

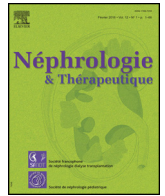


Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



Mise au point

## La néphropathie lupique : les nouvelles perspectives de traitement



### *Lupus nephropathy: Insight in new treatments*

Virginie Jadot<sup>a</sup>, Jean-Marie Krzesinski<sup>b</sup>, Christian Von Frenckell<sup>c</sup>, Christophe Bovy<sup>b</sup>,  
Antoine Bouquegneau<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Médecine interne, université de Liège, Avenue d'Hippocrate, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique

<sup>b</sup> Service de néphrologie-dialyse-transplantation, université de Liège, avenue d'Hippocrate, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique

<sup>c</sup> Service de rhumatologie, université de Liège, avenue d'Hippocrate, CHU Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 20 décembre 2016

Accepté le 14 mai 2017

Mots clés :

Néphropathie lupique

Physiopathologie

Thérapies ciblées

Keywords:

Lupus nephropathy

Pathophysiology

Target therapies

#### RÉSUMÉ

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune chronique. À la fois, les systèmes immunitaires acquis et inné interviennent dans le développement de cette affection systémique. La néphrite lupique est habituellement la manifestation la plus sérieuse du lupus érythémateux systémique, grevée d'une morbi-mortalité importante. Le développement physiopathologique de la forme systémique et de l'atteinte rénale du lupus est de mieux en mieux élucidé au fil des années, et diverses approches thérapeutiques dites « ciblées » ont été développées dernièrement. Après quelques rappels physiopathologiques, nous discutons du traitement conventionnel de la néphrite lupique ainsi que des diverses avancées thérapeutiques, en particulier l'apport et la place des nouvelles thérapies ciblées dans le traitement de la néphrite lupique.

© 2017 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus is a chronic autoimmune disease. Both acquired and innate immune systems are involved in the development of this systemic disease. Lupus nephritis usually is the most serious manifestation of systemic lupus erythematosus, with significant morbidity and mortality. The physiopathological development of the renal involvement of lupus has been increasingly elucidated over the years and various target therapies have recently been developed. After some physiopathological reminders, we discuss the conventional treatment of lupus nephritis as well as the various therapeutic advances, in particular the contribution and the place of the new target therapies in the treatment of the lupus nephritis.

© 2017 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : antoine.bouquegneau@chu.ulg.ac.be (A. Bouquegneau).

## 1. Abréviations

LES	lupus érythémateux systémique
NL	néphrite lupique
MRC	maladie rénale chronique
ADN	acide désoxyribonucléique
CI	complexes immuns
CPA	cellule présentatrice d'antigène
APRIL	<i>A proliferation-inducing ligand</i>
Blys	<i>B lymphocyte stimulator</i>
BAFF	<i>B cell activating factor</i>
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
IFN	interféron
TLR	<i>toll like receptor</i>
PN	polynucléaire neutrophile
NETs	<i>neutrophil extracellular traps</i>
pDCs	<i>plasmacytoid dendritic cells</i>
TH	lymphocyte T helper
Tregs	lymphocyte T régulateur
CD40L	<i>CD40 ligand</i>
IL	interleukine
TWEAK	<i>TNF-like weak inducer of apoptosis</i>
BCR	<i>B-cell receptor</i>
NF- $\kappa$ B	<i>nuclear factor-kappa B</i>
CS	corticostéroïdes
CYC	cyclophosphamide
MMF	mycophénolate mofétil
AZA	azathioprine
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
Sartan	antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
CNI	inhibiteur de calcineurine
RC	rémission complète
RP	rémission partielle
FDA	Food and Drug Administration
AEM	agence européenne du médicament
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
SLEDAI	<i>systemic lupus erythematosus disease activity index</i>
SELENA	<i>safety of estrogens in lupus erythematosus national assessment</i>
SRI	<i>SLE response index</i>
CTLA-4	<i>cytotoxic T-lymphocyte antigen-4</i>
CCL	<i>chemokine C-C motif ligand</i>
MCP-1	<i>monocyte chemoattractant protein 1</i>
LAQ	laquinimod
FN14	<i>fibroblast growth factor inducible 14</i>

## 2. Définition et épidémiologie

La néphropathie lupique (NL) est l'une des manifestations les plus graves du lupus érythémateux systémique (LES) et fait référence au développement d'une inflammation tissulaire intrarénale responsable de diverses atteintes à ce niveau : lésions glomérulaires, vasculaires et/ou tubulo-interstitielles [1]. Le tableau clinique est souvent pléomorphe et peut se développer sous forme d'anomalies isolées au sédiment urinaire ou, à l'inverse, sous forme d'un syndrome néphritique ou néphrotique symptomatique, avec risque d'évolution vers une maladie rénale chronique (MRC).

La prévalence du LES est approximativement de 1 cas pour 2000 patients aux États-Unis, avec 90 % des patients atteints qui

sont de sexe féminin [2]. En France, l'incidence est estimée à 3 à 4 nouveaux cas annuels pour 100 000 et la prévalence à 35 pour 100 000 [3]. L'atteinte rénale du LES est présente chez approximativement 60 % des adultes, avec 25 à 50 % des patients présentant déjà une atteinte rénale au moment du diagnostic [4]. L'incidence cumulée de l'atteinte rénale dans le LES est plus importante dans la population asiatique (55 %), africaine (51 %) et hispanique (43 %) comparé à la population caucasienne (14 %) [5]. La présence d'une atteinte rénale au cours du LES grève le pronostic et majore la morbi-mortalité associée à celui-ci [6].

Grâce aux progrès des thérapies récentes, la survie rénale à 5 ans des patients avec NL s'est grandement améliorée, passant de 44 % dans les années 1960–1970 à 82 % dans les années 2000 et même à près de 96 % à l'heure actuelle [7]. Malheureusement, l'atteinte rénale du lupus touche le plus souvent les femmes en âge de procréer et les traitements actuels sont associés à de nombreux effets secondaires ; la place est donc grande pour de nouvelles thérapies.

## 3. Physiopathologie

Le LES est une maladie auto-immune chronique caractérisée par une perte de tolérance du système immunitaire envers les auto-antigènes nucléaires. Cette perte de tolérance est responsable de la production d'auto-anticorps ciblant l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou d'autres antigènes nucléaires (Fig. 1).

Bien que le mécanisme ne soit pas complètement élucidé, il est suggéré que la formation de ces auto-anticorps soit le résultat d'anomalies, notamment dans la clairance des débris cellulaires qui résultent de l'apoptose, exposant ainsi des « néo »-antigènes au système immunitaire. Des anomalies dans l'activation des cellules immunitaires (lymphocytes T et B autoréactifs) sont également présentes et nécessaires à la formation d'auto-anticorps, provoquant ainsi une perte de tolérance immunitaire et la progression de la maladie [8]. Le plus souvent, le développement de la poussée lupique est lié à un stimulus non spécifique, infections (virales) ou sous certaines influences hormonales, induisant l'expansion des clones de lymphocytes autoréactifs [9]. De nombreux gènes sont impliqués dans le développement de l'affection, principalement par l'intermédiaire d'une rupture de la tolérance immunitaire, mais également par la promotion de la production d'auto-anticorps.

La compréhension profonde des mécanismes physiopathologiques de cette affection est essentielle afin de définir les différents mécanismes physiopathologiques de la NL pour chaque patient. En effet, il existe une grande hétérogénéité dans le développement de l'affection et la réponse au traitement dépend des mécanismes physiopathologiques impliqués.

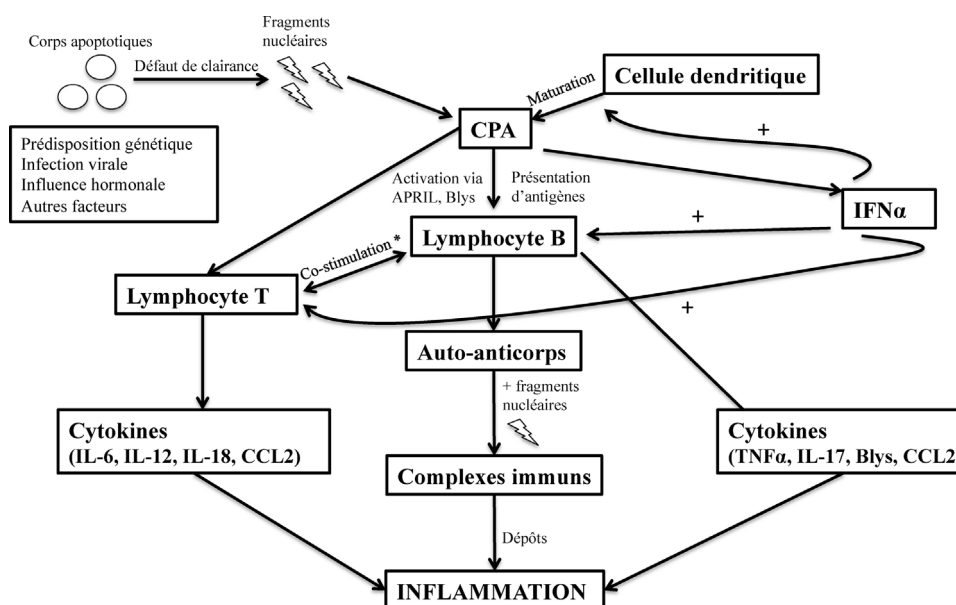
Nous exposons brièvement l'ensemble des éléments intervenant dans le développement de l'affection afin de mieux comprendre les différentes cibles thérapeutiques actuelles et futures.

### 3.1. Altération du système immunitaire et cibles thérapeutiques potentielles

Le LES se caractérise donc par une perte de tolérance du système immunitaire avec production d'auto-anticorps contre certains antigènes nucléaires. Le développement des lésions inflammatoires au niveau tissulaire est médié par des complexes immuns (CI) intrarénaux qui activent diverses voies inflammatoires. Il est bien démontré que des anomalies dans la régulation de l'immunité, tant innée qu'acquise, interviennent dans la physiopathologie du LES et de la NL.

#### 3.1.1. Rôle des cellules présentatrices d'antigènes

Au stade précoce de l'affection, les altérations du système immunitaire inné participent à l'initiation de la cascade physiopathologique et ce, par l'altération des voies apoptotiques. Les



**Fig. 1.** Synthèse des différents acteurs responsables du développement du lupus érythémateux systémique (LES). CPA : cellules présentatrices d'antigènes ; IFN $\alpha$  : interféron alpha ; Blys : B-lymphocyte stimulator ; APRIL : A-proliferation-inducing ligand ; TNF $\alpha$  : tumor necrosis factor alpha ; IL : interleukine ; CCL2 : chemokine C-C motif ligand 2 ; \*La co-stimulation B-T est détaillée sur la Fig. 2.

cellules macrophagiques des patients atteints de LES entraînent le plus souvent une clairance anormale des fragments nucléaires. Ces fragments sont donc présentés de façon aberrante par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) aux cellules T auto-réactives. L'interféron alpha (IFN $\alpha$ ), libéré par les CPA, augmente la production de cellules T auxiliaires et de T mémoires et favorise la différenciation de lymphocytes B autoréactifs en plasmocytes [10]. Les CPA sont également responsables de la sécrétion de facteurs activateurs des cellules B (*A Proliferation-Inducing Ligand* [APRIL], *B Lymphocyte Stimulator* [Blys]) [8]. Le Blys appartient à la famille des protéines du facteur de nécrose tumorale (TNF), qui joue le rôle de ligand nécessaire pour la survie des cellules B périphériques. Il a été démontré que le Blys était produit en excès dans certains phénotypes de patients souffrant de NL et que le taux sérique était corrélé à l'activité de la maladie [1].

### 3.1.2. Formation et rôle des complexes immuns ainsi que de l'IFN $\alpha$

La perte de tolérance des cellules B vis-à-vis des auto-antigènes et la réponse immune consécutive mènent aux dépôts de CI dans les différents tissus. La taille des CI, leur charge et les facteurs hémodynamiques locaux influencent le dépôt de ceux-ci au niveau du glomérule ou dans d'autres localisations du parenchyme rénal [8]. Ces CI peuvent se déposer dans le mésangium, dans les espaces sous-endothéliaux et sous-épithéliaux, ou encore dans les capillaires péri-tubulaires. En fonction du lieu de dépôt de ces CI, la capacité de clairance de ceux-ci, la durée ainsi que la sévérité de la maladie sont différentes [9]. Ces CI entraînent une série d'événements, notamment l'activation du système du complément qui mène d'abord au développement de lésions inflammatoires, rapidement suivi par des lésions de fibrose, notamment au niveau du parenchyme rénal [8]. Ces CI sont eux-mêmes reconnus par les récepteurs Fc des cellules macrophagiques qui sont alors activées, mais également par les *toll like receptor* (TLR) des macrophages intrarénals, activant ainsi directement l'inflammation intrarénale [9]. Plusieurs mécanismes ont été proposés afin d'expliquer l'accumulation des CI au niveau glomérulaire : les dépôts de CI circulants préformés dans la circulation, la formation d'auto-anticorps dirigés contre les protéines de la membrane basale glomérulaire ou encore la formation in situ de CI entre les anticorps

circulants antichromatines et la chromatine glomérulaire extracellulaire provenant de cellules de rein en apoptose [8]. Cette réaction auto-immune spécifique au rein peut être facilitée par la production intrarénale d'IFN $\alpha$  par les cellules macrophagiques. L'IFN $\alpha$  conduit à la maturation des cellules dendritiques conventionnelles en CPA puissantes, mais induit aussi la différenciation des cellules B en plasmocytes, et contribue au développement des lymphocytes T CD4 helper ainsi que des cellules mémoires T CD8 [11]. L'IFN $\alpha$  semble être une cytokine régulatrice principale chez environ 50 % des patients atteints de LES qui affichent une régulation à la hausse des gènes inducibles par l'IFN $\alpha$  dans les leucocytes du sang périphérique (signature IFN) [12]. Les gènes inducibles par l'IFN $\alpha$  sont également majorés en cas de NL et en fonction de la réponse ou non au traitement [13].

### 3.1.3. Rôle des polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles (PN) sont également impliqués dans la pathogenèse du LES via la libération de *neutrophil extracellular traps* (NETs) par les PN activés. Ces NETs sont composés de fibres de chromatine recouvertes d'enzymes antimicrobiennes [14] et peuvent agir comme source d'auto-antigènes pour déclencher l'activation des lymphocytes B au cours du LES. Ces complexes activent également les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDCs) via le TLR9 [15]. Certaines données démontrent que, d'une part, le taux de NETs est plus élevé chez les patients lupiques en raison d'un défaut de dégradation et, d'autre part, que les NETs jouent un rôle d'activation du système du complément, exacerbant la maladie [14].

### 3.1.4. Rôle des lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs (Tregs) représentent un type de cellules très important pour l'acquisition d'une tolérance immunitaire envers les antigènes du soi ainsi que dans le maintien de l'homéostasie du système immunitaire. Des défauts, aussi bien quantitatifs que qualitatifs au niveau des Tregs, ont été imputés dans le développement physiopathologique du LES ainsi que de la NL [16,17]. En effet, certaines études ont démontré que la réduction en nombre et en fonction des Tregs menait à des défauts de tolérance auto-immune et ce, par une action directe sur

les cellules T effectrices menant au développement de réponses spécifiques contre les auto-antigènes responsables in fine de l'apparition de maladies auto-immunes telles que le LES.

La plupart des études montrent une diminution de la proportion et/ou du nombre de Tregs circulants chez les patients atteints de LES [18]. Ce déficit quantitatif est le plus souvent associé à l'activité de la maladie. D'autres études n'objectivent pas ce déficit quantitatif ou, au contraire, montrent une augmentation du nombre de Tregs [19]. Ces résultats controversés sont probablement liés à la grande hétérogénéité entre les patients aussi bien d'un point de vue de la physiopathologie à l'origine de la maladie que des types de traitements reçus qui peuvent influencer grandement la fonction et le nombre de lymphocytes T.

### 3.1.5. Rôle des lymphocytes B

Le lymphocyte B est impliqué dans la pathogénie de la NL par l'intermédiaire de la production d'auto-anticorps (par exemple, les anticorps anti-ADN ou les anticorps antinucléosomes), mais également par la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , interleukine [IL]-17, Bly, chemokine C-C motif ligand 2 [CCL2]).

### 3.1.6. Rôle des lymphocytes T et co-stimulation B-T

Les lymphocytes T, tels que les T-helper (TH<sub>1</sub>), lymphocytes T auxiliaires (TH<sub>17</sub>) ainsi que différents types de Tregs, sont impliqués dans la pathogénie de la NL à différents niveaux [20]. Ils conduisent notamment à l'activation intrarénale et systémique des lymphocytes B. Les lymphocytes T lupiques ont un seuil d'activation plus faible que les lymphocytes T normaux et la signalisation à travers le récepteur des cellules T est associée à une expression plus grande du ligand CD40 (CD40L). Le CD40L est une molécule co-stimulatrice qui lie le CD40 et active les lymphocytes B. En outre, le CD40L augmente le CD80 sur les lymphocytes B et le CD80 interagit avec le CD28 sur les lymphocytes T [21]. Le CD28/CD80 est un important circuit de co-stimulation des lymphocytes.

### 3.1.7. Rôle des cytokines

Dans les reins de patients atteints de NL, les cytokines produites par les TH<sub>1</sub>, notamment l'IL-12, IL-18, IL-6, le CCL2 et l'IFN- $\gamma$ , ont tendance à être surexprimées par rapport aux cytokines produites par le TH<sub>2</sub> (IL-4,5), bien que certaines d'entre elles, telles que l'IL-10, soient également augmentées [8]. L'ensemble des cytokines produites lors de l'activation inflammatoire peut amplifier cette réaction inflammatoire au niveau rénal en recrutant plus de leucocytes vers le rein dans une boucle de rétroaction positive [9]. Les cytokines peuvent aussi activer des processus délétères comme la prolifération mésangiale et la prolifération des cellules épithéliales glomérulaires, entraînant des risques de glomérulosclérose ainsi que de fibrose et d'atrophie tubulaire. L'une de ces cytokines est le TNF faiblement inducteur de l'apoptose (*TNF-like weak inducer of apoptosis* [TWEAK]), membre de la superfamille du TNF. Il a en effet été démontré que celui-ci favorise la prolifération de cellules épithéliales glomérulaires et accélère le développement de la fibrose en cas de NL [22]. L'IL-6, quant à elle, semble être un intermédiaire immunomodulateur qui active et induit la prolifération des lymphocytes B et T et ce, par l'intermédiaire de la prolifération des Th17 ainsi que des lymphocytes T folliculaires. Ceci stimulant certains progéniteurs hématopoïétiques et entraînant une réponse de la phase aiguë. Une action de prolifération mésangiale est également suspectée. Une étude a rapporté une aggravation de la glomérulonéphrite auto-immune dans un modèle murin suite à l'administration d'IL-6 humaine recombinante. En revanche, l'administration d'IL-6 humaine recombinante n'était pas néphrotoxique dans un modèle murin immunodéprimé par la cyclosporine. Ceci laisse supposer que l'IL-6 peut aggraver

une glomérulonéphrite auto-immune génétiquement déterminée probablement via des propriétés immunostimulatrices plutôt que via un effet néphrotoxique direct [23].

La diversité des voies d'activation et d'entretien de la NL explique l'aspect le plus souvent pléomorphe de cette maladie d'un patient à un autre et donc également les réponses possiblement différentes en fonction du type de traitement utilisé pour un même patient. Il est raisonnable de considérer la NL comme un processus inflammatoire se produisant parallèlement au niveau de l'auto-immunité systémique ainsi qu'au niveau intrarénal. L'approche de la gestion des NL doit donc être double : atténuer l'inflammation pour réduire les dommages rénaux et supprimer l'auto-immunité pour prévenir les exacerbations de l'activité de la maladie. De nouvelles thérapies ciblées existent actuellement afin d'agir sur les diverses voies ou cytokines décrites précédemment.

## 3.2. Facteurs génétiques : la voie de la compréhension de la maladie lupique

Plusieurs gènes ont été impliqués dans le développement du LES et aussi de la NL. Ceux-ci ont été mis en évidence principalement par l'intermédiaire d'études d'associations pangénomiques, ainsi que par l'étude de cas de lupus familiaux [24]. La présence de ces gènes mutés n'est pas encore clairement et directement associée au développement physiopathologique de l'affection à l'échelle humaine. En effet, pour le moment, seuls des modèles murins où la mutation est présente sont utilisés pour étudier le mécanisme physiopathologique en lien direct avec cette mutation [25].

Les principaux gènes découverts lors de ces études d'associations pangénomiques sont le plus souvent des gènes qui codent pour des protéines impliquées dans les quatre voies « classiques » du développement du LES [8], c'est-à-dire sur les protéines qui interviennent dans :

- l'activation des lymphocytes, en particulier des lymphocytes B et T. En effet, de nombreuses mutations ont été mises en évidence au niveau de gènes qui codent soit pour les différents récepteurs à la surface du lymphocyte B (*B-cell receptor* [BCR]), soit pour l'une des protéines de la voie de signalisation de ces récepteurs (Ras-GRP3...), induisant de cette façon une survie prolongée des lymphocytes B associée à la production d'auto-anticorps et de cytokines pro-inflammatoires [26]. De nombreuses mutations dans les protéines impliquées dans l'interaction entre les lymphocytes T et B ont également été décrites chez les patients atteints de LES et de NL (protéines STAT...) [27] ;
- la signalisation immunitaire innée, notamment l'activation du NF- $\kappa$ B [28], ainsi que la signalisation de la voie de l'interféron. Plusieurs mutations au niveau des protéines de diverses voies de signalisation des cellules de l'immunité innée sont responsables d'une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules myéloïdes ainsi que de la présentation d'antigènes aux lymphocytes T et B autoréactifs [29] ;
- la clairance des débris apoptotiques ou de la chromatine [30] ainsi que la clairance des complexes immuns qui se déposent au niveau tissulaire. En effet, certaines études ont démontré la présence de gènes qui pourraient avoir un impact sur les niveaux tissulaires ou circulants de la chromatine accessible, qui provient principalement des cellules apoptotiques [8]. Le défaut d'affinité lié à des polymorphismes des récepteurs Fc des macrophages intrarénaux pourrait être impliqué dans le défaut de clairance des CI au niveau parenchymateux [8] ;
- les voies inflammatoires au niveau tissulaire, telles que la voie alterne du complément, potentialisant les lésions inflammatoires au niveau tissulaire ou encore la majoration des différentes cytokines inflammatoires produites par les cellules macrophagiques en cas de NL.

Il semble également exister une susceptibilité génétique au développement de la NL chez les patients lupiques. En effet, l'étude menée par Chung et al. a permis d'identifier plusieurs loci de susceptibilité de la NL chez des femmes européennes atteintes de LES [31]. Le loci qui semble le plus associé à la NL est le rs1364989, situé à proximité de PDGFRA, un gène codant pour le récepteur du PDGF qui joue un rôle notamment dans la production de cytokines pro-inflammatoires et la prolifération cellulaire. L'identification de ces facteurs génétiques pourrait permettre une meilleure prédiction du risque de complication du LES, une meilleure compréhension de l'étiologie de la NL et également d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le LES et la NL sont des affections polygéniques ; en effet, aucun gène n'est responsable isolément du développement de la maladie. Actuellement, aucune thérapie n'est disponible pour pallier à ces différentes mutations, mais la connaissance de celles-ci permet de mieux comprendre le phénomène physiopathologique responsable de l'affection ainsi que de mettre en évidence différents biomarqueurs de la maladie lupique.

#### 4. Prise en charge actuelle de la néphropathie lupique

##### 4.1. Diagnostic

Pour rappel, tout patient avec LES doit bénéficier de la recherche d'anomalie rénale, lors du diagnostic mais également lors du suivi. Actuellement, en l'absence de contre-indication, tout patient souffrant d'un LES et présentant une protéinurie supérieure à 0,5 g par jour doit avoir une biopsie rénale en raison de l'absence de corrélation entre la présentation clinico-biologique et les lésions histologiques. Les lésions glomérulaires sont ensuite gradées selon la classification ISN-RPS de I à VI, comme décrite dans le [Tableau 1](#) [32]. Il est, par ailleurs, important de chiffrer l'activité ou la

**Tableau 1**  
Caractéristiques histologiques des différentes classes de néphrite lupique (classification ISN/RPS 2003 [32]).

Classe	Caractéristiques histologiques
Classe I	Atteinte mésangiale minimale : dépôts d'Ig dans le mésangium (immunofluorescence) ; pas de visualisation en MO ; en revanche en IF : dépôts d'Ig, C3, C1q ; ME : MB normale, pas d'infiltration, uniquement dépôts : aucune anomalie décelée si ce n'est une faible protéinurie
Classe II	Atteinte mésangiale proliférative : prolifération des cellules mésangiales et augmentation de la matrice mésangiale sans atteinte endocapillaire ; dépôts mésangiaux d'Ig et de complément (+parfois sous-endothélial) : aucune anomalie décelée si ce n'est une faible protéinurie
Classe III	Glomérulonéphrite focale : < 50 % des glomérules impliqués ; prolifération endo ou extracapillaire ; dépôt sous-endothélial et mésangial d'Ig ; les lésions peuvent être actives (A) ou chroniques (C) menant aux sous-classes suivantes : III (A) : lésions actives (NL focale proliférative), III (A/C) : lésions actives et chroniques (NL focale proliférative et sclérosante), III (C) : lésions chroniques inactives (NL focale sclérosante) : hématurie et/ou protéinurie associée aux manifestations cliniques (HTA, IR)
Classe IV	Glomérulonéphrite diffuse : > 50 % des glomérules impliqués ; membrane basale épaissie, avec aspect « en double contours » ; prolifération endo- et extracapillaire mais qui peut être soit : sur une partie du glomérule (segmentaire ; IV-S) ou sur tout le glomérule (globale ; IV-G), active (IV-A), chronique (IV-C) ou active et chronique (IV-A/C) : HTA, hématurie, protéinurie, IR
Classe V	Glomérulonéphrite extramembraneuse : dépôts sous-épithéliaux type <i>full house</i> : tous les types Ig et C3 ; peut être de stade I, II ou III comme la GEM classique : syndrome néphrotique
Classe VI	Sclérose avancée : 90 % glomérules sclérosés : IRC

Ig : immunoglobuline ; MO : microscopie optique ; ME : microscopie électronique ; IF : immunofluorescence ; MB : membrane basale ; HTA : hypertension artérielle ; IR : insuffisance rénale ; GEM : glomérulonéphrite extramembraneuse ; IRC : insuffisance rénale chronique.

chronicité des lésions car ces paramètres orientent le clinicien dans l'indication ainsi que dans le choix des traitements.

##### 4.2. Traitement actuel

Le traitement de la NL est basé sur deux piliers principaux : la phase d'induction et la phase de maintenance. Le traitement d'induction de la NL repose sur l'association de corticostéroïdes (CS) et de cyclophosphamide (CYC) ou de mycophénolate mofétil (MMF). Lors de la phase de maintenance, le traitement par azathioprine (AZA) ou par MMF peut être utilisé.

Le traitement de la NL reste cependant imparfait. En effet, le taux de rémission complète se situe aux alentours de 50 % [33,34], engendrant un risque important d'évolution vers la MRC, voire l'insuffisance rénale terminale. Les traitements actuels de la NL sont par ailleurs associés à des effets secondaires sérieux, tant à court terme qu'à long terme [35], notamment le risque d'infection, de stérilité et une mortalité cardiovasculaire accrue. C'est dans ce contexte que de nombreuses molécules ont été testées, ciblant les différents mécanismes moléculaires en cause dans le développement de la NL, afin d'améliorer le taux de rémission et/ou de maintenir le patient en phase latente, tout en diminuant le risque d'effets secondaires.

Actuellement, l'ensemble des études réalisées sur les nouvelles thérapies comporte de nombreux biais :

- le premier est le choix correct de la molécule en fonction de la phase de la maladie : phase d'induction ou de maintenance. En effet, au vu des mécanismes physiopathologiques de la maladie, certaines substances ciblent les mécanismes de la phase inflammatoire, en bloquant la production des cytokines inflammatoires ou encore en tentant de diminuer la production directe des auto-anticorps. Peu d'études prennent suffisamment en compte le mécanisme d'action de la thérapie en fonction de la phase de la maladie ;
- deuxièmement, le suivi des études est relativement court. En effet, l'apparition de la rémission reste tardive, vers 6–12 mois après le début du traitement d'induction ;
- troisièmement, les critères utilisés pour définir la rémission complète ou partielle et le moment d'apparition de celle-ci diffèrent d'une étude à une autre et aucune recommandation claire n'est vraiment établie. Les études sont donc très difficiles à comparer.

Les données récentes rapportent que la survie rénale à 10 ans pour les patients ayant acquis une rémission complète est de 94 %. Celles des patients n'ayant acquis qu'une rémission partielle ou pas de rémission du tout sont respectivement de 45 et 19 % [36].

Il faut également noter que l'adhérence au traitement est un élément primordial dans l'évaluation de la réponse au traitement. En effet, une revue de la littérature récente mentionne un pourcentage de patients non adhérents variant entre 43 et 75 % chez les patients lupiques avec des études démontrant régulièrement que plus de la moitié des patients ne sont pas adhérents au traitement prescrit. Par ailleurs, jusqu'à 33 % des patients ont interrompu leur traitement après 5 ans [37]. L'adhérence au traitement mérite donc d'être vérifiée avant d'envisager un changement de stratégie thérapeutique.

##### 4.2.1. Traitement des NL classes I et II

Les NL en classes I et II ne nécessitent généralement pas de traitement immunosuppresseur, mais requièrent une protection rénale optimale par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartan). La mise en route d'un traitement par hydroxychloroquine est également recommandée [38].

**Tableau 2**  
Résumé de la prise en charge actuelle des NL classes III (A) et IV (A).

Substances	Traitement	Doses
Cyclophosphamide	Induction	Hautes doses (NIH) : 0,5 à 1 g/m <sup>2</sup> chaque mois pendant 6 mois, puis tous les trimestres pendant 6–7 mois Faibles doses (Euro-Lupus) : 500 mg tous les 15 jours pour un total de 6 injections
Mycophénolate mofétil	Induction	2 à 3 g par jour en 2 prises
	Entretien	2 à 3 g par jour en 2 prises (durée idéale non établie)
Azathioprine	Entretien	2 à 3 mg/kg/jour et ce, pendant au minimum 2 ans (durée idéale non établie)
Corticostéroïdes	Induction	Méthylprednisolone 3 × 500 mg en IV à j1, j2 et j3
	Traitement de fond des manifestations non rénales	Prednisolone 0,5 mg/kg/jour et ce, durant 4 semaines avec une décroissance jusqu'à 5 mg/jour

#### 4.2.2. Traitement des NL classes III (A) et IV (A)

Les NL de classes III (A) et IV (A) correspondent aux glomérulonéphrites prolifératives actives et représentent les formes les plus sévères de NL. Un traitement agressif est donc indiqué et réparti en deux phases (Tableau 2):

- la phase d'induction ;
- la phase de maintenance

Une protection rénale optimale (IEC-sartan) et un traitement par hydroxychloroquine sont également recommandés [38]. Il est important de noter que seules les formes actives sont redevables de ce traitement et ce, au vu du risque de morbi-mortalité du traitement pour les formes chroniques où le bénéfice de celui-ci est non démontré.

**4.2.2.1. Phase d'induction.** L'objectif du traitement d'induction est d'obtenir une rémission. Celle-ci est habituellement obtenue de façon assez tardive, parfois après 6 mois, mais le plus souvent après 12 mois. Cet élément est un facteur non négligeable pour expliquer la diversité du pourcentage de rémission selon les études. En effet, en fonction du timing d'évaluation de la rémission, les résultats peuvent différer.

Les recommandations sont d'employer les CS et soit du CYC, soit du MMF. Un suivi rapproché est réalisé durant les trois premiers mois. S'il existe des signes en faveur d'une progression de la maladie (majoration de la créatinine ou de la protéinurie), l'agent immunosuppresseur doit être modifié (CYC vers MMF ou inversement) [36].

Le CYC peut être administré selon le régime « haute dose » (protocole NIH) ou « faible dose » (protocole Euro-Lupus). L'étude Euro-Lupus a permis de démontrer que le traitement d'induction par CYC IV « faible dose » suivi d'un traitement de maintenance par AZA donnait des résultats comparables au traitement par CYC « haute dose ». Cette étude a été réalisée dans une population caucasienne et la reproductibilité dans d'autres types de populations est donc non établie.

La différence d'incidence des effets indésirables majeurs, notamment la survenue d'infertilité et d'épisodes infectieux sévères, n'est pas statistiquement significative entre les deux groupes et ce, malgré la survenue de deux fois plus d'infections sévères dans le groupe « haute dose ». Ceci est probablement lié à un nombre relativement faible de patients dans l'étude [39].

L'étude Aspreva Lupus Management Study (ALMS) [33], réalisée sur près de 370 patients atteints de NL de classes III (A),

IV (A) et V, n'a pas démontré de différence significative entre le CYC et le MMF, tant d'un point de vue de l'efficacité (taux de réponse de 56,2 % dans le groupe MMF vs. 53 % dans le groupe CYC) que des effets secondaires [33]. Une seconde étude a comparé le traitement par MMF et CYC à « faible dose » pour le traitement d'induction de la NL de classes III (A), IV (A) et V. Cette étude démontre une efficacité comparable (rémission complète de 50 % dans le groupe CYC contre 54 % dans le groupe MMF). Concernant les effets secondaires, les symptômes gastro-intestinaux ont été retrouvés plus fréquemment dans le groupe MMF (52 % versus 4 %), tandis qu'il n'y avait pas de différence significative pour les autres effets secondaires [34].

Le choix entre le MMF et le CYC pourrait dépendre de plusieurs éléments, et notamment de l'ethnie. En effet, une sous-analyse de l'étude ALMS a évoqué une meilleure réponse chez les patients de race noire ou hispanique sous MMF comparé au CYC [40]. L'activité de la maladie, ainsi que le désir de grossesse et le souhait du patient doivent entrer en compte dans la décision du type de traitement d'induction et de maintenance [41]. Par ailleurs, bien que très utilisé par les cliniciens, le MMF, du fait de l'absence de supériorité par rapport au CYC, ne dispose pas de l'autorisation de mise sur le marché en France. De plus, il peut y avoir des variations de dosages avec les génériques, motivant la prescription préférentielle du Cellcept® par rapport aux génériques. L'impact du taux résiduel à atteindre de MMF (aire sous la courbe [AUC]) en termes de réponse à la maladie n'est pour le moment pas clairement démontré dans la littérature et un suivi régulier de l'AUC MMF n'est pas recommandé.

**4.2.2.2. Phase de maintenance.** Le traitement de maintenance est nécessaire chez les patients souffrant d'une NL sévère en raison d'un taux de rechutes important après le traitement d'induction [42]. Les possibilités thérapeutiques comprennent le MMF ou l'AZA [41]. Les stéroïdes ne font habituellement pas partie de la stratégie d'entretien et ce, en l'absence de démonstration de l'intérêt de faibles doses dans la prévention des rechutes de la NL. L'utilisation des CS dans cette indication est en cours d'évaluation dans une étude prospective (CORTICOLUP, *clinical trial gov* : NCT02558517). Il faut donc considérer les CS comme traitement de fond des manifestations non rénales, telles les manifestations articulaires dépendantes des stéroïdes.

Le CYC n'est actuellement plus utilisé dans le traitement de maintenance en raison de ses effets secondaires, notamment sur la fertilité [36].

Deux études randomisées ont comparé le MMF et l'AZA. La première, MAINTAIN, concerne principalement des patients caucasiens et n'a pas démontré de différence significative entre les deux traitements [43]. La seconde, ALMS II, une étude multi-ethnique, a démontré une supériorité du MMF sur l'AZA dans le maintien de la réponse rénale au traitement et dans la prévention de la rechute chez les patients atteints de NL active qui ont eu une réponse clinique à l'induction thérapeutique par MMF ou CYC [44]. Les deux molécules peuvent être utilisées et le choix doit dépendre des avantages et inconvénients de chacune des molécules. En cas de désir de grossesse, seule l'AZA peut être choisie car le MMF est contre-indiqué durant les trois premiers mois de gestation ainsi que les trois mois précédant la conception, tant chez l'homme que chez la femme [36].

La durée optimale du traitement d'entretien n'est actuellement pas connue et une étude est en cours (WIN-Lupus, *clinical trial gov* : NCT01284725) afin d'évaluer la possibilité d'interrompre le traitement de maintenance après 2 ans de rémission stable.

#### 4.2.3. Traitement des NL classe V

Le traitement des NL de classe V repose sur peu d'études randomisées en raison de l'absence d'étude uniquement sur ces

classes. En effet, la majorité des études associe les classes III (A) et IV (A) ± V. Ce type d'atteinte rénale présente par ailleurs un meilleur pronostic. En cas de protéinurie néphrotique, un traitement par CS et immunosuppresseur est indiqué avec de bons résultats. Les traitements immunosuppresseurs recommandés sont notamment le CYC et le MMF avec des résultats similaires [38].

La prise en charge actuelle de ces classes V sévères consiste en une triple association comme celle utilisée chez les patients greffés (CS, MMF et inhibiteurs de calcineurines [CNI]) avec de bons résultats [45]. Le schéma associant plusieurs traitements que sont les CS, le tacrolimus et le MMF a été comparé à un schéma de traitement standard à base de CS et de CYC intraveineux. Le CNI a été utilisé pour mieux cibler les cellules T. Cet essai a démontré un taux significativement plus élevé de rémissions rénales complètes dans le groupe triple association comparé au groupe traitement standard à 6 mois [45]. Il faut cependant noter que dans cette étude, les critères d'inclusions des NL comprenaient les classes III, IV, V, III + V, et IV + V, ne ciblant donc pas uniquement les classes V. Il faut également souligner que le suivi était assez court (6 mois), ce qui limite l'interprétation de cette étude, notamment pour la

survenue d'événements infectieux. Enfin, aucune analyse des critères de protéinurie n'est décrite, ce qui limite les conclusions pour juger de l'effet antiprotéinurique indépendant de l'effet immunosuppresseur des CNI.

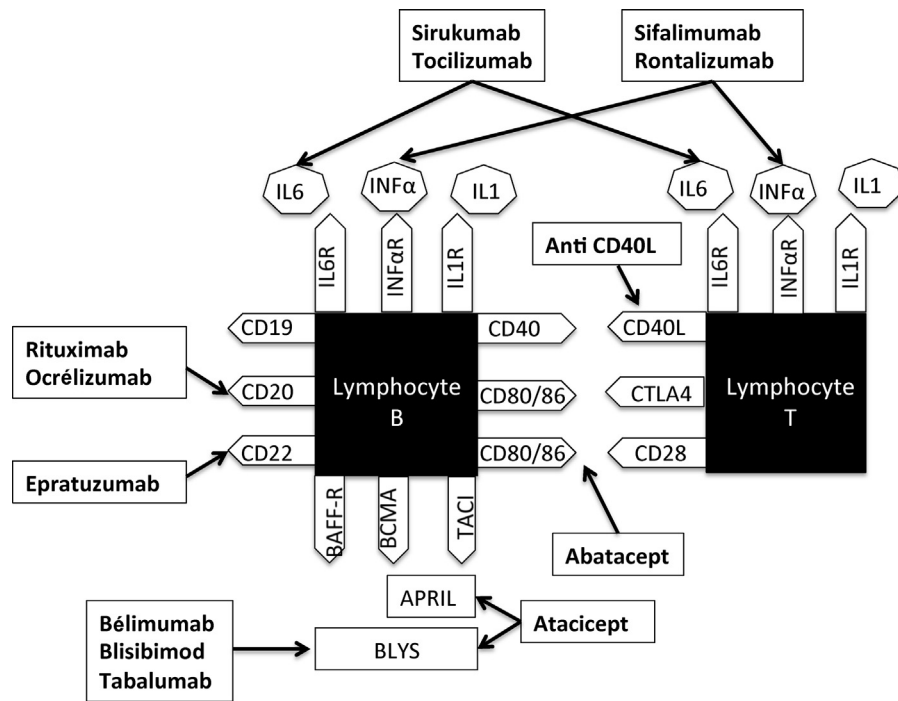
## 5. Nouveaux traitements

Comme discuté ci-dessus, il existe de nombreux intervenants et de nombreuses interactions à l'origine des réactions auto-immunes retrouvées dans la NL. Dès lors, plusieurs cibles potentielles sont visées par les nouvelles thérapies. Les premiers traitements développés tendent à avoir un effet sur les lymphocytes B, soit sous forme cytotoxique, soit sous la forme d'une diminution d'activation lymphocytaire. La deuxième cible de traitement est l'interaction entre les lymphocytes T et B et la CPA. La dernière cible est actuellement l'interaction avec la production cytokinique. Nous allons discuter ci-dessous des cibles thérapeutiques pour lesquelles des études ont été publiées (Tableau 3). Nous ne discuterons que des traitements disponibles dans la NL ou des données prometteuses dans la LES avec implications

**Tableau 3**  
Ensemble des molécules testées dans la néphrite lupique.

Référence	Molécule et mécanisme	Nom de l'étude	Phase	n	Traitement standard	Groupe étudié	Conclusion
Rovin et al. [49]	RTX Anti-CD20	LUNAR	III	144	CS-MMF	RTX 1 g j1, j15, j168, j182	RRC + RRP semaine 52 : P 45,8 %, RTX 56,9 % ; (RRP : P 15 %, RTX : 30 % ; RRC : P 26,4 % ; RTX 30,6 %) ; $p > 0,05$
Mysler et al. [53]	OCR Anti-CD20	BELONG	III	378	CS-MMF ou CYC (Euro-Lupus)	OCR 400 mg ou 1000 mg à j1, j15, semaine 16, puis 1 × / 16 semaines	Arrêt prématuré pour risque d'infection majoré (groupe MMF principalement) RRC + RRP semaine 48 : P : 54,7 % ; OCR 400 : 66,7 %, OCR 1000 : 67,1 % ; $p > 0,05$
Navarra et al. [54]	BEL Anti-Blys	BLISS 52	III	865	CS-immunosuppresseur (MMF-AZA ou MTX) Hydroxychloroquine	BEL 1 ou 10 mg/kg à j0, j14, j28, puis 1 × / 4 semaines	RR semaine 52 : P : 58,7 % ; BEL 1 : 65,7 % ; BEL 10 : 70,5 % ; $p < 0,05$ Accélération de la première rémission rénale
Furie et al. [55] Ginzler et al. [56]	ATA Inhibiteur Blys et APRIL	BLISS 76	III	819	CS-MMF	ATA 150 mg 2 × / semaine pendant 4 semaines, puis 1 × / semaine pour 48 semaines	Réduction des poussées rénales Arrêt prématuré pour hypogammaglobulinémie et infections sévères
Furie et al. [59]	ABA Inhibiteur de la co-stimulation des lymphocytes T (CD28-CD80/86)		II-III	298	CS-MMF	Groupe 10/10 : ABA 10 mg/kg à j1, j15, j29, j57, puis 1 × / mois pour 12 mois Groupe 30/10 : ABA 30 mg/kg à j1, j15, j29, j57, puis 10 mg/kg 1 × / mois pour 12 mois	RRC semaine 52 : P : 8 %, ABA 30/10 : 9,1 %, ABA 10/10 : 11,1 % $p > 0,05$
ACCESS Trial Group [61] Boumpas et al. [62]	ABA BG Anti-ligand CD40	ACCESS	II	134	Euro-Lupus (CYC faible dose puis AZA)	ABA 500 à 1000 mg 1 × / mois	RRC semaine 24 : P : 31 % ; ABA : 33 % ; $p > 0,05$
Rovin et al. [63]	SIR Anti-IL-6		II	28	AZA ou MMF ± CS	BG à j1, j15, j29, j57, j85, j113 et j141 SIR 1 × / 4 semaines pour 24 semaines	Arrêt prématuré pour phénomènes thromboemboliques Protéinurie semaine 24 : P majoration de la protéinurie 43 % ; SIR : 0 % de modification ; $p > 0,05$ Nombreux effets secondaires : arrêt prématuré
Ble et al. [65]	BIN Inhibiteur CCL2, CCL7, CCL8			22	CS	BIN 1200 mg/jour	BIN : réduction de 80 % de la protéinurie Pas de différence significative sur la fonction rénale
Rovin et al. [49]	LAQ Réduction cytokines pro-inflammatoires, inhibition MCP-1 et NF-κB		IIa	46	CS-MMF	LAQ 0,5 ou 1 mg/jour	Réponse rénale (critère ALMS) semaine 24 : P : 33 % ; LAQ 0,5 : 62 % ; LAQ 1 : 40 % ; $p < 0,05$ Amélioration DFG : P : 12 % ; LAQ 0,5 : 18 % ; LAQ 1 : 24 % ; $p < 0,05$ Réduction de protéinurie : P : -8 % ; LAQ 0,5 : -61,4 % ; LAQ 1 : -23 % ; $p < 0,05$

RTX : rituximab ; CS : corticostéroïdes ; MMF : mycophénolate mofétil ; CYC : cyclophosphamide ; AZA : azathioprine ; MTX : méthotrexate ; RRC : réponse rénale complète ; RRP : réponse rénale partielle ; P : placebo ; RR : rémission rénale ; OCR : ocrélizumab ; BEL : bélimumab ; ATA : ataccept ; ABA : abatacept ; BG : BG9588 ; SIR : sirukumab ; BIN : bindarit ; LAQ : laquinimod ; ALMS : *aspreva lupus management study* ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; MCP : *monocyte chemoattractant protein* ; NF-κB : *nuclear factor inhibitor* κB.



**Fig. 2.** Nouvelles thérapies biologiques et cibles thérapeutiques (liste non exhaustive centrée sur les lymphocytes B et T). BAFF-R : B-cell activating factor receptor ; BCMA : B-cell maturation protein ; BCR : B-cell receptor ; CTLA-4 : cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 ; TACI : transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor ; IL : interleukine ; APRIL : A-proliferation-inducing ligand ; Blys : B-lymphocyte stimulator.

prochaines pour les patients avec certaines formes d'atteinte rénale. La Fig. 2 résume la plupart des thérapies disponibles ainsi que leurs mécanismes d'action.

### 5.1. Traitements dirigés contre les lymphocytes B

Les lymphocytes B jouent un rôle central dans la physiopathologie de la NL et peuvent donc être ciblés de manière sélective [46] :

- soit par élimination directe par des anticorps monoclonaux dirigés contre des molécules de surface des cellules B (CD20 : rituximab, ocrélizumab ; CD22 : épratuzumab) ;
- soit par inhibition des facteurs de survie, de prolifération et de stimulation de ces lymphocytes B (BLYS : bélimumab ; APRIL : atacicept).

Ces médicaments peuvent éventuellement être efficaces dans la diminution de l'inflammation en interrompant la formation des CI circulants ou intraparenchymateux, mais ces effets ne sont ni immédiats, ni directs. Ces médicaments peuvent être plus efficaces pour diminuer les risques de futures rechutes de NL et, de cette façon, éviter l'accumulation de lésions rénales.

#### 5.1.1. Rituximab, anticorps anti-CD20

Le rituximab est un anticorps monoclonal spécifiquement dirigé contre la molécule de surface CD20. De ce fait, les cellules B matures ainsi que les cellules B précurseurs depuis les cellules pré-B jusqu'aux cellules B mémoires sont éliminées par ce traitement, principalement par effet cytotoxique, mais également par un effet direct sur les lymphocytes B entraînant l'apoptose de ces cellules. En revanche, les cellules souches pro-B et les plasmocytes, qui n'expriment pas le CD20, sont épargnés [47].

Le rituximab a fait l'objet d'une étude randomisée contrôlée en double insu (EXPLORER) chez 257 patients atteints de LES, sans atteinte rénale [48]. Cette étude n'a pas démontré de supériorité de l'adjonction du rituximab au traitement immunosuppresseur

classique par rapport au placebo associé au traitement immunosuppresseur en termes d'efficacité. Une autre étude (LUNAR) a été réalisée chez des patients avec NL [49]. Cette étude de phase III, randomisée contrôlée en double insu, a enrôlé 144 patients, âgés de 16 à 75 ans et avec une NL de classe III ou de classe IV ( $\pm$  classe V). Un traitement d'induction par MMF (cible : 3 g/jour), CS et rituximab (jours 1, 15, 168 et 182) versus placebo a été administré aux patients. L'index de réponse partielle pour le groupe rituximab était de 30 % contre 15 % dans le groupe placebo. Une réponse complète est, quant à elle, retrouvée chez 26,4 % et 30,6 % des groupes rituximab et placebo respectivement. Le taux de réponses rénales globales (réponse complète [RC] et réponse partielle [RP]) est de 56,9 % dans le groupe rituximab contre 45,8 % dans le groupe placebo. Malgré cette différence numérique, les résultats ne démontrent pas de différence statistiquement significative à 52 semaines en termes d'efficacité du groupe rituximab par rapport au groupe placebo. Plusieurs arguments ont été avancés pour expliquer l'échec de cette étude :

- l'administration de doses élevées de CS avec un autre traitement immunosuppresseur, qui a pu masquer l'efficacité du rituximab ;
- la combinaison du rituximab avec le MMF, qui s'avère être moins efficace que l'association entre rituximab et CYC [50] ;
- l'administration de rituximab à la moitié de l'étude, qui a pu interagir avec les lymphocytes B mémoires, ce qui a pu contribuer à diminuer l'efficacité du rituximab ;
- enfin, le suivi court de 52 semaines, qui ne semble pas suffisant pour définir la rémission complète.

Par ailleurs, il semble que cette étude ainsi que d'autres suggèrent que les patients d'origine afro-américaine ont davantage de bénéfices du rituximab que les patients d'origine caucasienne [49,51].

Enfin, une étude (non contrôlée) concernant le rituximab a été réalisée (RITUXILUP). Il s'agit d'une étude prospective ayant inclus



50 patients souffrant d'une NL de classe III à V. Ces patients ont reçu un traitement d'induction par rituximab (1 g) et méthylprednisolone (500 mg) aux jours 1 et 15, suivi d'un traitement de maintenance par MMF, sans CS [52]. Les résultats sont positifs : 90 % des patients sont en rémission complète ou partielle à 37 semaines (72 % de RC et 18 % de RP persistante). À 52 semaines, 86 % des patients sont en rémission (52 % en RC et 34 % en RP). Cette étude prospective démontre que les CS oraux peuvent être évités avec de bons résultats dans le traitement de la NL. Une étude randomisée contrôlée est cependant nécessaire et devrait prochainement être disponible afin de confirmer ces résultats.

Actuellement, le traitement par rituximab est envisagé en cas de maladie résistante (20 % des cas) et est considéré dans les recommandations internationales [42] comme pouvant être utilisé chez les patients ne répondant pas au traitement standard avec démonstration sur la biopsie rénale de signes de maladie active.

### 5.1.2. Ocrélizumab, anticorps anti-CD20

Ocrélizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre la molécule de surface des cellules B, le CD20. Une étude randomisée contrôlée en double insu a été réalisée (BELONG) [53]. Elle a enrôlé 378 patients qui ont été répartis en 3 groupes :

- traitement standard (CS + MMF ou CYC suivi de AZA selon le schéma Euro-Lupus) ;
- traitement standard + ocrélizumab 400 mg ;
- traitement standard + ocrélizumab 1000 mg.

L'étude a dû être interrompue précocement en raison d'un risque majoré d'infections, en particulier dans le groupe MMF. Sur le plan de l'efficacité, une différence numérique est notée en faveur du groupe ocrélizumab versus placebo, mais celle-ci n'est pas significative. Comme pour le rituximab, l'ocrélizumab semble mieux s'associer avec le CYC qu'avec le MMF.

### 5.1.3. Bélimumab, anticorps anti-Blys

Bélimumab est un anticorps monoclonal dirigé contre une cytokine nommée Blys/BAFF (*B-cell activating factor*).

Deux études de phase III (BLISS-52 et BLISS-76) ont démontré que l'adjonction de bélimumab au traitement standard entraîne une amélioration significative de la réponse au traitement (le traitement standard pouvant être MMF, AZA ou méthotrexate, associé à des doses faibles de CS, et de l'hydroxychloroquine) dans le cadre du traitement du LES, les patients présentant une NL active et/ou nécessitant du CYC et les patients avec une atteinte active sévère du système nerveux central étaient initialement exclus des études [54,55]. Ces deux études ont enrôlé un total de 1684 patients (865 dans BLISS-52 et 819 dans BLISS-76). Les patients ont été randomisés en 3 groupes : placebo, bélimumab 1 mg/kg et bélimumab 10 mg/kg, associé au traitement standard. Les patients ont reçu le traitement durant 48 semaines dans BLISS-52 et durant 72 semaines dans BLISS-76. Les résultats ont été interprétés à la semaine 52. Les résultats sont plutôt encourageants sur le plan rénal : réduction significative de la protéinurie chez les patients présentant initialement une protéinurie supérieure à 1 g/24 h (58,7 % dans le groupe placebo, 65,7 % dans le groupe bélimumab 1 mg/kg et 70,5 % dans le groupe bélimumab 10 mg/kg) et ce, dans un temps plus court chez les patients traités (167 jours dans le groupe placebo, 139 jours dans le groupe bélimumab 1 mg/kg et 140 jours dans le groupe bélimumab 10 mg/kg), réduction des poussées rénales (3 % dans le groupe placebo, 2,5 % dans le groupe bélimumab 1 mg/kg et 1,4 % dans le groupe bélimumab 10 mg/kg) et réduction de la protéinurie dans les groupes bélimumab comparés au placebo chez les patients avec une protéinurie

initiale > 0,2 g/24 h. Ces études ont également noté que les patients traités par bélimumab étaient significativement plus nombreux à normaliser leur taux d'anticorps anti-ADN et de facteurs du complément C3 et C4 à la semaine 52. Le taux de réduction de la créatinine plasmatique était quant à lui semblable dans les 3 groupes. En résumé, ces données préliminaires issues d'analyses post-hoc d'essais excluant théoriquement des patients avec atteinte rénale démontrent un bénéfice possible du bélimumab dans le cadre de la NL. Une confirmation de ces résultats est cependant nécessaire, notamment par l'intermédiaire d'une étude randomisée contrôlée chez les patients avec démonstration histologique d'atteinte rénale.

Ce médicament est actuellement approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence européenne du médicament (AEM) dans le traitement de seconde intention, en association au traitement habituel, dans le lupus systémique actif de forme modérée à sévère avec présence d'auto-anticorps et activité de la maladie après échec ou intolérance d'un traitement bien suivi (antimalariques de synthèse, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], corticoïdes et/ou immunosuppresseurs en fonction des atteintes spécifiques). Il n'est actuellement pas recommandé dans le traitement de la NL.

### 5.1.4. Atacicept, inhibiteur de Blys et d'APRIL

Atacicept est une protéine de fusion inhibitrice de Blys et d'APRIL, qui sont tous deux des facteurs de croissance des cellules B. Ginzler et al. ont réalisé une étude de phase III randomisée, contrôlée et en double insu [56]. Les patients enrôlés présentaient une NL de classe III-IV et ont reçu un traitement d'induction par CS et MMF associé à l'atacicept 150 mg. L'essai a dû être interrompu de façon prématurée, après inclusion de seulement 6 patients, en raison d'une hypogammaglobulinémie sévère associée à des infections graves, plus fréquentes dans le groupe traité. L'efficacité n'a donc pas pu être évaluée dans la NL. Il existe cependant des études de phase III en cours pour les patients atteints de lupus non rénal.

### 5.1.5. Autres traitements dirigés contre les cellules B

Ces traitements n'ont pas encore été étudiés chez les patients souffrant de NL, mais certaines données intéressantes sont disponibles.

Le blisibimod est également une protéine de fusion inhibitrice de Blys. Une étude de phase II (PEARL-SC) s'est avérée positive avec de hautes doses de blisibimod 200 mg une fois par semaine, donnant un taux de réponse significativement supérieur au groupe recevant un placebo [57]. Par ailleurs, les patients avec un LES sévère (SLEDAI  $\geq$  10 et sous traitement par CS) ont un taux de réponse encore supérieur (41,7 % des patients présentent une réponse avec une diminution du score SLEDAI  $\geq$  7 ou 8 points). Ces résultats sont en plus associés à une baisse significative des anticorps anti-ADN et une majoration des facteurs du complément C3 et C4. Compte tenu de ces résultats prometteurs, l'efficacité et la tolérance sont en cours d'évaluation dans le traitement de la NL et les résultats sont attendus avec impatience.

Des études sont actuellement en cours dans la NL pour l'évaluation de l'efficacité du bortézomib ou de ses dérivés dans la NL. Le mécanisme d'action de cet inhibiteur du protéasome passe par la lyse des cellules plasmocytaires ainsi que par le blocage de la voie de signalisation NF- $\kappa$ B et la diminution de la production d'IFN $\alpha$ , ce qui lui permettrait d'agir à la fois sur les cellules B autoréactives et sur l'inflammation. Le bortézomib a été administré à 12 patients atteints de LES réfractaire, la moitié avec NL. Après 3 mois, les taux d'anticorps anti-ADN, de cellules plasmatiques circulantes et la protéinurie ont chuté [58]. Cette étude a dû être arrêtée en raison d'une neurotoxicité trop importante dans le groupe bortézomib.

## 5.2. Traitements dirigés contre les lymphocytes T

Les cellules T sont activées de deux façons indépendantes : soit via le complexe majeur d'histocompatibilité, soit via l'interaction de molécules de co-stimulation telles que CD28 ou CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*, exprimé par les cellules T) avec le CD80/86 exprimé par les CPA. Les lymphocytes T autoréactifs interviennent dans certains phénotypes de NL comme décrit précédemment. Le blocage de ces voies de signalisation et d'activation des cellules T pourrait s'avérer efficace dans le traitement de la NL [46].

### 5.2.1. Abatacept, inhibiteur de la voie d'activation CD28-CD80/86

Abatacept est une protéine de fusion qui module sélectivement la voie d'activation CD28-CD80/86, inhibant ainsi la co-stimulation menant à l'activation des cellules T [59]. Cette molécule a déjà prouvé son efficacité dans certaines formes de lupus animal ainsi que chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde [46]. Deux études ont été réalisées chez des patients souffrant de NL :

- la première est une étude de 12 mois, de phase II/III, multicentrique, randomisée et en double insu [59]. Elle a enrôlé 298 patients atteints de NL active de classe III-IV ( $\pm$  classe V), répartis en 3 groupes : placebo, abatacept à la dose de 10 mg/kg et abatacept à la dose de 30 mg/kg durant les 3 premiers mois, suivi d'abatacept à la dose de 10 mg/kg. Le traitement est associé au traitement classique par MMF et CS. L'étude n'a pas démontré de différence statistiquement significative par rapport au placebo. Néanmoins, le traitement par abatacept est associé à une amélioration du taux d'anticorps anti-ADN, du complément et du sédiment urinaire. L'analyse post-hoc évoque quelques arguments pouvant expliquer l'échec de l'ajout de l'abatacept, et notamment une répartition disproportionnée de patients avec protéinurie faible dans le groupe placebo, l'usage non restreint de CS et une définition stricte de la RC. En se basant sur les critères de réponse utilisés dans l'étude LUNAR, le taux de réponses dans le groupe abatacept est supérieur au groupe placebo (24 % dans le groupe abatacept 30/10, 22 % dans le groupe abatacept 10/10 et 6 % dans le groupe placebo) [60] ;
- la seconde étude (ACCESS Trial), randomisée, de phase II et en double insu, a enrôlé 134 patients avec une NL active recevant un traitement par abatacept ou placebo, en complément du protocole standard Euro-Lupus [61]. L'efficacité est évaluée par le taux de RC à 24 semaines. Les patients en RC ou partielle poursuivent ensuite le traitement jusqu'à 52 semaines. Cette étude ne montre pas de bénéfice significatif en termes d'efficacité du traitement par abatacept par rapport au placebo dans ces conditions d'utilisation. Par la suite, les patients qui ont reçu l'abatacept et obtenu une réponse rénale complète à 6 mois se sont vus arrêter toute immunosuppression et ont été suivis pendant 6 mois supplémentaires. Ces patients, sans aucun traitement, ont maintenu une rémission, tout comme les patients sous placebo qui avaient répondu complètement, mais chez qui le traitement d'entretien par AZA avait été poursuivi. Ceci traduit qu'au vu des mécanismes d'action de modulation de l'immunité concernés, ces thérapies pourraient être plus efficaces sur le maintien de la rémission plutôt que sur l'induction de celle-ci. Par ailleurs, pour correctement évaluer l'efficacité d'une substance immunosuppressive, les futurs essais cliniques devraient inclure un suivi plus long et être différents des essais cliniques évaluant le traitement d'induction.

### 5.2.2. BG9588, anticorps anti-ligand CD40

L'interaction CD40-ligand CD40 (co-stimulation cellules T et B) semble jouer un rôle important dans la production d'auto-anticorps

et dans les lésions tissulaires associées au LES. Une étude incluant 28 patients souffrant de NL active proliférative a été réalisée en 2003, mais a été interrompue prématurément en raison d'événements thromboemboliques [62].

## 5.3. Traitements anti-cytokines et anti-inflammatoires

### 5.3.1. Sirukumab, anticorps anti-IL-6

Le sirukumab est un anticorps monoclonal spécifiquement dirigé contre l'IL-6, entraînant l'inhibition de son activité biologique. Une étude de phase II a été réalisée chez des patients souffrant de NL. Cette étude n'a pas démontré d'amélioration de la protéinurie et plus de la moitié des patients ont présenté des effets secondaires importants. L'étude a dès lors été interrompue prématurément [63].

### 5.3.2. Tocilizumab, anticorps anti-récepteur de IL-6

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur à l'IL-6. Une étude de phase I, parue en 2010, a enrôlé 16 patients avec NL répondant peu au traitement immunosuppresseur classique. La tolérance semble bonne, mais les doses sont limitées par le risque de neutropénie. Le traitement semble prometteur avec amélioration du score SELENA-SLEDAI ainsi que des paramètres biologiques (réduction significative des anticorps anti-ADN notamment), mais n'a pas encore démontré un profil de sécurité suffisant [64].

### 5.3.3. Bindarit, inhibiteur de la synthèse de MCP-1

Le bindarit inhibe sélectivement la synthèse d'ARN de CCL2 (chemokine C-C motif ligand 2, aussi connu sous le nom de MCP-1, pour monocyte chémo-attractant protéine 1), mais aussi d'autres protéines, comme CCL7 et CCL8 qui ont également une action chémo-attractrice sur les monocytes. Une étude prospective, randomisée, en double insu, incluant 22 patients souffrant de NL et s'étendant sur 24 semaines a été réalisée [65]. Tous les patients ont reçu un traitement standard par CS suivi d'un traitement par bindarit (1200 mg/jour) ou placebo. Les résultats montrent une protéinurie plus faible dans le groupe traité uniquement après ajustement sur la protéinurie initiale, mais il n'y a pas de différence significative entre la protéinurie au diagnostic et après traitement dans le groupe CS + bindarit, ni différence significative dans le taux d'amélioration de la fonction rénale. De ce fait, selon les critères de jugement standard d'un traitement d'induction de la NL, cette étude est négative.

### 5.3.4. Laquinimod, agent anti-inflammatoire

Le laquinimod (LAQ) est une molécule anti-inflammatoire, dérivée de quinolone-3-carboxamide. L'action du LAQ passe par une réduction des cytokines pro-inflammatoires et une inhibition de l'expression de facteurs de transcription, tels que MCP-1 et NF-kB [66].

Une étude de phase IIa, multicentrique, en double insu et randomisée a inclus 46 patients avec une NL active afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de ce traitement [67]. L'étude a duré 24 semaines et les patients ont reçu le traitement standard (MMF et CS) associé à un placebo ou au LAQ 0,5 mg/jour ou encore au LAQ 1 mg/jour. Les résultats montrent une amélioration de la fonction rénale et de la protéinurie dans les groupes LAQ par rapport au groupe placebo (amélioration du débit de filtration glomérulaire [DFG] dans les groupes LAQ 0,5 mg, 1 mg et placebo :  $18 \pm 30,7$  vs.  $24,3 \pm 28,8$  vs.  $12,1 \pm 20,2$  respectivement ; une réduction de la protéinurie dans les groupes LAQ 0,5 mg, 1 mg et placebo a été démontrée :  $-61,4 \pm 22,8$  vs.  $-23 \pm 53,6$  vs.  $-8,3 \pm 81,26$ , respectivement). La réponse rénale (critère ALMS) est également plus favorable dans le groupe traité (réponse rénale : 62,5 % dans le groupe LAQ 0,5 mg, 40 % dans le groupe LAQ 1 mg

contre 33,3 % dans le groupe placebo). Il n'y a pas de différence significative concernant les effets secondaires dans le groupe LAQ comparé au groupe placebo.

### 5.3.5. Anifrolumab

L'anifrolumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur 1 de l'interféron  $\alpha$  [68]. Une étude multicentrique, randomisée, en double insu, de phase II, chez les patients souffrant de NL active est actuellement en cours de recrutement (*clinical trial* NCT02547922).

### 5.3.6. Anti-TWEAK thérapie

Le TWEAK et son récepteur (*fibroblast growth factor inducible* 14, ou FN14) sont faiblement exprimés dans le rein adulte sain. En revanche, en situation de « stress », notamment dans la NL, l'expression de TWEAK et de son récepteur est majorée et la fixation de TWEAK sur FN14 active le NF- $\kappa$ B dans les cellules tubulaires. Ceci entraîne finalement une prolifération cellulaire épithéliale tubulaire, de l'inflammation et l'apoptose. La neutralisation de TWEAK devrait ainsi favoriser une diminution de l'inflammation et des lésions rénales [66]. Une étude de phase II a été réalisée, évaluant l'efficacité de l'anticorps monoclonal anti-TWEAK (BIB023) dans la NL, mais n'a pas démontré une efficacité suffisante pour justifier la poursuite de l'étude.

### 5.3.7. Traitement par IL-2

Les faibles doses d'IL-2 restaurent un certain équilibre immunitaire en augmentant la quantité de Tregs. Dans une étude ouverte sur 40 patients atteints de LES, la réponse sur le SRI (*SLE response index*) à 12 semaines était de 90 % [69]. Des études sont actuellement en cours pour l'analyser dans la NL.

## 6. Conclusions

Le LES est une maladie auto-immune chronique pléomorphe. La physiopathologie est variable et implique différents gènes, cellules et de nombreuses voies de signalisation intracellulaire. Dans ce contexte, la prise en charge nécessite également d'être personnalisée. L'objectif du traitement dans la NL est la rémission complète afin de préserver la fonction rénale. Les traitements actuels sont cependant sous-optimaux avec de nombreux effets secondaires. Ceux-ci sont en effet fréquemment rencontrés, notamment avec le CYC, avec par exemple une réduction de la fertilité et un risque majoré de néoplasies secondaires, raison pour laquelle différents protocoles ont été mis au point afin de réduire l'utilisation, voire de remplacer, cette molécule dans le traitement d'induction de la NL. Par ailleurs, les traitements classiques sont parfois insuffisamment efficaces, motivant la recherche de nouveaux traitements, ciblés, en cours de développement.

L'objectif de ces traitements est d'augmenter l'efficacité thérapeutique tout en réduisant les effets secondaires. Force est de constater qu'à l'heure actuelle, peu d'études sont positives. Ceci peut s'expliquer via deux hypothèses différentes et probablement complémentaires :

- l'absence de définition standard de la rémission complète entre les différentes études ;
- au cours de l'atteinte rénale du lupus, la poussée de la maladie, associée à une inflammation rénale et l'auto-immunité systémique se produisent simultanément.

L'approche thérapeutique serait de combiner les thérapies ciblées dirigées contre l'inflammation dans l'organe cible ainsi que sur l'auto-immunité systémique et ce, dès le début de l'affection afin d'obtenir rapidement une réponse rénale complète et

maintenir cette réponse à long terme tout en minimisant la toxicité des médicaments. Les thérapies décrites ci-dessus devraient donc le plus souvent être associées. D'autres études prospectives devraient être réalisées prochainement afin de confirmer tout le bien attendu de ces nouvelles molécules.

Enfin, il n'existe pas encore d'outil permettant de diagnostiquer des sujets à risque ou présentant une NL encore infra-clinique. Or, rien n'empêcherait de croire que certaines des stratégies testées pourraient avoir un effet positif dans le cadre d'une « anticipation », en étant introduite plus précocement dans la cascade physiopathologique. Le développement de tels outils devrait également permettre de progresser dans la prise en charge de la NL.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Imran TF, Yick F, Verma S, Estiverne C, Ogbonnaya-Odor C, Thiruvardusothy S, et al. Lupus nephritis: an update. *Clin Exp Nephrol* 2016;20:1–13.
- [2] Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929–39.
- [3] Haute Autorité de santé (HAS). Protocole national de diagnostic et de soins (PNDs). ALD no 21. Lupus érythémateux systémique. [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_931697/fr/ald-n-21-lupus-erythemateux-systemique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_931697/fr/ald-n-21-lupus-erythemateux-systemique).
- [4] Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002;112:726–9.
- [5] Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, et al. Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:369–78.
- [6] Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550–7.
- [7] Ippolito A, Petri M. An update on mortality in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(5 Suppl. 51):S72–9.
- [8] Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:329–41.
- [9] Lech M, Anders HJ. The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1357–66.
- [10] Rönnblom L, Alm GV, Eloranta ML. The type I interferon system in the development of lupus. *Semin Immunol* 2011;23:113–21.
- [11] Gigante A, Gasperini ML, Afeltra A, Barbano B, Margiotta D, Cianci R, et al. Cytokines expression in SLE nephritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:15–24.
- [12] Mackay M, Oswald M, Sanchez-Guerrero J, Lichauro J, Aranow C, Kotkin S, et al. Molecular signatures in systemic lupus erythematosus: distinction between disease flare and infection. *Lupus Sci Med* 2016;3:e000159.
- [13] Parikh SV, Malvar A, Song H, Albertson V, Lococo B, Vance J, et al. Molecular imaging of the kidney in lupus nephritis to characterize response to treatment. *J Lab Clin Med* 2017;182:1–13.
- [14] Leffler J, Martin M, Gullstrand B, Tydén H, Lood C, Truedsson L, et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. *J Immunol* 2012;188:3522–31.
- [15] Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2011;3:73ra19.
- [16] Dolff S, Bijl M, Huitema MG, Limburg PC, Kallenberg CGM, Abdulhad WH. Disturbed Th1, Th2, Th17 and T(reg) balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Orlando Fla* 2011;141:197–204.
- [17] Tao JH, Cheng M, Tang JP, Liu Q, Pan F, Li XP. Foxp3, regulatory T cell and autoimmune diseases. *Inflammation* 2017;40:328–39.
- [18] Mellor-Pita S, Citores MJ, Castejon R, Tutor-Ureta P, Yebrá-Bango M, Andreu JL, et al. Decrease of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2006;65:553–4.
- [19] Venigalla RKC, Tretter T, Krienke S, Max R, Eckstein V, Blank N, et al. Reduced CD4+, CD25-T cell sensitivity to the suppressive function of CD4+, CD25 high CD127 -/low regulatory T cells in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:2120–30.
- [20] Krebs CF, Turner JE, Paust HJ, Kapfner S, Koyro T, Krohn S, et al. Plasticity of Th17 cells in autoimmune kidney diseases. *J Immunol* 2016;197:449–57.
- [21] Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ. Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev* 2009;229:152–72.
- [22] Michaelson JS, Wisniacki N, Burkly LC, Putterman C. Role of TWEAK in lupus nephritis: a bench-to-bedside review. *J Autoimmun* 2012;39:130–42.

- [23] Ryffel B, Car BD, Gunn H, Roman D, Hiestand P, Mihatsch MJ. Interleukin-6 exacerbates glomerulonephritis in (NZB x NZW)F1 mice. *Am J Pathol* 1994; 144:927–37.
- [24] Deng Y, Tsao BP. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:683–92.
- [25] Guo Y, Orme J, Mohan C. A genopedia of lupus genes – lessons from gene knockouts. *Curr Rheumatol Rev* 2013;9:90–9.
- [26] Vaughn SE, Kottyan LC, Munroe ME, Harley JB. Genetic susceptibility to lupus: the biological basis of genetic risk found in B cell signaling pathways. *J Leukoc Biol* 2012;92:577–91.
- [27] Dang J, Shan S, Li J, Zhao H, Xin Q, Liu Y, et al. Gene-gene interactions of IRF5, STAT4, IKZF1 and ETS1 in systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens* 2014;83:401–8.
- [28] Verstrepen L, Carpentier I, Verhelst K, Beyaert R. ABINs: A20 binding inhibitors of NF-kappa B and apoptosis signaling. *Biochem Pharmacol* 2009;78:105–14.
- [29] Obermoser G, Pascual V. The interferon-alpha signature of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:1012–9.
- [30] Shao WH, Cohen PL. Disturbances of apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2011;13:202.
- [31] Chung SA, Brown EE, Williams AH, Ramos PS, Berthier CC, Bhangale T, et al. Lupus nephritis susceptibility loci in women with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2859–70.
- [32] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521–30.
- [33] 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* 2009;20:1103–12.
- [34] Rathi M, Goyal A, Jaryal A, Sharma A, Gupta PK, Ramachandran R, et al. Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2016;89:235–42.
- [35] Anders HJ, Weidenbusch M, Rovin B. Unmet medical needs in lupus nephritis: solutions through evidence-based, personalized medicine. *Clin Kidney J* 2015;8:492–502.
- [36] Houssiau FA, Lauwerys BR. Current management of lupus nephritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:319–28.
- [37] Mehat P, Atiqzaman M, Esdaile JM, Avina-Zubieta A, DeVera MA. Medication nonadherence in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res* 2017. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23191>.
- [38] Bertsgaard 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* 2012;71:1771–82.
- [39] Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121–31.
- [40] Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatol Oxf Engl* 2010;49:128–40.
- [41] Chan TM. Treatment of severe lupus nephritis: the new horizon. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:46–61.
- [42] Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO. practice guideline on glomerulonephritis: reading between the guidelines-application to the individual patient. *Kidney Int* 2012;82:840–56.
- [43] Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083–9.
- [44] Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886–95.
- [45] 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* 2015;162:18–26.
- [46] Leone A, Sciascia S, Kamal A, Khamashta M. Biologicals for the treatment of systemic lupus erythematosus: current status and emerging therapies. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:109–16.
- [47] Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2015;18:154–63.
- [48] Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62:222–33.
- [49] Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215–26.
- [50] Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18:767–76.
- [51] Fattah Z, Isenberg DA. Recent developments in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: focusing on biologic therapies. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:311–26.
- [52] 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* 2013;72:1280–6.
- [53] Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, Bijl M, Jayne D, Furie RA, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum* 2013;65:2368–79.
- [54] Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2011;377:721–31.
- [55] Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918–30.
- [56] Ginzler EM, Wax S, Rajeswaran A, Copt S, Hillson J, Ramos E, et al. Ataccept in combination with MMF and corticosteroids in lupus nephritis: results of a prematurely terminated trial. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R33.
- [57] Stohl W, Merrill JT, Looney RJ, Buyon J, Wallace DJ, Weisman MH, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus patients with the BAFF antagonist “peptibody” blisibimod (AMG 623/A-623): results from randomized, double-blind phase 1a and phase 1b trials. *Arthritis Res Ther* 2015;17:215.
- [58] Alexander T, Sarfert R, Klotsche J, Kühl AA, Rubbert-Roth A, Lorenz HM, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1474–8.
- [59] Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen SL, et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:379–89.
- [60] Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum* 2012;64:3660–5.
- [61] Trial ACCESS Group. Treatment of lupus nephritis with abatacept: the Abatacept and Cyclophosphamide Combination Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3096–104.
- [62] Boumpas DT, Furie R, Manzi S, Illei GG, Wallace DJ, Balow JE, et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:719–27.
- [63] Rovin BH, van Vollenhoven RF, Aranow C, Wagner C, Gordon R, Zhuang Y, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of treatment with sirukumab (CNTO 136) in patients with active lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2174–83.
- [64] Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takada K, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum* 2010;62:542–52.
- [65] Ble A, Mosca M, Di Loreto G, Guglielmotti A, Biondi G, Bombardieri S, et al. Antiproteinuric effect of chemokine C-C motif ligand 2 inhibition in subjects with acute proliferative lupus nephritis. *Am J Nephrol* 2011;34:367–72.
- [66] Rovin BH, Parikh SV. Lupus nephritis: the evolving role of novel therapeutics. *Am J Kidney Dis* 2014;63:677–90.
- [67] Jayne D, Appel G, Chan TM. A randomized controlled study of Laquinimod in active lupus nephritis patients in combination with standard of care. *Ann Rheum Dis* 2013;72(Suppl. 3):164.
- [68] Peng L, Oganessian V, Wu H, Dall'Acqua WF, Damschroder MM. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon- $\alpha$  receptor 1 antibody. *mAbs* 2015;7:428–39.
- [69] He J, Zhang X, Wei Y, Sun X, Chen Y, Deng J, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2016;22:991–3.