



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Etude multicentrique des néphropathies lupiques chez l'enfant, traitées
par combothérapie (Tacrolimus et Mycophenolate Mofetil), avec
décroissance rapide de la corticothérapie :
Evaluation de la rémission à 6 mois.**

Présentée et soutenue publiquement le 20 juin 2016 à 18 heures
Au Pôle Recherche
Par Elise PAUGAM

JURY

Président :

Monsieur le Professeur MARTINOT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur HACHULLA

Monsieur le Professeur BELOT

Madame le Docteur LAHOUCHE

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur REUMAUX

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ACR American College of Rheumatology

ATB Antibiotique

AUC Aire sous la courbe

AZA Azathioprine

CTC Corticoïdes

CsA Ciclosporine A

DFG Débit Filtration Glomérulaire

HCQ Hydroxychloroquine

HTA Hypertension Artérielle

IS Immunosuppresseur

IV Intraveineux

LES Lupus Erythémateux Systémique

NL Néphropathie Lupique

PO Per Os

SAPL Syndrome Des Anti-Phospholipides

SLEDAI Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity

SMX/TMP Sulfaméthoxazole-Triméthoprime

SLM Solumédrol

TAC Tacrolimus

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Résumé | 1 |
| Introduction | 1 |
| GENERALITES SUR LE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE | 2 |
| A. Epidémiologie du Lupus Erythémateux Systémique pédiatrique..... | 2 |
| B. Physiopathologie du Lupus Erythémateux Systémique..... | 2 |
| C. Diagnostic du Lupus Erythémateux Systémique pédiatrique | 3 |
| D. Epidémiologie de la néphropathie lupique pédiatrique | 3 |
| E. Diagnostic de la néphropathie lupique pédiatrique | 4 |
| F. Traitement des néphropathies lupiques..... | 4 |
| G. Consensus chez l'adulte | 8 |
| H. Combothérapie, enjeux actuels | 11 |
| Matériels et méthodes..... | 12 |
| I. Caractéristiques générales de l'étude..... | 12 |
| II. Population concernée | 12 |
| III. Critères d'inclusion | 12 |
| IV. Critères d'exclusion | 12 |
| V. Variables recueillies | 12 |
| VI. Critères d'évaluation..... | 14 |
| A. Objectif principal..... | 14 |
| B. Objectifs secondaires | 14 |
| VII. Recueil des données..... | 14 |
| VIII. Analyses statistiques..... | 14 |
| Résultats | 15 |
| I. Effectif des enfants | 15 |
| II. Analyse descriptive de la population..... | 15 |
| A. Phase inaugurale du LES..... | 15 |
| B. Phase de diagnostic et de prise en charge de la NL | 18 |
| C. Phase d'introduction de la combothérapie, modalités d'utilisation du TAC et réflexion thérapeutique à l'introduction du TAC..... | 21 |
| III. Objectif principal de l'étude..... | 23 |
| A. Analyse de la RC et RP à 4 et 6 mois | 23 |
| B. Objectifs secondaires de l'étude..... | 25 |
| C. Analyse des traitements associés à l'introduction de la combothérapie à 4 et 6 mois | 26 |
| IV. Analyse de la survenue d'effets indésirables / tolérance | 28 |
| A. Effets indésirables avant combothérapie..... | 28 |
| B. Effets indésirables après combothérapie | 28 |
| V. Entretien et fin de suivi | 29 |
| Discussion | 30 |
| I. Comparaison des données avec celles de la littérature..... | 30 |
| A. Symptômes au diagnostic du LES et origine ethnique | 30 |
| B. Histologie rénale, pronostic | 30 |
| C. Hétérogénéité de la population..... | 31 |

| | |
|--|-----------|
| D. Méthodologie..... | 31 |
| E. Objectif principal..... | 33 |
| F. Epargne cortisonique | 35 |
| G. Effets indésirables | 36 |
| H. Anti-protéinurique : IEC et ARA2 | 36 |
| I. Monitoring des Immunosuppresseurs | 37 |
| II. Forces et limites de l'étude | 41 |
| III. Alternatives, Perspectives | 41 |
| Conclusion..... | 43 |
| Références bibliographiques | 44 |
| Annexes | 51 |
| Annexe 1 : Critères de classification SLICC..... | 51 |
| Annexe 2 : Classification histologique de l'International Society Of Nephrology/Renal Pathology 2003 (ISR/RPS)..... | 52 |
| Annexe 3 : Fiche de Recueil | 53 |

RESUME

Contexte : La néphropathie lupique (NL) complication grave et fréquente du Lupus Erythémateux Systémique de l'enfant, a vu son pronostic amélioré par l'utilisation de fortes doses de corticothérapies et de Cyclophosphamide avec pour conséquence de nombreux effets indésirables. De nouveaux immunosuppresseurs sont utilisés (Mycophénolate Mofétil (MMF), Rituximab (RTX), Tacrolimus (TAC°)). Aucun ne prouve de supériorité dans l'obtention de la rémission. La combothérapie, associant une corticothérapie (CTC), du MMF et du TAC montre des résultats encourageants.

Objectif : Le but de notre étude était d'évaluer la combothérapie dans l'obtention de la rémission de la NL et d'étudier sa tolérance chez l'enfant en France.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective menée dans les centres de Néphrologie pédiatrique de Lille, Lyon, Toulouse et la Réunion entre 2010 et 2016, chez des enfants atteints d'une NL inaugurale ou en poussée confirmée par une ponction biopsie rénale. La rémission complète (RC) était définie par un ratio Protéinurie/Créatininurie (PU/CU) inférieur à 0.2 g/g et une fonction rénale normale avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) supérieur à 90 ml/min/1.73m² selon la formule de Schwartz 2009. La rémission partielle (RP) était définie par la présence de 1 critère sur 2.

Résultats : Sept enfants (3 filles et 4 garçons) atteints d'une NL ont été traités par combothérapie à un âge médian de 15.4 ans entre 2010 et 2016. Cinq enfants avaient une NL classe IV pure, 1 avait une classe V pure et 1 enfant avait une classe III+V. La protéinurie médiane initiale était de 2.1 g/g et le DFG médian était de 109 ml/min/1.73m².

A 6 mois, 43 % des enfants étaient en RC, les autres étaient en RP, avec un DFG entre 60 et 90 ml/min/1,73m², sans protéinurie. Une décroissance rapide de la CTC a été réalisée (doses médianes de 0.9 mg/kg/j à M0, de 0.3 mg/kg/j à M4 et de 0.2 mg/kg/j à M6). Trois enfants ont présenté des effets indésirables sérieux sans nécessité

d'arrêter le traitement, dont une pneumopathie à CMV, une pneumopathie bactérienne et une œsophagite.

Conclusion : Notre étude montre une efficacité du traitement par combothérapie dans les NL sévères et réfractaires pédiatriques avec une bonne tolérance, en limitant la corticothérapie. D'autres auteurs prônent l'utilisation du RTX. La place de ces différentes stratégies reste à définir.

2012 caractères.

MOTS CLES : Néphropathie Lupique, Enfants, Combothérapie, Induction, Rémission

INTRODUCTION

La Néphropathie lupique (NL) pédiatrique, complication grave et fréquente du lupus érythémateux systémique (LES) de l'enfant (30 à 80% des cas), a vu son pronostic amélioré par l'utilisation de fortes doses de corticothérapie (CTC) et de Cyclophosphamide (CYP), avec pour conséquence de nombreux effets indésirables. De nouveaux protocoles proposent des alternatives, Mycophénolate Mofetil (MMF), Anticalcineurine (CNI) et Rituximab (RTX), afin de diminuer les effets secondaires sans affecter la rémission de la néphropathie.

L'utilisation de ces différents immunosuppresseurs (IS) a dernièrement été codifiée par les recommandations de l'American College of Rheumatology (ACR)(1) et de l'European League Against Rheumatism (EULAR)(2) de 2012. Cependant aucun IS ne montre de supériorité, et l'obtention de la rémission complète est l'enjeu majeur.

Une nouvelle stratégie par combinaison synergique de la CTC, du MMF et du Tacrolimus (TAC), montrerait des résultats encourageants dans les récentes études asiatiques de Liu et al. (3) et Bao et al.(4). Aucune étude pédiatrique n'a encore analysé cette association et l'efficacité sur une population non asiatique reste discutée. Le but de notre étude était d'évaluer l'efficacité de cette nouvelle stratégie dans l'obtention rapide et complète de la rémission rénale et d'étudier la tolérance dans les néphropathies lupiques pédiatriques sévères.

L'objectif principal était l'évaluation de la rémission complète (RC) à 6 mois de la néphropathie lupique chez l'enfant traitée par combothérapie en France.

Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la rémission complète à 4 mois, de la réponse partielle (RP) et de l'évolution des marqueurs d'activité de la maladie lupique à 4 et 6 mois ainsi que l'épargne cortisonique et les effets indésirables.

GENERALITES SUR LE LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE

A. Epidémiologie du Lupus Erythémateux Systémique pédiatrique

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie systémique auto-immune rare chez l'enfant, seuls 10 à 20 % des cas sont diagnostiqués avant l'âge de 16 ans (5,6). Le sexe ratio fille/garçon semble moins élevé que chez l'adulte et varie considérablement d'une étude à l'autre de 1/5 à 1/18 (5).

L'incidence du LES pédiatrique est de 0.22 cas pour 10 000 enfants par an en France (0.36 chez les filles et 0.08 chez les garçons) selon l'enquête épidémiologique française (7) et de 0.36 à 2.5 pour 100 000 par an dans le monde selon Pineles et al. (8). Le diagnostic est porté dans la majorité des cas après l'âge de 10 ans (9)

B. Physiopathologie du Lupus Erythémateux Systémique

La physiopathologie du lupus est complexe et vraisemblablement multifactorielle, dépendant de facteurs génétiques, environnementaux et hormonaux (10) Les principales pistes physiopathologiques indiquent à la fois un défaut d'élimination des débris cellulaires générés lors de l'apoptose, une modification des auto-antigènes générés lors de ce processus, une activation excessive des cellules dendritiques et des lymphocytes T et surtout une production importante d'auto-anticorps par des lymphocytes B stimulés de façon excessive.

Tous ces mécanismes aboutissent à une perte de tolérance vis-à-vis de certains auto-antigènes nucléaires, à une lymphoprolifération polyclonale et à une inflammation tissulaire touchant de multiples organes.

Les lésions de NL sont liées aux dépôts glomérulaires d'immunoglobulines, de complément et à l'infiltration de cellules inflammatoires, notamment par les macrophages activés. Chaque classe de NL a une évolution immunologique physiopathologique différente (11). Les NL avec une forme proliférative et falciforme sont associées aux sous-classes IG th1 et à l'afflux d'effecteurs de la réponse d'hypersensibilité retardée (macrophages, cellules T, et fibrine). A la différence des NL non prolifératives extra-membraneuses qui sont caractérisées par le dépôt d'IgG4, et par l'absence d'effecteurs de la réponse d'hypersensibilité retardée.

C. Diagnostic du Lupus Erythémateux Systémique pédiatrique

Les présentations initiales d'un LES à début pédiatrique sont plus sévères qu'un LES commençant à l'âge adulte avec plus de néphropathies lupiques et d'atteintes neurologiques centrales (12,13). Le LES pédiatrique est plus hétérogène et le sexe ratio se rapproche de 1/1.

Les manifestations cliniques générales de l'enfant ressemblent globalement à celles de l'adulte. Ces manifestations sont très systémiques avec des atteintes rénales, hématologiques et neurologiques (9).

Chez l'enfant il existe des manifestations singulières tel que le retard statural, les engelures orientant vers certaines formes du lupus notamment les formes génétiques. Le diagnostic du LES est établi à partir d'un certain nombre de critères. Les premiers critères utilisés étaient ceux de l'American Rheumatic Association (ARA) de 1982 remis à jour en 1997 (14). En 2012, le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) a revu et déterminé 18 critères plus sensibles et de spécificité comparable aux critères de l'ARA (15).

Chez l'enfant, les critères du SLICC sont plus sensibles que les critères de l'ACR selon Sag et al. (16) et font partie maintenant de l'outil diagnostique du LES.

Les critères de l'ARA et du SLICC sont détaillés dans les annexes.

D. Epidémiologie de la néphropathie lupique pédiatrique

La NL est présente chez 30 à 80 % des enfants, est souvent d'emblée sévère (17). Selon Bader-meunier et al. (9), la NL touche 50 % des enfants au diagnostic et 75 % durant l'évolution du LES en France. Ces résultats sont retrouvés dans les populations asiatiques (18).

La surmortalité secondaire à la NL a fortement diminué depuis les années 70. Selon Bernatsky et al. (19), le ratio standardisé de mortalité (ratio de morts observés sur morts attendus) par rapport à la population générale est passé de 10 à 2.4 (95 % CI 2.3-2.5). Cette étude prouvait également un risque plus important de mortalité chez les patients de sexe féminin, jeunes, d'ethnies afro et noire américaine au début de la maladie.

La néphropathie lupique (NL) est une des causes principales de mortalité chez l'enfant. Sa survenue est un facteur péjoratif pour l'évolution à long terme, elle représente ainsi l'enjeu majeur de cette maladie (18–20).

E. Diagnostic de la néphropathie lupique pédiatrique

Le premier symptôme est le plus souvent l'hématurie microscopique et/ou une protéinurie avec ou sans syndrome néphrotique (17). La présence d'une hypertension artérielle (HTA), d'une insuffisance rénale ou d'une protéinurie importante est évocatrice d'une atteinte sévère de type IV.

Cependant la présentation clinique n'est pas bien corrélée au type et à la sévérité de l'histologie rénale. Seule la ponction biopsie rénale (PBR) permet de confirmer le diagnostic, de classer et de définir le pronostic de l'atteinte rénale.

La réalisation de la PBR est indiquée chez l'adulte quand la protéinurie est supérieure à 0.5 g/24h. Chez l'enfant, il n'existe pas de consensus mais les pratiques suggèrent qu'au-dessus d'un ratio Protéinurie/Créatininurie (PU/CU) supérieur à 0.6 g/g, la PBR est indiquée.

La classification histologique actuellement utilisée chez l'enfant est celle de l'International Society Of Nephrology/Renal Pathology Society 2003 (ISR/RPS), en six classes, fondée sur les données en microscopie optique et en immunofluorescence avec une description d'index d'activité et de chronicité des lésions. Il faut avoir plus de 10 glomérules pour l'étudier et l'analyse d'un anatomopathologiste habitué à utiliser cette classification (Cf ANNEXE).

L'atteinte anatomopathologie la plus fréquente, comme chez l'adulte, est la glomérulonéphrite de classe IV. Chez plus de la moitié des enfants, une atteinte de classe III ou IV est révélée dès la première biopsie rénale (12,21).

F. Traitement des néphropathies lupiques

Le traitement est effectué en 2 étapes : un traitement d'attaque nommé phase d'induction, dont le but est l'obtention d'une rémission rapide et complète puis un traitement d'entretien, dont le but est d'éviter la rechute. La néphropathie lupique évolue par poussées successives. La diminution puis l'arrêt des IS entraînent un risque de récurrence de 10 à 50 %.

Nous avons rapporté les différents IS utilisés dans la NL. Chez l'enfant, il n'existe aucune étude randomisée, le traitement est donc issu des consensus d'adulte.

1) Cyclophosphamide (CYP) : traitement historique

Le CYP était le traitement initial de référence pour la néphropathie sévère chez l'adulte associé aux corticoïdes selon le schéma du National Institute of Health (NIH).

Le CYP est un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine appartenant à la famille des moutardes azotées agissant après transformation dans l'organisme. Le CYP agit par interaction directe sur l'ADN. Ceci entraîne des modifications profondes de l'ADN, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire.

Les études américaines réalisées par l'équipe du NIH (22) ont démontré que le CYP sous forme de bolus, administré de façon prolongée, associé aux CTC améliorait de façon significative la survie rénale des patients, diminuait le nombre de rechutes ultérieures et le risque d'aggravation de la fonction rénale par rapport à l'administration de la CTC seule. Ces études ont amené à considérer que le traitement idéal de la NL devait comprendre des stéroïdes à fortes doses et des bolus de CYP pendant plusieurs années.

Néanmoins, ce schéma thérapeutique a montré qu'il conduisait à une toxicité majeure. Le CYP est connu pour sa myélotoxicité (leucopénie), sa toxicité gonadique (23) et augmente le risque de tumeurs malignes secondaires (néoplasies hématologiques, tumeurs vésicales du col utérin). Il est également connu pour donner des cystites hémorragiques, des infections, une alopecie, des vomissements (24).

Ces résultats ont conforté la tendance actuelle à limiter l'utilisation du CYP et à utiliser d'autres IS moins toxiques au long cours.

L'étude Euro-Lupus Nephritis Trial [20] a constaté la diminution de la dose totale de CYP (5g versus 10g) et a démontré l'efficacité comparable avec moins d'effets indésirables. Ces données sont confirmées à 10 ans par l'absence de différence entre les 2 groupes dans la survenue de décès, d'insuffisance rénale terminale et de doublement de la créatininémie. Cependant, l'étude portait sur des patients essentiellement caucasiens, il n'y avait pas de différence dans le nombre de grossesses entre les 2 groupes.

2) Mycophénolate Mofétil (MMF)

Suite au CYP, le MMF a été le premier IS étudié dans le traitement d'induction des NL. L'Acide Mycophénolique, métabolite actif du MMF est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'Inosine Monophosphate Déshydrogénase. Il inhibe, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse de novo des nucléotides et la prolifération

des lymphocytes B et T, la formation des anticorps et la glycosylation des molécules d'adhésion.

Les effets indésirables du MMF sont les troubles gastro-intestinaux (10 à 40 % des patients ont des diarrhées, nausées et vomissements), affections hématologiques (anémie, leucopénie, neutropénie par atteinte centrale médullaire) et des infections.

En 2007, l'étude de phase III de supériorité Aspreva Lupus Management Study de 2001 (ALMS) (22) a étudié le MMF et l'a comparé au CYPIV selon le protocole NIH. Cette étude de supériorité n'a pas montré de différence d'efficacité entre les 2 groupes (56 % versus 53 %). Le MMF était plus efficace de façon significative chez les patients hispaniques et afro américains. Le résultat marquant était le nombre plus important de décès dans le groupe MMF (9 décès chez des patients asiatiques). Pour cette raison le MMF n'a pas eu d'autorisation de mise sur le marché.

Depuis, d'autres études contrôlées randomisées adultes ont confirmé la supériorité ou la même efficacité que le CYP IV et PO avec une bonne tolérance (25–31) et une récente méta-analyse a montré que le MMF avait un taux plus élevé de rémission complète que le CYP IV avec moins d'effets indésirables (32).

Chez l'enfant, les données sont très limitées et portent sur un faible nombre de patients. La première étude de Buratti et al. (33), en 2001 a observé l'efficacité du MMF chez 11 enfants dans les classes V (normalisation de la fonction rénale chez 4 enfants sur 4) avec une efficacité moindre dans les classes IV. Deux autres études concernant moins de 7 enfants ont observé un bon devenir rénal sous MMF (34,35).

3) Anticalcineurines (CNI) : Tacrolimus (TAC) et Ciclosporine A (CsA)

Les CNI sont une nouvelle perspective dans le traitement des NL. Étudiés surtout dans les populations asiatiques, les CNI montrent un intérêt et font partie de l'arsenal thérapeutique en Europe.

Les CNI inhibent de façon sélective le facteur nucléaire d'activation du lymphocyte T. Ils inhibent ainsi l'activation des cellules T helper, et donc l'activation des lymphocytes B et la production de cytokines telle que l'interleukine 2, le TNF- α , Interferon γ , IL-6 et IL-10 nécessaires à l'activation et à la prolifération lymphocytaire (36). Les CNI stabiliseraient l'actine du cytosquelette du podocyte, élément essentiel dans le maintien de l'intégrité de la barrière de filtration glomérulaire. Enfin les CNI auraient un effet sur la glycoprotéine P (glycoprotéine à l'origine de multiresistance aux

médicaments) qui permettrait la restauration du taux de corticoïdes en intracellulaire (37).

Les principaux effets indésirables du TAC sont la néphrotoxicité, la modification du métabolisme glucidique, l'atteinte neurologique (tremblements, convulsions, PRES (Posterior Reversible Encephalopathy syndrom)), l'HTA et l'hyperkaliémie. La Cyclosporine A (CsA) est connue pour donner en plus une HTA, une dyslipidémie, une hyperplasie gingivale, et un hirsutisme (38).

La CsA est de moins en moins utilisée au profit du TAC.

Le TAC a prouvé son efficacité par rapport aux CYP dans les études randomisées (39,40) et a montré une efficacité équivalente au MMF (41).

La méta-analyse chinoise de 2016 affirme l'efficacité comparable des CNI au CYP IV et au MMF avec une meilleure tolérance et moins d'effets indésirables (42).

4) Rituximab (RTX)

Le RTX, anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la protéine CD20, présente à la surface des cellules B, est à l'origine d'une lyse des lymphocytes CD20+/CD19+.

Les dernières études contrôlées randomisées controversées LUNAR et EXPLORER n'ont pas montré d'efficacité du RTX en première ligne thérapeutique. L'étude EXPLORER a évalué le RTX versus Placebo chez des patients lupiques sans atteinte rénale ni neurologique. Aucune différence n'a été observée dans l'objectif primaire, à la différence des africains et hispano-américains ($p=0.04$) (9.4% placebo versus 13.8% RTX). L'étude LUNAR a évalué le RTX versus placebo dans les NL prolifératives chez des patients ayant reçu des CTC et du MMF. L'étude n'a pas atteint les objectifs primaires ni secondaires (réponse rénale à 52 semaines).

Cependant Condon et al.(43), dans une étude observationnelle non randomisée ont montré que l'association RTX et MMF permettait d'obtenir une réponse dans 90 % des cas sans corticoïde, donnant ainsi un nouvel intérêt du RTX dans les formes réfractaires.

RTX a été incriminé dans 3 cas de leucoencephalopathie multifocale progressive (maladie démyélinisante dégénérative fatale) chez des patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde, 2 cas chez des patients suivis pour un LES. Le RXT a été incriminé dans une fibrose pulmonaire fatale et dans une myocardite virale fulminante

chez des enfants traités pour un syndrome néphrotique corticosensible corticodépendant (44,45).

5) Hydroxychloroquine (HCQ)

L'HCQ fait partie du traitement recommandé chez tous les patients adultes porteurs de LES. De nombreux effets bénéfiques ont été mis en évidence tels que la survie, l'activité anti-thrombotique (46), la limitation de l'ostéoporose, l'amélioration du bilan lipidique, l'effet protecteur contre la survenue d'une insuffisance rénale (47–49).

De plus, un dosage plasmatique bas d'HCQ serait un facteur prédictif de survenue de rechute (50).

L'HCQ inhibe la production d'interféron alpha qui joue un rôle crucial dans le mécanisme physiopathologique du LES en bloquant les toll like récepteurs 7 et 9 des cellules dendritiques plasmatiques.

L'HCQ chez l'enfant, par analogie aux études adultes, est systématiquement proposé chez l'enfant porteur de LES et de NL. Le dosage sanguin est réalisé de façon systématique en pédiatrie avec un objectif sanguin supérieur à 1000 ng/ml (51)

Le principal effet secondaire est la survenue d'une rétinopathie, rare aux doses recommandées. Le risque de rétinopathie augmente de 1 % après 5 à 7 ans pour une dose cumulée de 1000 g d'HCQ (52). Les autres effets indésirables sont neuromusculaires, cardiaques, hématologiques, et cutanés. Ils sont très rares.

G. Consensus chez l'adulte

Les dernières recommandations européennes de l'EULAR et américaines de l'ACR de 2012 sont une aide majeure récente dans le traitement des NL. Aucun IS n'a fait la preuve dans sa supériorité dans la rémission.

Ces recommandations se recoupent globalement sans que les médecins ne se soient concertés.

Traitement des NL de classe III et IV

Les recommandations laissent au clinicien la liberté dans le choix des propositions thérapeutiques. Le traitement d'attaque peut être conduit selon 3 modalités différentes : CYPIV faible dose selon le schéma « Eurolupus », CYPIV forte dose et MMF. Le MMF sera recommandé chez les patientes noires ou hispaniques, alors que « l'Eurolupus » sera préféré chez les patients caucasiens. La durée du traitement était au minimum de 6 mois

La CTC est toujours recommandée avec des doses initiales supérieures ou égales à 0.5 mg/kg/j de prednisolone (précédée de 3 bolus de SLM dans les formes sévères), avec une décroissance rapide en quelques semaines.

En cas de résistance au traitement de première intention (ou de mauvaise tolérance à celui-ci), le passage du Cyclophosphamide au MMF ou du MMF au CYP est préconisé au bout de 3 à 6 mois. En cas d'échec un traitement de sauvetage par RTX ou par Anticalcineurines (TAC ou CsA), est proposé même s'il manque encore de données solides quant à l'utilisation de ces molécules.

Traitement des NL de classe V :

Il n'existe pas de données issues d'étude randomisée.

Pour les formes non néphrotiques, l'évolution peut être spontanément favorable. Un traitement par anti-protéinurique est proposé seul avec la poursuite de la surveillance de la NL.

Dans les formes néphrotiques, le traitement conseillé peut être la CTC à faible dose, le MMF, la CYP, l'IMUREL ou encore les CNI. En cas d'échec de certains IS, le RTX peut être indiqué.

Ces différentes recommandations sont résumées dans les figures 1 et 2.

Figure 1 : Recommandations pour le traitement d'induction des NL classe III ou IV selon l'ACR 2012

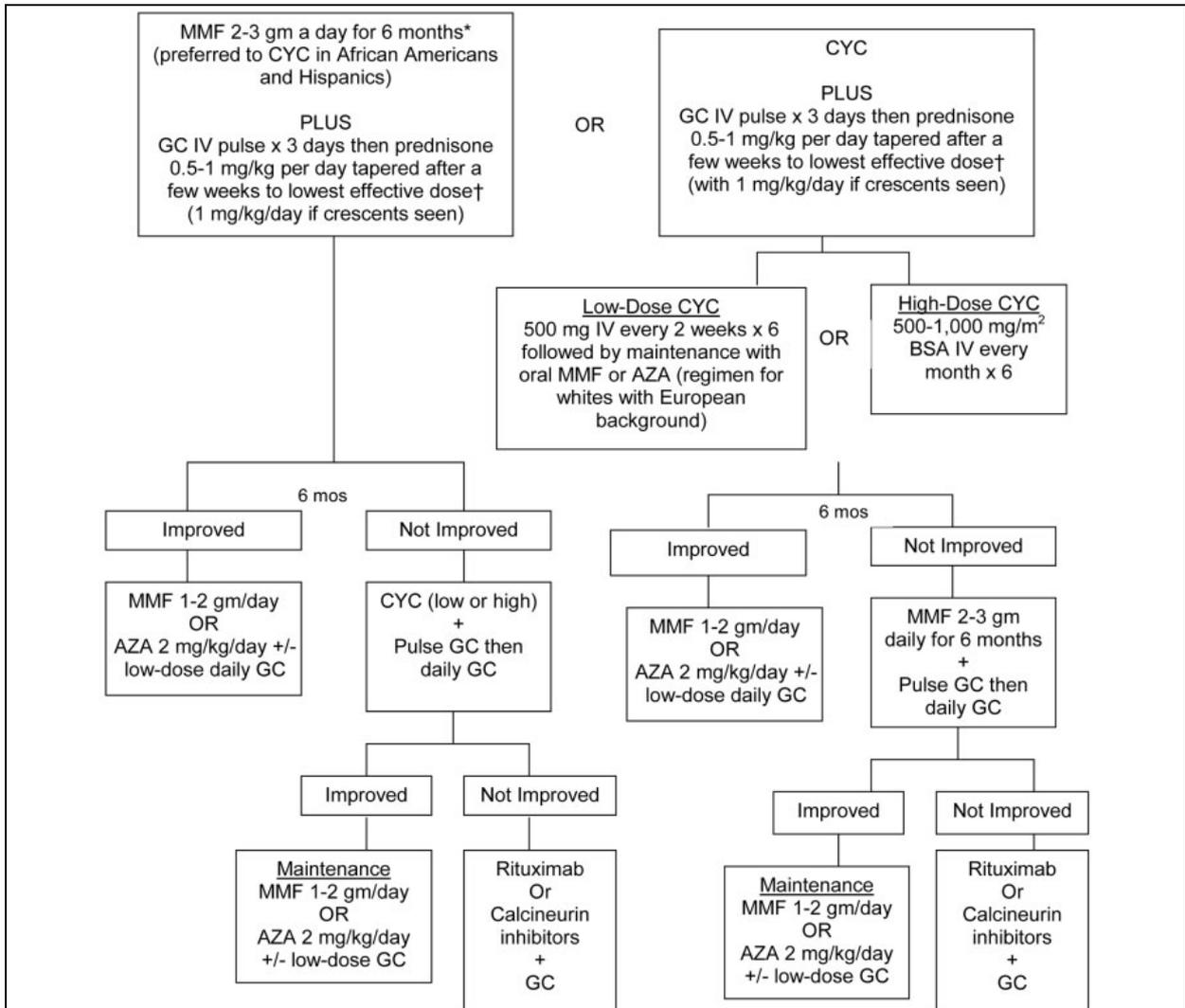


Figure 1. Class III/IV induction therapy. MMF _ mycophenolate mofetil; * _ the Task Force Panel discussed their preference of MMF over cyclophosphamide (CYC) in patients who desire to preserve fertility; GC _ glucocorticoids; IV _ intravenous; † _ recommended background therapies for most patients are discussed in section III in the text; AZA _ azathioprine; BSA _ body surface area.

Figure 2 : Recommandations pour le traitement d'induction des NL classe V selon l'ACR 2012

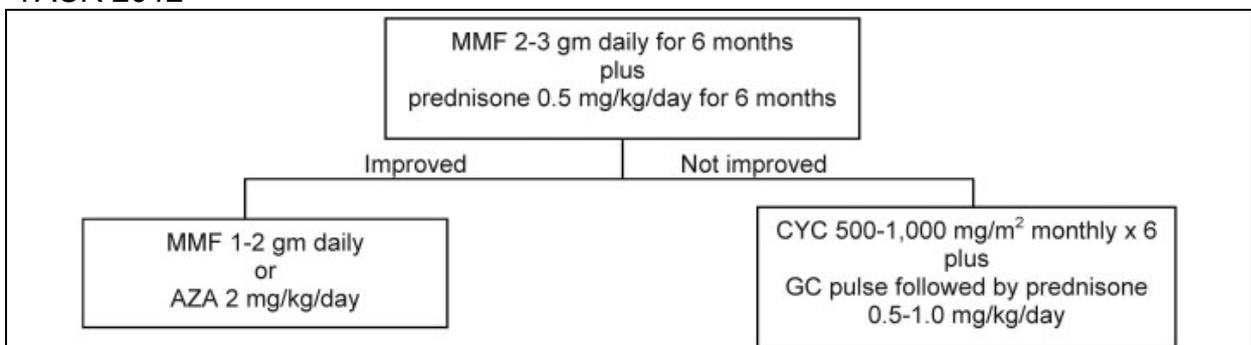


Figure 2. Treatment of class V without proliferative changes and with nephrotic range proteinuria (>3 gm/24 hours). Recommended background therapies for most patients are discussed in section III in the text. MMF _ mycophenolate mofetil; AZA _ azathioprine; CYC _ cyclophosphamide; GC _ glucocorticoids.

H. Combothérapie, enjeux actuels

La nouvelle approche thérapeutique par combothérapie est récemment proposée chez des patients asiatiques et a prouvé une efficacité supérieure par rapport au CYPIV (3,4). Elle est basée sur l'efficacité synergique du TAC et du MMF en ciblant différents aspects de la réponse immune. Le MMF, outre sa capacité à réduire la prolifération des lymphocytes et la production des anticorps, diminuerait en association avec le TAC, la production de l'interleukine-2 (IL-2) (36). Le but serait d'utiliser des doses inférieures d'IS, afin de maximiser l'efficacité tout en diminuant les effets indésirables. Le traitement anti-rejet est basé sur cette approche.(53)

La NL pédiatrique est rare, hétérogène et sévère. Elle nécessite un traitement efficace rapidement. La combothérapie serait une alternative intéressante.

Mais aucune étude n'a confirmé cette hypothèse en Europe et en Amérique.

L'évaluation de la combothérapie dans les NL pédiatriques est indispensable. Il s'agit d'apprécier l'efficacité de cette stratégie à court et moyen terme par rapport aux IS seuls, d'évaluer la tolérance et le risque infectieux.

MATERIELS ET METHODES

I. Caractéristiques générales de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive, multicentrique menée chez des enfants suivis en France entre 2010 et 2016.

II. Population concernée

Les enfants, pris en charge par les centres de néphrologie et de médecine interne pédiatriques du CHU de Lille, du CHU de Saint-Pierre (La Réunion), du CHU de Lyon et du CHU de Toulouse ayant été traités entre 2010 et 2016 par combothérapie (TAC et MMF) associée à une corticothérapie dans le traitement d'induction de la NL ont été inclus de manière rétrospective.

La liste des patients était établie après sollicitation des praticiens de la Société Française de Néphrologie Pédiatrique (SFNP).

III. Critères d'inclusion

Tous les critères suivants devaient être présents :

- Patients âgés de moins de 18 ans
- Diagnostic de LES selon les critères American College of Rheumatology (ACR)
- LES compliqué d'une néphropathie lupique inaugurale ou secondaire
- NL de classe III, IV, III+V, IV+V, V selon la classification histologique International Society Of Nephrology/Renal Pathology Society 2003 (ISR/RPS)
- Suivi pendant au moins 6 mois

IV. Critères d'exclusion

Les patients présentant au moins un de ces critères étaient exclus :

- Atteinte pulmonaire, atteinte neurologique
- Atteinte pancréatique ou diabète
- DFG < 30 ml/min/1,73m²

V. Variables recueillies

- Les données démographiques : le sexe, l'âge
- Le poids, la taille en valeurs absolues

- Les signes cliniques du LES
- Le grade histo-pathologique des ponctions biopsies rénales (PBR) et la date de réalisation
- Les critères biologiques : la numération-formule sanguine, la créatininémie, la VS, les anticorps anti-nucléaires, l'anti-ADN natif, les anticorps anti-cardiolipine, anti-B2Gp1, anti-coagulant lupique, le complément (C3 et C4), le ratio protéinurie/créatininurie (PU/CU), le sédiment urinaire
- Le SLEDAI (indice d'activité du lupus étudiant 24 variables regroupées en 9 groupes pondérés de 1 à 8)
- Le traitement administré avec sa posologie, sa date d'introduction, l'observance thérapeutique et son mode de surveillance (aire sous la courbe (AUC), dosage sanguin (T0)).
- Les effets liés au traitement

Ces données étaient recueillies :

- Au diagnostic du LES,
- Au diagnostic de la NL,
- A l'introduction du TAC (Mo),
- A 4 mois (M4), à 6 mois (M6)

Le Débit de filtration glomérulaire (DFG) était calculé chez les enfants à partir de la créatininémie par la nouvelle formule de Schwartz de 2009 (54).

- $36.5 \times \text{taille (cm)} / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})$ résultat en ml/min/1.73m^2

L'insuffisance rénale (IR) était classée en 5 stades selon la classification «Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), National Kidney Foundation » :

-Stade 1 : Maladie rénale sans insuffisance rénale chronique (IRC) : $\text{DFG} \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$

-Stade 2 : Maladie rénale avec IRC légère : DFG de 60 à $89 \text{ ml/min/1.73m}^2$

-Stade 3 : IRC modérée : DFG de 30 à $59 \text{ ml/min/1.73m}^2$

-Stade 4 : IRC sévère : DFG de 15 à $29 \text{ ml/min/1.73m}^2$

-Stade 5 : IRC terminale : DFG inférieur à $15 \text{ ml/min/1.73m}^2$

VI. Critères d'évaluation

A. Objectif principal

L'objectif principal était l'évaluation de la RC à 6 mois de la NL, chez l'enfant traité par combothérapie en France.

La RC était définie par la présence obligatoire des 2 critères suivants :

- Un taux créatinine normal, DFG > 90 ml/min/1.73m
- Et un ratio PU/CU < 0.2 g/g

B. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient

- L'évaluation de la RC et de la RP à 4 et à 6 mois
- Les marqueurs d'activité de la maladie lupique à 4 et 6 mois : anticorps anti ADN natif (Farr), dosage du complément C3 et SLEDAI
- L'épargne cortisonique
- Les effets indésirables

La RP était définie par la présence de 1 critère sur 2 de la RC.

VII. Recueil des données

Une fiche de recueil était constituée. Les données étaient recueillies à partir du dossier médical de chaque patient. Pour les centres de Saint Pierre, Lyon et Toulouse, la fiche de recueil était envoyée aux praticiens de la SFNP puis adressée à l'investigateur principal. Les données manquantes étaient recueillies sur place. La saisie des données était faite sur un fichier EXCEL et rendue anonyme.

VIII. Analyses statistiques

Les données descriptives sont présentées sous forme de médiane, quartiles avec les extrêmes.

RESULTATS

I. Effectif des enfants

Neuf enfants étaient traités par combothérapie en France.

Sept enfants étaient inclus dans l'étude. Trois enfants étaient suivis au CHU de Lille, 2 enfants au CHU de Saint-Pierre (La Reunion), 1 enfant au CHU de Lyon et 1 enfant au CHU de Toulouse.

Deux enfants étaient exclus :

Un enfant du CHU de Saint pierre (La Réunion) était exclu car il ne présentait plus d'atteinte rénale à l'introduction du TAC à 17 mois de la PBR.

Un enfant du CHU de Lyon était exclu car le suivi était inférieur à 6 mois.

II. Analyse descriptive de la population

A. Phase inaugurale du LES

L'âge médian des 7 enfants au diagnostic du LES était de 13.5 ans (12,6-13.7). Parmi les enfants, 3 étaient des filles et 4 des garçons soit un ratio de 0.75 fille pour un garçon. Les principales caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau I.

Tableau I. Caractéristiques générales des enfants inclus

| <i>Patient</i> | <i>Sexe</i> | <i>Age au diagnostic du LES (ans)</i> | | <i>FARR (UI/ml)</i> | <i>C3 (mg/l)</i> | <i>C3 activé</i> |
|-----------------------------|-------------|---------------------------------------|----|---------------------|------------------|------------------|
| | | <i>SLEDAI (/105)</i> | | | | |
| 1 | F | 12,5 | 24 | 643 | 539 | + |
| 2 | F | 13,6 | 30 | > 940 | 345 | + |
| 3 | M | 3,9 | 17 | > 50 | 470 | + |
| 4 | M | 12,7 | 7 | > 250 | 673 | - |
| 5 | F | 13,5 | 16 | 57 | 417 | + |
| 6 | M | 16,9 | 27 | >300 | 192 | + |
| 7 | M | 13,7 | 5 | + | 270 | + |
| Médiane +/- | | 13,5 ans | | | | |
| Quartiles (extrêmes) | | 12,6-13,7 (3,9-16,9) | | | | |

LES : lupus érythémateux systémique, PBR : Ponction Biopsie Rénale, SLEDAI : Systemic Lupus Erythematous Disease Activity.

Les principaux signes cliniques extra-rénaux étaient l'asthénie (100%) avec la perte de poids (71%). Les autres symptômes prédominants étaient l'arthrite (57 %) la fièvre (57%), la sérite (43%) puis les signes cutanés. Trois enfants avaient une insuffisance rénale (DFG < 90 ml/min/1.73m²) (n°1, n°2, n°6).

Un enfant avait des convulsions (n°6) au moment du diagnostic du LES dans un contexte de désordre hydro-électrolytique. Le diagnostic de neurolupus n'était pas retenu par la suite.

Un enfant avait une myocardite au diagnostic du LES (n°6).

Tous les enfants avaient des anticorps antinucléaires positifs avec des anti ADN natif. Trois enfants avaient des anticorps anti-Sm.

Le complément était activé pour 6 enfants sur 7. Un patient avait un déficit en protéine de la voie classique C4.

Un enfant avait un SAPL au diagnostic du LES (n°7). Un enfant avait un SAPL lorsque le LES était en poussée (n°3).

Les principales données cliniques et biologiques sont résumées dans les tableaux II et III.

Tableau II. Présentation clinique au diagnostic du LES

| Signes cliniques au diagnostic du LES | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | n |
|--|---------------------------------|-----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| atteinte générale | fièvre | | | + | | + | + | + | 4 |
| | perte de poids | | + | + | + | + | + | | 5 |
| | asthénie | + | + | + | + | + | + | + | 7 |
| atteinte cutanée | rash malaire / photosensibilité | | | | | + | | + | 2 |
| | lupus discoïde | | | | | | | | 0 |
| | ulcères muqueux | | + | | | | + | | 2 |
| | alopécie | | + | | | + | | | 2 |
| | purpura vasculaire | | | + | | | | | 1 |
| | lupus engelure | | + | | | | + | | 2 |
| | mucinoses dermiques | | + | | | | | | 1 |
| | autres | | | | | | | + | 1 |
| | atteinte séreuse | péricardite/pleurésie | + | + | | | | + | |
| atteinte articulaire | arthrite | + | + | + | + | | | | 4 |
| atteinte cardiaque | myocardite | | | | | | + | | 1 |
| atteinte neurologique | convulsion | | | | | | + | | 1 |
| | céphalée | | | | | | + | + | 2 |

* livedo

Tableau III. Présentation biologique au diagnostic du LES

| Signes biologiques au diagnostic du LES | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | n |
|--|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Atteinte rénale | insuffisance rénale (DFG <90 ml/min/1,73m ²) | + | + | - | - | - | + | - | 3 |
| | protéinurie (>0,2 g/g) | + | + | - | + | - | + | - | 4 |
| | hématurie | + | + | - | + | - | + | + | 5 |
| Atteinte hématologique | anémie (hb <11,5 g/dL) | + | - | + | - | + | + | - | 4 |
| | lymphopénie (<1500/mm ³) | - | + | + | + | + | + | + | 6 |
| | thrombopénie (<100 000 /mm ³) | - | - | + | - | + | - | - | 2 |
| | leucopénie (<3000/mm ³) | - | - | - | + | + | + | + | 4 |
| Anticorps antinucléaire | | + | + | + | + | + | + | + | 7 |
| Anticorps anti ADN natif | | + | + | + | + | + | + | + | 7 |
| Anti-Sm | | - | + | - | - | + | + | - | 3 |
| Anti-phospholipide | Anti-cardiolipine | - | - | + | - | - | - | + | 2 |
| | Anti-B2GP1 | - | + | + | - | - | + | + | 4 |
| Complément | activé | + | + | + | - | + | + | + | 6 |

* anémie coombs +

** primo-infection EBV

B. Phase de diagnostic et de prise en charge de la NL

La médiane du délai entre la réalisation de la première ponction biopsie rénale (PBR) et le diagnostic du LES était d' 1 mois (0.4-6.3).

- Quatre enfants sur 7 étaient traités par combothérapie pour la première poussée de NL.

L'enfant n°1 avait une NL classe IV G à la première PBR. Il avait un syndrome néphrotique impur et était traité par une CTC et du MMF. Une protéinurie et une insuffisance rénale persistaient. Le TAC était introduit 3 mois après le début du MMF avec une deuxième cure de SLM.

L'enfant n°2 avait une NL classe IV G à la première PBR. Il était traité par 3 bolus de SLM et par MMF. Une protéinurie et une insuffisance rénale persistaient. Le TAC était introduit 1 mois après le début du MMF avec une deuxième cure de SLM. L'enfant présentait une thrombose veineuse du membre inférieur droit avec une embolie pulmonaire nécessitant l'introduction d'AVK.

L'enfant n°6 avait une NL classe IV S à la première PBR. Il avait une insuffisance rénale. Il était traité par combothérapie d'emblée.

L'enfant n°7 avait une NL classe III+V à la première PBR. Cette NL survenait après un lupus cutané évoluant depuis 23 mois, traité par CTC, HCQ puis IMUREL. A l'introduction de la combothérapie, l'enfant était traité par 3 bolus de SLM, l'IMUREL était relayé par MMF et le TAC était introduit 10 jours après le début du MMF.

- Trois enfants sur 7 étaient traités par combothérapie pour la deuxième poussée de NL.

L'enfant n°3 avait une NL classe IIIA à la première PBR. Il était traité par 6 bolus de CYP IV de 500 mg/m² à 1 mois d'intervalle et par HCQ et MMF. Il présentait une 2^{ème} poussée de NL classe IV G 4 ans après la première. A l'introduction de la combothérapie, l'enfant était traité par 3 bolus de SLM, le MMF était majoré et le TAC introduit.

L'enfant n°4 avait une NL classe II à la première PBR. Il était traité par HCQ et IEC. Il présentait une deuxième poussée de NL classe IV 2,5 ans après la première. L'enfant était traité par combothérapie d'emblée.

L'enfant n°5 avait une NL classe II à la première PBR. Il était traité par CTC et MMF. Il présentait une 2^{ème} poussée de NL classe V 3.5 ans après dans un contexte d'inobservance thérapeutique (arrêt HCQ et MMF). L'enfant était traité par CTC sans réalisation de bolus de SML et par MMF et TAC.

Les atteintes rénales initiales et à la seconde poussée sont décrites dans le tableau IV. Les traitements reçus par les patients sont décrits dans le tableau V.

Tableau IV. Histologie rénale lors du diagnostic et à la seconde poussée de NL

| <i>Patient</i> | <i>Classe histologique à la première poussée de NL</i> | <i>Classe histologique à la seconde poussée de NL</i> |
|----------------|--|---|
| 1 | IV G (A/C) | |
| 2 | IV G (A/C) | |
| 3 | III (A) | IV G (A) |
| 4 | II | IV G (A) |
| 5 | II | V |
| 6 | IV S (A) | |
| 7 | III (A) + V | |

NL : néphropathie lupique

Tableau V. Traitements reçus par les patients avant introduction du TAC.

| <i>Patient</i> | <i>HCQ</i> | <i>MMF</i> | <i>durée entre introduction MMF et TAC</i> | <i>AZA</i> | <i>CYP</i> | <i>RTX</i> | <i>CTC PO</i> | <i>Bolus SLM avant TAC</i> | <i>Aspirine / AVK</i> | <i>IEC/A RA2</i> | <i>IC/ diurétique anse/ abloquant</i> |
|----------------|------------|------------|--|------------|------------|------------|---------------|----------------------------|-----------------------|------------------|---------------------------------------|
| 1 | + | + | 3 mois | - | - | - | + | + | - | + | + |
| 2 | + | + | 1 mois | - | - | - | + | + 6 b | -/+ | - | + |
| 3 | + | + | 42 mois | - | + 6 b | - | + | + | - | + | + |
| 4 | + | - | 0 jour | - | - | - | - | + | - | + | - |
| 5 | + | + | 43 mois | - | - | - | + | - | - | + | - |
| 6 | + | - | 5 jours | - | - | - | - | + | - | - | + |
| 7 | + | - | 11 jours | + | - | - | + | + | + | + | - |

HCQ : Hydroxychloroquine, MMF : Mycophénolate Mofétil, TAC : Tacrolimus, AZA : Azathioprine, CYP : Cyclophosphamide, RTX : Rituximab, CTC PO : Corticothérapie Per os, SLM : solumédrol, AVK : Antivitamine K, IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, ARA 2 : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2, IC : Inhibiteurs calciques, b : bolus.

C. Phase d'introduction de la combothérapie, modalités d'utilisation du TAC et réflexion thérapeutique à l'introduction du TAC

1) Données cliniques et biologiques à l'introduction de la combothérapie

L'âge médian des 7 enfants était de 15.4 ans (13.3-16.3). La médiane de durée du LES était 2 ans (0.2-3.4).

Cinq enfants avaient une néphropathie classe IV pure, 1 enfant avait une classe V pure et 1 enfant avait une classe III + V.

La médiane du ratio PU/CU était de 2.1 g/g (1.3-3).

Trois enfants avaient une IR (DFG < 90 ml/min/1.73m²). La médiane du DFG était de 109 ml/min/1.73 m² (66-134). La créatininémie médiane était de 53 µmol/l (39–87).

Sept enfants avaient un Farr positif.

Six enfants avaient un complément activé.

Ces données sont résumées dans le tableau VI.

Tableau VI. Caractéristiques cliniques et biologiques à l'introduction de la combothérapie

| Patient | SLEDAI (/105) | PU/CU (g/g) | DFG (ml/min/1,73m ²) | FARR (UI/ml) | C3 (mg/l) | C3 activé |
|-----------|---------------|-------------|----------------------------------|--------------|-----------|-----------|
| 1 | 18 | 3,3 | 84 | 17 | 1337 | - |
| 2 | 26 | 2,4 | 30 | > 940 | 397 | + |
| 3 | 14 | 2,9 | 158 | 873 | 604 | + |
| 4 | 14 | 1,0 | 48 | 144 | 380 | + |
| 5 | 20 | 3,6 | 109 | > 300 | 755 | + |
| 6 | 27 | 1,0 | 138 | > 300 | 347 | + |
| 7 | 12 | 1,4 | 130 | 29 | 430 | + |
| Médiane | 18 | 2,9 | 109 | | | |
| Quartiles | 14-23 | 1,4-3,4 | 66- 134 | | | |
| (extrême) | (12-27) | (1,0-3,6) | (30-158) | | | |

2) Modalités d'utilisation du TAC

Trois enfants recevaient du TAC sous forme d'Advagraf® (n°1, n°4 et n°7) avec une posologie médiane de 0.05 mg/kg/j. Trois enfants recevaient du TAC sous forme de Prograf® (n°2, n°5 et n°6) avec une posologie médiane de 0.1 mg/kg/j et 1 patient recevait du TAC sous forme de Modigraf® (n°3) avec une posologie de 0.1 mg/kg/j.

L'objectif était un taux résiduel de TAC entre 5 - 10 ng/ml, variant selon les équipes.

3) **Réflexion thérapeutique lors de l'introduction du TAC**

Trois situations clinico-biologiques étaient retrouvées.

→ NL sévère menaçante

Les enfants n°4 et n°6 avaient une IR, une protéinurie, une HTA et des troubles hydro-électrolytiques.

→ NL réfractaire (absence de réponse au MMF, CTC et HCQ)

Les enfants n°1 et n°2 avaient une protéinurie et une IR persistante malgré la CTC et le MMF.

→ Rechute de NL sous traitement

Les enfants n°3, n°5 et n°7 avaient une rechute de la NL sous traitement d'entretien (CTC+HCQ+MMF, HCQ+MMF, CTC+HCQ+IMUREL).

III. Objectif principal de l'étude

A. Analyse de la RC et RP à 4 et 6 mois

A 4 mois :

Quatre enfants étaient en RC soit 60 %.

Trois enfants étaient en RP :

- Deux enfants avaient une protéinurie > 0.2 g/g persistante.
- Un enfant avait un DFG < 90 ml/min/1.73 m².

La médiane de la protéinurie était de 0.1 g/g (0.1-0.6).

La médiane du DFG était de 103 ml/min/1.73m² (93-113) et la médiane de la créatininémie était de 53 µmol/l (51-59).

A 6 mois :

- Trois enfants étaient en RC soit 43 %.
- Quatre enfants étaient en RP.
 - Deux enfants en RP à 4 mois étaient toujours en RP à 6 mois.
 - Deux enfants initialement en RC à 4 mois étaient en RP à 6 mois. La protéinurie restait négative mais le DFG diminuait et devenait inférieur à 90 ml/min/m².

Tous les enfants avaient un ratio PU/CU < 0.2 g/g (la médiane était de 0.1 g/g (0.03-0.11)).

La médiane du DFG était de 89 ml/min/1.73m² (83-112). La médiane de la créatininémie était de 66 µmol/l (50-71).

Deux enfants atteints d'une insuffisance rénale (n°2 et n°4) à l'introduction de la combothérapie avaient une diminution franche du DFG.

Les données sont résumées dans les tableaux VII et VIII et dans la figure 1.

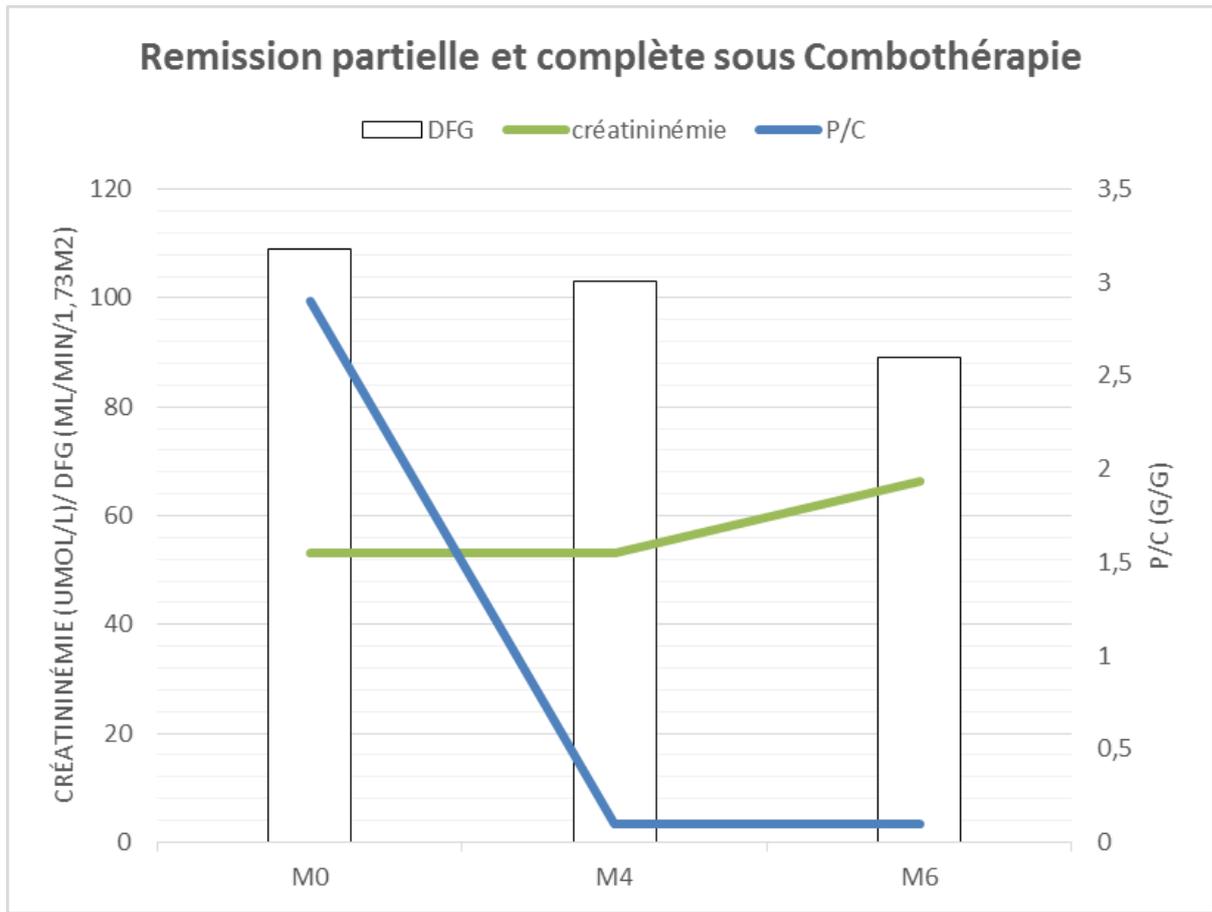
Tableau VII. Critères de rémissions à l'introduction, à M4 et M6 de la combothérapie

| | PU/CU (g/g) | | | Créatinine ($\mu\text{mol/l}$) | | | DFG (ml/min/1,73m^2)* | | | M4 | M6 |
|---|-------------|-----|-------|----------------------------------|------|------|----------------------------------|-----|-----|------|-------|
| | M0 | M4 | M6 | M0 | M4 | M6 | M0 | M4 | M6 | | |
| 1 | 3,3 | 0,2 | 0,1 | 71 | 53 | 71 | 84 | 113 | 84 | RC** | RP*** |
| 2 | 5,6 | 0,9 | 0,1 | 186 | 53 | 61 | 30 | 103 | 90 | RP | RC |
| 3 | 2,9 | 0,1 | 0,1 | 26,5 | 44,2 | 35,3 | 158 | 95 | 122 | RC | RC |
| 4 | 1,0 | 0,1 | 0,05 | 133 | 101 | 97 | 48 | 63 | 65 | RP | RP |
| 5 | 3,6 | 0,9 | 0,11 | 53 | 64 | 71 | 109 | 90 | 81 | RP | RP |
| 6 | 1,4 | 0,1 | 0,001 | 42 | 52 | 66,3 | 138 | 112 | 89 | RC | RP |
| 7 | 1,4 | 0,1 | 0,01 | 46 | 49 | 46 | 130 | 123 | 131 | RC | RC |

médiane

*DFG : estimation du débit de filtration à partir de la formule de Schwartz 2009

RC : rémission complète ; P/C < 0,2 g/g et DFG > 90 ml/min/1,73m², *RP : rémission partielle ; 1 critère /2.

Figure 1. Médiane du DFG, la créatininémie et PU/CU à M0, M4, M6 et au dernier suivi

B. Objectifs secondaires de l'étude

Six enfants avaient un complément activé à M0. Cinq enfants sur 6 avaient une normalisation du complément à M6.

Sept enfants avaient un Farr élevé à M0 (300 UI/ml (8.5-133.9)). A M6, tous les enfants avaient une diminution significative du Farr, avec une médiane à 15 UI/ml (13-38).

Enfin la médiane du SLEDAI diminuait de 18 (14-23) à M0, à 4 (2-12) à M6.

Les données sont détaillées dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Comparaison des paramètres à M0, M4 et M6 sous combothérapie (n=7)

| | <i>M0</i> | <i>M4</i> | <i>M6</i> |
|----------------------------------|---------------|--------------|--------------|
| PU/CU (g/g) | | | |
| médiane | 2,9 | 0,1 | 0,1 |
| quartile | (1,4-3,4) | (0,1-0,6) | (0,03-0,10) |
| Créatinine (µmol/l) | | | |
| médiane | 53 | 53 | 66,3 |
| quartile | (38,8-86,5) | (50,5-58,5) | (50-71) |
| DFG (ml/min/1,73m ²) | | | |
| médiane | 109 | 103 | 89 |
| quartile | (66-133,9) | (92,5-112,6) | (83-112) |
| Anti - ADN natif (ui/ml) | | | |
| médiane | 300 | 15 | 15 |
| quartile | (86,5-133,9) | (13-26) | (13-38) |
| C3 (mg/dl) | | | |
| médiane | 430 | 928 | 870 |
| quartile | (388,5-679,5) | (830-1022,5) | (808,5-1004) |
| SLEDAI (/105) | | | |
| médiane | 18 | 4 | 4 |
| quartile | (14-23) | (2-16) | (2-12) |

PU/CU : Protéinurie/Créatininurie, DFG estimation de la filtration rénale à partir de la formule de Schwartz 2009, SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity.

C. Analyse des traitements associés à l'introduction de la combothérapie à 4 et 6 mois

Les sept enfants recevaient du MMF et du TAC.

Les Aires sous la courbe (AUC) de MMF étaient réalisées chez tous les enfants avec la même cible thérapeutique entre 45 et 60 mg.h/l.

Le TAC était surveillé par le taux résiduel et certaines équipes réalisaient des AUC.

La CTC était initiée par 3 bolus de SLM de 1 g/1.73 m² puis relayée par une corticothérapie orale.

Un enfant (n°5) n'a pas reçu de bolus de SLM pour épargne cortisonique et 1 enfant (n°2) a reçu une deuxième série de 3 bolus de SLM 1 mois plus tard en raison de la sévérité de la maladie lupique.

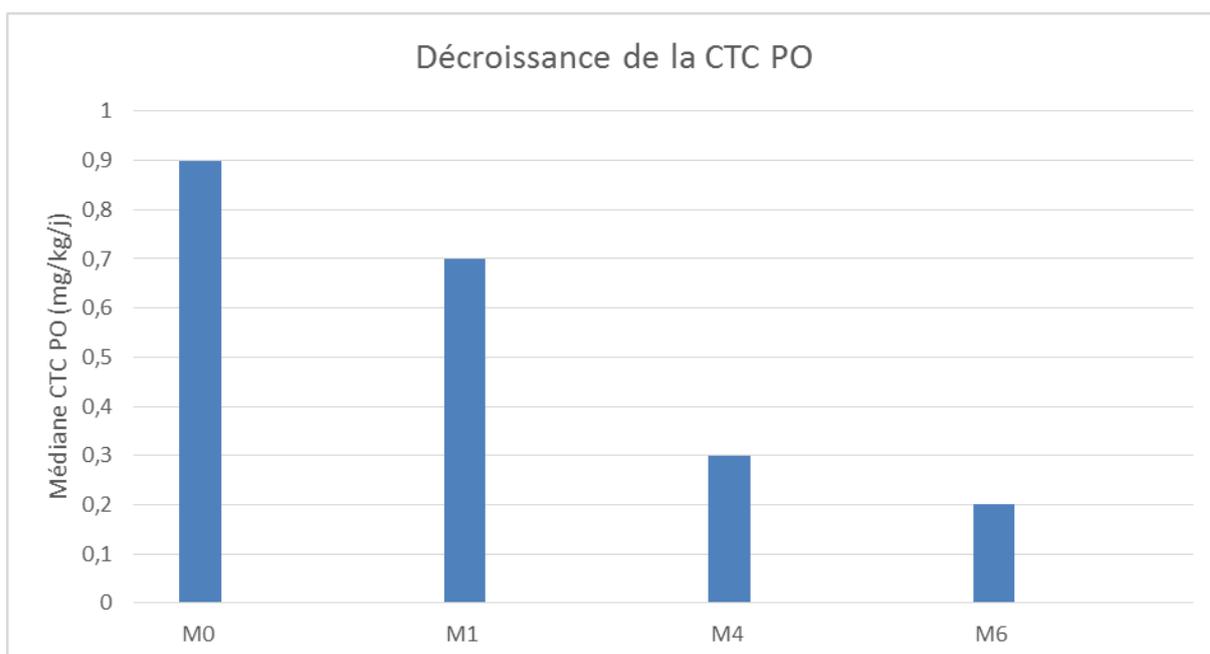
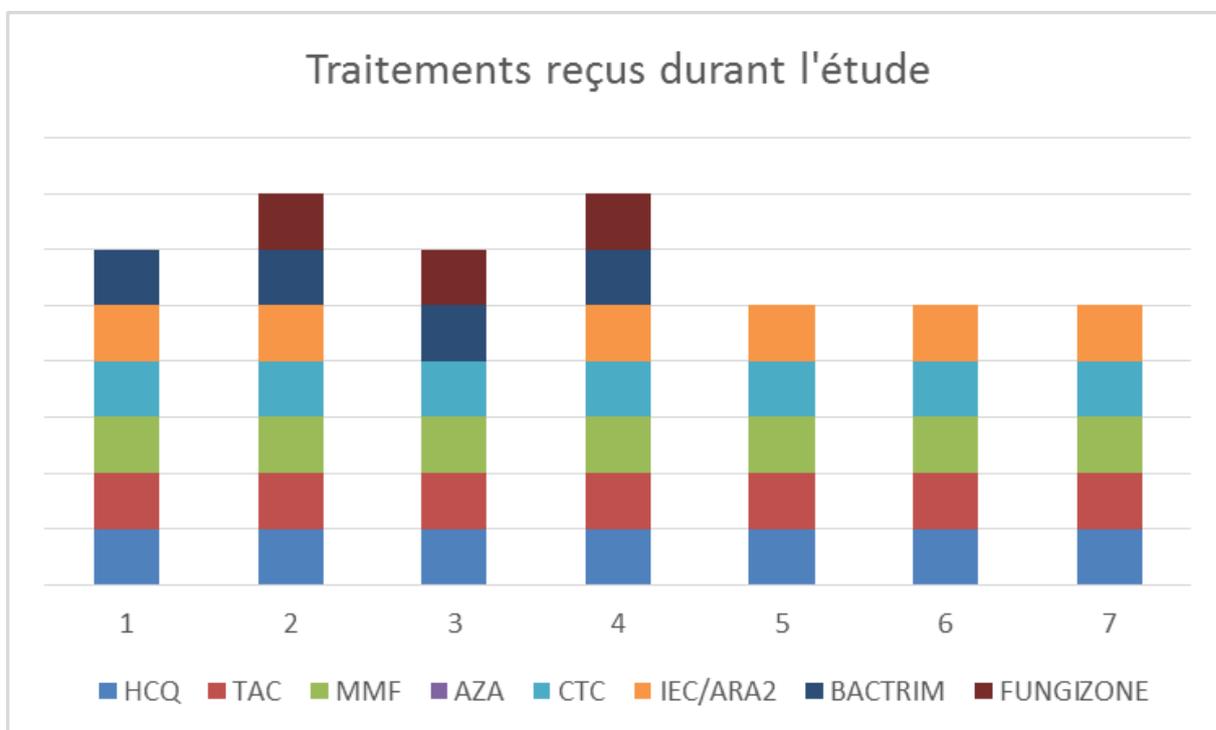
Une décroissance rapide a été réalisée avec des doses médianes de 0.9 mg/kg/j à l'introduction de la combothérapie, de 0.7 mg/kg/j à M1, de 0.3 mg/kg/j à 4 mois, de 0.2 mg/kg/j à 6 mois.

Tous les enfants étaient traités par HCQ.

Cinq enfants avaient un traitement anti-protéinurique avant combothérapie. Sous combothérapie, 6 enfants avaient un traitement anti-protéinurique (IEC ou ARA2).

Une antibioprophylaxie et un antifongique étaient prescrits en association avec la combothérapie chez 3 enfants. Un enfant recevait une antibioprophylaxie seule pendant 3 mois, arrêté pour allègement du traitement. Un enfant réunionnais recevait une prophylaxie anti-parasitaire (n°6).

Les traitements reçus lors de la combothérapie sont détaillés dans les figures 4 et 5.

Figure 3. Décroissance de la CTC PO**Figure 4.** Traitements reçus pendant 6 mois

IV. Analyse de la survenue d'effets indésirables / tolérance

A. Effets indésirables avant combothérapie

Six enfants avaient des signes d'imprégnation cortisonique avec un faciès cushingoïde (n°1, n°2 et n°6), une ostéoporose à la densitométrie osseuse (n°6), une cataracte postérieure (n°5), un retard statural (n°3, n°7).

Deux patients n'avaient pas reçu de CTC à forte dose avant combothérapie. Le n°4 était sous HCQ et IEC seuls et le n°6 n'avait pas reçu de CTC car n'était pas encore atteint du LES.

Deux enfants avaient des complications secondaires à l'ENALAPRIL (toxidermie) et à l'HCQ (traitement arrêté puis repris devant normalisation de l'électro-retinogramme)

Trois enfants avaient des complications infectieuses avec primo-infection à CMV (n°5), une réactivation du CMV avec un tableau digestif traité par VALGANCICLOVIR (n°2).

B. Effets indésirables après combothérapie

Les évènements infectieux rapportés étaient une pneumopathie à CMV sévère avec surinfection à pneumocoque (n°2) traitée par ROVALCYTE, un zona cutané (n°4), un déficit en IgG (n°2 et n°3), une pneumopathie basale gauche avec atélectasie (n°3) et une réplication EBV asymptomatique (n°5, n°6).

Sur le plan digestif, l'enfant n°1 avait des selles liquides et l'enfant n°3 avait une dénutrition persistante, nécessitant une nutrition entérale.

Les autres effets indésirables décrits étaient des céphalées pour l'enfant n°1, des tremblements des extrémités pour l'enfant n°5.

L'enfant n°7 n'avait pas d'effet indésirable rapporté.

Les effets indésirables sont décrits dans le tableau IX.

Tableau IX. Effets indésirables rapportés lors de la combothérapie

| Patient | Effet indésirable sous Combothérapie |
|----------------|--|
| 1 | otalgie et acouphène |
| 2 | colite et pneumopathie à CMV, déficit en IgG |
| 3 | Déficit en IgG, pneumopathie basale gauche et atelectasie ayant nécessité une hospitalisation |
| 4 | oesophagite, insuffisance rénale fonctionnelle aggravation initiale de la fonction rénale et zona cutané |
| 5 | tremblement des extrémités, réplication EBV asymptomatique |
| 6 | réplication EBV asymptomatique |
| 7 | 0 |

V. Entretien et fin de suivi

La médiane de suivi était de 12 mois. Pour un patient le TAC était arrêté à 3 mois de la RC avant M12 (n°1), Pour 2 patients le TAC était arrêté après M12 (n°7 et n°4) et à plus de 3 mois de la RC. Les autres sont toujours en suivi.

DISCUSSION

I. Comparaison des données avec celles de la littérature

A. Symptômes au diagnostic du LES et origine ethnique

La médiane d'âge au diagnostic du LES était variable selon la littérature pédiatrique. Dans notre étude la médiane était de 13.1 ans (12-14) versus 10.8 ans (3.7-14.8) dans l'étude Aragon et al. (32) et 16 ans (14-18) dans l'étude Baca et al.(55). Les critères cliniques au diagnostic étaient proches de la littérature pédiatrique. Gomes et al.(56) ont étudié les données démographiques, cliniques et d'activité du LES à début pédiatrique chez 847 patients brésiliens. 3 groupes étaient constitués selon l'âge afin de déterminer les différences entre le groupe d'âge très précoce (< 6 ans) et les autres. Dans le groupe > 12 ans (comparable à notre population), les caractéristiques cliniques étaient l'arthrite (70 %) dans un premier temps puis les atteintes générales (fièvre, perte de poids (50%)), atteinte cutanée (rash malaire photosensibilité) (55%) et atteinte rénale (50 %). Cette étude ne montrait pas de différence en termes de distribution des manifestations neuropsychiatriques, rénales, du SLEDAI, des anticorps et des protéines du complément entre les 3 groupes d'âge. En revanche les patients < 12 ans avaient plus de signes généraux, une atteinte cutanée prédominante et moins de perte de poids, de photosensibilité, de leucopénie et de lymphopénie.

L'origine ethnique n'était pas rapportée dans notre étude. Nous savons que chez les sujets noirs ou latino-américains, l'évolution rénale est plus défavorable (57).

B. Histologie rénale, pronostic

Dans notre étude, 5 enfants avaient une classe IV, dont 4/5 avaient une classe IV G, 1 enfant avait une classe III+V, et 1 avait une classe V pure. Le pourcentage des classes dans notre étude et dans la littérature n'est pas représentatif de l'histologie rénale du lupus car ce sont les classes les plus sévères qui sont analysées.

Notre étude portait sur 3 types de classes : la classe III, IV et V.

Les classes III et IV (formes membrano-prolifératives) sont de pronostic grave (58). La différence histologique entre les classes tient sur le pourcentage d'atteinte du

nombre des glomérules (moins de 50 % pour la III et plus de 50 % pour la IV). Leurs pronostics ne diffèrent pas globalement. Le traitement de ces classes est maintenant codifié par les recommandations de l'ACR et de l'EULAR.

La classe V (forme extra-membraneuse) a une physiopathologie, une réponse thérapeutique et un pronostic différents par rapport aux classes III et IV. Elle est associée à une bonne survie rénale à court terme, mais montre à distance une diminution de cette survie (59). La prise en charge de cette classe est discutée. Selon l'ACR et l'EULAR, pour les formes avec une protéinurie, le traitement nécessite un IS. Il faut noter que les CNI sont proposées en première ligne.

Nous avons inclus la classe V considérant qu'un traitement plus agressif permettrait d'améliorer son pronostic rénal.

La classe II (prolifération mésangiale) était présente initialement chez 2 de nos patients. La protéinurie était non néphrotique. Aucun élément dans la littérature ne permet de donner une conduite thérapeutique formelle. Les recommandations de l'EULAR et de l'ACR diffèrent. Les anti-hypertenseurs et anti-protéinuriques sont proposés de façon systématique. En Europe, dans les formes néphrotiques, il est conseillé de donner des CTC à faible dose seul ou en association à un IS (MMF ou IMUREL).

C. Hétérogénéité de la population

Les enfants étaient issus de 4 centres français et avaient une présentation clinique et biologique hétérogène. Le traitement reçu avant l'induction était différent. L'indication de la combothérapie était rencontrée dans 3 situations clinico-biologiques (NL sévère menaçante, NL réfractaire et rechute de la NL).

Nous retrouvons cette variabilité phénotypique et biologique dans la littérature.

D. Méthodologie

1) Définition de la rémission complète

Nous avons utilisé la protéinurie et le DFG comme critères de la définition de RC et RP, en se basant sur les recommandations de l'ACR.

Ces recommandations datant de 2006 (60) ont déterminé 3 critères de rémission rénale complète : fonction rénale normale ($DFG > 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$), ratio PU/CU $< 0.2 \text{ g/g}$ et sédiment urinaire inactif (< 5 érythrocytes / champs, < 5 leucocytes / champs et l'absence de cylindre urinaire).

Dans notre étude rétrospective, le sédiment urinaire n'était pas recueilli de façon systématique. Nous avons donc déterminé la RC à partir des 2 premiers critères de l'ACR : fonction rénale et le ratio PU/CU et nous avons considéré ces 2 critères suffisamment puissants pour définir la rémission.

D'autres auteurs ont tenté de trouver des paramètres fiables pour analyser la rémission. Houssiau et al. (61) ont prouvé que la protéinurie inférieure à 1 g/24h à 3 mois permettait de confirmer l'entrée en rémission. Dall'Era et al.(62) ont trouvé que la protéinurie entre 0.7 et 1 g/24h à 12 mois avait une très bonne corrélation avec l'évolution rénale à long terme. Cette publication a montré également que l'hématurie et la leucocyturie avaient peu de valeur.

En plus de la protéinurie, le C3 semble être un bon marqueur. Selon l'ALMS (22) les patients ayant un C3 normalisé à 2 mois étaient plus répondeurs que les autres.

Cependant ces études n'ont pas permis d'aboutir à des recommandations. Wofsy et al. (63) ont montré que les différentes études pouvaient avoir des résultats contradictoires selon les critères de rémission choisis. Pour évaluer la rémission, l'anatomopathologie rénale après traitement serait la méthode la plus pertinente.

D'autres études seraient nécessaires pour établir des critères de RC et homogénéiser les pratiques.

2) Délai d'évaluation et objectifs secondaires

L'étude de la rémission clinique était déterminée à 6 mois. Le délai d'obtention de la RC à 6 mois est un marqueur prédictif du devenir de la maladie et des risques à long terme des traitements (64). Ce délai est court, certains auteurs le décalent à 9 ou 12 mois. La tendance actuelle est de fixer un temps plus long pour évaluer la rémission afin de laisser le temps aux IS d'être efficace.

Les critères d'activité du lupus choisis étaient le SLEDAI, le complément C3 et le taux d'anti ADN natif mesuré par le Farr.

Le SLEDAI (Systemic lupus Erythematosus Deasase Activity index) modifié en 2000 est un index d'activité de la maladie lupique selon 24 variables cliniques et biologiques. Le SLEDAI est un outil fiable chez l'enfant. Selon Sato et al.(65), le SLEDAI et l'European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) sont les outils similaires dans l'évaluation de l'activité de la maladie lupique.

Le complément était suivi par le C3, marqueur de la voie classique. Le C4 n'était pas relevé, il peut être abaissé dans le cadre d'anémie hémolytique, de Coombs positif, de la présence du SAPL et du déficit en C4.

Le Farr est la technique de référence pour la recherche des anticorps anti ADN Natif, anticorps spécifiques du LES dont le suivi a un facteur pronostic.

E. Objectif principal

Dans notre série, la RC de la NL était de 43 % à 6 mois. La RC était définie selon un DFG > 90 ml/min/1.73m² et un ratio PU/CU < 0.2 g/g.

1) Rémission complète

Afin de comparer nos résultats, nous avons détaillé et analysé les différentes études clés adultes et pédiatriques.

Etudes adultes

Nos résultats étaient nettement inférieurs par rapport à l'étude EUROLUPUS (24) qui montrait une RC de 71 % dans le groupe CYPIV dose faible (38 patients) versus 54 % dans le groupe dose élevée à 6 mois (40 patients). Les critères de rémission étaient moins stricts. Le critère de jugement principal était l'échec du traitement, il était défini par : l'absence de réponse à 6 mois, une cortico-résistance et le doublement de la créatininémie.

Nos résultats étaient inférieurs à ceux de l'étude ALMF (22) L'étude montrait une réponse de 56.2 % dans le groupe MMF (185 patients traités par 3g/j) versus 53 % dans le groupe CYPIV (185 patients). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes. Il y avait 9 décès dans le groupe MMF versus 5 CYPIV. Avec les critères de l'ACR, les taux de RC étaient nettement diminués (8.6 % groupe MMF versus 8.1 % groupe CYPIV).

Nos résultats étaient également inférieurs aux études asiatiques TAC versus CYP et TAC versus MMF.

Chen et al (39) montraient une RC à 52.4 % dans le groupe TAC (42 patients) versus 38.5% dans le groupe CYPIV (39 patients) à 6 mois. La réponse dans le groupe TAC était pressentie, sans différence significative obtenue.

Mok et al (41) montraient une RC à 59 % dans le groupe MMF (76 patients) versus 62 % dans le groupe TAC (74 patients). La réponse était comparable. Avec les critères de l'ACR, la RC était obtenue seulement dans 11 % dans le groupe MMF versus 14 % dans le groupe TAC. Il y avait 1 décès dans le groupe MMF.

Nos résultats étaient semblables aux études randomisées analysant la combothérapie (CTC+MMF+TAC) versus le CYPIV.

Liu et al. (3), montraient une RC à 46 % dans le groupe combothérapie (181 patients) versus 26 % dans le groupe CYPIV (181 patients). Une différence significative était démontrée en faveur du groupe MMF+TAC.

Bao et al (4), montraient une RC à 50 % dans le groupe combothérapie (20 patients) versus 5 % pour le groupe CYPIV (20 patients) ($p < 0.01$). Cependant la réponse dans le groupe CYP s'améliorait à 9 mois (15 % des patients).

Pour les études sur le RTX, la réponse était variable.

Condon et al. (43), montrait une RC à 72 % chez les 50 patients traités par le protocole RITUXILUP à 9 mois (RTX +MMF sans CTC). Les critères de RC étaient le ratio PU/CU < 0.5 g/g et un taux de créatininémie stable (< 15 % du taux de départ). Le RTX montre un intérêt dans cette étude, dont les critères de rémission sont larges.

Etudes pédiatriques

Il n'existe pas d'étude randomisée. Les études suivantes rapportent l'expérience du MMF, des CNI et leur association. Ces études sont détaillées dans le tableau X.

Tanaka et al. (66) ont montré une RC de 75 % chez 11 enfants traités par TAC + CTC à 18 mois. Les critères de RC étaient une augmentation de l'ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) avec une amélioration ou stabilisation des paramètres biologiques (PU/CU, C3, anti-ADN natif, créatininémie). Dans cette étude les NL étaient moins sévères (5 NL classe II) et suivies de façon variable (6 à 18 mois).

Buratti et al. (33) était la première étude rapportant l'effet du MMF chez 11 enfants et ont montré une réponse excellente chez 4/7 enfants avec une diminution du ratio PU/CU chez 5/8.

Baca et al. (55) ont étudié la CsA à des doses faibles associée au CTC chez 7 enfants tous en échec du traitement par CYPIV et ont montré une diminution de la protéinurie significative (2.5 g/24h à 0.14g/24h), un DFG stable et une diminution du SLEDAI à 12 mois. Il n'y avait pas de critère strict de RC. Cette étude montre un intérêt des CNI à faible dose.

Sundel et al. (67) ont étudié les adolescents issus de la cohorte de ELMF. Le taux de réponse était de 70 % pour le groupe MMF (10 patients) versus 57.1 % groupe

CYPIV (14 patients) à 24 semaines. Le MMF apparait comme une alternative thérapeutique intéressante dans la population pédiatrique.

Enfin, une série pédiatrique a analysé l'association des IS (16 enfants traités par CYP, MMF, CsA et CTC) (68) montrant une RC de 44 % à 6 mois. Aucun effet indésirable majeur n'a été rapporté.

Les études publiées dans la littérature présentent une hétérogénéité marquée (type de NL, critères de rémissions, traitements) rendant la comparaison à notre série délicate. Dans les séries étudiant la combothérapie, la RC à 6 mois approche 50% des cas. Cette réponse est semblable à nos résultats.

Les critères de rémission et les résultats de 8 études sont détaillés dans les tableaux X et XI.

2) Analyse de la protéinurie et du DFG

Tous les enfants de notre série avaient un ratio PU/CU < 0.2 g/g et 6 sur 7 avaient un C3 normalisé à 6 mois. Cependant la RC n'était que de 43 %, en raison d'une diminution du DFG < 90 ml/min/1,73m² entre M4 et M6.

En effet, le DFG était calculé à partir de la formule de Schwartz 2009 (54). Cette formule peut sous-estimer le DFG chez le jeune homme adulte. En utilisant la formule MDRD, 3 enfants auraient eu un DFG supérieur à 90 ml/min/1.73m², à 6 mois.

Ainsi, 6 enfants auraient été en RC à 6 mois au lieu de 3.

Les CNI associés aux anti-protéinuriques pourraient également induire une néphrotoxicité. Le suivi à long terme de nos patients est indispensable.

F. Epargne cortisonique

Dans les études « combothérapie » de Liu et al. (3), les doses moyennes de CTC étaient de 33 mg/j à 1 mois, 12 mg/j à 6 mois. Les doses étaient comparables dans la série de Bao et al. (4).

Dans les études pédiatriques, Aragon et al. (68) montraient une dose médiane de la CTC à 1 mg/kg/j à l'inclusion, de 0.3 mg/kg/j à 6 mois.

Notre étude permettait une décroissance de la CTC à 6 mois, inférieure à 0.2 mg/kg/j répondant à l'objectif d'épargne cortisonique.

Les différents protocoles de décroissance des CTC sont détaillés dans le tableau X et tableau XI.

G. Effets indésirables

Complications infectieuses

Les infections sont connues comme une des causes majeures de morbi- mortalité dans le LES. Elles sont responsables d'hospitalisations (13 à 37 %), et d'un tiers de décès (69). Le risque d'infection est augmenté lorsque la maladie est active et par le traitement IS.

Tektonidou et al. (70) ont montré une augmentation du taux d'hospitalisation due aux infections sévères chez les patients adultes lupiques aux Etats-Unis entre 1996 et 2011. Cette augmentation ne s'explique pas seulement par l'utilisation des IS, en effet les patients lupiques sont de plus en plus âgés et ont des facteurs de comorbidités de plus en plus importants.

Dans notre étude, les infections étaient une pneumopathie à CMV sévère et une pneumopathie bactérienne chez un enfant porteur d'un déficit en C4. Ces deux enfants nécessitaient une hospitalisation.

Il n'y avait pas de consensus concernant la prophylaxie anti-infectieuse. Seuls 4 enfants avaient du Sulfaméthoxazole-triméthoprim (SMX/TMP) en antibioprophylaxie et 3 enfants un antifongique. Cette prophylaxie est inspirée des protocoles de transplantation, afin de diminuer les risques de sepsis (71)

Les infections virales, à CMV et EBV, nécessitent une surveillance rapprochée afin de prévenir et traiter ces infections précocement.

Néphrotoxicité

La limite des CNI pourrait être leur néphrotoxicité. En transplantation rénale, Nankivell et al. (72) ont montré une néphrotoxicité des CNI chez tous les patients au bout de 10 ans. Dans la NL, Bao et al (4) ont constaté chez 9 patients sous combothérapie l'absence de lésions néphrotoxiques à la PBR à 6 mois.

Notre étude était trop courte pour évaluer les effets indésirables à long terme du TAC et mérite d'être poursuivie afin de répondre à ces questions.

H. Anti-protéinurique : IEC et ARA2

Tous les patients recevaient un traitement anti-protéinurique, Le système rénine angiotensine est connu pour son rôle dans la progression des maladies rénales chroniques d'origines diabétiques ou non. Les IEC et ARA2 ont prouvé leur efficacité dans la réduction de la protéinurie et la diminution de l'apparition de séquelles rénales dans la néphropathie diabétique.

Dans les NL, les études sont rares. Kitamura et al. (73) ont étudié 7 patients traités par IEC et différents IS et ont montré une diminution de la protéinurie de 85 % après 12 mois. Les IEC et ARA2 auraient un effet anti-protéinurique en diminuant la pression intra-glomérulaire par dilatation de l'artériole efférente glomérulaire et en diminuant l'inflammation glomérulaire locale.

Dans notre étude, tous les enfants avaient reçu avant ou pendant la combothérapie un IEC ou ARA2. Par analogie, les anti-protéinuriques font partie du traitement néphroprotecteur des NL.

I. Monitoring des Immunosuppresseurs

1) MMF

Le MMF est une prodrogue. Pour 1 g de MMF donné, la dose d'acide mycophénolique dans le sang varie de 1 à 10. Son monitoring est donc indispensable.

En transplantation rénale, la valeur thérapeutique du monitoring du MMF a été prouvée (74). Les différents consensus recommandent l'aire sous la courbe (AUC) avec une fenêtre thérapeutique 30 et 60 mg.h/l.

Dans le LES pédiatrique, Woillard et Al. (75) ont montré qu'avec une AUC inférieure à 44 mg.h/l le risque de maladie active était augmenté de façon significative chez 36 enfants.

Nous proposons de monitorer le MMF avec une AUC ayant pour cible une valeur entre 45 et 60 mg.h/l.

2) TAC

Les paramètres pharmacocinétiques du TAC présentent d'importantes variations inter et intra-individuelles. Dernièrement, le génotypage du CYP3A5 montre un intérêt en transplantation rénale par l'obtention plus précoce des cibles du TAC avec moins de modification des doses. Le bénéfice clinique n'a pas encore été prouvé (76). Les patients qui expriment le CYP3A5 nécessiteraient une dose supérieure de TAC pour atteindre l'objectif.

Le génotypage CYP3A5 pourrait être intéressant dans notre population.

3) HCQ

Les dosages sanguins de l'HCQ varient de manière importante selon les patients pour une dose identique. Le dosage plasmatique bas est prouvé pour être le seul facteur prédictif de survenue de rechute chez l'adulte et est lié à un indice d'activité (50). L'objectif sanguin supérieur à 1000 ng/ml n'a pas montré de différence dans le nombre de rechutes à 7 mois dans l'étude française PLUS mais le dosage a un réel intérêt pour le suivi de l'adhésion thérapeutique (48).

Le Cytochrome P450 (CYP P450) joue un rôle majeur dans le métabolisme de nombreuses thérapeutiques. Des études actuelles s'intéressent au polymorphisme du CYP 450 afin de déterminer les prédispositions de chaque patient à la réponse à l'HCQ (77)

Tableau X : Etudes évaluant les NL pédiatriques

| | notre étude | Buratti | Aragon | Baca | Tanaka |
|--------------------------------------|---|---|---|--|--|
| lieu étude | France | Etats-unis | Singapour | Mexique | Japon |
| date de l'étude | 2010-2016 | 2001 | 1995-2013 | 1997-1998 | 2009 |
| étude | pédiatrique | pédiatrique | pédiatrique | pédiatrique | pédiatrique |
| retrospective/prospective randomisée | retrospective | rétrospective | retrospective | retrospective | retrospective |
| nombre patient | 7 | 11 | 16 | 7 | 11 |
| TTT | CTC+MMF+TAC | | CYPIV +CTC+MMF+CsA | CYP puis Csa + CTC | CTC +TAC |
| posologie CNI | TAC 0,1 mg/kg/J | 0 | CsA 3-6 mg/kg/j | CsA 2-4 mg/kg/j | TAC 0,04-0,075 mg/kg/j |
| posologie MMF | 1100 mg/m2/j | 22 mg/kg/j | 942 mg/m2/j | 0 | 0 |
| posologie CTC | 0,9 , 0,3 et 0,2 mg/kg/j à M0, M3 M6 | décroissance chez 9/11 , poursuivi 1/11 et discontinu 1/11 | 1 , 0,3 mg/kg/j M0, M6 | 10 mg/j M0 diminution PDN chez 5/7 | 12,1 mg/j M0 à 8,1 mg/j entre 6 et 24 mois. |
| critères de rémission | PU/CU \leq 0,2 g/g + DFG \geq 90 ml/min/1,73m ² à 6 mois | Pas de critère strict défini. Amélioration si \searrow 2 points du SLEDAI, \searrow PU de 0,5g/j, \searrow cr de 0,2 mg/dl, \nearrow du DFG ou stabilisation, | Hématurie \leq 5 /champs + Pu \leq 0,3 g/j/1,73m ² + DFG \geq 60 ml/min/1,73m ² à 12 mois | Pas de critère strict défini. Pu , Cr, DFG selon dosage endogene 24h, SLEDAI à 12 mois | \nearrow de l'ECLAM avec une amélioration ou stabilisation des autres paramètres biologiques (PU/CU, C3, anti-adn natif, créatininémie) de 6 à 18 mois |
| résultats | RC : 3/7 43 % RP : 4/7 à 6 mois | réponse chez 4/7 enfants, \searrow PU/CU chez 5/8, \nearrow taux de la cr chez 3/6, \searrow 2/6 et stable chez 1/6 | RC : 12/16 75 %, RP 4/16 | \searrow sg de la Pu de 2,5 à 0,35 g/j , SLEDAI \searrow 12 à 4 | RC : 73 % |
| EI | Pneumopathie à CMV, pneumopathie bactérienne, oesophagite, zona | MMF discontinu pour 1 enfant, infection dont zona, neutropénie | Infections non graves et zona | HTA augmentation créatininémie hypertrichose hyperplasie gingivale | Infections non graves et zona |
| référence | | 33 | 68 | 55 | 66 |

CTC : corticothérapie, MMF : Mycophénolate Mofétil, TAC : Tacrolimus, CYP : Cyclophosphamide, PDN : prednisolone

PU/CU : protéinurie/créatinurie, DFG : débit de filtration glomérulaire, Cr Créatininémie, PND : prednisolone,

RC : rémission complète, RP : rémission partielle, Sg : significative

CsA : Ciclosporine A, SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity,

ECLAM : European Consensus Lupus Activity Measurement, HTA : Hypertension artérielle.

Tableau XI : Etudes évaluant le TAC et la combothérapie dans les NL adultes

| | chen | mok | liu | bao |
|-------------------------------|---|---|---|--|
| lieu étude | chine | chine | chine | chine |
| date de l'étude | 2006-2008 | 2005-2012 | 2009-2011 | 2005-2006 |
| méthodologie | randomisée contrôlée de non infériorité | randomisée contrôlée de non infériorité | randomisée contrôlée | randomisée contrôlée |
| nombre patient | 42/39 | 74/76 | 181/181 | 20/20 |
| traitement | TAC/CYPIV | TAC/MMF | TAC+MMF / CYPIV | TAC+MMF / CYPIV |
| posologie CNI | TAC 0,05 mg/kg/j | TAC 0,1 mg/kg/j puis \searrow 0,06 mg/kg/j si bonne réponse réponse clinique M3 | TAC 4 mg/j | TAC 4mg/j |
| posologie MMF (mg/j) | 0 | 2 g/j , \nearrow 3g/j si mauvaise réponse clinique à M3 | 1000 mg/j | 1000 mg/j |
| protocole de décroissance CTC | 1 mg/kg/j \searrow de 10 mg/2 sem jusqu'à 40 mg puis 5 mg/ 2 sem | 0,6 mg/kg/j 6 sem puis \searrow 5 mg/sem | 0,6 mg/kg/j 4 sem \searrow 5 mg/2 sem jusqu'à 20 mg/j puis 2,5 mg/2 sem jusqu'à 10 mg/j à 24 semaines | 0,6 à 0,8 mg/kg/j 4 sem, \searrow 5 mg/ j/ 2 sem, jusqu'à 20 mg/j puis \searrow 2,5 Mg/j /2 sem jusqu'à 10 mg/j à 6 et 9 mois |
| critères de rémission | RC : Pu < 0.3 g/24 h, alb > 3,5 g/dl, SU normal , Cr stable ou normal (pas \nearrow de plus de 15 % du taux de base) RP : Pu 0.3-2.9 g/24 h et \searrow de 50 % du taux de base, alb stable 3.0 g/dL fonction rénale stable à 6 mois | RC : DFG > 90ml/min/1,73m ² , P/C < 0,2 g/g + SU inactif à 6 mois | RC : Pu < 0,4 g/l , SU inactif, alb > 35 g/l, Cr normal. RP : Pu < 3,5 g/j ou \geq 50 % \searrow , Alb \geq 30 g/l, ou \leq 25 % d'augmentation de la Cr à 6 mois | RC : Pu < 0,4 g/j , SU inactif, Alb > 35 g/l, Cr normal ou pas + de 15 % valeur normale. RP : normalisation de la Pu ou de 50 % de la valeur initiale, et de l'hématurie, Alb > 30g/l, Cr normale ou pas + de 15 % de la valeur normale à 6 mois |
| résultats | 52 % RC TAC versus 38 % CYPIV à 6 mois Cr similaires dans les 2 groupes 90 % RP TAC versus 82 % | 11% RC MMF versus 14 %, selon l'ACR | 46 % RC TAC+MMF versus 26 % p < 0,001 | 50 % RC TAC+MMF versus 5 % CYPIV p < 0,001 |
| effets indésirables | leucopénie et symptômes gastro-intestinaux moins fréquent dans le groupe TAC | 1 décès MMF, herpès infection + fr ^e MMF | incidence similaire 2 groupes, + arrêt du TTT pour TAC+MMF, symptômes gastro-intestinaux, leucopénie moindre dans TAC+MMF | leucopénie et symptômes gastro-intestinaux moins fréquent dans le groupe TAC+MMF, HTA dans le groupe TAC+MMF |
| référence | 39 | 41 | 3 | 4 |

CsA : Ciclosporine A, MMF : Mycophénolate Mofétil, VYPIV : Cyclophosphamide IV, CNI : Anticalcineurines, CTC : Corticothérapie, Pu : Protéinurie, SU : Sédiment urinaire, Cr : créatininémie, Sem : Semaine, RC : Rémission Complete, RP : Rémission partielle.

II. Forces et limites de l'étude

Cette étude française rapporte une expérience nouvelle dans la prise en charge thérapeutique des NL de l'enfant.

Notre étude était rétrospective et avait un effectif faible. Ainsi un recueil exhaustif des variables de suivi n'a pas été possible.

Nous avons comparé nos résultats à des études pédiatriques de faible effectif issues de populations différentes (Asiatique, Nord-Américaine). Une étude randomisée en double-aveugle serait intéressante pour l'étude de la combothérapie.

III. Alternatives, Perspectives

Les autres stratégies telles que les échanges plasmatiques, les immunoglobulines polyvalentes n'ont pas prouvé leur efficacité. Concernant la voie de l'interferon α , la dernière étude de phase II a montré que le Rontalizumab (anticorps monoclonal humanisé anti-interferon α) ne permettait pas d'amélioration supérieure à celle du placebo. Il était noté que les patients ayant une signature interferon basse avaient mieux répondu au traitement par Rontalizumab (78).

La stratégie thérapeutique chez l'enfant dans la NL sévère la plus discutée reste le RTX. Une étude parisienne en cours de publication a étudié le RTX en première intention dans le traitement d'induction des NL. Chez 7 enfants, à 6 mois, 4 enfants étaient en RC et 3 en RP. Les effets indésirables notables étaient un choc septique et une pleuro-pneumopathie.

Il serait intéressant à terme de comparer les enfants traités par RTX avec ceux traités par combothérapie afin d'établir la place de ces stratégies.

Enfin le traitement des maladies auto-immunes est basé sur des IS qui agissent sur différentes voies de l'immunité sans cible spécifique. La recherche actuelle tente de trouver un traitement qui agirait sur des cellules régulatrices d'antigènes via des nanoparticules coaptées. L'induction de ces cellules pourrait atténuer la réponse immunitaire à un antigène particulier sans affecter le reste du système immunitaire (79). Les thérapies ciblées sont donc une stratégie séduisante pour l'avenir. Elles restent encore à être validées.

Le protocole combothérapie a été proposé initialement par l'équipe lyonnaise. Ce travail pourrait aboutir à proposer un protocole des NL sévères de l'enfant.

Enfin, d'autres questions se posent. Quelle serait la durée minimale du traitement par combothérapie ? Quand devrait-on amorcer la décroissance thérapeutique ? Quel traitement d'entretien serait le plus adapté ?

Le suivi de cette cohorte permettrait d'apporter des réponses.

.

CONCLUSION

Sept enfants, traités par combothérapie associant MMF, TAC et CTC pour une NL, ont été inclus dans notre étude rétrospective entre 2010 et 2016. L'atteinte initiale était une NL sévère ou réfractaire avec une classe IV, III+V ou V.

A 6 mois, 43 % des enfants étaient en RC, les autres étaient en RP, avec un DFG entre 60 et 90 ml/min/1,73m², sans protéinurie. Deux enfants avec une insuffisance rénale menaçante initiale avaient une amélioration de leur fonction rénale. Aucun patient n'était en insuffisance rénale terminale à 6 mois. Aucun effet indésirable n'a entraîné un arrêt de la combothérapie. La CTC a pu être diminuée sans réactivation de la maladie lupique.

La combothérapie semble une alternative intéressante en cas de néphropathie sévère ou réfractaire chez l'enfant.

Un suivi de notre cohorte et l'inclusion de nouveaux patients de manière prospective permettra d'évaluer l'évolution à 12 mois et à long terme, ainsi que les effets indésirables.

D'autres études randomisées notamment européennes, ayant une définition stricte de rémission sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* juin 2012;64(6):797-808.
2. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* nov 2012;71(11):1771-82.
3. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 6 janv 2015;162(1):18-26.
4. Bao H, Liu Z-H, Xie H-L, Hu W-X, Zhang H-T, Li L-S. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol JASN.* oct 2008;19(10):2001-10.
5. Bader-Meunier B, Quartier P, Deschênes G, Cochat P, Haddad E, Koné-Paut I, et al. [Childhood-onset systemic lupus erythematosus]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* févr 2003;10(2):147-57.
6. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* sept 2010;6(9):538-46.
7. Levy M, Montes De Oca M, Babron MC. [Incidence of lupus erythematosus disseminatus in children in Parisian region]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 9 déc 1989;18(41):2022.
8. Pineles D, Valente A, Warren B, Peterson MGE, Lehman TJA, Moorthy LN. Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus.* oct 2011;20(11):1187-92.
9. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut I, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr.* mai 2005;146(5):648-53.
10. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. [Physiopathology of systemic lupus erythematosus: a 2014 update]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* août 2014;35(8):503-11.
11. Holdsworth SR, Kitching AR, Tipping PG. Th1 and Th2 T helper cell subsets affect patterns of injury and outcomes in glomerulonephritis. *Kidney Int.* avr 1999;55(4):1198-216.
12. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in

- disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* févr 2008;58(2):556-62.
13. Font J, Cervera R, Espinosa G, Pallarés L, Ramos-Casals M, Jiménez S, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) in childhood: analysis of clinical and immunological findings in 34 patients and comparison with SLE characteristics in adults. *Ann Rheum Dis.* août 1998;57(8):456-9.
 14. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* sept 1997;40(9):1725.
 15. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* août 2012;64(8):2677-86.
 16. Sag E, Tartaglione A, Batu ED, Ravelli A, Khalil SMA, Marks SD, et al. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. *Clin Exp Rheumatol.* juin 2014;32(3):440-4.
 17. Yang LY, Chen WP, Lin CY. Lupus nephritis in children--a review of 167 patients. *Pediatrics.* sept 1994;94(3):335-40.
 18. Lee P-Y, Yeh K-W, Yao T-C, Lee W-I, Lin Y-J, Huang J-L. The outcome of patients with renal involvement in pediatric-onset systemic lupus erythematosus--a 20-year experience in Asia. *Lupus.* déc 2013;22(14):1534-40.
 19. Bernatsky S, Boivin J-F, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* août 2006;54(8):2550-7.
 20. Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Lupus nephritis: a critical review. *Autoimmun Rev.* déc 2012;12(2):174-94.
 21. Jiang M, Xiao Z, Rong L, Xu Y, Chen L, Mo Y, et al. Twenty-eight-year review of childhood renal diseases from renal biopsy data: A single centre in China. *Nephrol Carlton Vic.* 23 déc 2015;
 22. Sinclair A, Appel G, Dooley MA, Ginzler E, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus.* 2007;16(12):972-80.
 23. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med.* 1 sept 1993;119(5):366-9.
 24. Boumpas DT, Austin HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, et al. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet Lond Engl.* 26 sept

- 1992;340(8822):741-5.
25. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol JASN*. mai 2009;20(5):1103-12.
 26. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, Goh BL, Ahmad G, Ghazalli R, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrol Carlton Vic*. oct 2005;10(5):504-10.
 27. Chan T-M, Tse K-C, Tang CS-O, Mok M-Y, Li F-K, Hong Kong Nephrology Study Group. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol JASN*. avr 2005;16(4):1076-84.
 28. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med*. 19 oct 2000;343(16):1156-62.
 29. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 24 nov 2005;353(21):2219-28.
 30. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 4 mars 2004;350(10):971-80.
 31. Hu W, Liu Z, Chen H, Tang Z, Wang Q, Shen K, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)*. mai 2002;115(5):705-9.
 32. Aragon E, Chan YH, Ng KH, Lau YW, Tan PH, Yap HK. Good outcomes with mycophenolate-cyclosporine-based induction protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus*. 7 janv 2010;19(8):965-73.
 33. Buratti S, Szer IS, Spencer CH, Bartosh S, Reiff A. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. sept 2001;28(9):2103-8.
 34. Fujinaga S, Ohtomo Y, Hara S, Umino D, Someya T, Shimizu T, et al. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil for children with severe lupus nephritis after low-dose intravenous cyclophosphamide regimen. *Pediatr Nephrol*. 15 avr 2008;23(10):1877-82.
 35. Lau KK, Ault BH, Jones DP, Butani L. Induction therapy for pediatric focal proliferative lupus nephritis: cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil. *J Pediatr Health Care Off Publ Natl Assoc Pediatr Nurse Assoc Pract*. oct 2008;22(5):282-8.
 36. Yoon KH. Efficacy and cytokine modulating effects of tacrolimus in systemic

- lupus erythematosus: a review. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:686480.
37. Tanaka H. Treatment of young patients with lupus nephritis using calcineurin inhibitors. *World J Nephrol.* 2012;1(6):177.
 38. Winkler M, Christians U. A risk-benefit assessment of tacrolimus in transplantation. *Drug Saf. mai 1995;12(5):348-57.*
 39. Chen W, Tang X, Liu Q, Chen W, Fu P, Liu F, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* févr 2011;57(2):235-44.
 40. Li X, Ren H, Zhang Q, Zhang W, Wu X, Xu Y, et al. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* avr 2012;27(4):1467-72.
 41. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Siu YP, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* janv 2016;75(1):30-6.
 42. Zhang X, Ji L, Yang L, Tang X, Qin W. The effect of calcineurin inhibitors in the induction and maintenance treatment of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* mai 2016;48(5):731-43.
 43. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis.* août 2013;72(8):1280-6.
 44. Sellier-Leclerc A-L, Belli E, Guérin V, Dorfmueller P, Deschênes G. Fulminant viral myocarditis after rituximab therapy in pediatric nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 23 mai 2013;28(9):1875-9.
 45. Chaumais M-C, Garnier A, Chalard F, Peuchmaur M, Dager S, Jacqz-Agrain E, et al. Fatal pulmonary fibrosis after rituximab administration. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* sept 2009;24(9):1753-5.
 46. Kaiser R, Cleveland CM, Criswell LA. Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort. *Ann Rheum Dis.* févr 2009;68(2):238-41.
 47. Costedoat-Chalumeau N, Leroux G, Amoura Z, Piette J-C. [Hydroxychloroquine and systemic lupus: a reappraisal]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* sept 2008;29(9):735-7.
 48. Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. juin 2014;43(6 Pt 2):e167-180.
 49. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G, Danila MI, Zhang J, Bastian HM, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus

- nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum.* 15 juin 2009;61(6):830-9.
50. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *N Engl J Med.* 17 janv 1991;324(3):150-4.
 51. Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaître O, Francès C, Le Guern V, Lioté F, et al. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis.* nov 2013;72(11):1786-92.
 52. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Lyons JS, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology.* févr 2011;118(2):415-22.
 53. Millán O, Brunet M, Campistol JM, Faura A, Rojo I, Vidal E, et al. Pharmacodynamic approach to immunosuppressive therapies using calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. *Clin Chem.* nov 2003;49(11):1891-9.
 54. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol JASN.* mars 2009;20(3):629-37.
 55. Baca V, Catalán T, Villasís-Keever M, Ramón G, Morales AM, Rodríguez-Leyva F. Effect of low-dose cyclosporine A in the treatment of refractory proteinuria in childhood-onset lupus nephritis. *Lupus.* 2006;15(8):490-5.
 56. Gomes RC, Silva MF, Kozu K, Bonfá E, Pereira RM, Terreri MT, et al. Features of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups at Diagnosis: A Brazilian Multicenter Study. *Arthritis Care Res.* 25 mars 2016;
 57. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ, Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol JASN.* janv 2007;18(1):244-54.
 58. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mai 2000;35(5):904-14.
 59. Mercadal L, Montcel ST du, Nochy D, Queffeuilou G, Piette J-C, Isnard-Bagnis C, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* oct 2002;17(10):1771-8.
 60. Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum.* févr 2006;54(2):421-32.

61. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term followup of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum.* déc 2004;50(12):3934-40.
62. Dall’Era M, Stone D, Levesque V, Cisternas M, Wofsy D. Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care Res.* mars 2011;63(3):351-7.
63. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum.* nov 2012;64(11):3660-5.
64. Dall’Era M, Stone D, Levesque V, Cisternas M, Wofsy D. Identification of biomarkers that predict response to treatment of lupus nephritis with mycophenolate mofetil or pulse cyclophosphamide. *Arthritis Care Res.* mars 2011;63(3):351-7.
65. Sato JO, Corrente JE, Saad-Magalhães C. Correlation between the Modified Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 and the European Consensus Lupus Activity Measurement in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 26 mai 2016;
66. Tanaka H, Oki E, Tsuruga K, Yashiro T, Hanada I, Ito E. Management of young patients with lupus nephritis using tacrolimus administered as a single daily dose. *Clin Nephrol.* déc 2009;72(6):430-6.
67. Sundel R, Solomons N, Lisk L, Aspreva Lupus Management Study (ALMS) Group. Efficacy of mycophenolate mofetil in adolescent patients with lupus nephritis: evidence from a two-phase, prospective randomized trial. *Lupus.* nov 2012;21(13):1433-43.
68. Aragon E, Resontoc LP, Chan YH, Lau YW, Tan PH, Loh HL, et al. Long-term outcomes with multi-targeted immunosuppressive protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus.* avr 2016;25(4):399-406.
69. Lee J, Dhillon N, Pope J. All-cause hospitalizations in systemic lupus erythematosus from a large Canadian referral centre. *Rheumatol Oxf Engl.* mai 2013;52(5):905-9.
70. Tektonidou MG, Wang Z, Dasgupta A, Ward MM. Burden of Serious Infections in Adults With Systemic Lupus Erythematosus: A National Population-Based Study, 1996-2011. *Arthritis Care Res.* août 2015;67(8):1078-85.
71. Horwedel TA, Bowman LJ, Saab G, Brennan DC. Benefits of sulfamethoxazole-trimethoprim prophylaxis on rates of sepsis after kidney transplant. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* avr 2014;16(2):261-9.
72. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O’Connell PJ, Chapman JR, Allen RDM. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation.* 27 août 2004;78(4):557-65.

73. Kitamura N, Matsukawa Y, Takei M, Sawada S. Antiproteinuric Effect of Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors and an Angiotensin II Receptor Blocker in Patients with Lupus Nephritis. *J Int Med Res.* 1 mai 2009;37(3):892-8.
74. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 2 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/?term=Consensus+report+on+therapeutic+drug+monitoring+of+mycophenolic+acid+in+solid+organ+transplantation>
75. Woillard J-B, Bader-Meunier B, Salomon R, Ranchin B, Decramer S, Fischbach M, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in children with lupus and clinical findings in favour of therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol.* oct 2014;78(4):867-76.
76. Thervet E, Lorient MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G, et al. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther.* juin 2010;87(6):721-6.
77. Association of Polymorphisms of Cytochrome P450 2D6 With Blood Hydroxychloroquine Levels in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 4 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/pubmed/26316040>
78. Kalunian KC, Merrill JT, Maciuga R, McBride JM, Townsend MJ, Wei X, et al. A Phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAb interferon- α) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). *Ann Rheum Dis.* janv 2016;75(1):196-202.
79. Clemente-Casares X, Blanco J, Ambalavanan P, Yamanouchi J, Singha S, Fandos C, et al. Expanding antigen-specific regulatory networks to treat autoimmunity. *Nature.* 25 févr 2016;530(7591):434-40.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères de classification SLICC

rheumTutor.com

SLICC[†] Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus

Requirements: ≥ 4 criteria (at least 1 clinical and 1 laboratory criteria)
OR biopsy-proven lupus nephritis with positive ANA or Anti-DNA

| Clinical Criteria | Immunologic Criteria |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Acute Cutaneous Lupus* 2. Chronic Cutaneous Lupus* 3. Oral or nasal ulcers * 4. Non-scarring alopecia 5. Arthritis * 6. Serositis * 7. Renal * 8. Neurologic * 9. Hemolytic anemia 10. Leukopenia * 11. Thrombocytopenia ($<100,000/\text{mm}^3$) | <ol style="list-style-type: none"> 1. ANA 2. Anti-DNA 3. Anti-Sm 4. Antiphospholipid Ab * 5. Low complement (C3, C4, CH50) 6. Direct Coombs' test (do not count in the presence of hemolytic anemia) |

[†]SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics
 * See notes for criteria details

Petri M, et al. Arthritis and Rheumatism. Aug 2012

Annexe 2 : Classification histologique de l'International Society Of Nephrology/Renal Pathology 2003 (ISR/RPS).

Classification en six classes, fondée sur les données en microscopie optique et en immunofluorescence

Classe I : glomérulonéphrite mésangiale minimale : Glomérules normaux en microscopie optique, mais présence de dépôts mésangiaux en immunofluorescence

Classe II : glomérulonéphrite mésangiopathique : hypercellularité mésangiale en microscopie optique avec dépôts mésangiaux

Classe III : glomérulonéphrite focale (proliférative et/ou scléreuse) : atteinte focale active ou inactive touchant < p. 100 de tous les glomérules

- A : active

- A/C : active et sclérosante

- C : sclérosante

Classe IV : glomérulonéphrite diffuse (proliférative et/ou scléreuse) : atteinte touchant \geq 50 p. 100 des glomérules

Classe IV-S : atteinte diffuse segmentaire : \geq 50 p. 100 des glomérules atteints ont une atteinte segmentaire

Classe IV-G : \geq 50 p. 100 des glomérules ont une atteinte globale

Chacune de ces deux classes peut être active (IV-S (A) ou IV-G (A)), active et sclérosante (IV-S(A/C) ou IV-G(A/C)) ou inactive et sclérosante (IV-S (C), IV-G (C))

Classe V : glomérulonéphrite extra-membraneuse : cette glomérulonéphrite de classe V peut être associée à une glomérulonéphrite de classe II, III ou IV

Classe VI : glomérulonéphrite chronique avec lésions scléreuses étendues : atteinte scléreuse dans \geq 90 p. 100 des glomérules sans signe d'activité

Des index d'activité et de chronicité des lésions sont utilisés. Les lésions actives incluent les croissants épithéliaux, la prolifération endocapillaire, la nécrose fibrinoïde, le caryorrhexis, les thrombi, les wire-loops (volumineux dépôts fibrinoïdes endomembraneux donnant un aspect rigide à l'anse capillaire qui prend un aspect de « fil de fer ») avec de volumineux dépôts sous-endothéliaux, les infiltrats leucocytaires glomérulaires et interstitiels de cellules mononucléées. Les lésions irréversibles (sclérose glomérulaire, croissants fibreux, atrophie tubulaire et fibrose interstitielle) permettent de définir un index de chronicité.

Annexe 3 : Fiche de Recueil

Etude multicentrique des néphropathies lupiques chez l'enfant, traitées par combothérapie (Tacrolimus et Mycophénolate Mofétil), avec décroissance rapide de la corticothérapie : évaluation de la rémission à 6 mois.

OBJECTIFS/ METHODES DE CETTE ETUDE :

Principal :

Evaluation de l'incidence de la rémission complète à 6 mois.

Secondaires :

Evaluation de la décroissance accélérée de la corticothérapie.

Evaluation de l'incidence de la rémission partielle à 3 mois.

Evaluation de la réponse vis-à-vis de l'activité du Lupus érythémateux systémique (LES).

Evaluation de la fréquence et de la gravité des effets indésirables.

CRITERES D'INCLUSIONS :

Patients âgés de moins de 18 ans,

Néphropathie lupique inaugurale ou en poussée,

Diagnostic de LES selon les critères de l'American college of rheumatology (ACR classification),

Classes III, IV, V, III+V, IV+V selon la classification histologique international society of nephrology/renal pathology society 2003,

Traitement par association Anticalcineurine (tacrolimus) et Antimétabolite (cellcept).

CRITERES D'EXCLUSIONS:

Atteinte pancréatique ou diabète,

Débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 30 ml/min/1,73m².

DEFINITION:**Rémission complète :**

1. Fonction rénale normale (DFG supérieur à 90 ml/min/1.73m)
Selon Schwartz : $43 \times \text{taille (cm)} / \text{creatinine } (\mu\text{mol/l})$
2. ET Protéinurie à un ratio Protéinurie/Creatininurie (PU/CU) inférieur à 0.2 (g/g) ou 20 (mg/mmol)
3. ET sédiment urinaire inactif hématies, leucocytes, cylindres cellulaires (≤ 5 ou pas de cellules)

Rémission partielle :

1. Fonction rénale normale ou diminution du DFG de 25 % du débit initial
2. Protéinurie à un ratio PU/CU inférieur à 0.6 g/g (ou 60 mg/mmol),
Ou diminution de 50 % du ratio PU/CU avec un ratio PU/CU inférieur à 2 g/g (ou 200 mg/mmol)

Activité de la maladie :

1. SLEDAI : (/105)
2. C3, C4 et CH50 : (g/l)
3. Anti-ADN natif : (UI/l)

DIAGNOSTIC LES :

Nom :
 Prénom :
 Sexe :
 Taille (cm) :
 Poids (kg) :
 Date de naissance :
 Centre :
 Date du diagnostic du LES :
 SLEDAI (/105) :

DIAGNOSTIC DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE :

Taille (cm) :
 Poids (kg) :
 SLEDAI (/105) :
 PBR :

| Date | Classification histologique (III, IV, V) | Chronicité Score | Activité Score |
|------|--|------------------|----------------|
| | | | |
| | | | |

**Suivi de la bithérapie TACROLIMUS et CELLCEPT
(MO : diagnostic néphropathie lupique)**

| | | | M0 | M2 | M3 | M4 | M6 | M12 |
|----------|-------------------|--|----|----|----|----|----|-----|
| DATE | | | | | | | | |
| CLINIQUE | | SLEDAI (/ 105) | | | | | | |
| BIOLOGIE | | Hb (g/dl) | | | | | | |
| | | Creatinine ($\mu\text{mol/l}$) | | | | | | |
| | | VS (mm 1ère h) | | | | | | |
| | | Albumine (g/l) | | | | | | |
| | | AAN Anti-ro, Anti-la, Anti-nrnp, Anti-sm | | | | | | |
| | SAPL | Anticardiolipine (taux) | | | | | | |
| | | Anti- β 2Gp1 (taux) | | | | | | |
| | | Anticoagulant lupique (taux) | | | | | | |
| | | Anti-ADN natif (UI/ml) | | | | | | |
| | Complément | C3 | | | | | | |
| | | C4 | | | | | | |
| | | CH 50 | | | | | | |
| | Sédiment urinaire | Hématies | | | | | | |
| | | Leucocytes | | | | | | |
| | | Cylindres | | | | | | |
| | | PU/CU (g/g ou mg/mmol) | | | | | | |
| | | TO FK (ng/ml) | | | | | | |
| | | AUC MMF (h.mg/l) | | | | | | |
| TTT | | CTC : nom (mg/j) | | | | | | |
| | | FK : nom (mg/j) | | | | | | |
| | | MMF : nom (mg/j) | | | | | | |

TTT :

| | Date introduction | Date d'arrêt | Posologie |
|---|-------------------|--------------|-----------|
| IMUREL mg/kg/j | | | |
| CYCLOPHOSPHAMIDE mg/j Ou mg/m2 bolus | | | |
| RITUXIMAB mg/m2 | | | |
| IEC/ARA2 : nom mg/j | | | |
| PLAQUENIL mg/j | | | |
| BACTRIM mg/j | | | |
| FUNGIZONE mg/j | | | |

EFFETS INDESIRABLES :

| | M0 | M2 | M3 | M4 | M6 | M12 |
|----------------|----|----|----|----|----|-----|
| EI | | | | | | |
| Infectieux | | | | | | |
| tumoraux | | | | | | |
| hématologiques | | | | | | |
| Autres | | | | | | |

AUTEUR : PAUGAM Elise

Date de Soutenance : 20 juin 2016

Titre de la Thèse : Etude multicentrique des néphropathies lupiques chez l'enfant, traitées par combothérapie (Tacrolimus et Mycophenolate Mofetil), avec décroissance rapide de la corticothérapie : Evaluation de la rémission à 6 mois.

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : DES Pédiatrie

Mots-clés : Néphropathie Lupique, Enfants, Combothérapie, Induction, Rémission

Résumé

Contexte : La néphropathie lupique (NL) complication grave et fréquente du lupus érythémateux systémiques de l'enfant, a vu son pronostic amélioré par l'utilisation de fortes doses de corticothérapies et de Cyclophosphamide avec pour conséquence de nombreux effets indésirables. De nouveaux immunosuppresseurs sont utilisés (Mycophénolate Mofétil (MMF), Rituximab (RTX), Tacrolimus (TAC°)). Aucun ne prouve de supériorité dans l'obtention de la rémission. La combothérapie, associant une corticothérapie (CTC), du MMF et du TAC montre des résultats encourageants.

Objectif : Le but de notre étude était d'évaluer la combothérapie dans l'obtention de la rémission de la NL et d'étudier sa tolérance chez l'enfant en France.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective menée dans les centres de Néphrologie pédiatrique de Lille, Lyon, Toulouse et la Réunion entre 2010 et 2016, chez des enfants atteints d'une NL inaugurale ou en poussée confirmée par une ponction biopsie rénale. La rémission complète (RC) était définie par un ratio Protéinurie/Créatininurie (PU/CU) inférieur à 0.2 g/g et une fonction rénale normale avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) supérieur à 90 ml/min/1.73m² selon la formule de Schwartz 2009. La rémission partielle (RP) était définie par la présence d' 1 critère sur 2.

Résultats : Sept enfants (3 filles et 4 garçons) atteints d'une NL ont été traités par combothérapie à un âge médian de 15.4 ans entre 2010 et 2016. Cinq enfants avaient une NL classe IV pure, 1 avait une classe V pure et 1 enfant avait une classe III+V. La protéinurie médiane initiale était de 2.1 g/g et le DFG médian était de 109 ml/min/1.73m². A 6 mois, 43 % des enfants étaient en RC, les autres étaient en RP, avec un DFG entre 60 et 90 ml/min/1,73m², sans protéinurie. Une décroissance rapide de la CTC a été réalisée (doses médianes de 0.9 mg/kg/j à M0, de 0.3 mg/kg/j à M4 et de 0.2 mg/kg/j à M6). Trois enfants ont présenté des effets indésirables sérieux sans nécessité d'arrêter le traitement, dont une pneumopathie à CMV, une pneumopathie bactérienne et une oesophagite.

Conclusion : Notre étude montre une efficacité du traitement par combothérapie dans les NL sévères et réfractaires pédiatriques avec une bonne tolérance, en limitant la corticothérapie. D'autres auteurs prônent l'utilisation du RTX. La place de ces différentes stratégies reste à définir.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur MARTINOT

Assesseurs : Monsieur le Professeur HACHULLA

Monsieur le Docteur BELOT

Madame le Docteur LAHOUCHE

Madame le Docteur REUMAUX (Directrice de Thèse)