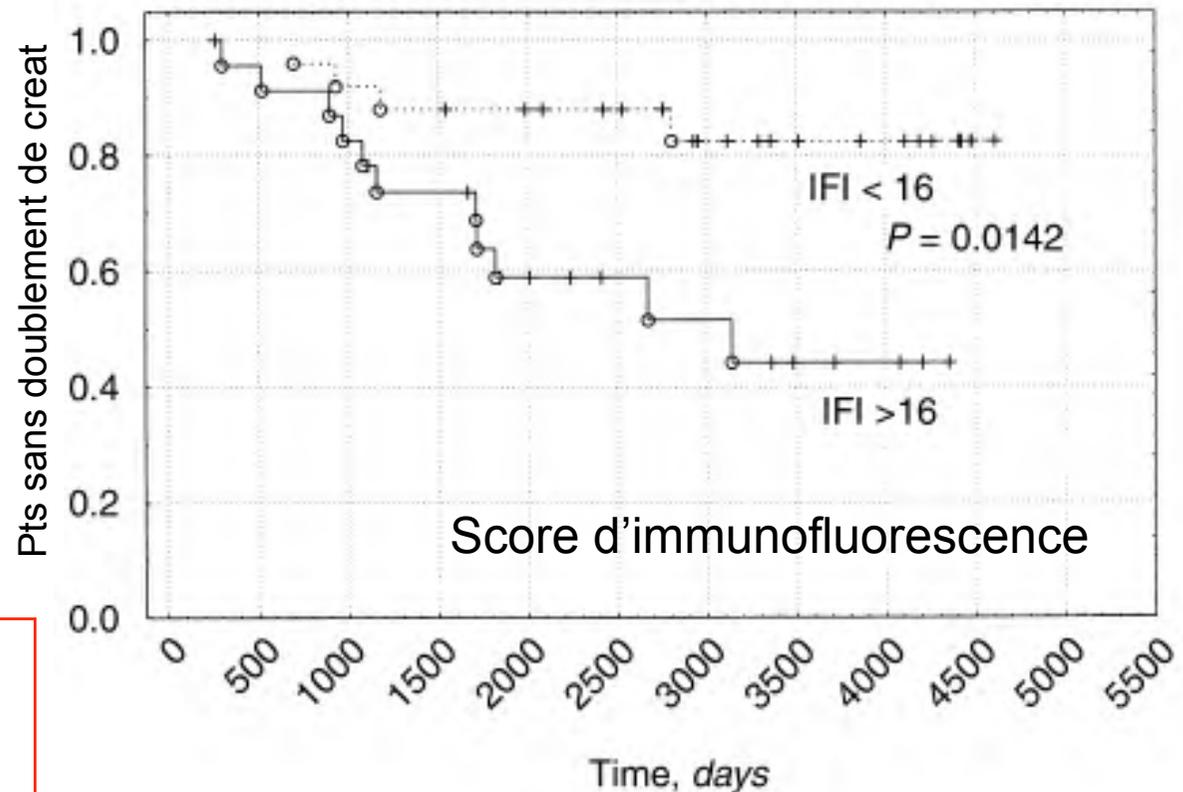
Cohorte française

N=71

Suivi moyen 7.6 années

PBR à M6

L'analyse histologique à M6 du traitement est un excellent facteur pronostique (meilleur que la PBR initiale)



Pronostic rénal

- Selon la réponse initiale au traitement

Critères histologiques

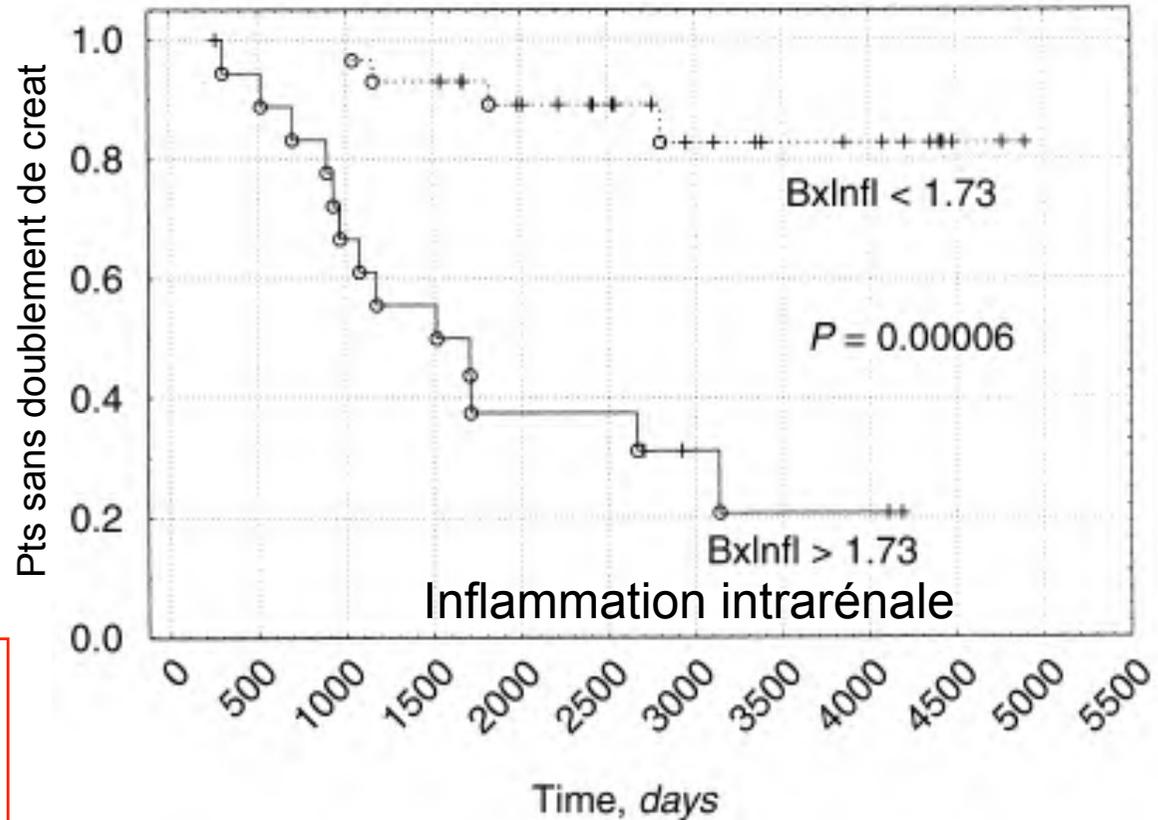
Cohorte française

N=71

Suivi moyen 7.6 années

PBR à M6

L'analyse histologique à M6 du traitement est un excellent facteur pronostique (meilleur que la PBR initiale)



Traitement de la néphropathie lupique

Selon les classes histologiques :

- I, II : pas de traitement spécifique
- VI : trop tard...
- V (extramembraneuse pure) : peu d'essais publiés
- III et IV (NL prolifératives)
 - Principale indication à un traitement Immunosuppresseur (hors stéroïdes). L'existence d'une atteinte rénale sévère conditionne le choix thérapeutique (et le pronostic)
 - La plupart des essais contrôlés d'immunosuppresseurs publiés dans le lupus concernent la néphropathie proliférative
 - Comporte 2 phases :
 - **Traitement d'attaque** (3-6 mois), dont le but est la mise en rémission
 - **Traitement d'entretien** dont le but est la prévention des rechutes

Traitement d'attaque

Schéma classique (NIH)

- Corticoïdes fortes doses (bolus)
- Cyclophosphamide (Endoxan ®) IV

Cyclo IV + corticoïdes est plus efficace que corticoïdes en monothérapie

3 études du NIH :

1969-81 : *A. Steinberg, Arthritis Rheum. 1991, 34:945*

1981-86 : *D.T. Boumpas, Lancet, 1992, 340:741*

1986-90 : *G.G. Illei, Ann Int Med, 2001, 135:248*

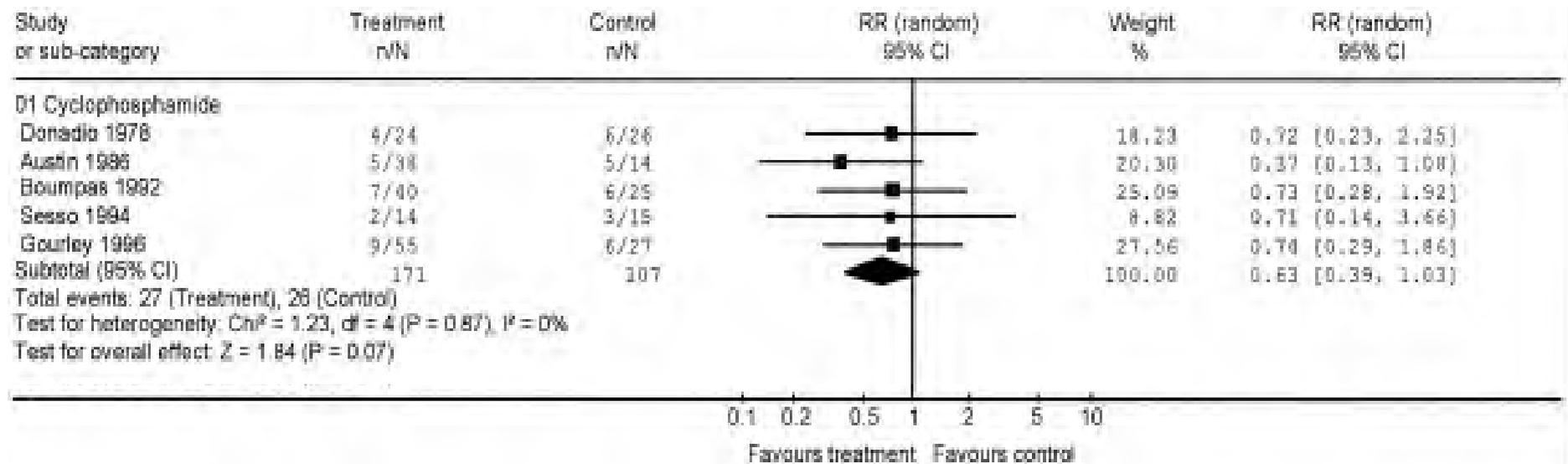
Traitement d'attaque

Schéma classique (NIH)

- Corticoïdes fortes doses (bolus)
- Cyclophosphamide (Endoxan ®) IV

Cyclo IV + corticoïdes est plus efficace que corticoïdes en monothérapie

Méta-analyse *RS. Flanc, Am J Kid Dis, 2004, 43:197*



Risque IRCT (5 études, 278 patients, suivi 85 mois) 15% vs 24%, **RR=0,63, NS**

Traitement d'attaque

Schéma classique (NIH)

- Corticoïdes fortes doses (bolus)
- Cyclophosphamide (Endoxan ®) IV

Classiquement 1 g/m² /mois pdt 6 mois puis /3mois pdt 24 mois...

Traitement	Âge au début du traitement	Aménorrhée (%)
Cyclo IV 6 mois	< 25	0
	26-30	12
	> 31	25
Cyclo IV 30 mois	< 25	17
	26-30	43
	> 31	100

Boumpas, Lancet, 1992, 340:741

Traitement d'attaque

Schéma classique (NIH)

- Corticoïdes fortes doses (bolus)
- Cyclophosphamide (Endoxan ®) IV

Classiquement 1 g/m² /mois pdt 6 mois puis /3mois pdt 24 mois...

Schéma « moderne » (Eurolupus)

- Corticoïdes fortes doses (bolus), puis diminution rapide
- Cyclophosphamide (Endoxan ®)

500 mg/15j pendant 3 mois (dose cumulée 3g)

Euro-Lupus Nephritis Trial

n= 44

n= 45

« moderne »

« classique »

Solumédrol 750 mg x 3
Prednisone 0,5 mg/kg pd 4s
(↓ 2,5 mg/2s)
+
CYC IV 500 mg/2s x 6 (= 3g)
puis
AZA 2 mg/kg/j à 3 mois

Solumédrol 750 mg x 3
Prednisone 0,5 mg/kg pd 4s
(↓ 2,5 mg/2s)
+
CYC IV 1g/4s x 8 (= 8g)
puis
AZA 2 mg/kg/j à 10 mois

Résultats à 41 mois

71%
16%
27%

Rémission complète
Echec
Rechute

54%
20%
29%

Euro-Lupus Nephritis Trial

n= 44

« moderne »

Solumédrol 750 mg x 3
 Prednisone 0,5 mg/kg pd 4s
 (↓ 2,5 mg/2s)
 +
 CYC IV 500 mg/2s x 6 (= 3g)
 puis
 AZA 2 mg/kg/j à 3 mois

n= 45

« classique »

Solumédrol 750 mg x 3
 Prednisone 0,5 mg/kg pd 4s
 (↓ 2,5 mg/2s)
 +
 CYC IV 1g/4s x 8 (= 8g)
 puis
 AZA 2 mg/kg/j à 10 mois

Résultats à 41 mois

Remarques :

Peu de patients graves:
 20% ont creat>130
 6% de non-caucasiens
 peu de suivi...

2	Death	0	NS
1	ESRD	2	NS
3	Doubling of serum creatinine	1	NS
5	Severe infection	10	NS
2	Menopause	2	NS
12	renal flare	13	

Euro-Lupus Nephritis Trial

n= 44

n= 45

« moderne »

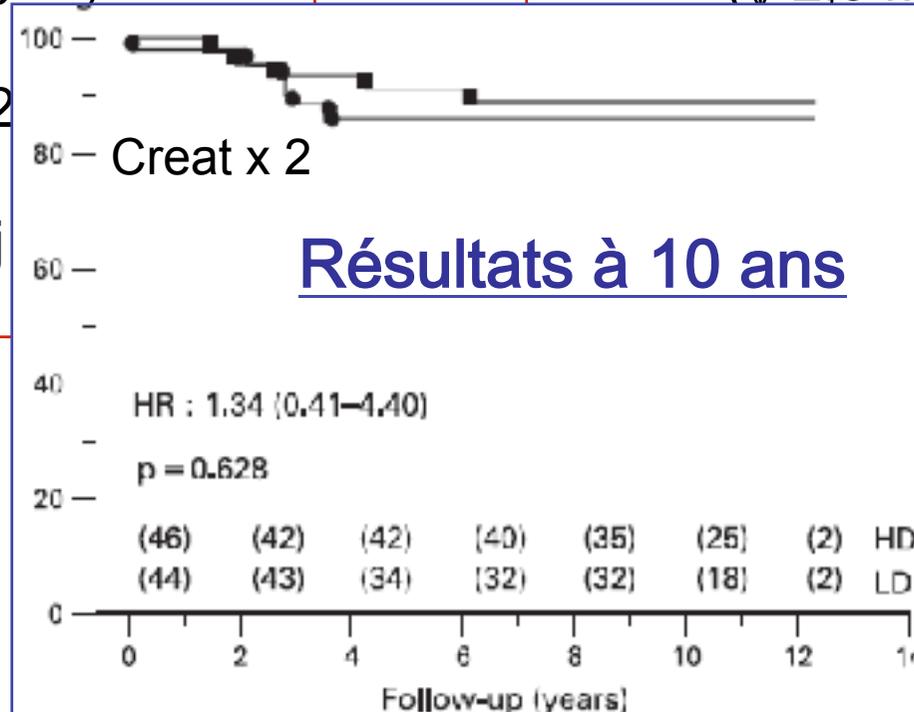
« classique »

Solumédrol 750 mg x 3
 Prednisone 0,5 mg/kg pd 4s
 (↓ 2,5 mg/2s)
 +
 CYC IV 500 mg/2
 puis
 AZA 2 mg/kg/j

Solumédrol 750 mg x 3
 Prednisone 0,5 mg/kg pd 4s
 (↓ 2,5 mg/2s)

x 8 (= 8g)

à 10 mois



Traitement d'attaque

Schéma classique (NIH)

- Corticoïdes fortes doses (bolus)
- Cyclophosphamide (Endoxan ®) IV

Classiquement 1 g/m² /mois pdt 6 mois puis /3mois pdt 24 mois...

Schéma « moderne » (Eurolupus)

- Corticoïdes fortes doses (bolus), puis diminution rapide
- Cyclophosphamide (Endoxan ®)

500 mg/15j pendant 3 mois (dose cumulée 3g)

Schéma non cytotoxique

- Corticoïdes fortes doses (bolus), puis diminution rapide
- Mycophenolate Mofétil (MMF) : Cellcept ®

Néphropathie lupique II, IV, V

n= 69

n= 71

Prednisone 1 mg/kg
(14 mg à 6 mois)

+

Cyclophosphamide i.v./mois

Prednisone 1 mg/kg
(13 mg à 6 mois)

+

MMF 3g/j per os

Résultats à 24 semaines

4/69 (6%)

Rémission complète

16/71 (22%)

P=0,005

17/69 (25%)

Rémission partielle

21/71 (29%)

P=0,51

Remarques :

Patients graves:

45% de néphrotiques

(20% de GEM pures)

76% de non-caucasiens

peu de suivi...

RC : 0 Pu, 0 Hu, creat Nle

RP : >50% d'amélioration de la Pu

Ginzler, N Engl J Med 2005, 353:2219

Aspreva Lupus Management Study

n= 185

Prednisone 1 mg/kg
+

Cyclophosphamide i.v./mois
(0.8 g/m² en moyenne)

n= 185

Prednisone 1 mg/kg
+

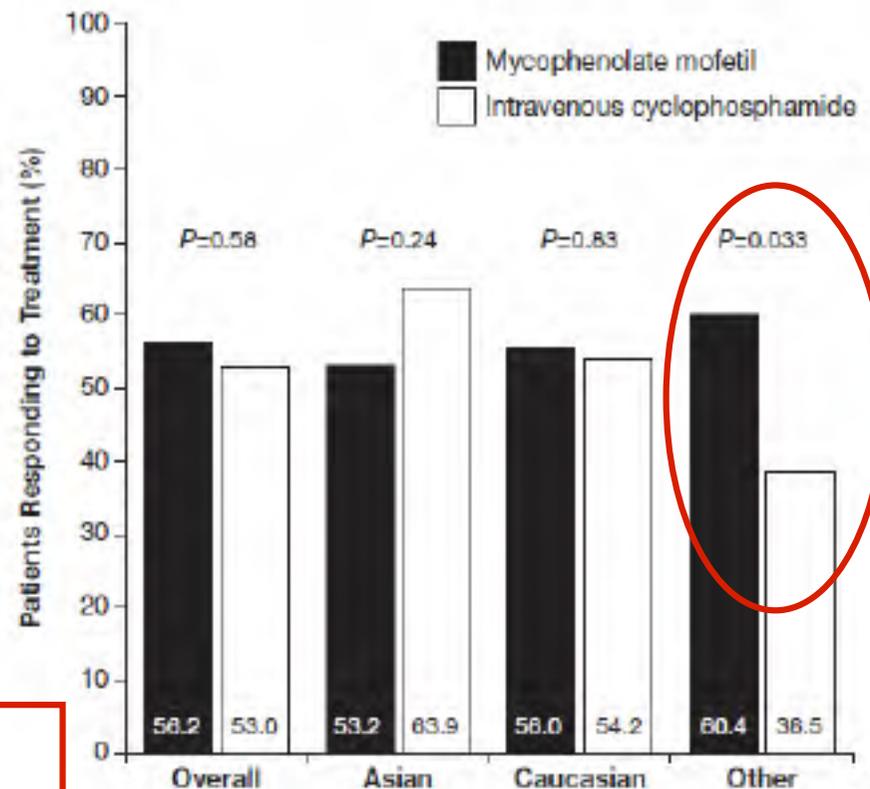
MMF 3g/j per os

Résultats à 24 semaines

Critère de réponse :

- Creat stable +
- Diminution PU
< 3 g/g pour néphrotiques
 Δ >50% pour non néphrotiques

MMF = CYC IV
MMF >CYC IV si noirs ou hispaniques



Traitement d'attaque

Schéma classique (NIH)

- Corticoïdes fortes doses (bolus)
- Cyclophosphamide (Endoxan ®) IV

Classiquement 1 g/m² /mois pdt 6 mois puis /3mois pdt 24 mois...

Schéma « moderne » (Eurolupus)

- Corticoïdes fortes doses (bolus), puis diminution rapide
- Cyclophosphamide (Endoxan ®)

500 mg/15j pendant 3 mois (dose cumulée 3g)

Schéma non cytotoxique

- Corticoïdes fortes doses (bolus), puis diminution rapide
- Mycophenolate Mofétil (MMF) : Cellcept ®

Rituximab ?

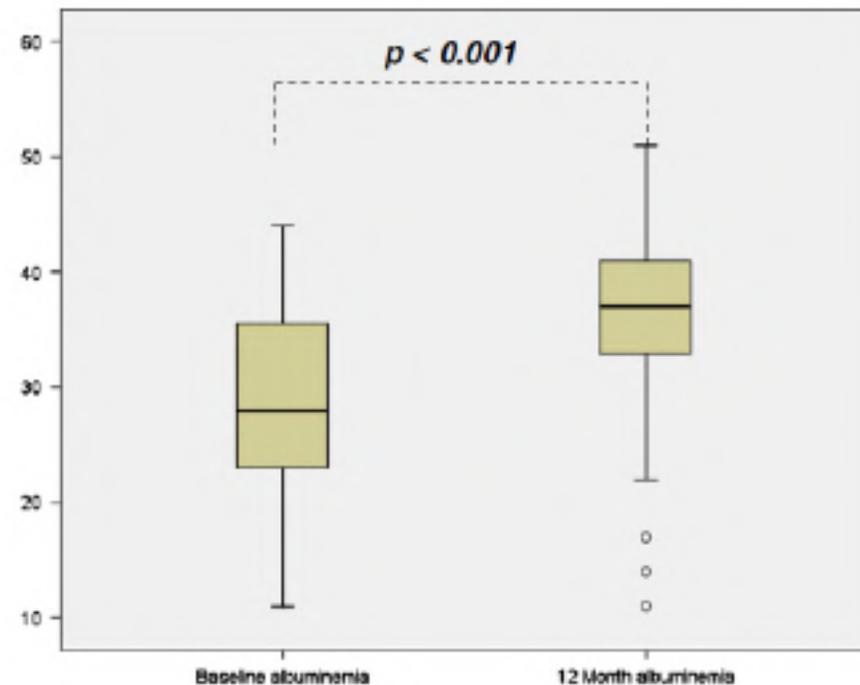
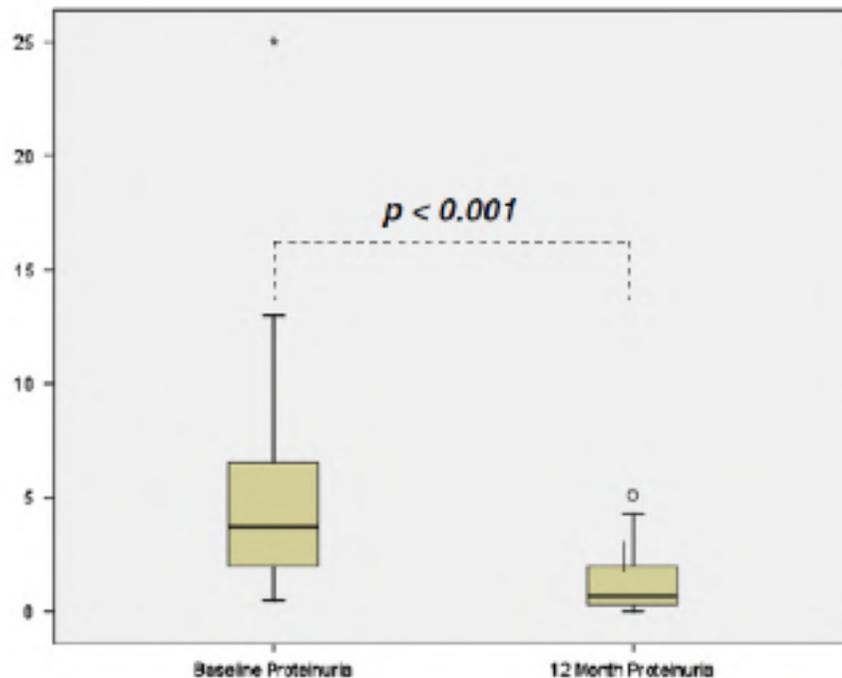
Rtx : Etudes non contrôlées

Traitement de sauvetage

Melander, CJASN 2009

Rémission complète ou partielle dans 60% des cas
Uniquement si déplétion lymphocytaire B efficace et persistante

Diaz-Lagares, Autoimmunity Reviews, 2012



Etude LUNAR

n= 72

n= 72

Prednisone + MMF (3g)

Prednisone + MMF(3g)
+

Rituximab J0, J15, M6, M6.5

N Lupique III ou IV (+V ds 33%)

Pu >1 g/j

Noirs : 28%

GFR<60 : 25%

Résultats à 52 semaines

Rovin, Arthritis Rheum, 2012

30%	Rémission complète (Pu<0.5 g/g, creat nle, Hu =0)	26%	<i>P=NS</i>
15%	Rémission partielle (Δ Pu>50%, Δ creat <15%)	30%	<i>P=NS</i>
85%	Infection	83%	

Le ritux ne semble pas apporter de bénéfice....

Traitement d'entretien

Schéma classique (NIH)

- Corticoïdes petites doses
- Cyclophosphamide (Endoxan ®) IV trimestriel....

Traitement d'entretien

Schéma classique (NIH)

- Corticoïdes petites doses
- Cyclophosphamide (Endoxan ®) IV trimestriel....

Schéma Eurolupus

- Corticoïdes petites doses
- Azathioprine (durée ?)

Traitement d'entretien

Schéma classique (NIH)

- Corticoïdes petites doses
- Cyclophosphamide (Endoxan ®) IV trimestriel.....

Schéma Eurolupus

- Corticoïdes petites doses
- Azathioprine (durée ?)

Schéma « moderne » ?

- Corticoïdes petites doses
- Mycophenolate Mofétil (MMF) : Cellcept ®

Etude MAINTAIN

Population européenne

Induction par Eurolupus

n= 52

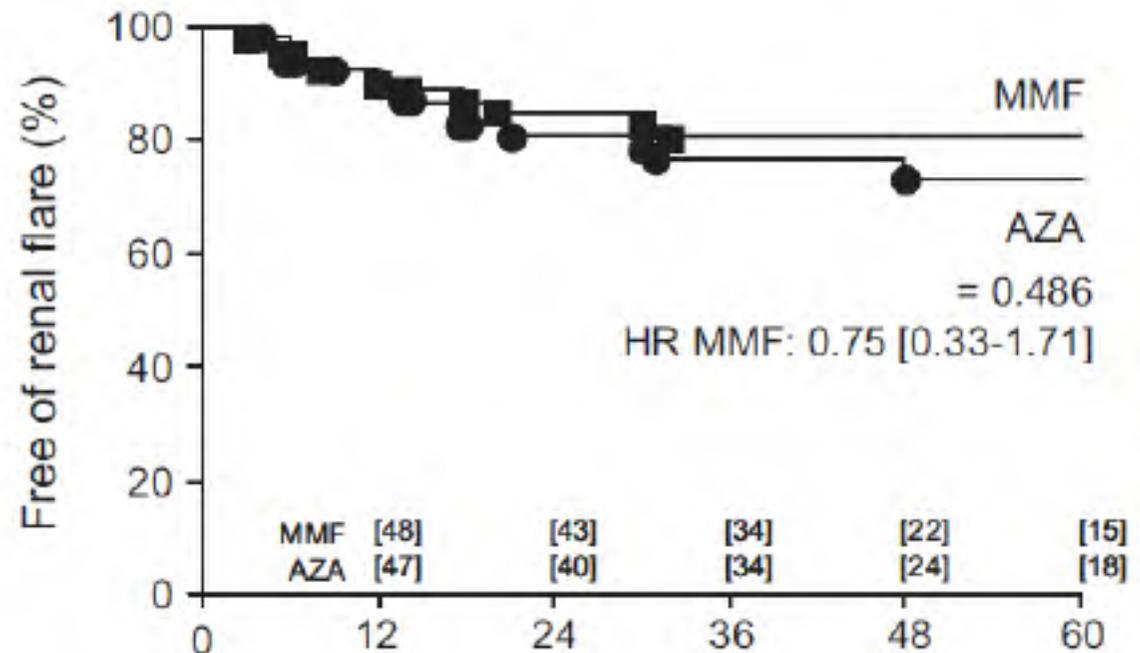
n= 53

Prednisone (7.5 mg/j) +
AZA (2 mg/kg/j)

Prednisone (7.5 mg/j) +
MMF (2 g/j)

Pas d'avantage
pour le MMF...

8 arrêts du MMF
pour désir de grossesse



Etude Aspreva (ALMS)

↓ Population internationale
(10% noirs, 30% asiatiques)

Induction **efficace** par MMF ou CYC

n= 227

Prednisone (<10 mg/j) +
AZA (2 mg/kg/j)

Prednisone (<10 mg/j) +
MMF (2 g/j)

Résultats à 36 mois

32%	Critère combiné	16%
	Rechute rénale, creat x2, Dialyse ou Décès	
23%	Rechute rénale	13%

Avantage
pour le MMF...

Dooley, NEJM 2011

Etude Aspreva (ALMS)

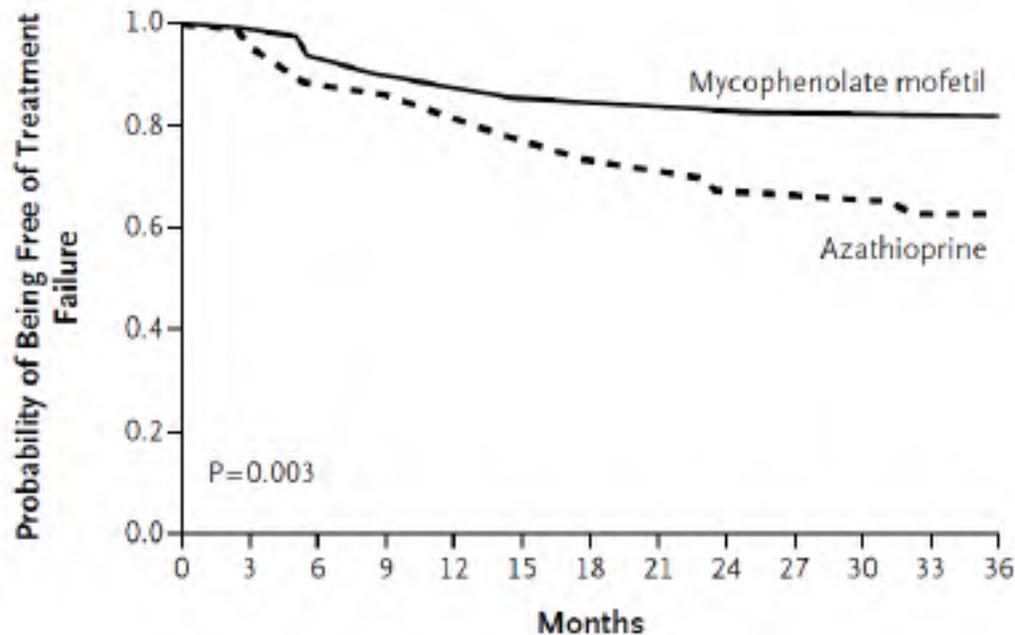
↓ Population internationale
(10% noirs, 30% asiatiques)

Induction **efficace** par MMF ou CYC

n= 227

Prednisone (<10 mg/j) +
AZA (2 mg/kg/i)

Prednisone (<10 mg/j) +
MMF (2 g/j)



Dooley, NEJM 2011

Etude Aspreva (ALMS)

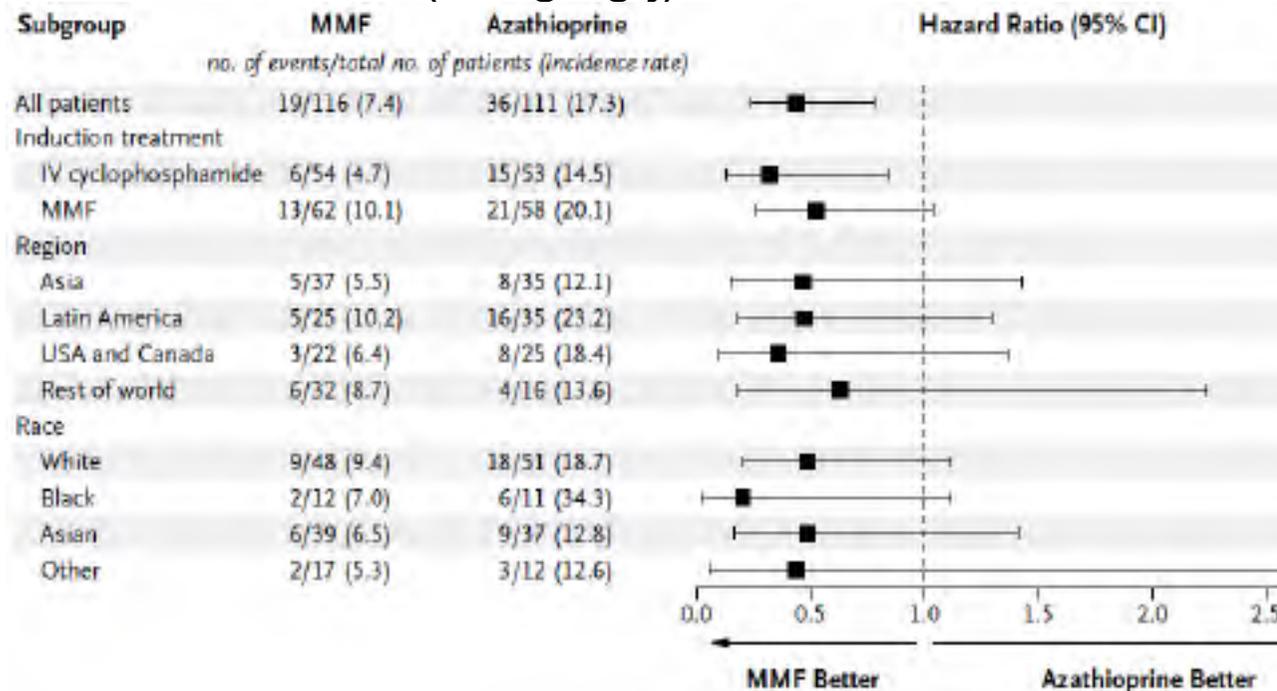
Population internationale
(10% noirs, 30% asiatiques)

Induction **efficace** par MMF ou CYC

n= 227

Prednisone (<10 mg/j) +
AZA (2 mg/kg/j)

Prednisone (<10 mg/j) +
MMF (2 g/j)



Dooley, NEJM 2011

Traitement d'entretien

Schéma classique (NIH)

- Corticoïdes petites doses
- Cyclophosphamide (Endoxan ®) IV trimestriel.....

Schéma Eurolupus

- Corticoïdes petites doses
- Azathioprine (durée ?)

Schéma « moderne » ?

- Corticoïdes petites doses
- Mycophenolate Mofétil (MMF) : Cellcept ®

Quid du Plaquenil ?

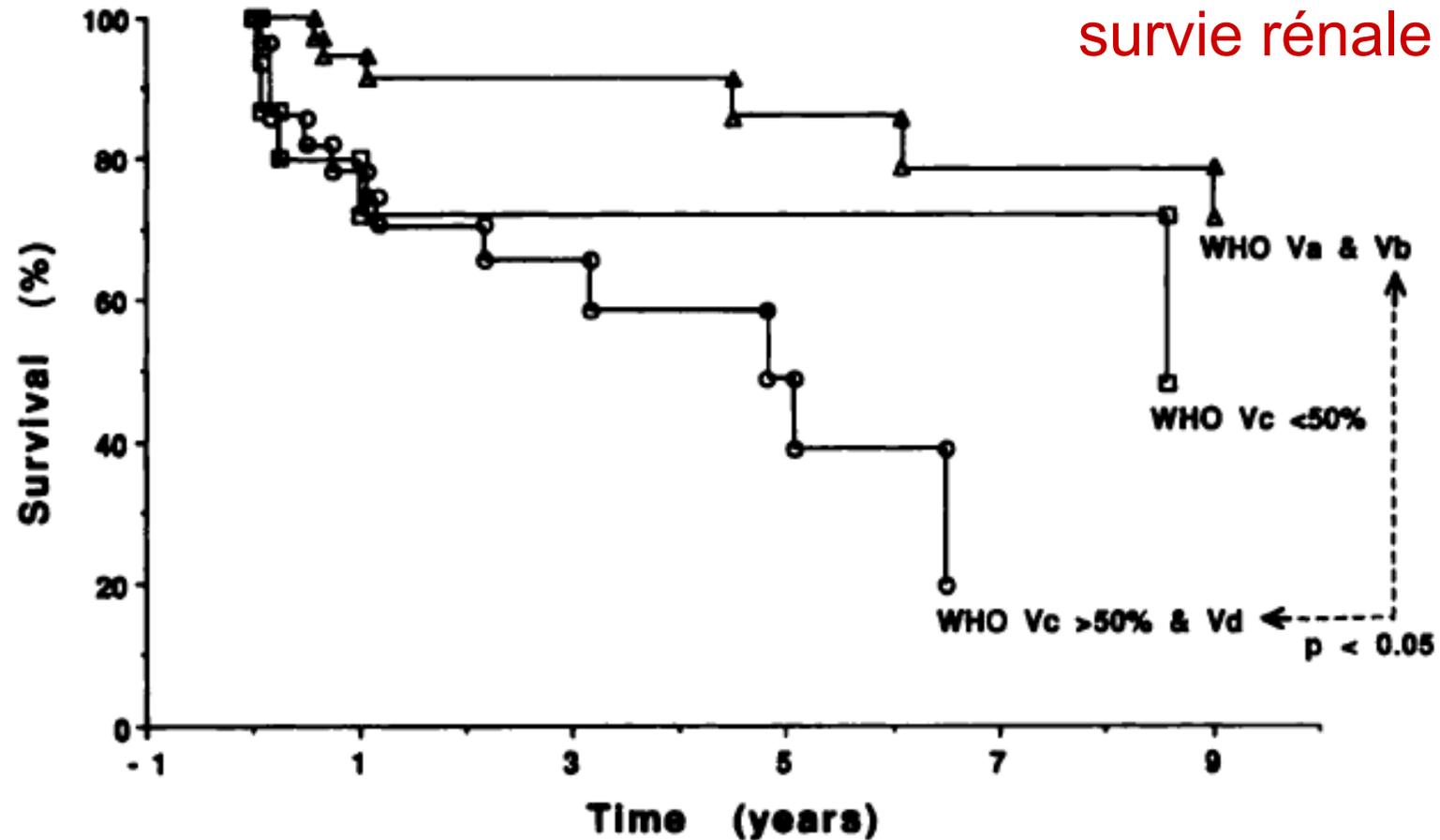
Efficacité dans les poussées lupiques cutané-articulaires
mais pas de preuve formelle dans la néphropathie lupique

CONCLUSIONS

- La néphropathie reste la complication sévère la plus fréquente dans le LED
- Elle influe sur le pronostic vital et impose un traitement immunosuppresseur en cas de prolifération glomérulaire
- La PBR a un rôle diagnostique et pronostique majeur
- La toxicité médicamenteuse est responsable d'une part importante de la morbi-mortalité dans le LED
- Le choix des traitements d'attaque tend à évoluer vers des schémas avec moins ou pas d'agent cytotoxique (CYC)
- Beaucoup d'interrogations sur le traitement d'entretien (quelle molécule ? quelle durée ? quel rôle pour le Plaquenil ? Comment individualiser le traitement ? Quels marqueurs de suivi ?)

GN lupique classe V

Kaplan-Meier Survival Curves By Histologic Subtype



GN lupique classe V

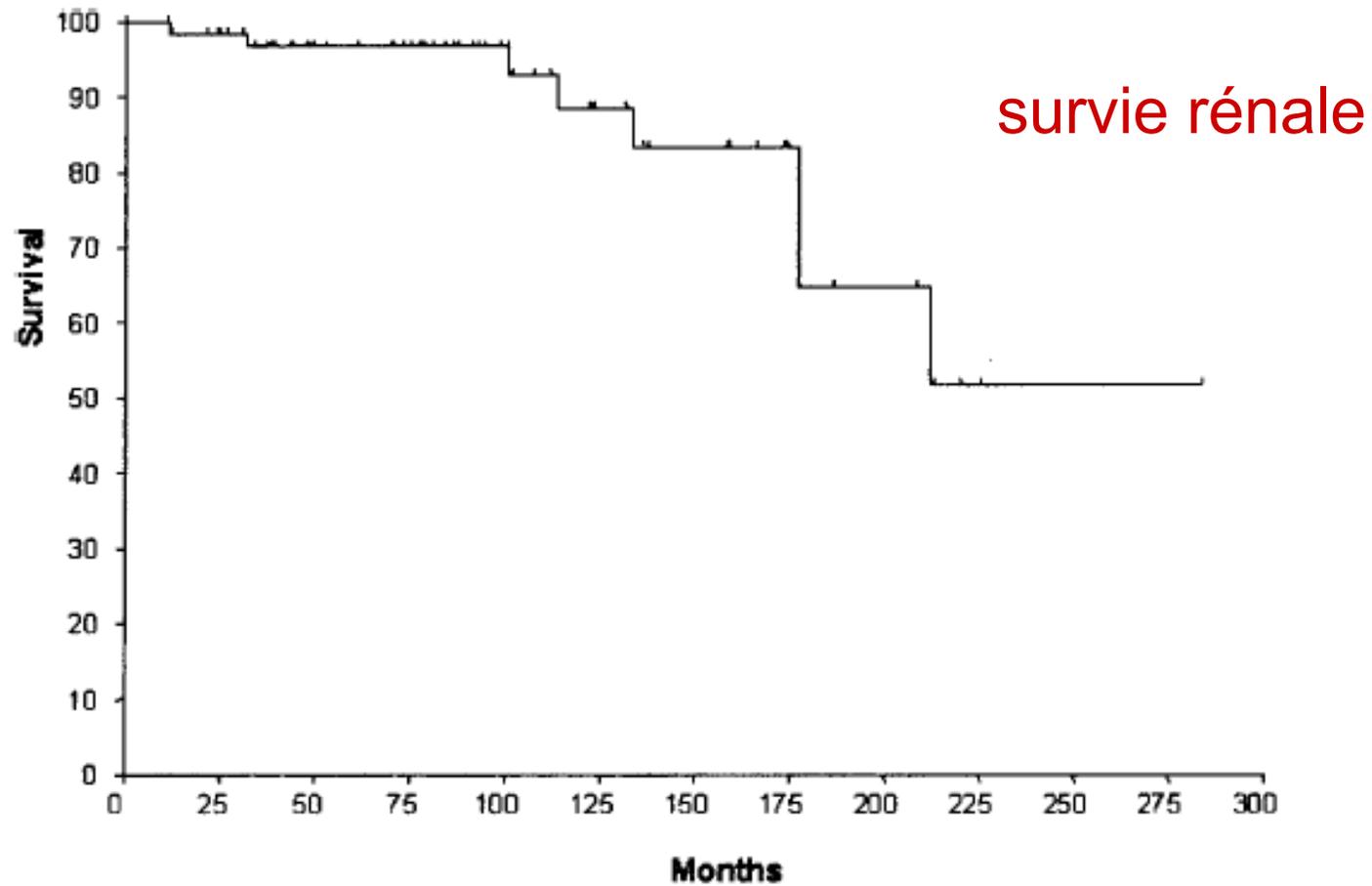


Fig. 1. Renal survival estimated by the Kaplan–Meier method (mean follow-up of 6.9 years).

GN lupique classe V : traitement

•Ster+Azathioprine ?

38 patients asiatiques, 58% SN, traités 1 an, suivi en moyenne 7 ans

Table 2. Renal and Serologic Parameters at 0 and 12 Months After Treatment

	0 mo	12 mo	P Value
Proteinuria (g/d)	3.91 ± 2.2	1.19 ± 1.7	<0.001
Urinary casts (%)	5 (14)	0 (0)	0.03
Serum creatinine (mg/dL)	73.0 ± 16	73.0 ± 13.7	0.90
Creatinine clearance (mL/min)	79.6 ± 28	91.5 ± 17.7	0.03
Serum albumin (g/dL)	28.2 ± 6.8	38.4 ± 6.4	<0.001
Nephrotic syndrome (%)	21 (58)	3 (8)	<0.001
Hypertension (%)	4 (11)	5 (14)	0.32
Anti-dsDNA (%)	19 (53)	10 (28)	0.008
Depressed serum C3 (%)	24 (67)	13 (36)	0.005
Depressed serum C4 (%)	12 (33)	6 (17)	0.06
SLEDAI scores	11.5 ± 4.3	3.0 ± 2.6	<0.001

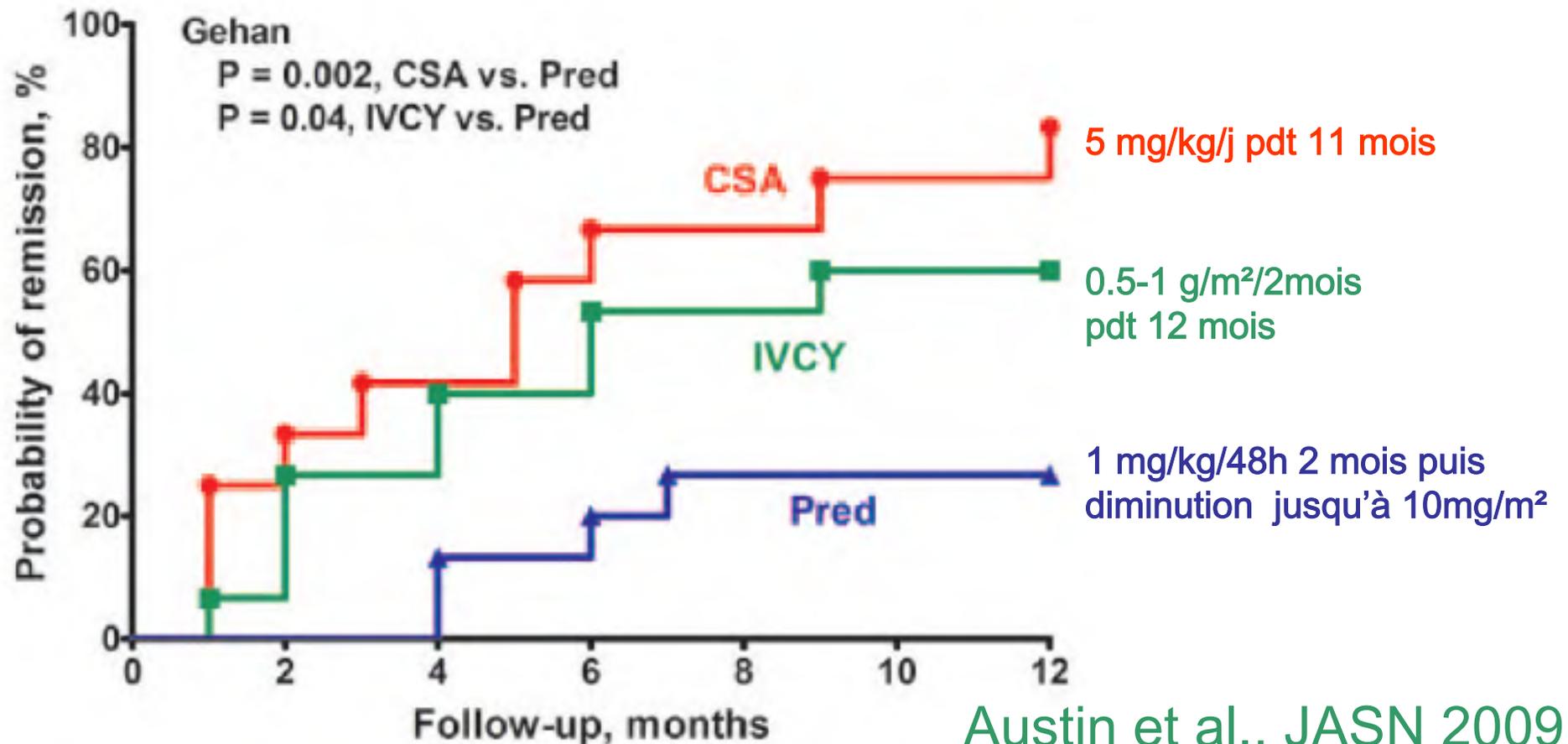
Rechute : 19%

Mok et al., AJKD 2004

GN lupique classe V : traitement

- Endoxan ? Ciclosporine ?

Essai contrôlé randomisé, n= 42

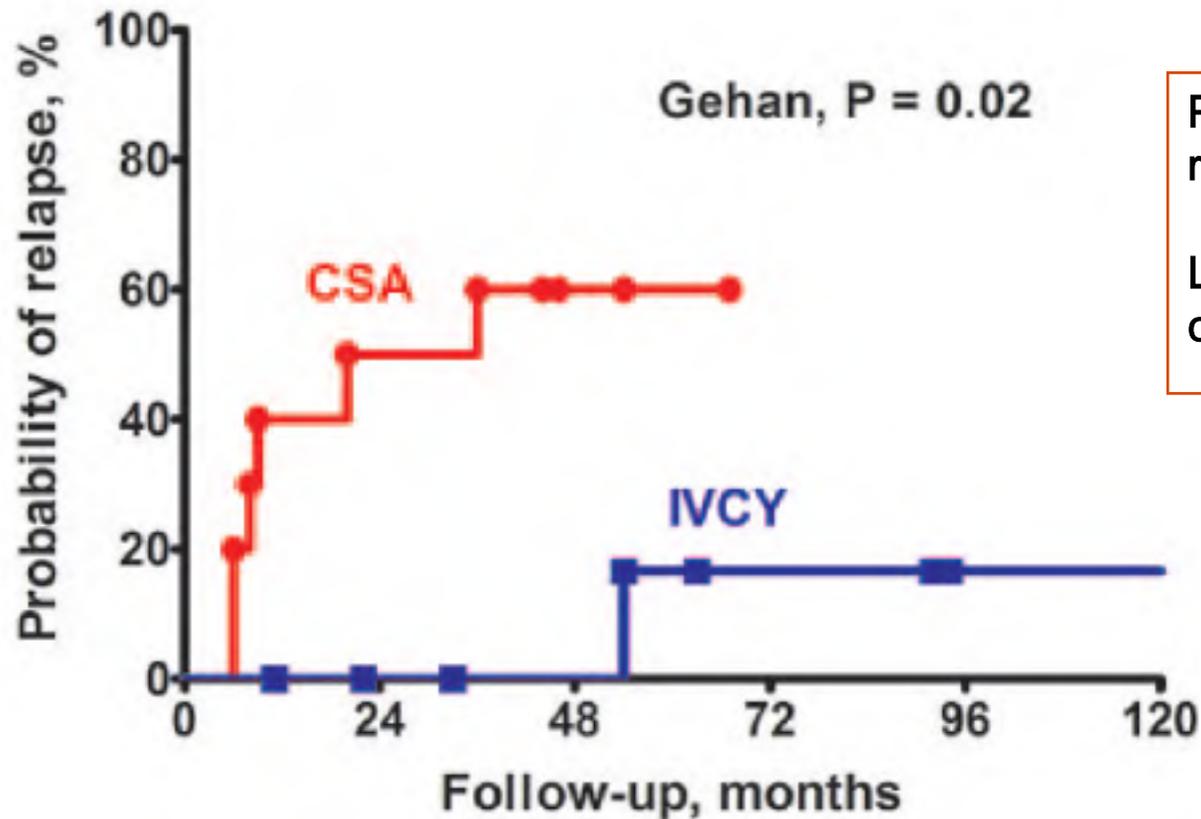


No. at Risk

GN lupique classe V : traitement

- Endoxan ? Ciclosporine ?

Essai contrôlé randomisé, n= 42



Pour les patients résistant ou rechutant sous Cort ou CsA :

Le CYC obtient une rémission chez 8/10 patients

GN lupique classe V : traitement

•MMF ? (essais ASPREVA/classe V)

2 essais contrôlés randomisés « poolés », n= 84

	AVANT			APRES			réduction PU
	creat ($\mu\text{mol/l}$)	alb (g/l)	PU (g/24h)	creat ($\mu\text{mol/l}$)	alb (g/l)	PU (g/24h)	
US MMF	69	28	3.8	79	34	1.5	-61%
CY	59	28	6.1	66	34	1.6	-71%
ALMS MMF	70	29	4.9	63	36	1.8	-63%
CY	69	26	5.8	71	34	2.7	-48%

Traitement pendant 6 mois avec

– IVC : 1 bolus mensuel (NIH)

- MMF : dosage cible 3000 mg/j

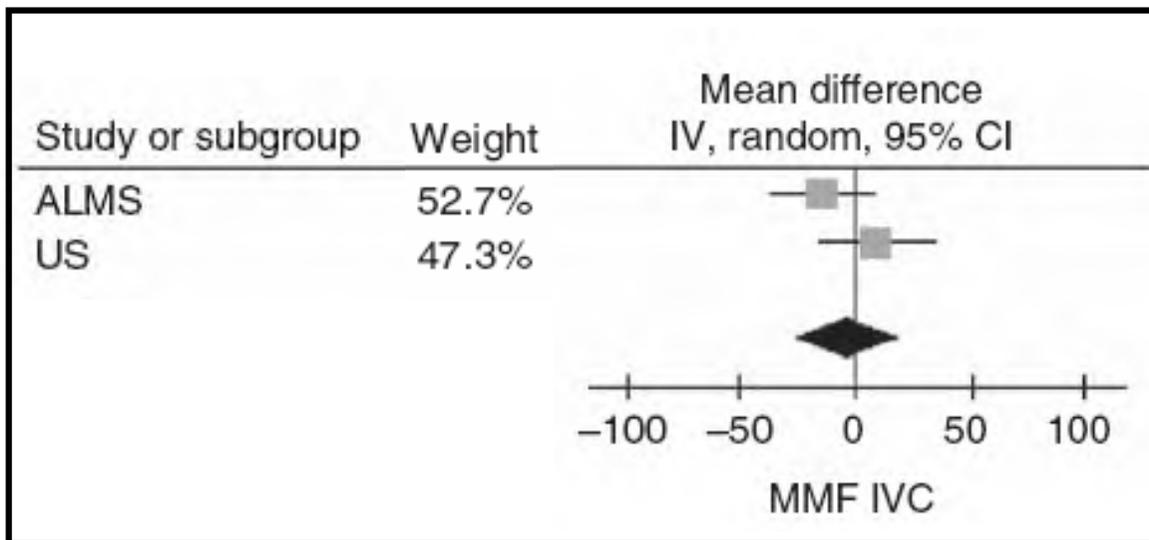
(associé aux corticoïdes 1 mg/kg/j avec diminution rapide)

Radhakrishnan et al., KI 2010

GN lupique classe V : traitement

- MMF ? (essais ASPREVA/classe V)

2 essais contrôlés randomisés « poolés », n= 84



Traitement pendant 6 mois avec

- IVC : 1 bolus mensuel (NIH)

- MMF : dosage cible 3000 mg/j

(associé aux corticoïdes 1 mg/kg/j avec diminution rapide)

Radhakrishnan et al., KI 2010