

Table des matières

Remerciements

Table des figures et des tableaux

Liste des abréviations

I. Introduction	1
II. LES	2
II.1. Définition	2
II.2. Epidémiologie	2
II.3. Physiopathologie	2
II.4. Critères de classification	5
II.5. Diagnostic biologique	8
II.5.1. Anomalies biologiques	8
II.5.2. Anomalies immunologiques	8
II.5.2.1. Auto-anticorps anti-nucléaires	9
II.5.2.2. Complément sérique	11
II.5.2.3. Auto-anticorps anti-phospholipides	11
II.5.3. Autres auto-anticorps à valeur diagnostique ou pronostique.....	12
II.5.3.1. Auto-anticorps anti-nucléosomes	29
II.5.3.2. Auto-anticorps anti-C1q	30
II.5.3.3. Auto-anticorps anti-ribosomes	31
II.6. Evolution et pronostic	13
II.7. Prise en charge thérapeutique du lupus	14
III. Néphropathies lupiques.....	17
III.1. Définition	17
III.2. Epidémiologie	17
III.3. Physiopathologie	18
III.4. Présentation clinique et biologique.....	19
III.5. Place de la biopsie rénale	20
III.5.1. Intérêts	20
III.5.2. Indications	20
III.5.3. Limites.....	21
III.6. Classification de la néphropathie lupique	21
III.6.1. Classification anatomopathologique	21
III.6.2. Index d'activité et de chronicité	27
III.7. Evolution et pronostic rénal	28
III.8. Prise en charge thérapeutique de la néphropathie lupique	28
III.8.1. Traitement des classes I et II.....	29
III.8.2. Traitement des classes III et IV.....	29
III.8.3. Traitement de la classe V	31
III.8.4. Traitement de la classe VI.....	31
III.8.5. Traitement symptomatique.....	31

IV. Biomarqueurs dans la néphropathie lupique	32
IV.1. Définition d'un biomarqueur.....	32
IV.2. Biomarqueur idéal dans la néphropathie lupique.....	32
IV.2.1. Critères.....	32
IV.2.2. Approche du biomarqueur candidat	32
IV.2.3. Approche de la protéomique.....	32
IV.3. Biomarqueurs sériques.....	33
IV.3.1. Biomarqueurs utilisés en pratique courante	33
IV.3.2. Biomarqueurs potentiels	33
IV.3.2.1. Auto-anticorps	51
IV.3.2.2. Chimioquinas sériques	54
IV.3.2.3. Autres cytokines sériques	56
IV.3.2.4. Molécules d'adhérence	58
IV.3.2.5. Analyse du protéome sérique	59
IV.4. Biomarqueurs urinaires	45
IV.4.1. Biomarqueurs utilisés en pratique courante	45
IV.4.2. Biomarqueurs potentiels	45
IV.4.2.1. Chimioquinas urinaires	45
IV.4.2.2. Autres cytokines urinaires	48
IV.4.2.3. Molécules d'adhérence	52
IV.4.2.4. Micro-ARN urinaires	53
IV.4.2.5. Analyse du protéome urinaire.....	55
IV.4.2.6. Autres biomarqueurs urinaires.....	60
V. Conclusion	63
Annexes.....	68
Bibliographie.....	79

Table des figures et des tableaux

Figure 1 :	Les complexes immuns initient les lésions tissulaires	4
Figure 2 :	Critères de classification du LES proposés par l'ACR en 1982 modifiés en 1997	5
Figure 3 :	Critères de classification du LES proposés par l'EULAR/ACR	7
Figure 4 :	Aspect homogène (A) et moucheté (B) en IFI	9
Figure 5 :	Les principaux AAN	11
Figure 6 :	Association entre les auto-anticorps anti-C1q et la classe histologique de NL	13
Figure 7 :	Traitement du LES	15
Figure 8 :	Les mécanismes de la genèse des lésions tissulaires rénales	18
Figure 9 :	Représentation schématique d'un glomérule	21
Figure 10 :	Dépôts d'IgG mésangiaux d'une néphropathie lupique de classe II (A) et dépôts granuleux d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire d'une néphropathie lupique de classe V (B)	22
Figure 11 :	Coupes histologiques montrant les principales lésions rencontrées au cours de la NL...	23
Figure 12 :	NL de classe I en MO	24
Figure 13 :	NL de classe II en MO	24
Figure 14 :	NL de classe III en MO	25
Figure 15 :	NL de classe IV en MO	26
Figure 16 :	NL de classe V en MO	26
Figure 17 :	NL de classe VI en MO	27
Figure 18 :	Recommandations pour la prise en charge thérapeutique des GNL prolifératives	30
Figure 19 :	Représentation schématique du recrutement des leucocytes sur un site inflammatoire	36
Figure 20 :	Concentrations sériques de BAFF (A) et APRIL (B) chez des patients lupiques avec et sans atteinte rénale	39
Figure 21 :	Principe de la SELDI-TOF	42
Figure 22 :	Principe du MALDI-TOF	43
Figure 23 :	Taux urinaires de MCP-1 chez des patients lupiques lors d'une poussée rénale et non rénale	46
Figure 24 :	Comparaison des taux de MCP-1 urinaire chez des patients atteints de NL de classe III-IV (n=3) et V (n=3)	47
Figure 25 :	Comparaison de l'excrétion urinaire quotidienne de l'IL-6 chez des patients atteints de NL active	49
Figure 26 :	Taux de VCAM-1 urinaire chez des sujets sains, des patients atteints de lupus inactif, de lupus actif et de NL active	52
Figure 27 :	Comparaison des taux urinaires de ZAG (A) et de PGDS (B) chez 4 groupes de patients	56
Figure 28 :	Profil SELDI-TOF MS représentatif du cycle d'une poussée rénale lupique	57
Figure 29 :	A. Spectre typique SELDI d'un patient atteint d'une NL de classe IV montrant trois isoformes de l'hepcidine	58
	B. Expression de l'hepcidine 20 et 25 pendant un cycle de poussées de NL	58
Figure 30 :	Modification des taux de RBP, ACT et HAP chez des patients atteints de NL active pendant la première année de traitement	58
Figure 31 :	Proposition d'un algorithme décisionnel devant la suspicion d'une atteinte rénale lupique	64
Tableau 1 :	Intérêts et inconvénients des biomarqueurs sériques dans la NL	66
Tableau 2 :	Intérêts et inconvénients des biomarqueurs urinaires dans la NL	67

Liste des abréviations

AAC :	Auto-anticorps
AAN :	Auto-anticorps antinucléaires
a β 2-GPI :	Anti- β 2-glycoprotéines 1
aCL :	Anti-cardiolipines
ACC :	Anticoagulant lupique
ACR :	American College of Rheumatology
ACT :	α 1-antichymotrypsine
ADNn :	ADN natif
AGP :	α -1 acid glycoprotein
Anti-RNP :	Anti-Ribonucléoprotéine
Anti-Sm :	Anti-Smith
ANCA :	Anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles
APL :	Anti-phospholipides
APRIL :	A proliferation inducing ligand
ARA :	American Rheumatism Association
ARA2 :	Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II
AZA :	Azathioprine
BAFF :	B-cell activating factor
CI :	Complexes immuns
Cr :	Créatinine
CRP :	Protéine C réactive
CXCR3 :	Chemokine receptor 3
CYP :	Cyclophosphamide
ERA-EDTA :	European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association
EULAR :	European League Against Rheumatism
Fn14 :	Fibroblast growth factor-inducible 14
GEM :	Glomérulonéphrite extra-membraneuse
GNL :	Glomérulonéphrite lupique
HCQ :	Hydroxychloroquine
HTA :	Hypertension artérielle

HUVS :	Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome
IA :	Index d'activité
IC :	Index de chronicité
ICAM-1 :	Intercellular adhesion molecule 1
ICN :	Inhibiteurs de la calcineurine
IEC :	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IF :	Immunofluorescence
Ig :	Immunoglobuline
IGFBP2 :	Insulin -like growth factor-binding protein 2
Il :	Interleukine
IR :	Insuffisance rénale
IP-10 :	Interferon- γ -inducible protein 1
ISN/RPS:	International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
ITGAM :	Integrin alpha M
KDIGO :	Kidney Disease Improving Global Outcome
KIM-1:	Kidney injury molecule-1
LA:	Lupus anticoagulant
LC-MS/MS:	Liquid Chromatography coupled to tandem Mass Spectrometry
LES :	Lupus érythémateux systémique
LB :	Lymphocytes B
LMW :	Low molecular weight
LN :	Lupus nephritis
LT :	Lymphocytes T
MALDI-TOF MS :	Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of- flight mass spectrometry
MCP-1 :	Monocyte chemoattractant protein-1
miRNA :	Micro-ARN
MMF :	Mycophénolate mofétil
MO :	Microscopie optique
NCS :	Nucléosome
NGAL :	Neutrophil gelatinase associated lipocalin
NGS :	Séquençage de nouvelle génération
NIH :	National Institute of Health

NL :	Néphropathie lupique
PBR :	Ponction biopsie rénale
PGDS :	Prostaglandin D synthase
PR :	Polyarthrite rhumatoïde
qPCR:	PCR quantitative
RANTES :	Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
RBP :	Retinol-binding protein
SAPL :	Syndrome des antiphospholipides
SELDI-TOF :	Surface-enhanced laser desorption/ionization time of flight technology
SLE :	Systemic lupus erythematosus
SLEDAI :	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC :	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SN :	Syndrome néphrotique
TNF :	Tumor necrosis factor
TWEAK :	Tumor necrosis factor (TNF)-like weak inducer of apoptosis
VCAM-1 :	Vascular cell adhesion molecule 1
ZAG :	Zinc- α 2 glycoprotein

I. Introduction

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune, non spécifique d'organe, qui touche préférentiellement les femmes jeunes en âge de procréer. Cette pathologie rare avec une prévalence de 35 cas pour 100 000 habitants en France, est une maladie chronique qui évolue par poussées. Le LES est caractérisé par une importante production d'auto-anticorps (AAC), en particulier les AAC dirigés contre un élément nucléaire, les auto-anticorps anti-nucléaires (AAN). Reconnus aujourd'hui comme critères d'entrée dans le diagnostic dans la nouvelle classification EULAR/ACR de 2019, les AAN représentent des marqueurs immunologiques incontournables du diagnostic, et sont responsables de lésions tissulaires. Les manifestations cliniques sont variables, avec des atteintes cutanées et articulaires fréquentes, et une complication majeure, l'atteinte rénale.

L'atteinte rénale ou néphropathie lupique (NL) est une manifestation fréquente et grave dans le LES, qui nécessite souvent un traitement immunosuppresseur agressif. C'est la principale cause de morbidité et de mortalité de la maladie.

De ce fait, un pronostic précoce de l'atteinte rénale permettrait d'appliquer un traitement préventif.

La ponction biopsie rénale (PBR) est largement utilisée pour diagnostiquer la NL. Cependant, elle reste un examen invasif avec des risques importants de complications.

Certains biomarqueurs dosés dans le sang et les urines sont déjà utilisés en routine pour suivre l'apparition, l'évolution et la gravité de l'atteinte rénale lupique. Parmi les biomarqueurs sériques, nous trouvons les anti-ADN natif, les concentrations en fractions C3 et C4 du complément, et la clairance de la créatinine. Parmi les biomarqueurs urinaires, nous citerons la protéinurie, et l'activité des sédiments urinaires. Cependant, ces marqueurs manquent de spécificité vis-à-vis d'une atteinte rénale lupique. Il est donc important de rechercher d'autres marqueurs, spécifiques, qui permettraient d'anticiper et de surveiller l'atteinte rénale du lupus. Dans ce travail de thèse, nous avons dans un premier temps rappelé les principales caractéristiques cliniques et biologiques du LES, avant de décrire plus précisément dans une deuxième partie l'atteinte rénale lupique. Puis dans une dernière partie, nous avons présenté la synthèse de notre recherche dans la littérature portant sur les biomarqueurs sériques et urinaires non invasifs les plus prometteurs dans la NL.

II. LES

II.1. Définition

Le LES est une maladie auto-immune rare et non spécifique d'organe.

Elle est caractérisée par la production d'AAN (en particulier les anti-ADN natif), et de complexes immuns (CI), pouvant se déposer dans différents organes cibles.^{1 2}

Cette maladie évolutive, qui affecte principalement la peau et les articulations, est marquée par une succession de poussées s'accompagnant d'une altération de l'état général et de périodes de rémission.

II.2. Epidémiologie

Le LES touche principalement les femmes jeunes, notamment dans la tranche d'âge entre 20 et 40 ans, avec un sexe ratio atteignant 9 femmes pour un homme.³

La prévalence du lupus varie en fonction des ethnies. Elle est de l'ordre de 30 à 40 cas pour 100 000 personnes en Europe du Nord et jusqu'à plus de 200 cas pour 100 000 personnes dans les populations noires. Cette maladie est beaucoup plus fréquente dans la population asiatique, africaine et hispanique.⁴

En l'absence de données épidémiologiques précises, l'incidence de la maladie en France est estimée à environ trois à quatre nouveaux cas pour 100 000 habitants par an et sa prévalence à 35 cas pour 100 000 habitants.⁵

Bien que le LES soit le plus souvent observé chez les femmes en âge de procréer, le diagnostic peut se faire dès l'enfance, ou dans des tranches d'âges plus avancées.

Les cas pédiatriques représentent 10 à 20% de l'ensemble des patients atteints de LES et ont un pronostic plus sombre avec une incidence plus élevée d'atteinte rénale et du système nerveux central.⁶

II.3. Physiopathologie

La pathogenèse du LES, à l'image de celle des maladies auto-immunes, est multifactorielle, impliquant une susceptibilité génétique, des facteurs environnementaux, des facteurs endocriniens et des anomalies immunitaires.⁷

Les arguments en faveur d'une prédisposition génétique de la maladie sont les suivants : la fréquence de la maladie est augmentée chez les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux hétérozygotes, 10 % des patients lupiques ont plus d'un des membres de leur famille atteint de la maladie. Plusieurs gènes sont probablement impliqués.⁸

Parmi les facteurs environnementaux, nous retrouvons principalement l'exposition au soleil, les infections virales et les médicaments. L'exposition aux UVB est responsable de la photosensibilité et des éruptions cutanées chez les patients lupiques.^{9 10}

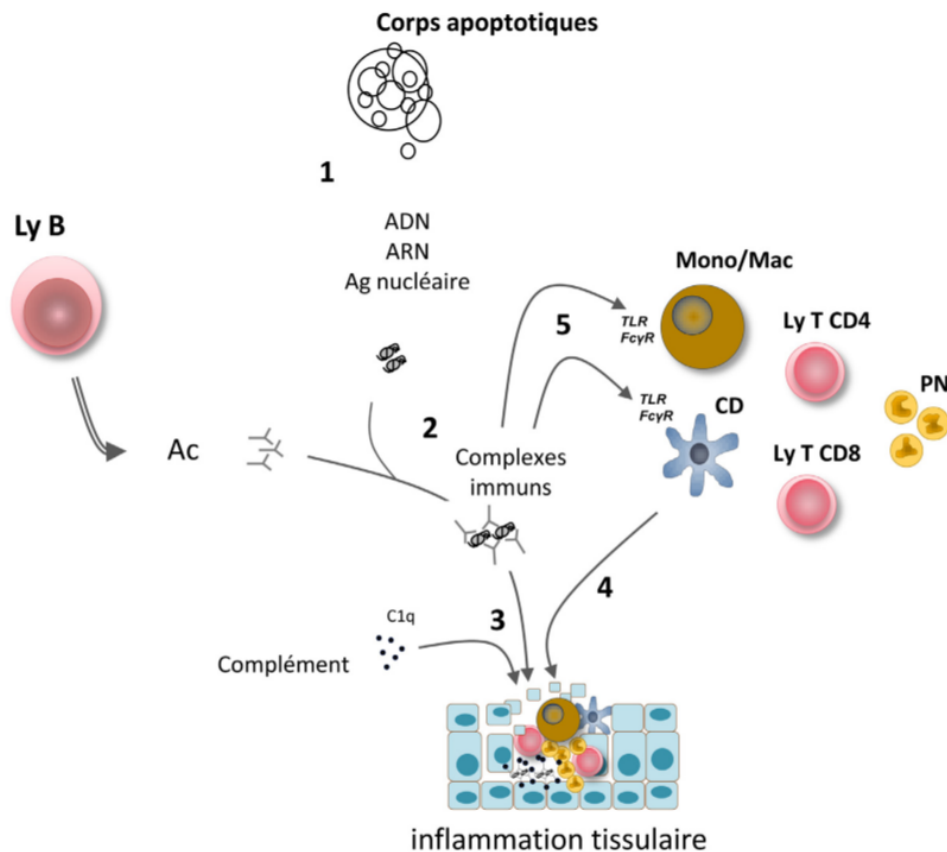
Les hormones sexuelles et particulièrement les œstrogènes jouent également un rôle important dans le développement du LES. La grossesse ou la prise d'œstrogènes (pilule contraceptive, hormonothérapie substitutive) peuvent déclencher une poussée de la maladie.^{11 12}

Comme pour les autres maladies auto-immunes, le LES se caractérise par une perte de tolérance immunitaire aux auto-antigènes. Générés par un excès d'apoptose, ces derniers déclenchent la production d'AAC par les lymphocytes B (LB).

En effet, de nombreuses études ont montré qu'il y avait à l'origine dans le LES un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose.

Au cours du LES, ces potentiels auto-antigènes, en excès, activent les cellules dendritiques plasmacytoïdes pour produire de grandes quantités d'interféron α (IFN α). L'IFN α joue un rôle majeur dans l'activation, la prolifération, la différenciation et la production d'AAC par les LB.¹³

La figure 1 résume la physiopathologie du mécanisme lésionnel principal du LES.¹³



1. Une apoptose anormale ou excessive et/ou une diminution de la clairance des corps apoptotiques induisent l'accumulation d'auto-Ag apoptotiques ;
2. Les AAC se fixent aux auto-Ag dans la circulation ou dans les tissus pour former des complexes immuns (CI) ;
3. Les CI activent la voie classique du complément (C1q) ;
4. La cascade du complément libère des facteurs chimiotactiques qui recrutent les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques et les lymphocytes qui induisent l'inflammation tissulaire ;
5. Les CI activent les macrophages et les cellules dendritiques par le biais des récepteurs de type Toll et les récepteurs pour le fragment Fc des IgG avec la production d'IFN α et de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-8).

Figure 1 : Les complexes immuns initient les lésions tissulaires

AAC : auto-anticorps ; Ag : antigène ; CD : cellule dendritique ; Ly : lymphocyte ;
 PN : polynucléaire neutrophile ; Mono/Mac : monocyte/macrophage

II.4. Critères de classification

Le LES est une maladie hétérogène dont le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments clinico- biologiques. Les manifestations cliniques et biologiques ont permis d'établir des critères conçus pour la classification des patients. Cependant ces critères sont souvent utilisés pour le diagnostic.

Les critères de classification sont essentiels pour l'identification de groupes de patients relativement homogènes à inclure dans les études de recherche et les essais cliniques.¹⁴

Historiquement, les premiers critères de classification du LES ont été établis en 1971 par l'American Rheumatism Association (ARA) devenue ACR en 1988.¹⁵ Ils ont été révisés en 1982 ¹⁶ puis en 1997.¹⁷

Le diagnostic du LES peut être porté avec une sensibilité et une spécificité de 96 %, en présence d'au moins 4 critères présents simultanément et sans limitation de temps parmi les 11 suivants :

1- Eruption malaire en aile de papillon
2- Eruption de lupus discoïde
3- Photosensibilité
4- Ulcérations orales ou nasopharyngées
5- Polyarthrite non érosive
6- Pleurésie ou péricardite
7- Atteinte rénale : protéinurie > 0,5g/24h ou cylindres urinaires
8- Atteinte neurologique : convulsions, psychose en l'absence de cause médicamenteuse ou de désordre métabolique
9- Atteinte hématologique : anémie hémolytique avec hyper-réticulocytose ou Leucopénie < 4000/mm ³ retrouvée à au moins 2 reprises ou lymphopénie < 1500/mm ³ retrouvée à au moins 2 reprises ou thrombopénie < 100 000/mm ³ en l'absence de cause médicamenteuse
10- Désordres immunologiques : présence d'auto-anticorps anti-ADN natif ou auto-anticorps anti-Sm ou auto-anticorps anti-phospholipides : taux élevé d'anti-cardiolipines de type IgG ou IgM ou présence d'un anticoagulant circulant lupique ou sérologie syphilitique dissociée à deux reprises en 6 mois
11- Auto-anticorps antinucléaires à taux anormal (en l'absence de médicaments inducteurs)

Figure 2 : Critères de classification du LES proposés par l'ACR en 1982 modifiés en 1997 ¹⁸

La grande hétérogénéité des patients atteints de LES pose des problèmes de diagnostic dans la pratique clinique, et plus particulièrement en recherche clinique.

En 2012, le groupe du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) a établi de nouveaux critères de classification, qui sont plus sensibles (annexe 1).

Un patient peut être classé comme atteint de lupus systémique s'il présente 4 critères ou plus (au moins un critère clinique et un critère biologique) ou s'il a une atteinte rénale prouvée par biopsie en faveur du lupus avec présence d'AAN ou d'anti-ADN.

Récemment, le Comité exécutif de la Ligue européenne contre les rhumatismes et le Conseil d'administration de l'ACR ont développé de nouveaux critères de classification du LES, basés sur de nouveaux concepts, dans le but global d'identifier les participants potentiels aux études cliniques (Figure 3).¹⁹

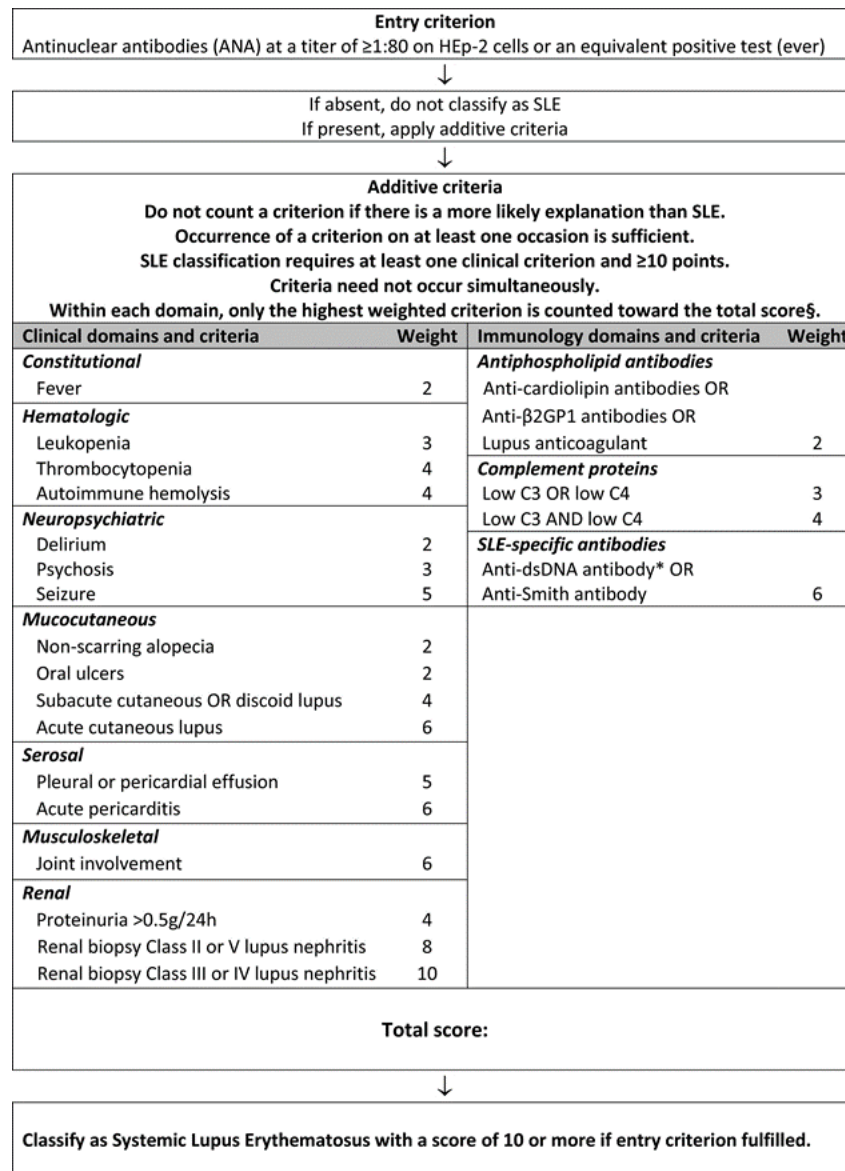


Figure 3 : Critères de classification du LES proposés par l'EULAR/ACR

Cette dernière classification inclue l'AAN positif comme critère d'entrée obligatoire, suivi de critères hiérarchisés regroupés selon sept spécialités cliniques (constitutionnels, hématologiques, neuropsychiatriques, muco-cutanés, séreux, musculo-squelettiques, rénaux) et 3 immunologiques (AAC antiphospholipides, protéines du complément, AAC spécifiques du LES), avec une pondération de 2 à 10. Les patients présentant plus de 10 points sont classés en tant que patients lupiques.

La PBR montrant une NL de classe III ou IV, en présence d'un AAN positif, est suffisante pour classer un patient atteint de lupus. ²⁰

Ces nouveaux critères ont une excellente sensibilité et spécificité. Les critères EULAR/ACR 2019 sont plus sensibles que les critères de l'ACR 1997 et plus spécifiques que les critères SLICC 2012.

Les nouveaux critères fournissent une méthode simple et précise pour classer le LES. Cependant, les nouveaux critères EULAR/ACR sont des critères de classification et ne doivent pas être utilisés comme critères diagnostiques.

II.5. Diagnostic biologique

Lorsqu'un LES est suspecté, un bilan biologique est nécessaire. Il comporte une numération formule sanguine, un bilan d'hémostase, la recherche d'un syndrome inflammatoire et des tests immunologiques.

II.5.1. Anomalies biologiques

L'atteinte hématologique est fréquente au cours du lupus. On peut rencontrer une anémie (le plus souvent inflammatoire), une leucopénie (due à une neutropénie ou à une lymphopénie T) ou une thrombopénie (liée à la présence d'anticorps antiplaquettaires).

21 22

La présence d'un syndrome inflammatoire est inconstante. Il est net au cours des poussées avec une élévation de la vitesse de sédimentation, une hyperfibrinémie, une hyper alpha-2 globulinémie, une hypo albuminémie (50% des cas) et une hypergammaglobulinémie (70 % des cas), le plus souvent polyclonale. La protéine C réactive (CRP) est normale ou légèrement augmentée chez les patients lupiques, sauf en cas d'infection associée.²³ Elle est utile dans le diagnostic différentiel avec la polyarthrite rhumatoïde (PR) car elle est augmentée chez la majorité des patients atteints de PR.

Enfin, les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence potentielle d'un anticoagulant circulant de type prothrombinase, appelé anticoagulant lupique (ACC) ou lupus anticoagulant (LA), dont la positivité persistante associée à la présence de thromboses récidivantes ou de pertes fœtales entre dans le diagnostic du SAPL.

II.5.2. Anomalies Immunologiques

L'exploration des AAN est incontournable dans le diagnostic du LES et s'accompagne d'autres examens réalisés au laboratoire d'immunologie.

II.5.2.1. Auto-anticorps anti-nucléaires (AAN)

Les AAN sont des AAC dirigés contre des constituants du noyau cellulaire. Ce sont les marqueurs sériques les plus caractéristiques du lupus. Ils font partie du onzième critère de classification de l'ACR (1982,¹⁷) et sont un critère d'entrée obligatoire dans la classification proposée par l'EULAR/ACR.²⁰

Les AAN représentent un ensemble hétérogène d'AAC et leur exploration consiste à identifier leur cible spécifique, telle que l'ADN natif double brin pour les AAC anti-ADN ou le nucléosome (NCS) pour les AAC anti-NCS. Ils peuvent être observés chez des sujets sains, leur prévalence augmentant avec l'âge. Ils présentent une sensibilité de 98% et une spécificité de 34%.²⁴

Ces AAN sont généralement recherchés par une technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules HEp-2 (Human Epithelioma type 2 cells).

La recherche des AAN comporte une phase de dépistage puis une phase d'identification. En cas de positivité des AAN à l'IFI, il faut préciser la cible antigénique reconnue par d'autres techniques (de type ELISA ou Dot blot).

La fluorescence dans le noyau est le plus souvent de type homogène ou moucheté (figure 4). Un aspect homogène correspond à la présence d'AAC dirigés contre la chromatine, tels que les AAC anti-ADN natif ou les anti-NCS. L'aspect moucheté doit faire rechercher des AAC contre des antigènes nucléaires solubles, anti-U1 RNP (anti-ribonucléoprotéine), anti-Sm (anti-Smith), anti-Ro/SSa ou anti-La/SSb.

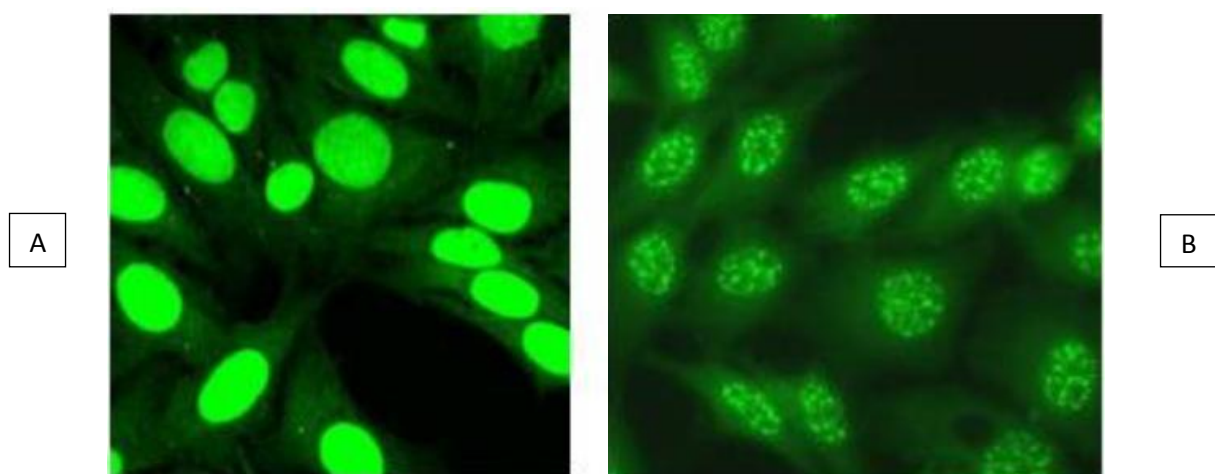


Figure 4 : Aspect homogène (A) et moucheté (B) en IFI ²⁵

Les AAC anti-ADN natif (anti-ADNn) constituent aujourd'hui un élément clé du diagnostic biologique du LES, mais ne suffisent pas à eux seuls pour porter le diagnostic. Ils sont retrouvés chez environ 70 % des patients lupiques à un moment quelconque de l'évolution de la maladie.¹ Les anti-ADNn permettent le suivi du lupus puisqu'ils sont associés à l'atteinte rénale lupique. Un taux d'anti-ADNn élevé est corrélé à l'existence d'une atteinte rénale grave et à l'activité du LES. De plus, il a été démontré qu'une augmentation du taux des anti-ADNn précède souvent les poussées lupiques.

Les AAC anti-antigènes nucléaires solubles sont des AAC le plus souvent dirigés contre certains éléments du noyau : les ribonucléoprotéines nucléocytoplasmiques. Il en existe quatre types principaux : les anti-SSa/Ro, les anti-SSb/La, les anti-Sm et les anti-RNP.

Les anti-SSa : ils sont retrouvés dans 30 à 50% des cas de LES. Ils sont peu spécifiques de la maladie puisqu'ils sont également retrouvés dans d'autres maladies auto-immunes, notamment la PR et le syndrome de Gougerot-Sjögren primitif. Ils sont associés au lupus cutané subaigu (90%), au lupus néonatal et au bloc auriculo-ventriculaire congénital.

Les anti-SSb : ils sont plus rares dans le lupus où ils sont retrouvés dans 18 à 28% des sérums des patients lupiques et sont le plus souvent un marqueur d'un syndrome de Gougerot-Sjögren associé.^{26 27}

Les anti-Sm : ils constituent un des critères biologiques de la classification de l'ACR. Ils sont très spécifiques du lupus mais peu sensibles. Leur prévalence varie selon l'origine ethnique (10% des sujets caucasiens et 30% des sujets noirs).²⁸

Les anti-RNP : ils sont présents dans 40% des lupus. Ils sont généralement associés à un phénomène de Raynaud. En l'absence d'anti-ADNn, ils constituent un marqueur de lupus bénin, sans atteinte rénale grave. Ces AAC sont surtout caractéristiques des connectivites mixtes.²⁹

Plus rarement, d'autres types d'aspect à la fluorescence peuvent être retrouvés dans le lupus : moucheté pleiomorphe (anti-PCNA), appareil mitotique ou négatif avec aspect cytoplasmique pour les anti-ribosomes.

La figure 5 illustre les principaux AAN.

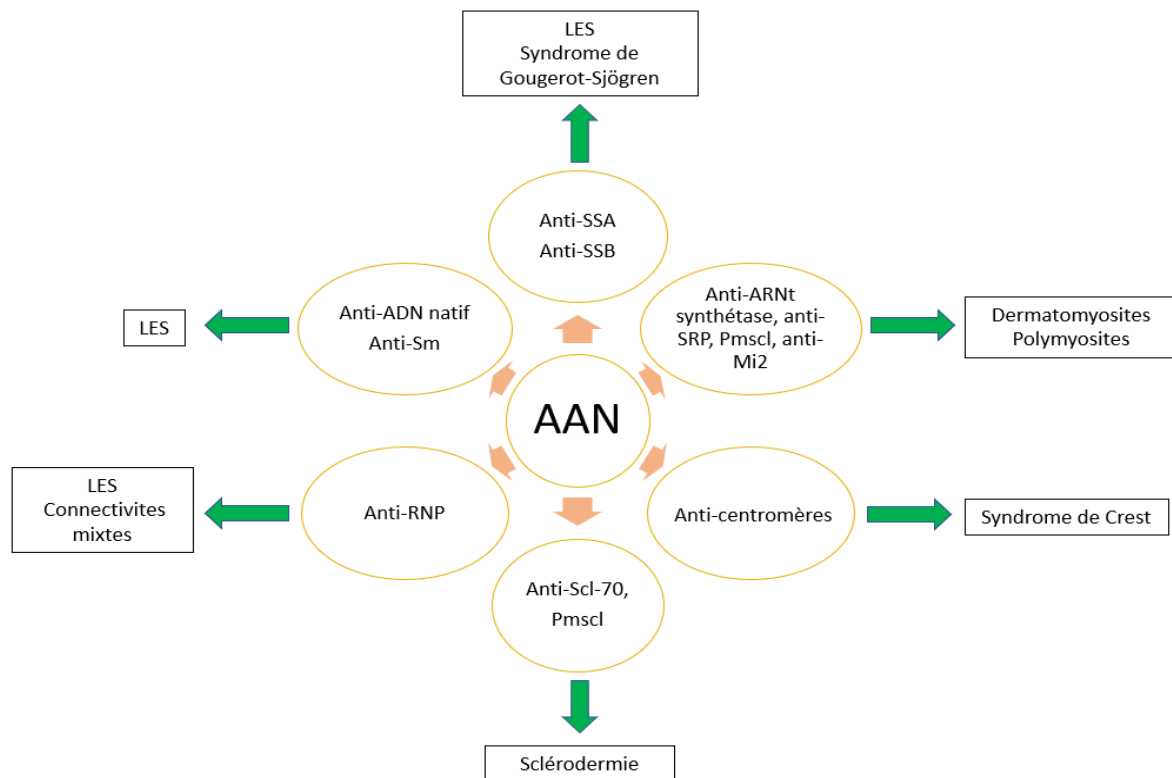


Figure 5 : Les principaux AAN

II.5.2.2. Complément sérique

Le dosage du complément fait partie des examens de surveillance immunologique du lupus car l'hypocomplémentémie est l'une des caractéristiques principales du lupus. Elle est détectée par le dosage du complément hémolytique total (CH50) et des fractions C3 et C4. Celle-ci est fréquente au cours des lupus avec atteinte rénale, et s'observe également chez 40 à 60% des lupus sans atteinte rénale.²³ Elle peut résulter soit d'un déficit génétique partiel ou complet de l'une des fractions du complément, soit de la présence d'AAC anti-C1q, soit d'une activation du système par les CI où l'on observera un effondrement du CH50 associé ou non à une chute des fractions C3 et C4 notamment lors des poussées lupiques.^{30 31}

II.5.2.3. Auto-anticorps anti-phospholipides (APL)

Ils font partie d'une famille hétérogène d'AAC dirigés contre des déterminants antigéniques phospholipidiques. Lorsqu'ils sont associés à des thromboses et/ou des pertes fœtales, ces AAC entrent dans la définition du syndrome des antiphospholipides (SAPL). Le SAPL est une maladie auto-immune. Il se définit principalement par la

survenue de thromboses veineuses et/ou artérielles et de complications obstétricales (pré-éclampsie, fausses couches précoces, mort in utero). Ces manifestations sont associées à la présence d'anticorps APL persistants. Dans le lupus, ces AAC sont recherchés car ils font partie des critères diagnostiques et sont associés à des complications thrombotiques.³²

Ils sont retrouvés chez 20 à 30% des patients lupiques. Les AAC recherchés dans le LES sont les marqueurs conventionnels du SAPL : les anti-cardiolipines (aCL), les anti-β2-glycoprotéines 1 (aβ2-GP1) et les anticoagulants circulants.

II.5.3. Autres auto-anticorps à valeur diagnostique ou pronostique

II.5.3.1. Auto-anticorps anti-nucléosomes (anti-NCS)

Les AAC-anti-NCS représentent un marqueur intéressant car ils sont retrouvés chez 60 à 80 % des patients lupiques au moment du diagnostic et dans 30 à 65% des cas, ils sont présents chez des patients en l'absence d'anti-ADNn.²³ Ils seraient particulièrement prédictifs de la survenue d'une glomérulonéphrite lupique (GNL) et de poussées évolutives.^{33 34}

En effet, les AAC anti-NCS présenteraient une forte corrélation avec l'atteinte rénale. Une revue a présenté dans une méta-analyse, les études relatives aux AAC anti-NCS dans le lupus et montre une sensibilité allant de 48 à 100% et une spécificité allant de 90 à 99% dans le LES.³⁵ Les auteurs recommandent la recherche des AAC anti-NCS comme un biomarqueur sensible de l'atteinte rénale et de l'activité de la maladie, en particulier chez les patients sans anti-ADNn.

II.5.3.2. Auto-anticorps anti-C1q

Le C1q, un composant de la voie classique du système du complément, joue un rôle essentiel dans l'élimination des CI et des corps apoptotiques. La déficience en C1q est associée au risque de développer des syndromes de type lupus et une glomérulonéphrite à médiation immunitaire.

Les AAC contre le C1q ont été initialement identifiés dans le sérum de patients lupiques, avec une prévalence dans le LES variant de 28 à 60%. Cependant, ils ont également été retrouvés chez des sujets sains, avec une prévalence allant de 3 à 18 % chez les personnes âgées.

Les AAC anti-C1q sont présents dans des maladies rénales non liées au lupus, tels que le syndrome de vascularite urticarienne hypocomplémentémique (HUVS : Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome) (avec une spécificité de 100% dans le syndrome de Mac Duffie) et dans la sclérodermie.³⁶

Une étude récente ³⁷ démontre que les taux d'AAC anti-C1q sont corrélés positivement avec les taux d'AAC anti-ADNn et négativement avec les concentrations plasmatiques des fractions C3 et C4 du complément. Les auteurs montrent également que les AAC anti-C1q seraient un bon biomarqueur d'activité de l'atteinte rénale lupique avec une sensibilité de 50% et une spécificité de 74.2%.

De plus, les AAC anti-C1q étaient associés à la NL proliférative de classe IV (figure 6).

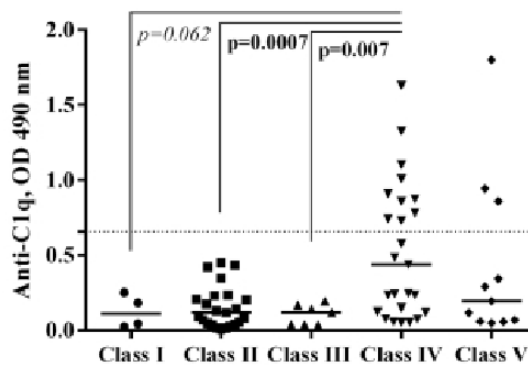


Figure 6 : Association entre les auto-anticorps anti-C1q et la classe histologique de NL

1.5.3.3. Auto-anticorps anti-ribosomes

Les AAC anti-ribosomes sont dirigés contre des phosphoprotéines ribosomales nommées P0, P1 et P2 et sont considérés comme des marqueurs diagnostiques des atteintes neuropsychiatriques du lupus. En effet, ils s'observent chez 10 à 20% des patients lupiques ³⁸

II.6. Évolution et pronostic

Le LES est une maladie auto-immune chronique dont l'évolution est marquée par la survenue de poussées entrecoupées de périodes de rémission. L'évolution de la maladie est imprévisible et polymorphe.

On distingue deux formes évolutives :

- les formes dites bénignes, cutanées ou articulaires ;

- les formes graves, qui comportent des manifestations viscérales, notamment rénales.

Le pronostic dépend de facteurs épidémiologiques tels que le début précoce ; l'origine ethnique et notamment du type d'atteinte viscérale : les atteintes rénales (glomérulonéphrite proliférative) étant de mauvais pronostic.²⁰

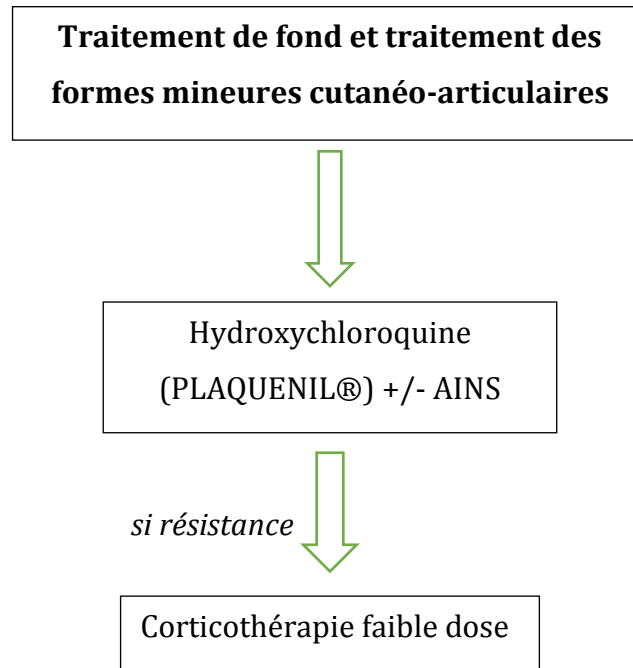
L'évaluation de l'activité de la maladie joue un rôle central dans la pratique clinique quotidienne, la recherche et les essais cliniques impliquant des patients atteints de LES. L'indice d'activité de la maladie (SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), un indice de score global qui comprend la somme de 24 variables cliniques et biologiques pondérées, est la mesure de l'activité de la maladie la plus largement utilisée (annexe 2).³⁹ Il est corrélé à la mortalité à court terme et permet de classer l'activité de la maladie comme inexistante, légère, moyenne, élevée et très haute (annexe 3).⁴⁰

En outre, le SLICC a proposé un index lésionnel séquellaire, qui prend en compte les altérations viscérales et générales irréversibles. Il permet un suivi du patient (annexe 4).⁴¹

II.7. Prise en charge thérapeutique du lupus

Le traitement du lupus doit être adapté à la forme clinique et à la sévérité de la maladie. Il doit être efficace et le moins toxique possible. Les formes viscérales graves doivent être traitées rapidement et efficacement de façon à limiter les séquelles et le décès.⁴²

Traitement des formes mineures :



Traitement des formes viscérales :

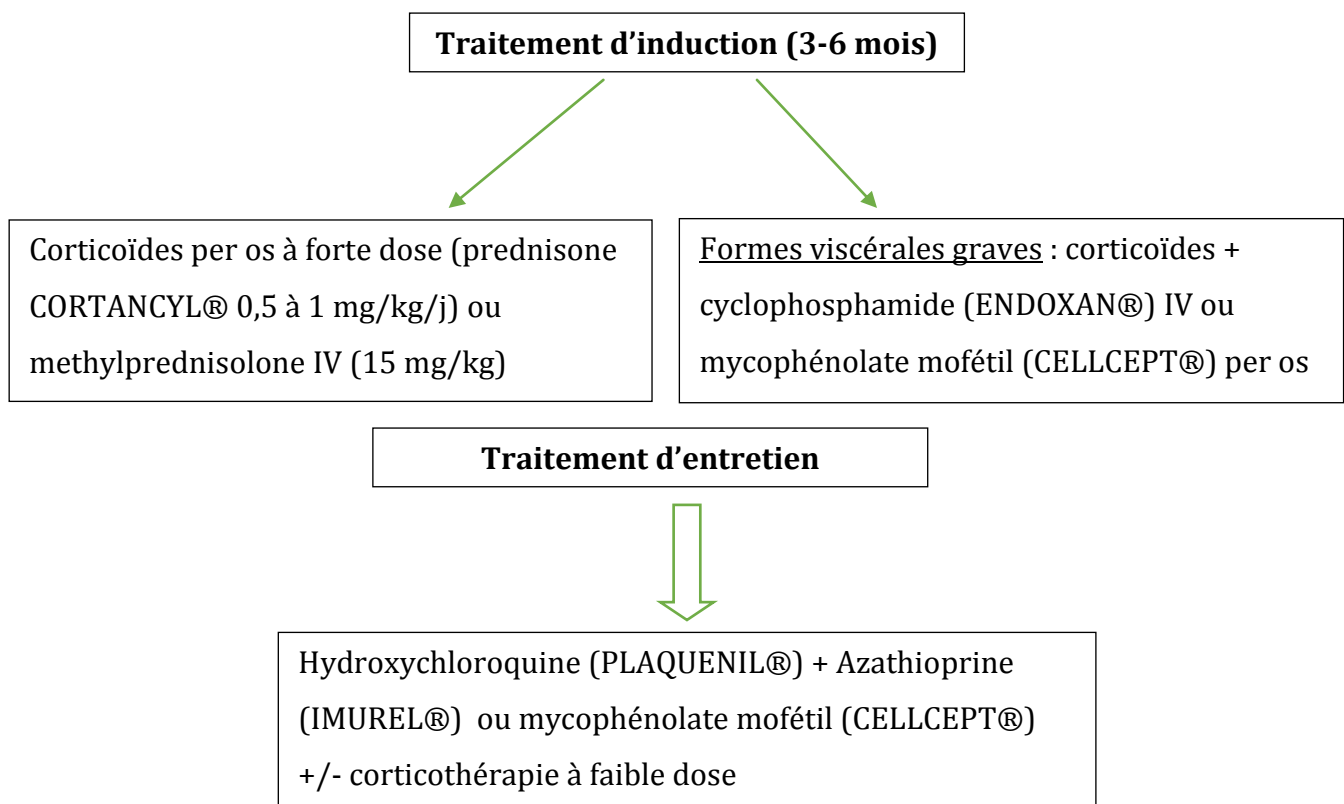


Figure 7 : Traitement du LES

Dans tous les cas, des mesures générales doivent être prises :

- Correction des facteurs de risque cardiovasculaires : lutte contre le surpoids, contrôle de la glycémie, du bilan lipidique et de la pression artérielle.
- Photoprotection : éviter l'exposition au soleil et utiliser une crème solaire avec un indice de protection élevé sur toutes les zones découvertes du corps.
- Contraception : chez une femme lupique, la contraception est indiquée du fait du risque d'aggravation de la maladie lors de la grossesse, et du risque tératogène lié à certaines thérapeutiques. L'exposition aux œstrogènes est à éviter.

III. Néphropathies lupiques (NL)

III.1. Définition

La NL désigne l'atteinte rénale retrouvée au cours du lupus systémique. Elle est souvent précoce et s'installe rapidement, survenant dans les trois premières années d'évolution du lupus, mais est rarement révélatrice.⁴²

Le risque majeur est l'insuffisance rénale (IR) terminale. Elle conditionne le pronostic fonctionnel et vital du patient et représente l'une des complications les plus sévères du LES.⁴³

La NL regroupe plusieurs atteintes caractérisées par des lésions de natures et de localisations différentes. Les lésions sont principalement glomérulaires ; dans ce cas, l'atteinte rénale est appelée « glomérulonéphrite lupique (GNL) ».

Il existe d'autres atteintes qui peuvent être tubulo-interstitielles et/ou vasculaires (thromboses veineuses, purpura thrombotique thrombocytopénique plus ou moins associé à un SAPL, et la microangiopathie thrombotique).

Les manifestations cliniques de la NL peuvent varier d'anomalies urinaires asymptomatiques à une IR rapidement progressive.

Plusieurs anomalies biologiques peuvent indiquer sa présence (hypertension artérielle [HTA] récente, diminution de la clairance de la créatinine [< 80 ml/min], protéinurie importante [$> 0,5$ g/24h], hématurie associée à une leucocyturie sans infection urinaire), mais seule une PBR permettra d'en préciser la sévérité et le pronostic.

III.2. Épidémiologie

30 à 60 % des patients lupiques présentent une atteinte rénale. La prévalence de la NL varie selon les critères utilisés pour définir l'atteinte rénale et le type de population étudiée.⁴⁴

Le lupus rénal est plus fréquent et plus grave dans certains groupes ethniques tels que les afro-américains, les hispaniques et les asiatiques.⁴⁵

Les hommes sont plus touchés et développent plus tôt l'atteinte rénale que les femmes après le diagnostic de LES.⁴⁶

III.3. Physiopathologie

La NL est une complication grave du LES avec une pathogenèse complexe. Son mécanisme exact fait encore l'objet de recherches et de débats continus à cause du polymorphisme des lésions.⁴⁷

Plusieurs mécanismes de développement des lésions rénales sont aujourd'hui reconnus (figure 8) :

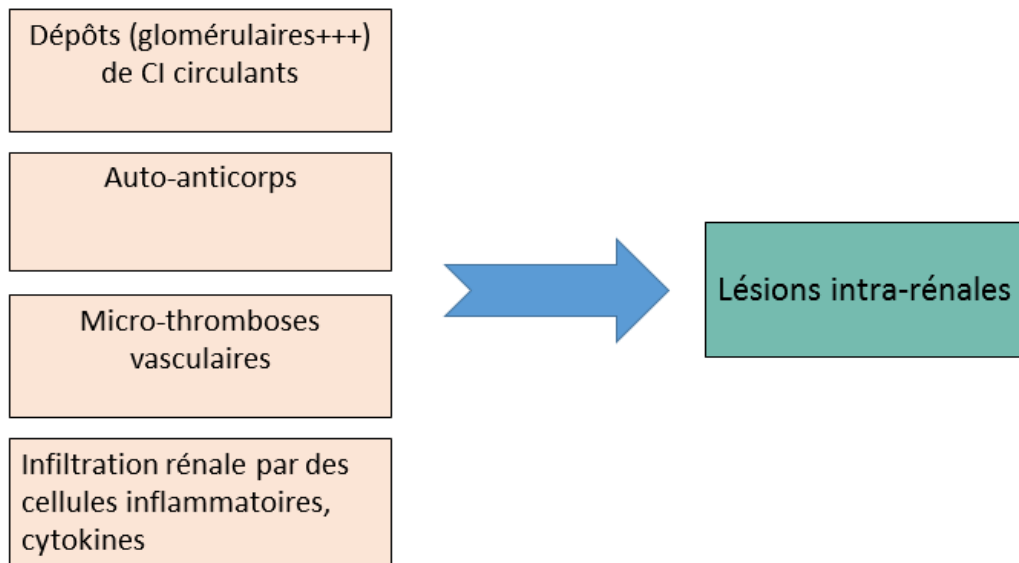


Figure 8 : Les mécanismes de la genèse des lésions tissulaires rénales

- les dépôts intra-rénaux (essentiellement glomérulaires), de CI circulants ;
- l'attaque rénale par des auto-anticorps reconnaissant des antigènes rénaux ou des antigènes circulants (nucléosomes et ADN) qui se sont fixés sur les parois glomérulaires ou vasculaires ;
- les micro-thromboses vasculaires dues aux anticorps anti-phospholipides. Ces mécanismes sont amplifiés par un processus de fibrose et de sclérose.
- Les lésions intra-rénales constatées sont à la fois liées aux dépôts glomérulaires d'immunoglobulines (Ig) et de complément mais sont aussi souvent secondaires à l'infiltration du parenchyme rénal par des cellules inflammatoires et des cytokines.

La présence d'anti-ADN est corrélée au développement des lésions glomérulaires dans le lupus, mais les AAC qui semblent en grande partie responsables de cette atteinte rénale sont les AAC anti-NCS. Il a été ainsi démontré que les NCS circulants dans le LES se déposent sur la membrane basale glomérulaire, associés à des anti-NCS.⁴⁸

III.4. Présentation clinique et biologique

La NL est suspectée chez tout patient lupique présentant une IR, même minime, une protéinurie, une anomalie du sédiment urinaire et/ou une HTA. Cependant, le diagnostic de NL reste un diagnostic histologique.⁴⁹

Le clinicien peut être confronté à plusieurs situations cliniques révélant une NL (annexe 5).⁵⁰

La protéinurie est la manifestation la plus fréquente de la NL. Elle serait présente, quel que soit son taux, dans presque 100% des cas et peut aller jusqu'au syndrome néphrotique (SN) dans 45 à 65% des cas.⁵¹

La présence d'une hématurie microscopique confirmée, non liée à une infection urinaire, est également évocatrice d'une atteinte rénale, signant souvent son caractère prolifératif. Elle est notée dans près de 80% des NL à un stade ou un autre de l'évolution. La présence de cylindres urinaires signe l'origine rénale de l'hématurie microscopique.

L'IR est rarement présente lors des phases initiales de la maladie mais peut survenir dans les années qui suivent.

Le caractère silencieux que possède cette néphropathie sur le plan clinique impose de rechercher des anomalies biologiques devant toute poussée lupique, typique ou non. Le bilan comprend une mesure de la pression artérielle, un dosage régulier de la créatininémie, le ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon et/ou la protéinurie des 24 heures, une étude du sédiment urinaire (ECBU) à la recherche d'hématurie, d'une leucocyturie et de cylindres urinaires (hématiques et/ou granuleux). L'élévation du titre des AAN et la consommation des fractions C3 et C4 du complément témoignent d'une maladie active et particulièrement au cours de la NL. ⁵

III.5. Place de la biopsie rénale

III.5.1. Intérêts :

La PBR est l'examen « gold standard » qui a un rôle primordial dans la prise en charge de la NL. Elle permet de confirmer le diagnostic, éliminer les néphropathies non lupiques, préciser les lésions histologiques rénales et leur classification. Elle permet notamment d'établir un pronostic, guider le traitement spécifique et de déterminer les signes d'activité et de chronicité. ⁴⁸

La PBR est aussi intéressante dans les cas où la présentation clinique pourrait ne pas refléter la gravité des lésions histologiques notamment chez certains patients.

Elle est également nécessaire pour rechercher des lésions tubulo-interstitielles (microangiopathie thrombotique et SAPL).

III.5.2. Indications ⁵²

Les indications de la PBR sont larges dans le LES.

Une PBR est généralement réalisée devant toute suspicion d'atteinte rénale dans la maladie lupique : une protéinurie $\geq 0,5\text{g/jour}$, une hématurie microscopique associée à une protéinurie, un SN ou une IR non expliquée par le contexte (sepsis ou hypovolémie). Elle comprend un examen en microscopie optique (MO) et en immunofluorescence (IF).

III.5.3. Limites

La PBR est un examen invasif avec un risque de développement de complications aiguës, tels des hématomes autour du rein, qui peuvent nécessiter l'embolisation. La complication la plus dangereuse est l'apparition d'une fistule artério-veineuse.^{54 55}

En raison de leur nature invasive, les biopsies en série et répétées ne sont pas pratiques dans la surveillance de la NL.

De plus, la PBR nécessite une hospitalisation en service de néphrologie et certaines précautions doivent être prises avant sa réalisation. Il faudra notamment envisager l'arrêt des antiagrégants plaquettaires (aspirine 5 jours, clopidogrel 10 jours avant le geste), un bilan d'hémostase primaire (interrogatoire, TP, TCA...), une mesure de l'HTA, ou encore d'exclure toute anomalie morphologique après échographie rénale (polykystose, rein en fer à cheval...).

En outre, un nombre limité de glomérules est généralement obtenu, ce qui soulève la question de la représentativité réelle de la biopsie par rapport à l'activité et à la chronicité de la NL.

Enfin, la PBR permet de confirmer le diagnostic de NL, mais elle n'a aucune valeur prédictive et ne permet pas d'anticiper le développement de l'atteinte rénale.

III.6. Classification de la néphropathie lupique

III.6.1. Classification anatomopathologique

La NL est associée à un large spectre de lésions rénales, caractérisées principalement par une atteinte glomérulaire (figure 9).

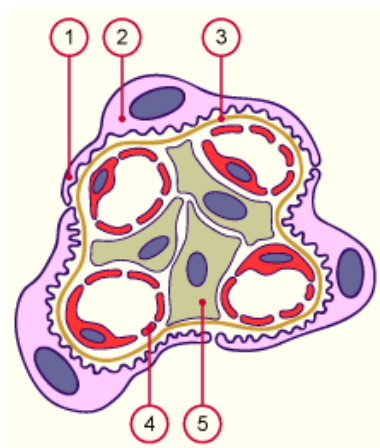


Figure 9 : Représentation schématique d'un glomérule⁵³

- 1 : podocyte, 2 : pédicelle, 3 : membrane basale,
4 : capillaire fenestré, 5 : cellule mésangiale

Les atteintes glomérulaires sont polymorphes et complexes. Cette diversité histologique a nécessité la mise en place d'une classification des lésions glomérulaires. L'adoption d'une classification utilisée par l'ensemble des pathologistes et des cliniciens permet d'identifier des sous-groupes de patients ayant des caractéristiques cliniques et histologiques communes, et d'élaborer des essais cliniques et des protocoles thérapeutiques internationaux.⁵⁴

La classification des lésions rénales repose principalement sur la présence de lésions prolifératives glomérulaires (prolifération mésangiale, endocapillaire et extracapillaire) et sur la localisation de dépôts de CI. La classification histologique a subi plusieurs modifications. Une première classification de l'OMS a été publiée en 1974 et a posé les grandes lignes de la classification actuelle. Elle a ensuite été modifiée en 1982 puis 1995 et enfin en 2003 par « The International Society of Nephrology/Renal Pathology Society » (ISN/RPS 2003) (annexe 6).⁵⁵ La classification ISN/RPS 2003 permet de classer de façon reproductible les GNL en six différents types avec des sous classes, de distinguer les lésions chroniques irréversibles des lésions actives susceptibles de régresser sous traitement, et de déterminer les index d'activité (IA) et de chronicité (IC) de la maladie rénale, en fonction des données de l'histologie rénale.

Les six classes de GNL sont définies selon les anomalies visibles en MO ou en IF, cette dernière technique permettant de mettre en évidence les dépôts d'Ig et/ou de protéines du complément au niveau du glomérule rénal (figure 10).

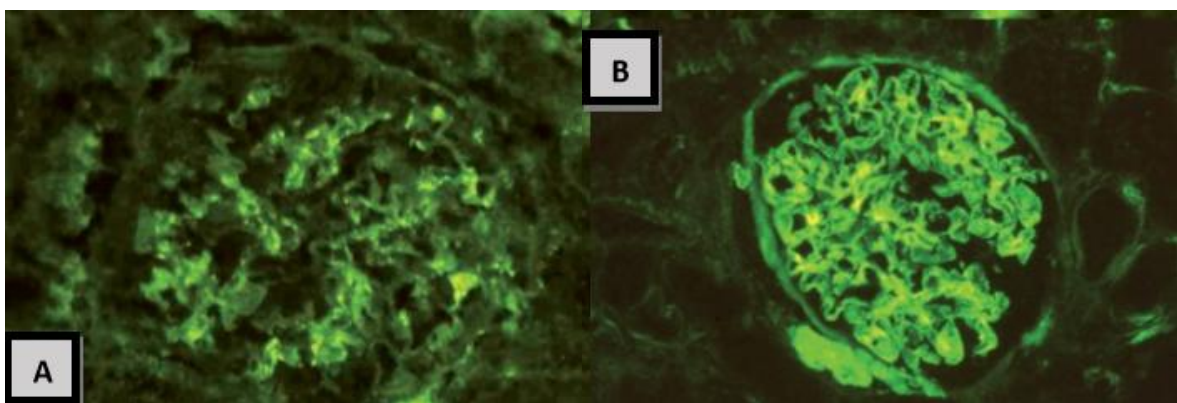


Figure 10 :

Dépôts d'IgG mésangiaux d'une néphropathie lupique de classe II (A) et dépôts granuleux d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire d'une néphropathie lupique de classe V (B) ⁵⁶

Ces atteintes rénales ont une présentation clinique, histologique et un pronostic différent. Il y a cependant fréquemment des formes de chevauchements et des passages d'une forme à une autre dans 15 à 40 % des cas. L'atteinte peut être restreinte aux cellules mésangiales (classes I et II), affecter les cellules endothéliales (classes III et IV) ou s'étendre aux cellules épithéliales ou podocytaires (classe V) (figure 11).

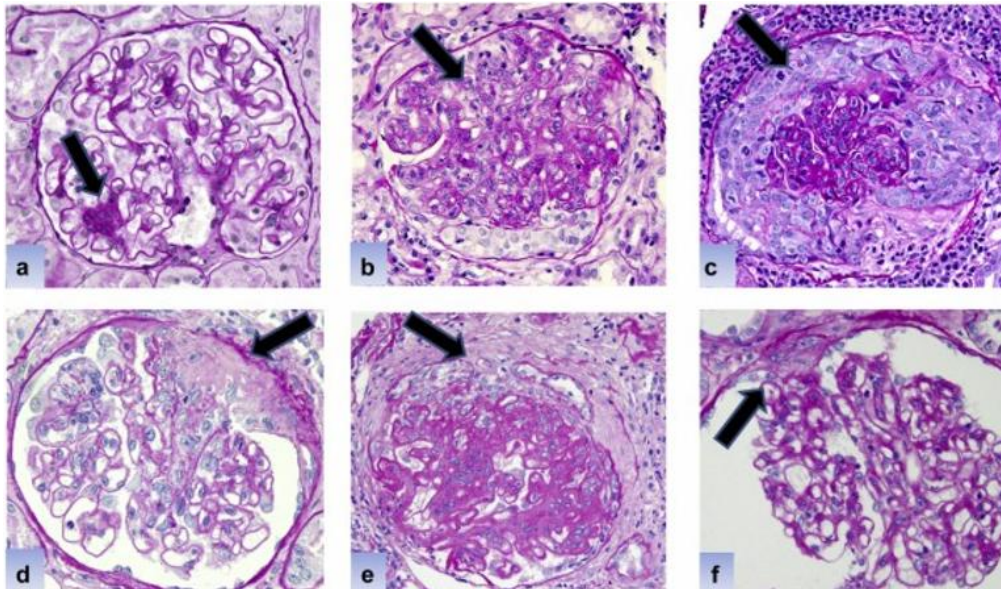


Figure 11 : Coupes histologiques montrant les principales lésions rencontrées au cours de la NL

Coloration PAS (Periodic Acid Schiff), les flèches noires montrent les lésions

a : Prolifération mésangiale, b : prolifération endocapillaire, c : croissant cellulaire, d : croissant fibreux, e : croissant fibro-cellulaire, f : adhésion.⁵⁷

Parmi les six classes, on distingue deux formes graves de NL avec un profil évolutif opposé. Leur prise en charge thérapeutique et leur pronostic diffèrent. La première forme, la « NL proliférative », est liée à un processus inflammatoire intense et est responsable d'une atteinte glomérulaire d'évolution rapide. Elle conduit en l'absence de traitement à l'IR terminale en quelques semaines ou quelques mois. Cette atteinte est principalement représentée par les GNL de classe III et IV. La seconde forme, la « NL non proliférative », est d'évolution chronique et liée à plusieurs poussées successives.

Classe I (NL mésangiale minime) : figure 12

Dans cette forme rare, les glomérules rénaux ne sont pas touchés. Quelques dépôts d'Ig sont présents, mais sont limités à la région mésangiale. La fonction rénale reste conservée. Une légère protéinurie est parfois présente mais sans autre anomalie urinaire.

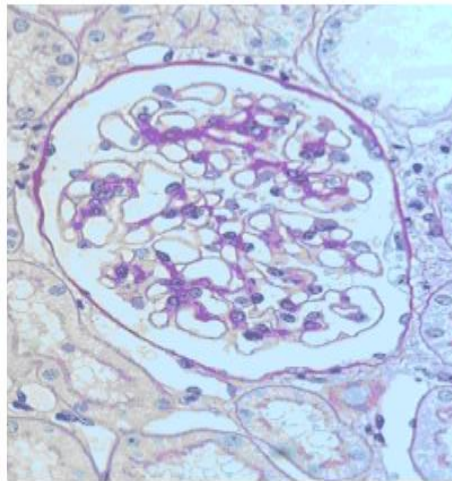


Figure 12 : NL de classe I en MO ⁵⁸

Classe II (NL proliférative mésangiale) : figure 13

Cette GNL s'observe dans 10 à 20 % des cas et représente la forme la plus précoce d'atteinte glomérulaire.⁵⁹

Elle est caractérisée par l'accumulation mésangiale de CI (contenant des Ig de type IgG ou IgM) et une hypercellularité mésangiale. Cliniquement, ces atteintes se traduisent par une hématurie microscopique et/ou une protéinurie de faible abondance.

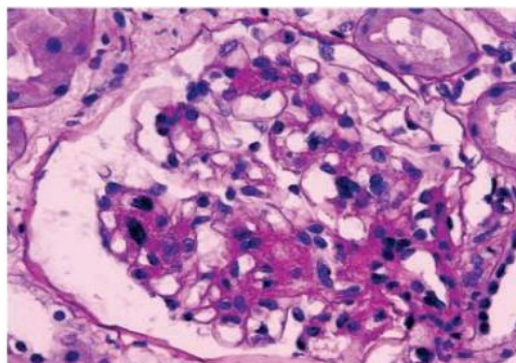


Figure 13 : NL de classe II en MO (Hypercellularité mésangiale moyenne) ⁵⁸

Classe III (NL focale) : figure 14

Elle représente 30 à 40 % des GNL.

Les atteintes se caractérisent par des lésions prolifératives endocapillaires ou des lésions glomérulaires cicatricielles touchant moins de 50% des glomérules, en association avec des dépôts sous-endothéliaux de CI, avec ou sans altérations mésangiales. Les lésions d'activité et de chronicité doivent être prises en compte.

La protéinurie est fréquente et l'apparition d'un SN est rapportée chez environ 30 % des patients.

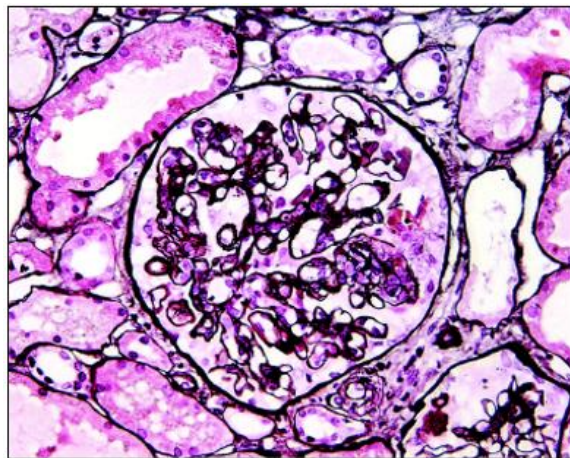


Figure 14 : NL de classe III en MO ⁵⁸

Classe IV (NL diffuse) : figure 15

Cette forme est la plus fréquente, retrouvée dans environ 50% des cas.

Elle est caractérisée par des lésions prolifératives touchant au moins 50% des glomérules, en association avec des dépôts sous-endothéliaux de CI. Les caractéristiques des lésions sont identiques aux GNL de classe III, actives ou chroniques, mais sont plus étendues et évoluent plus rapidement. Les lésions prolifératives sont segmentaires (la prolifération ne touchant qu'une partie des cellules glomérulaires) ou globales (lorsque la prolifération touche toutes les cellules glomérulaires) et, dans les formes les plus sévères, peuvent comporter des atteintes nécrosantes et des croissants extra-capillaires. La protéinurie et l'hématurie sont observées chez la plupart des patients et le SN, l'HTA et l'IR sont très fréquents.

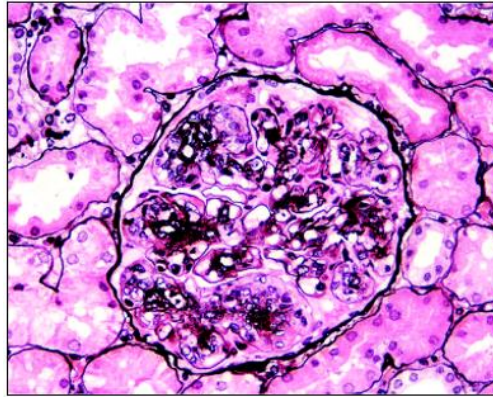


Figure 15 : NL de classe IV en MO ⁵⁸

Classe V (NL extra-membraneuse) : figure 16

Cette forme concerne 10 à 20 % des patients.⁶⁰ Il s'agit d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM), avec des dépôts granuleux d'Ig abondants (IgG, IgA et IgM) segmentaires ou globaux. Des dépôts de CI mésangiaux sont souvent présents. La GNL de classe V peut être pure ou associée à d'autres GNL, de classe III ou IV majoritairement. Les patients présentent généralement un SN, une hématurie microscopique et parfois une HTA.



Figure 16 : NL de classe V en MO ⁶¹

Classe VI : (NL sclérosante avancée) : figure 17

Elle représente une forme de cicatrisation de lésions inflammatoires antérieures, définie par la présence de plus de 90 % de glomérules scléreux. Un grand nombre de patients développent progressivement une IR terminale souvent en absence de tout signe clinique ou sérologique d'activité de la maladie lupique.

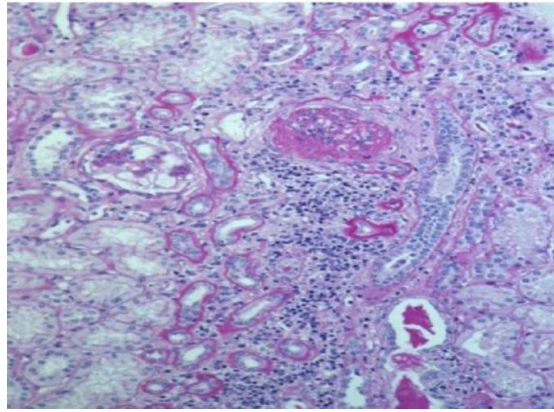


Figure 17 : NL de classe VI en MO ⁶¹

Le passage entre différentes classes est classique. Le plus commun est le passage d'une classe IV à une classe II ou V après un traitement immunosuppresseur bien conduit.

En résumé, l'étude histologique montre des lésions principalement glomérulaires. Cependant, il existe aussi d'autres formes d'atteintes rénales, moins fréquentes, au cours du lupus : la néphrite tubulo-interstitielle et l'atteinte vasculaire, qui sont corrélées à un mauvais pronostic. Elles s'observent plus fréquemment dans les GNL de classe III et IV. Il est essentiel de décrire ces lésions à la PBR afin d'adapter le traitement.

III.6.2. Index d'activité et de chronicité

L'histologie rénale permet d'apprécier le degré d'activité des lésions (cotées A) ainsi que l'étendue des lésions fibreuses ou chroniques (cotées C), ou reconnaît l'association des deux (A/C) dans les classes III et IV, permettant ainsi d'établir un score d'activité et un score de chronicité utiles au clinicien pour choisir les modalités thérapeutiques et prédire un pronostic rénal.⁶²

- L'IA reflète l'état de l'inflammation active observée à la biopsie.
- L'IC reflète le degré de fibrose rénale.

Plusieurs indices morphologiques évaluant la biopsie rénale ont été développés, le plus utilisé étant celui du NIH (National Institute of Health) (annexe 7).⁶³ Chaque item est gradé de 1 à 3 selon le pourcentage de glomérules atteints (<25%, 25-50%, >50%) ou de surface atteinte (<25%, 25-50%, >50%). Un score d'activité sur 24 et un score de chronicité sur 12 sont obtenus.

III.7. Evolution et pronostic rénal

L'activité de la NL est évaluée à l'aide du score rénal SLEDAI (rSLEDAI), qui comprend les quatre critères rénaux du SLEDAI ⁶⁴ : l'hématurie, la pyurie, la protéinurie et les cylindres urinaires. La présence de chacun de ces quatre paramètres donne un score de 1 à 4 points, selon la gravité. Ainsi, le rSLEDAI peut aller de 0 (dans la néphropathie inactive) à un score maximal de 16.

L'évolution clinique de la NL varie d'une maladie subclinique légère à une forme agressive qui peut évoluer vers une IR terminale dans 10 à 30% des cas dans les 15 ans suivant le diagnostic.⁶⁵ Au stade d'IR terminale, l'hémodialyse chronique donne des résultats satisfaisants et l'évolutivité générale du LES a tendance à s'éteindre ; mais non constamment. La transplantation rénale reste le traitement de choix de l'IR terminale chez les patients lupiques. Les récurrences de NL après transplantation restent exceptionnelles.

L'atteinte rénale au cours du LES conditionne le pronostic fonctionnel et vital. Plusieurs facteurs de mauvais pronostic rénal ont été décrits dans différentes études.

Il s'agit de : l'âge < 24 ans, le sexe masculin, l'origine ethnique noire ou hispanique, l'HTA au diagnostic, le SN, l'IR initiale, l'anémie, la thrombocytose, l'hypocomplémentémie (C3 diminué), les AAC anti-ADNn, la fibrose interstitielle, la NL de classe IV (présence de croissants sur plus de 50% des glomérules) et l'indice d'activité > 9.⁶⁶

Chaque atteinte rénale a un pronostic différent. Les lésions de classe I ou II ont un bon pronostic.⁶⁷

L'évolution vers l'IR est observée essentiellement dans les glomérulonéphrites prolifératives focales (type III) ou diffuses (type IV), qui sont de moins bon pronostic que la GEM lupique.⁶⁸

III.8. Prise en charge thérapeutique de la néphropathie lupique

Si elle n'est pas traitée, la NL demeure une cause majeure d'IR terminale et est associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité chez les patients lupiques.

Le traitement de la NL reste difficile, notamment en raison de l'hétérogénéité de la maladie. Il doit permettre d'obtenir rapidement une rémission rénale et d'éviter les

rechutes dans le but de préserver la fonction rénale et le pronostic vital, avec le moins d'effets indésirables possibles.

Le choix des traitements de la NL repose sur la caractérisation précise des lésions rénales du patient décrites à la PBR.⁶⁹

III.8.1. Traitement des classes I et II

Les classes I et II sont de bon pronostic et ne relèvent que d'un traitement symptomatique, reposant sur la prescription de médicaments antihypertenseurs et antiprotéinuriques, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAI). Ces traitements permettront ainsi d'améliorer le pronostic rénal à long terme.

Dans le cas d'une augmentation de la protéinurie $\geq 1\text{g}/24\text{h}$, en particulier en présence d'une hématurie glomérulaire, EULAR/ERA-EDTA (European League Against Rheumatism and European Renal/Association-European Dialysis and Transplant Association)⁷⁰, recommandent un traitement par corticoïdes seuls ou en association avec un traitement immunosuppresseur (mycophénolate mofétil (MMF) ou azathioprine (AZA)) pendant 6 à 12 mois pour épargner la prise de corticostéroïdes.

Les recommandations de KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome)⁷¹ suggèrent de traiter les patients présentant une protéinurie $> 3\text{ g}/24\text{ h}$ avec des corticostéroïdes ou des inhibiteurs de la calcineurine (ICN).

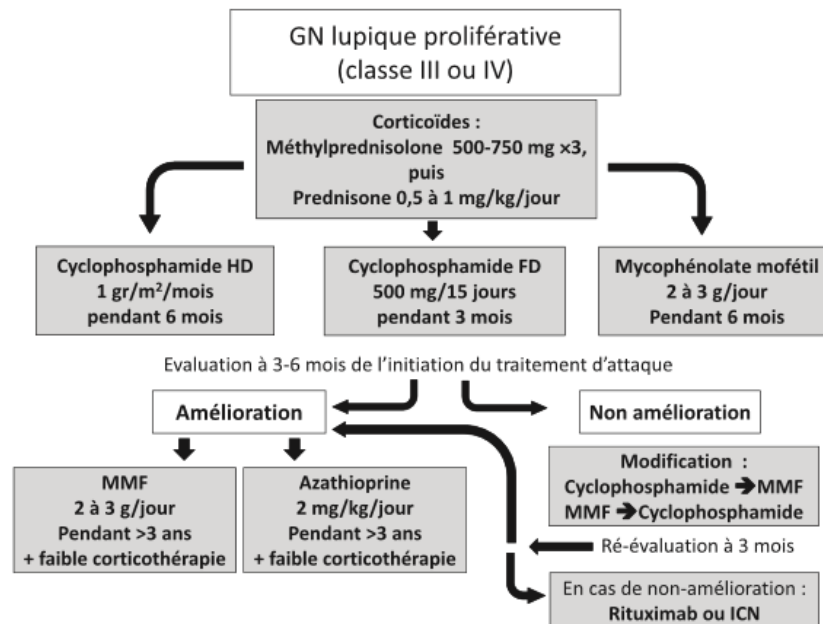
III.8.2. Traitement des classes III et IV

Le traitement et le pronostic des GNL de classes III et IV ont été regroupés. Seules les GNL avec des lésions actives (IIIA, IIIA/C, IVA, IVA/C) nécessitent un traitement immunosuppresseur, qui doit être instauré rapidement afin de retarder une évolution vers une atteinte rénale chronique.

Le traitement est conduit en deux phases : un traitement d'induction et un traitement d'entretien. Le traitement d'induction a pour objectif la rémission définie par la disparition de l'IR et de la protéinurie. Le traitement d'entretien a pour objectif d'éviter la rechute de la GNL en limitant l'inflammation.

Les études publiées ces dernières années n'ont pas montré de supériorité nette pour l'un des traitements immunosuppresseurs proposés dans la GNL proliférative. De ce fait, les

recommandations de l'ACR et l'EULAR laissent au clinicien une certaine liberté dans le choix des propositions thérapeutiques. Les options thérapeutiques doivent être discutées au cas par cas, prenant également en considération les principales complications liées aux agents cytotoxiques. La figure 18 résume ces recommandations.



HD : haute dose ; **FD** : faible dose ; **MMF** : mycophénolate mofétil ;
ICN : inhibiteur de la calcineurine

Figure 18 : Recommandations pour la prise en charge thérapeutique des GNL prolifératives ⁷²

Le protocole d'induction de référence comprend la corticothérapie et l'administration de cyclophosphamide IV (CYP) à forte dose, faible dose ou de MMF.⁷³

Le traitement d'entretien comportera le MMF ou l'AZA pour une durée d'au moins trois ans après obtention de la rémission complète.

Les effets indésirables des immunosuppresseurs ainsi que la présence de nombreux échecs thérapeutiques ont incité à découvrir de nouvelles alternatives thérapeutiques. Des ICN seraient efficaces et capables d'induire une rémission complète. En cas de résistance au CYP et au MMF, le rituximab peut être prescrit. Le traitement cible les LB produisant les AAC à l'origine de l'inflammation tissulaire rénale.

III.8.3. Traitement de la classe V

Le traitement des GEM lupiques pures (classe V) n'est pas clairement codifié. Il est recommandé de traiter les patients présentant un SN persistant associé à une protéinurie élevée.⁷⁴

L'association corticoïdes et immunosuppresseurs d'emblée est préférée en raison de la gravité de ces formes, de la faible fréquence des rémissions spontanées et de l'absence d'efficacité des corticoïdes seuls. Les immunosuppresseurs utilisés sont les suivants : le MMF, l'AZA, la ciclosporine, le CYP ou le rituximab en cas d'échec des autres immunosuppresseurs. Cependant, chez les patients présentant une protéinurie non néphrotique, seul un traitement antiprotéinurique est conseillé avec la poursuite de la surveillance de la NL.⁷⁵

III.8.4. Traitement de la classe VI

Dans la GNL de classe VI, le traitement immunosuppresseur serait inefficace car il s'agit de lésions sclérosées irréversibles. Cette classe représente la phase finale de l'atteinte rénale lupique. Les patients peuvent nécessiter une dialyse ou une transplantation.⁷⁶

III.8.5. Traitement symptomatique

Parallèlement à l'immunosuppression, des mesures de néphroprotection en plus de la prise en charge classique de la NL sont indispensables.

Un traitement antihypertenseur (cibles tensionnelles <130/80 mmHg), antiprotéinurique (IEC et ARA2) (cible protéinurique < 0,5 g/j) et hypocholestérolémiant (cible LDL cholestérol < 1,0 g/l) est souvent indiqué au cours des classes III, IV, V et VI.

Pour les patients présentant un SAPL associé, l'adjonction d'un traitement antiagrégant plaquettaire, voire d'un traitement anticoagulant au long cours pourrait influencer sur le pronostic cardiovasculaire et rénal.⁷⁷

IV. Biomarqueurs dans la néphropathie lupique

IV.1. Définition d'un biomarqueur

Un biomarqueur est une caractéristique cellulaire, biochimique ou moléculaire, qui peut être analysé qualitativement et quantitativement par des techniques de laboratoire et dont la présence ou les taux sont en corrélation avec un événement biologique (physiologique ou pathologique). Il peut être utile pour le diagnostic, l'activité, le pronostic et la prédiction d'une maladie ou d'une manifestation d'une maladie.⁷⁸

IV.2. Biomarqueur idéal dans la néphropathie lupique

IV.2.1. Critères

Un biomarqueur idéal dans la NL devrait avoir les caractéristiques suivantes : être spécifique du lupus et de l'atteinte rénale lupique, avoir une bonne corrélation avec l'activité de la maladie, être capable de prédire les poussées rénales de manière précoce afin que des stratégies de traitement puissent être mises en place pour minimiser les lésions rénales. Il doit être facilement mesurable et peu coûteux.⁷⁹

IV.2.2. Approche du biomarqueur candidat

De nombreux médiateurs sont impliqués dans la pathogenèse de la NL où ils sont responsables en particulier de l'inflammation rénale.⁸⁰ Ils appartiennent à la classe des chimiokines, cytokines, diverses molécules d'adhérence et AAC. Cette approche est dite « ciblée » car elle étudie une molécule en particulier. Le sérum et l'urine sont les deux sources les plus utilisées pour rechercher ces biomarqueurs.

IV.2.3. Approche de la protéomique

L'approche basée sur la protéomique a l'avantage d'être exempte d'hypothèses et identifie un plus grand nombre de protéines candidates.⁸¹ La première étape de l'identification des biomarqueurs par l'approche protéomique consiste à identifier les protéines qui sont exprimées de manière différentielle dans deux sous-groupes de la maladie. La deuxième étape consiste à valider ces protéines dans une cohorte de personnes malades. Cette approche permet d'identifier des protéines qui sont parfois totalement nouvelles et qui n'ont pas de corrélation directe avec la pathogenèse de la NL.

IV.3. Biomarqueurs sériques

IV.3.1. Biomarqueurs utilisés en pratique courante

- **La créatinine sérique** : Elle a longtemps été utilisée pour suivre l'apparition, l'évolution, et/ou la gravité de l'atteinte rénale chez les patients lupiques. Cependant, la mesure de la fonction rénale à l'aide de la créatinine sérique est souvent inadéquate car des lésions importantes du tissu rénal peuvent survenir avant que la fonction rénale ne soit altérée et détectable par une augmentation de la créatinine sérique.^{82 83}

- **Les AAC anti-ADNn et le complément** : Il s'agit de deux autres biomarqueurs sériques non invasifs les plus couramment utilisés pour surveiller l'activité de la maladie chez les patients atteints de NL.⁸⁴ Cependant, ces biomarqueurs manquent à la fois de sensibilité et de spécificité pour déterminer l'activité de la NL, en particulier les poussées et la réponse au traitement.⁸⁵

La recherche d'un biomarqueur non invasif dans la NL, facile à obtenir et précis, a été l'objectif de nombreuses études.⁸⁶

Les biomarqueurs potentiels comprennent des auto-anticorps, des cytokines dont des chimiokines, des molécules d'adhérence et des protéines identifiées par protéomique.

IV.3.2. Biomarqueurs potentiels

IV.3.2.1. Auto-anticorps

Outre les AAC anti-ADNn, qui sont connus pour prédire les poussées rénales, d'autres AAC, notamment les AAC anti-C3 et anti-C3b ⁸⁷, anti-CRP ⁸⁸, et anti-ficoline ⁸⁹ ont été proposés comme biomarqueurs dans la NL.

AAC anti-C3 et anti-c3b : Le système du complément joue un rôle essentiel dans les réponses inflammatoires et immunitaires et dans l'élimination des CI et des cellules apoptotiques. ⁹⁰ Les lésions médiées par le complément sont souvent causées par la boucle d'amplification de la voie alterne. ⁹¹ C3 est la protéine convergente de la cascade du complément, commune aux voies classique, alterne et à la voie des lectines. De faibles taux sériques de C3 indiquent l'activité du lupus. C3b, un produit de clivage de C3, est une opsonine impliquée dans l'absorption des cellules apoptotiques et dans l'élimination des CI.

V.Vasilev et al. ont ⁹²démontré dans une étude que des AAC anti-C3 sont présents chez environ 30% des patients lupiques atteints de NL, en particulier chez ceux dont la maladie est active.

Donc les AAC anti-C3 sont un biomarqueur potentiel de l'activité de la NL. Cependant, ils ne sont pas spécifiques. En effet, ils ont été décrits chez des patients atteints d'autres maladies, notamment dans le syndrome néphrotique ou la maladie de Crohn.^{93 94}

Dans une étude réalisée en 2016, Daniel J et al ⁹⁵ ont comparé les IgG anti-C1q avec les IgG anti-C3b, en tant que biomarqueur dans la NL. Par rapport aux IgG anti-C1q, les IgG anti-C3b étaient moins sensibles (36% versus 63%) mais plus spécifiques (98% versus 71%). Au cours du suivi des patients, les taux circulants d'IgG anti-C1q ont augmenté au moment de la poussée rénale lupique uniquement chez les patients qui étaient positifs aux anti-C3b. Les IgG anti-C3b ont permis d'identifier des patients atteints de NL qui sont sujets à des poussées. En combinaison avec les AAC anti-C1q, ils pourraient être utiles pour suivre l'activité de la NL.

AAC anti-CRP : La CRP est une protéine soluble de la famille des pentraxines, dont les taux restent généralement faibles dans le LES actif.⁹⁶ La CRP native circule sous une forme pentamère cyclique. Elle se dissocie de manière irréversible en monomères (mCRP) dans des conditions spécifiques et révèle de nouveaux épitopes. La mCRP est impliquée dans l'opsonisation, l'élimination des CI et la clairance des cellules apoptotiques.⁹⁷

La présence d'AAC anti-CRP-Ab a été décrite précédemment, le plus souvent chez des patients diagnostiqués avec un LES.⁹⁸ Par la suite, il a été démontré que les AAC anti-CRP-Ab étaient associés à la NL active.⁹⁹

Sinikka et al ¹⁰⁰ ont montré que la prévalence des AAC anti-CRP-Ab chez les patients atteints de NL active était de 44,8 % et leurs taux sériques étaient corrélés avec le SLEDAI. Les auteurs ont également évalué la réponse thérapeutique après deux ans de traitement. Au cours de la deuxième année de traitement, la positivité initiale aux AAC anti-CRP-Ab était un prédicteur de réponse thérapeutique défavorable à long terme, c'est-à-dire de non réponse, de poussées rénales ou d'IR terminale.

Ainsi, les AAC anti-CRP-Ab pourraient servir de biomarqueurs de l'activité de la NL et de la réponse au traitement. Cependant, la plupart des études ont été faites avec des

cohortes de petite taille. Le rôle potentiel des anti-CRP-Ab dans le suivi et l'orientation du traitement chez les patients atteints de NL doit être confirmé dans des études prospectives plus larges.

AAC anti-ficoline: Les ficolines (ficoline-1, -2- et -3) sont des protéines circulantes de reconnaissance de l'immunité innée, capables de déclencher l'activation de la voie des lectines du complément.

La **ficoline-3** est une protéine qui a d'abord été caractérisée comme une cible antigénique (Hakata antigen) d'un AAC présent chez un patient japonais atteint de lupus.

¹⁰¹ Deux études ont rapporté des taux plus élevés de la ficoline-3 chez les patients lupiques par rapport à des donneurs sains.^{102 103} Dans une étude réalisée en 2016,¹⁰⁴ il a été montré que les titres d'AAC anti-ficoline-3 étaient plus élevés chez les patients lupiques avec une NL active (taux moyen = 102 UA, P=0.0016) que chez les patients avec un lupus actif mais sans atteinte rénale (taux moyen= 54 UA, P=0.0016). La sensibilité et la spécificité des AAC anti-ficoline-3 pour l'atteinte rénale lupique étaient respectivement de 70 % et 68 %.

La **ficoline-2** est une autre protéine produite par les hépatocytes qui joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie tissulaire. Dans une cohorte de 165 patients lupiques¹⁰⁵, il a été démontré que les taux d'AAC anti-ficoline-2 étaient plus élevés chez les patients lupiques par rapport aux sujets sains (taux moyen de 74 UA versus 61 UA; P = 0.0403). Les titres d'AAC anti-ficoline-2 étaient plus élevés chez les patients lupiques avec une activité élevée de la maladie que chez ceux avec une faible activité de la maladie (titre moyen= 84 versus 68 UA; P = 0,0123). Chez les patients lupiques, les titres d'AAC anti-ficoline-2 étaient corrélés positivement avec les AAC anti-ADNn (r=0,43 ; P <0,0001), les AAC anti-C1q (r=0,28, P=0,0003) et les AAC anti-ficoline-3 (r=0,28; P=0,0003), et négativement avec la ficoline-2 (r=-0,32; P <0,0001).

De plus, la présence d'anti-ficoline-2 était significativement liée à l'atteinte rénale, avec une forte prévalence d'AAC anti-ficoline-2 (86%) chez les patients lupiques avec une NL active. La sensibilité et la spécificité des AAC anti-ficoline-2 pour l'atteinte rénale lupique étaient respectivement de 64% et 68%. Par ailleurs, la recherche conjointe d'AAC anti-ficoline-2, d'anti-ficoline-3 et d'anti-C1q serait plus intéressante car elle présente une très grande spécificité (98%) pour le diagnostic de la NL active.

Cette combinaison d'AAC pourrait ouvrir de nouvelles perspectives pour l'évaluation de la NL puisque les orientations futures de la recherche sur les biomarqueurs dans la NL sont axées sur de nouvelles combinaisons de biomarqueurs multiples, incluant ces AAC.

IV.3.2.2. Chimiokines sériques

Les chimiokines sont des protéines chimiotactiques de faible poids moléculaire (8-10 kDa) indispensables au recrutement des leucocytes circulants vers les sites inflammatoires, participant ainsi à la migration des leucocytes et à leur activation (figure 19).

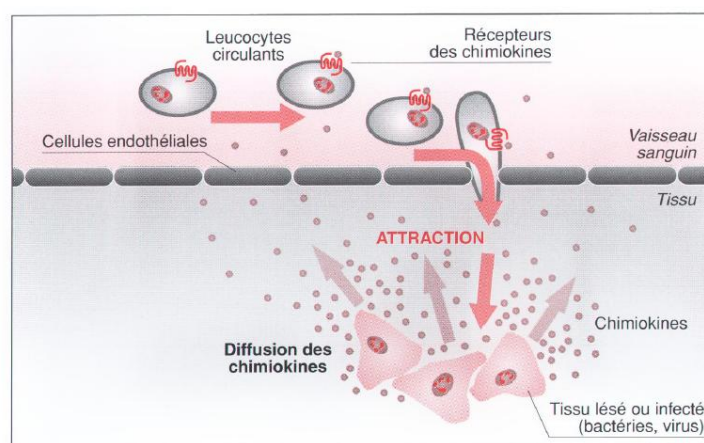


Figure 19 :

Représentation schématique du recrutement des leucocytes sur un site inflammatoire ¹⁰⁶

Quatre sous-familles de chimiokines ont été définies : les CXC-chimiokines, les CC-chimiokines, les C-chimiokines et les CX3C-chimiokines.

Plusieurs études ont évalué l'expression de chimiokines sériques dans le lupus et dans la NL et leur rôle en tant que biomarqueurs potentiels.^{107 108}

Des études ont identifié des concentrations plasmatiques et urinaires accrues de chimiokines, notamment CCL5/RANTES, CCL2/MCP-1, CXCL10/IP-10, CCL3/MIP-10 et l'IL-8, chez des patients atteints d'une NL active.^{109 110}

D'autre part, les recherches effectuées sur des souris NZB/W-F1 et des patients atteints de NL ¹¹¹ suggèrent que la CXCL13, appelée également chimiokine des LB, joue un rôle important dans l'initiation et le développement de la NL en tant que chimiokine des LB. Dans une étude publiée en 2016, De Ning et al. ¹¹² ont montré que les taux sériques de CXCL13 étaient plus élevés chez les patients lupiques avec une atteinte rénale par rapport aux patients lupiques sans atteinte rénale (258.86 [185.50–392.18] pg/mL

versus 136.39 [104.23–257.50] pg/mL respectivement). Après 6 mois de traitement, les taux sériques de CXCL13 ont diminué significativement (258.86 [185.50–392.18] pg/mL versus 195.54 [165.98–233.01] pg/mL après traitement). Les taux de CXCL13 étaient plus élevés chez les patients atteints d'une NL de classe III (287.58 [198.25–355.44] pg/mL) et IV (271.96 [189.71–434.99] pg/mL) par rapport aux patients atteints d'une NL de classe V (169.71 [101.09–252.69] pg/mL). De plus, les taux sériques de CXCL13 étaient corrélés positivement avec le nombre de cellules B des patients atteints de NL. Dans cette étude, 77,5 % des patients atteints de NL présentaient une infiltration excessive des LB dans les tissus rénaux avant le traitement. Ces patients ont eu une mauvaise réponse au traitement, qui associait des glucocorticoïdes et des immunosuppresseurs (CYP, MMF, AZA).

CXCL13 présente toutefois des limites importantes, notamment en terme de spécificité pour une utilisation clinique. En effet, les taux sériques de CXCL13 peuvent également augmenter chez les patients septiques, dans la PR, le syndrome de Gougerot-Sjögren et dans les fibroses pulmonaires idiopathiques.^{113 114 115}

Ainsi, CXCL13 peut être considérée comme un nouveau biomarqueur sérique et histologique pour le diagnostic de la NL mais n'est pas spécifique. Les études qui évaluent son utilisation dans une combinaison de biomarqueurs seraient intéressantes.

IV.3.2.3. Autres cytokines sériques

De nombreuses cytokines contribuent à l'apparition et à la progression de la NL. Parmi les cytokines sériques les plus étudiées, nous citerons l'IL-17, l'IL-23, BlyS et APRIL.

IL-17/IL-23 : **L'interleukine-17 (IL-17)** est une cytokine pro-inflammatoire pléiotropique produite principalement par les cellules T helper-17 (Th17). Sa production est stimulée par l'IL-23.¹¹⁶ L'IL-17 favorise l'inflammation en induisant la sécrétion locale de chimiokines et de cytokines et est essentielle pour l'élimination de pathogènes tels que les bactéries ou les champignons. Une étude montre une augmentation des taux sériques d'IL-17 chez les patients lupiques (76.5+/-45.7 versus 37.6+/-35.3 pg/ml, P=0.002 chez des sujets sains).¹¹⁷ **L'IL-23** est un hétérodimère synthétisé par les cellules dendritiques activées, les monocytes et les macrophages. Elle induit l'expansion des cellules Th17 et est nécessaire à leur maintien, formant ainsi l'axe

IL-23/IL-17. En plus de ses effets sur les lymphocytes T (LT), l'IL-23 peut activer les cellules de l'immunité innée.¹¹⁸ Une augmentation des taux sériques d'IL-23 a été retrouvée chez des patients atteints de NL, 37,01 pg/mL versus 7,42 pg/mL en moyenne chez des sujets sains.¹¹⁹

H.Dedong et al.¹²⁰ ont montré dans une cohorte de 80 patients atteints de NL que les taux d'IL-17 et de d'IL-23 avant traitement étaient plus élevés chez les patients atteints de NL active, ((9,08±1,39) pg/ml et (175,79±26,61) pg/ml respectivement) comparé aux patients atteints de NL inactive ((6,82±1,41) pg/ml et (133,72±21,79) pg/ml respectivement). Les concentrations sériques élevées d'IL-17 et d'IL-23 chez les patients atteints de NL étaient corrélées positivement avec le rSLEDAI. Cependant, dans cette étude, il n'y avait pas de différence significative entre les patients atteints de NL inactive et les témoins. Chez 37 patients atteints de NL active ayant accepté de suivre un traitement immunosuppresseur (methylprednisolone pendant 3 jours, puis prednisone + CYP pendant 6 mois), les taux d'IL-17 et d'IL-23 ont diminué de manière significative après 6 mois de traitement ((7,32±2,17) pg/ml et (118,92±51,55) pg/ml respectivement).

L'IL-17 et l'IL-23 pourraient donc être des biomarqueurs pour suivre l'activité et la réponse au traitement chez les patients atteints de NL active. Cependant, il est nécessaire de valider ces résultats dans d'autres études sur des cohortes à grande échelle de patients.

BLyS/APRIL: Les cellules B jouent un rôle central dans la pathogénèse du LES et la production d'AAC. Les cytokines activant les cellules B ont été étudiées en tant que biomarqueurs potentiels dans le LES et dans la NL.

Le stimulateur des LB (BLyS), également appelé facteur de croissance des cellules B (BAFF: B-cell activating factor), et un ligand inducteur de prolifération (APRIL: a proliferation inducing ligand) sont des membres de la superfamille du TNF (Tumor Necrosis Factor) qui jouent un rôle important dans le développement des cellules B, les activent et les maintiennent dans un état activé.

BLyS est une cytokine impliquée dans la survie et la maturation des LB auto-réactifs. Elle est produite par les neutrophiles, les cellules dendritiques, les macrophages et les cellules stromales.¹²¹

APRIL est une cytokine « sœur » impliquée dans l'induction et le maintien de la réponse des LB, et est importante pour la commutation des classes d'anticorps et la survie des plasmocytes.¹²²

Dans des études humaines, il a été démontré que les patients atteints de LES surexpriment le BLyS.¹²³ Les taux de BLyS seraient en corrélation avec l'activité de la maladie lupique et les titres d'anti-ADNn.¹²⁴

Il a également été démontré que les patients atteints de lupus rénal présentaient des taux sériques plus élevés de BLyS que les patients lupiques sans atteinte rénale.

Inversement, APRIL sérique serait plus faible chez les patients lupiques avec une atteinte rénale ($p < 0,01$) (figure 20).¹²⁵

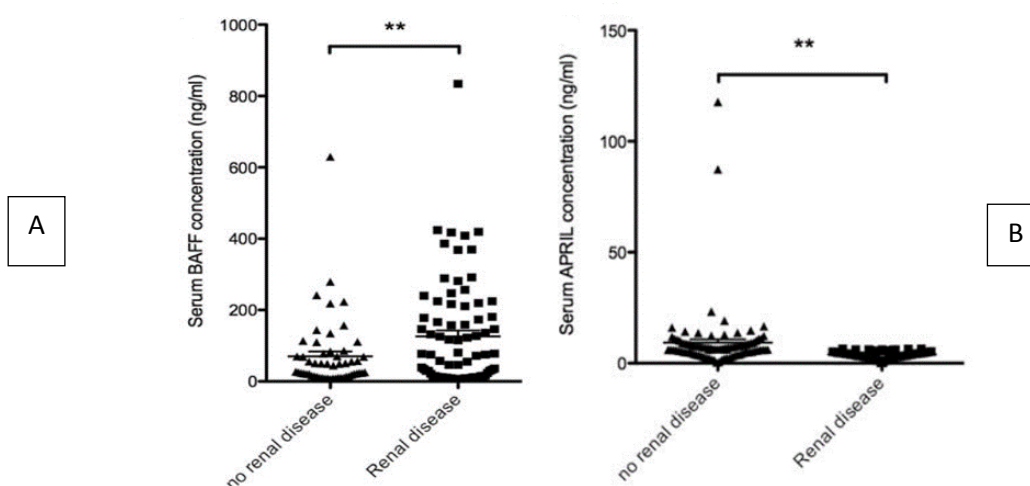


Figure 20 : Concentrations sériques de BAFF (A) et APRIL (B) chez des patients lupiques avec et sans atteinte rénale

No renal disease : patients sans atteinte rénale ;

Renal disease : patients avec atteinte rénale

Dans une cohorte de 64 patients atteints de NL active et traités par immunosuppresseurs (AZA, méthotrexate, MMF, CYP), I.Parodis et al ¹²⁶ ont démontré que les taux sériques de BLyS et APRIL étaient plus élevés chez les patients atteints de NL active (1.5 (0–6.9) ng/mL et 7.8 (0.4–333.6) ng/mL respectivement) par rapport aux témoins (1.1 (0.4–2) ng/mL et 3.6 (0.5–18 ng/mL respectivement). Les taux de BLyS sont restés inchangés après le traitement, tandis que les taux d'APRIL ont diminué. Les faibles taux de BLyS avant traitement ($< 1,5$ ng/mL) permettaient de prédire la réponse

clinique, avec une valeur prédictive positive de 92 % chez les patients atteints de NL proliférative. Les répondeurs cliniques correspondaient aux patients ayant une réduction d'au moins 50 % de la protéinurie, un taux de filtration glomérulaire estimé normal ou augmenté de ≥ 25 % et des sédiments urinaires inactifs.

D'autres études, de plus grande envergure, sont nécessaires pour valider ces observations.

IV.3.2.4. Molécules d'adhérence

L'endothélium vasculaire exprime des molécules d'adhérence appartenant à la superfamille des Ig qui sont impliquées dans le processus inflammatoire : ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule 1) et VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1). Leur rôle est de faciliter les interactions entre les leucocytes et les cellules endothéliales, et la transmigration des cellules vers les sites de l'inflammation. Leur expression est régulée à la hausse par des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α . Ce sont les molécules d'adhérence les plus étudiées chez les patients lupiques.¹²⁷

Ces molécules existent sous forme soluble. Dans une étude réalisée en 2007¹²⁸, les taux sériques d'ICAM-1 étaient plus élevés chez les patients atteints de LES actif (826 pg/mL) par rapport aux témoins sains (111,5 pg/mL). ICAM-1 sérique était corrélé positivement au score SLEDAI.

Dans une autre étude, les taux sériques de VCAM-1 étaient plus élevés lors d'une poussée chez les patients lupiques avec une atteinte rénale (1557 ng/mL) par rapport aux patients lupiques sans atteinte rénale (770 ng/mL).¹²⁹ Cela montre l'importance de l'inflammation et de l'implication endothéliale dans l'atteinte rénale lupique.

IV.3.2.5. Analyse du protéome sérique

Récemment, l'analyse du protéome est devenue une approche importante et efficace dans la découverte de biomarqueurs dans les maladies rénales.

Malgré l'existence de biomarqueurs candidats prometteurs dans la NL, identifiés par des approches ciblées, ceux-ci ne sont pas suffisants pour prédire l'activité de la NL, les poussées et la réponse au traitement.

La protéomique de découverte non ciblée permet d'évaluer simultanément un grand nombre de protéines, ce qui permet d'identifier de nouveaux biomarqueurs.¹³⁰

Dans cette partie, nous verrons les différentes techniques utilisées dans l'analyse du protéome sérique et urinaire, puis nous citerons les protéines sériques qui ont été proposées comme biomarqueurs dans l'atteinte rénale du lupus.

Parmi ces techniques, **l'électrophorèse bidimensionnelle couplée à la spectrométrie de masse (2DE-MS)** a longtemps été utilisée. Cette technique permet la séparation des protéines selon leur point isoélectrique et leur taille, et l'analyse des protéines dans les fluides biologiques¹³¹. L'inconvénient majeur de l'électrophorèse bidimensionnelle pour la détection de biomarqueurs est la résolution limitée des protéines de faible poids moléculaire (LMW : low molecular weight) et de faible abondance. Or, le protéome LMW est particulièrement important pour la découverte de biomarqueurs dans le LES, et la NL car il contient des médiateurs biologiques impliqués dans la pathogénèse de la maladie (cytokines, chimiokines...). De plus, il s'agit d'une technique longue.¹³²

L'électrophorèse capillaire couplée à la spectrométrie de masse (CE/MS), a également été appliquée dans l'analyse du protéome urinaire et du plasma pour découvrir des biomarqueurs.

Une autre technique, **la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC/MS/MS)** a été utilisée comme une méthode relativement moins longue et plus sensible pour les petites protéines.

La spectrométrie de masse en tandem à temps de vol quadripolaire avec ionisation par électrospray (ESI-Q-TOF MS/MS) a récemment été utilisée pour étudier les biomarqueurs potentiels dans la NL.

Une nouvelle approche, qui repose sur la comparaison de profils protéiques, **la SELDI-TOF (surface-enhanced laser desorption and ionization time-of-flight)**, est de plus en plus utilisée. Elle permet de détecter des protéines de faible poids moléculaire, en particulier en dessous de 20 kDa. Cette plateforme semi-quantitative à haut débit combine la chromatographie de surface à la spectrométrie de masse. En pratique, quelques microgrammes de protéines issues d'échantillons variés (sérum, plasma, urine, cellules ou tissus) sont directement adsorbés sur une surface de 2 mm²

présentant des propriétés chromatographiques variées. En fonction de la surface chromatographique choisie, le mélange protéique subit un fractionnement qui dépend des propriétés chimiques (anionique, cationique, hydrophobique, hydrophilique, affinité aux métaux) ou biologiques des protéines (liaison à un anticorps, un peptide, un récepteur, un ligand ou un acide nucléique). Après plusieurs étapes de lavage, les protéines retenues sont recouvertes d'une matrice qui va absorber l'excès d'énergie lors de l'ionisation de l'échantillon par désorption au laser et permettre l'analyse en spectrométrie de masse en temps de vol (la spectrométrie de masse en temps de vol consiste à accélérer tous les ions à la même énergie cinétique. Leurs vitesses étant inversement proportionnelles à la racine carrée de leurs masses, les ions plus légers arrivent au détecteur plus rapidement que les ions plus lourds, ce qui permet de les séparer). Au final, on obtient un profil protéique représentant les différentes protéines en fonction du rapport masse sur charge (m/z). Ces profils sont ensuite normalisés et calibrés puis analysés de manière différentielle par des algorithmes informatiques variés afin d'établir un profil protéique spécifique.¹³³

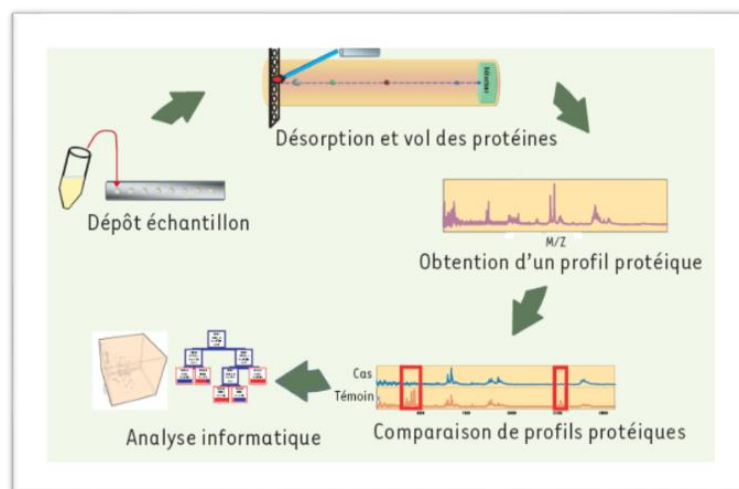


Figure 21 : Principe de la SELDI-TOF

Il existe une variante de la SELDI-TOF qu'on appelle le **MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight)**, où l'échantillon est mélangé à un matériau de matrice et appliqué sur une plaque métallique avant d'être irradié par un laser, tandis que dans la SELDI-TOF, les protéines d'intérêt dans un échantillon se lient à une surface avant l'analyse par spectrométrie de masse.

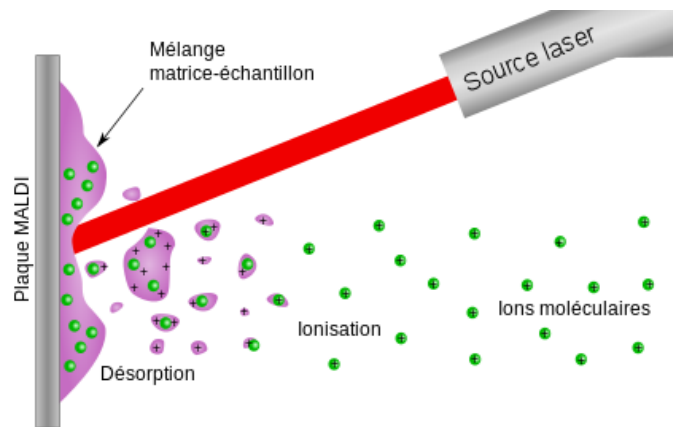


Figure 22 : Principe du MALDI-TOF

Grâce à ces techniques, plusieurs protéines sériques ont été identifiées comme des biomarqueurs prometteurs dans la NL.

Une étude récente a montré que les taux sériques de deux protéines, **Axl** et **sTNFRII** étaient plus élevés chez les patients atteints de NL active (35,5 (29.4, 49.7) ng/mL et 9,8 (5.8, 14.8) ng/mL respectivement) par rapport aux patients lupiques sans atteinte rénale (28,9 (21.9, 32.0) ng/mL et 6 (3.7, 7.9) ng/mL respectivement). Ainsi, les taux d'Axl et de sTNFRII permettaient de différencier la NL active du LES actif non rénal et inactif. Axl avait une spécificité plus élevée (68%) que les anti-ADNn (40%) ou le C3 (32%) pour déterminer l'activité de la NL.¹³⁴

Axl est une protéine appartenant à la sous-famille du récepteur tyrosine kinase Thyro3-Axl-Mer (TAM). Elle est principalement exprimée sur les cellules présentatrices d'antigènes et joue un rôle essentiel dans la régulation de l'immunité innée et la clairance des cellules apoptotiques.¹³⁵

TNF est une cytokine impliquée dans la pathogenèse du LES. Le TNF se lie à deux récepteurs distincts, le récepteur 1 du TNF (TNFR1) et le récepteur 2 du TNF (TNFR2).¹³⁶ Le TNFR2 soluble (sTNFR2) est formé à partir du clivage protéolytique du TNFR2. Cette molécule est exprimée principalement sur les LT régulateurs et les cellules endothéliales.¹³⁷

Une étude récente montre qu'une élévation des taux de TNFR2 précède une poussée de LES (4,5 ng/mL avant une poussée versus 2,5 ng/mL en dehors d'une poussée).¹³⁸

Tianfu Wu et ses collègues ¹³⁹ ont montré dans une cohorte de 45 patients atteints de NL que le sTNFR2 sérique était élevé chez les patients atteints de NL active comparé aux patients atteints de NL inactive. Le sTNFR2 sérique était également corrélé avec le DFG et la créatinine sérique ainsi qu'avec les indices d'activité et de chronicité de la biopsie rénale.

Ces mêmes auteurs ont démontré qu'une autre protéine, **l'IGFBP2 sérique** (insulin-like growth factor-binding protein 2), était associée à l'atteinte rénale lupique. Cette protéine qui s'exprime dans le glomérule rénal chez l'homme et l'animal ¹⁴⁰, régule les fonctions métaboliques des facteurs de croissance de type insulinique (IGF I et II). Dans l'étude de Tianfu Wu et al, les taux sériques d'IGFBP-2 étaient plus élevés chez les patients atteints de NL active comparé aux patients atteints de NL inactive. De plus, l'IGFBP-2 sérique était corrélée avec l'indice de chronicité de la biopsie rénale. Donc, l'IGFBP-2 sérique est un biomarqueur prometteur dans la NL. Cependant, cette protéine n'est pas spécifique car elle est augmentée dans d'autres maladies rénales, notamment dans le SN.^{141 142}

Ainsi, la protéomique sérique apparaît prometteuse pour suivre les patients atteints de NL. Cependant, des études de cohortes prospectives plus importantes sont justifiées car les études actuelles présentent un nombre limité de patients. Il reste à savoir si certains de ces biomarqueurs protéiques identifiés, associés aux biomarqueurs utilisés en pratique courante, pourraient être plus performants dans le suivi de l'atteinte rénale lupique.

Nous avons vu que les biomarqueurs sériques sont prometteurs dans la NL mais peuvent ne pas être spécifiques. Un autre problème majeur des biomarqueurs sériques est la difficulté à identifier de nouveaux biomarqueurs en raison de la présence d'un grand nombre de protéines dans le sérum.

L'urine représente une autre source de biomarqueurs potentiels dans la NL. Elle a plusieurs avantages par rapport au sérum. Les protéines et les peptides présents dans l'urine sont assez stables et moins complexes. De plus, l'urine est un produit direct du rein, donc les biomarqueurs urinaires peuvent être le reflet direct de la fonction rénale. L'activité et les lésions rénales seraient mieux reflétées par les biomarqueurs présents dans l'urine plutôt que dans le sérum.

IV.4. Biomarqueurs urinaires

IV.4.1. Biomarqueurs utilisés en pratique courante

La **protéinurie** et les **sédiments urinaires actifs** sont les anomalies urinaires les plus souvent retrouvées chez les patients atteints de NL active. Ces deux paramètres sont facilement mesurables, cependant, ils manquent de sensibilité et de spécificité pour diagnostiquer une NL active. Une étude rétrospective de Christopher-Stine et al. ¹⁴³ montre une atteinte rénale significative sur la biopsie (NL de classe III, IV ou V) chez des patients lupiques sans protéinurie, ni sédiments urinaires actifs. Cela soulève la possibilité que l'absence de protéinurie significative et de sédiments urinaires actifs n'écarte pas nécessairement la NL active. Les deux ne peuvent pas être considérés comme des biomarqueurs idéaux de la NL.

Ainsi, de nouveaux biomarqueurs sont nécessaires pour diagnostiquer et suivre l'atteinte rénale lupique.

IV.4.2. Biomarqueurs potentiels

Les biomarqueurs potentiels comprennent des cytokines dont des chimiokines, des molécules d'adhérence, dont la plupart sont dosés par ELISA, et des micro-ARN urinaires (miRNA), principalement détectés par PCR quantitative (qPCR). L'analyse protéomique a permis notamment d'identifier un certain nombre de protéines urinaires prometteuses dans la NL, grâce à la spectrométrie de masse (cf IV.3.2.5. Analyse du protéome sérique).



IV.4.2.1. Chimiokines urinaires

Nous nous sommes concentrés sur les 3 chimiokines les plus étudiées ces dernières années, notamment MCP-1, IP-10 et RANTES.

- **MCP-1** : La protéine chimioattractante des monocytes 1, également connue sous le nom de ligand chimiokine 2 (CCL2), est la chimiokine candidate la plus étudiée dans la NL. Elle est responsable du recrutement des monocytes et des LT pendant les phases aiguës et chroniques de l'inflammation.

MCP-1 est sécrétée par les cellules mésangiales, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales tubulaires et les cellules musculaires lisses en réponse aux signaux

inflammatoires.¹⁴⁴ MCP-1 étant un médiateur de l'inflammation rénale dans la NL, il a été émis l'hypothèse que les taux de MCP-1 urinaire (uMCP-1) peuvent être utiles en tant que biomarqueur de l'activité de la NL.

Une revue a présenté dans une méta-analyse les taux de uMCP-1 chez des patients lupiques, montrant des taux plus élevés de uMCP-1 chez les patients atteints de NL active par rapport aux patients atteints de NL inactive.¹⁴⁵

D'autre part, Noris et al ¹⁴⁶ ont démontré que des doses élevées de méthylprednisolone intraveineuse abaissaient les taux de uMCP-1 chez les patients atteints de NL active.

De plus, MCP-1 a été proposé comme biomarqueur potentiel par Rovin et ses collègues¹⁴⁷, qui ont montré que les taux de uMCP-1 étaient plus élevés chez les patients qui présentaient une poussée rénale par rapport aux témoins sains, et aux patients lupiques en phase active (figure 23).

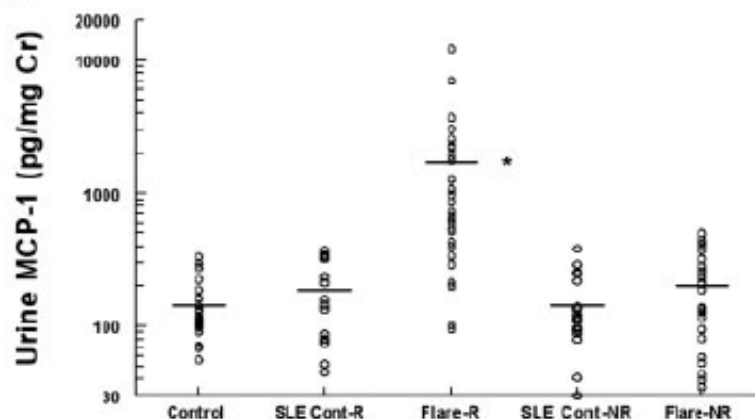


Figure 23 :

Taux de MCP-1 urinaire chez des patients lupiques lors d'une poussée rénale et non rénale

control : sujets sains (n= 28), **SLE cont-R** : patients lupiques avec une atteinte rénale mais n'ayant pas eu de poussées (n=15), **Flare-R** : poussées rénales (n=25), **SLE Cont-NR** : patients lupiques sans atteinte rénale et n'ayant pas eu de poussées (n=18), **Flare-NR** : poussées non rénales (n=22).

Les taux de uMCP-1 ont commencé à augmenter 2 à 4 mois avant une poussée et étaient les plus élevés pendant une poussée rénale chez les patients atteints de NL proliférative (classe III ou IV) par rapport aux patients atteints de NL de classe V (figure 24).

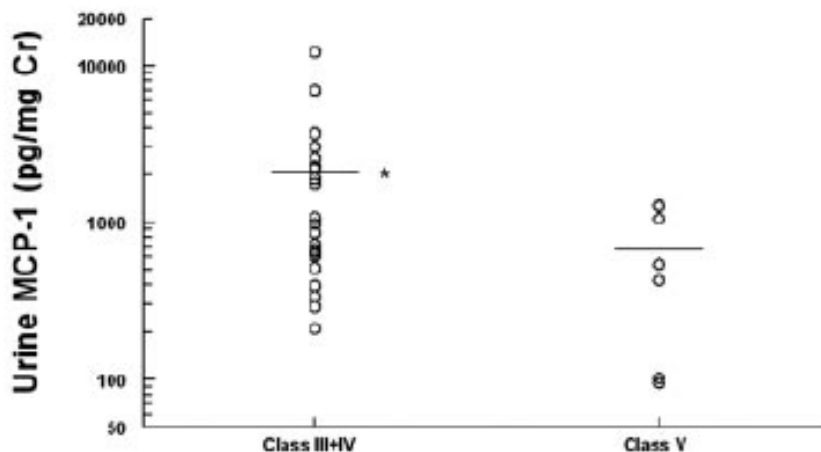


Figure 24 :

Comparaison des taux de MCP-1 urinaire chez des patients atteints de NL de classe III-IV (n=3) et V (n=3)

Dans l'ensemble, uMCP-1 est un biomarqueur prometteur de l'activité de la NL. Il est sensible pour prédire les poussées rénales précoces et la réponse au traitement. De plus, uMCP-1 serait corrélé aux classes prolifératives de NL. Cependant, un suivi de ses taux dans des cohortes à grande échelle de patients atteints de NL est nécessaire. De plus, uMCP-1 n'est pas spécifique de la NL car des taux élevés ont été observés dans d'autres glomérulonéphrites, notamment la néphropathie diabétique ou la polykystose rénale autosomique dominante.¹⁴⁸

- **IP-10** : Interferon- γ -inducible protein-10, également connue sous le nom de CXCL10 est une chimiokine pro-inflammatoire sécrétée par les cellules endothéliales, les fibroblastes et les monocytes stimulés par l'interféron- γ .

En présence de son récepteur CXCR3 (Chemokine receptor 3), IP-10 favorise la migration des LT vers les sites d'inflammation.¹⁴⁹

IP-10 a été étudié en tant que biomarqueur urinaire dans la NL. Avihingsanon et al ¹⁵⁰ ont examiné les taux d'ARNm urinaire d'IP-10 et CXCR3, chez 26 patients, dont 14 étaient atteints d'une NL de classe IV et 12 atteints d'une NL de classe II, III, V ou VI. Ils ont démontré que les taux d'ARNm urinaires étaient augmentés chez les patients atteints d'une NL de classe IV (2.44 ± 0.14 copies/ μ g d'ARN total) par rapport aux patients atteints d'autres classes de NL (1.06 ± 0.19 copies/ μ g d'ARN total).

On rapporte également que IP-10 est hyper-exprimé dans les glomérules des patients lupiques atteints de NL proliférative.¹⁵¹

Par ailleurs, une étude a examiné le rôle de CXCR3 en tant que biomarqueur de l'activité de la NL.¹⁵² A l'aide de la cytométrie en flux, il a été montré qu'une élévation du nombre de cellules T CXCR3+ CD4+ urinaires (> 800 cellules/100 ml) était hautement indicative d'une NL active.

Ainsi, IP-10 apparaît comme un biomarqueur prometteur de l'activité de la NL. Il semble être assez spécifique de la NL de classe IV. Cependant, d'autres études de plus grande envergure sont nécessaires pour valider ce biomarqueur candidat.

- **RANTES (CCL5)** : Le ligand 5 de la chimiokine (motif C-C), également connu sous le nom de RANTES (Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted) est exprimé et sécrété par les LT. C'est un chimio-attracteur des LT, jouant un rôle important dans le recrutement des leucocytes au niveau des sites enflammés.¹⁵³

Il a été démontré que la surexpression de RANTES dans un modèle murin déclenche une néphrite interstitielle.¹⁵⁴

Tian et ses collègues ¹⁵⁵ ont montré que RANTES urinaire pouvait être prédictif des poussées rénales dans une cohorte de patients lupiques atteints de NL proliférative diffuse. Ils ont rapporté que les patients traités par CYP et prednisone, et ayant présenté une poussée rénale, avaient des taux de RANTES urinaires augmentés par rapport aux patients qui n'ayant pas présenté de poussée rénale (0.59 ± 0.22 µg/g créatinine versus 0.26 ± 0.12 µg/g créatinine).

Par ailleurs, Chan et ses collègues ¹⁵⁶ ont démontré que l'expression de l'ARNm de RANTES était élevée dans les sédiments urinaires de patients atteints de NL active.

IV.4.2.2. Autres cytokines urinaires

Parmi les cytokines urinaires les plus étudiées, nous citerons l'IL-6, TWEAK et l'adiponectine urinaire.

IL-6 : C'est une cytokine pro-inflammatoire pléiotropique principalement produite par les cellules présentatrices d'antigènes, notamment les monocytes, les macrophages, les cellules B et les cellules dendritiques. Elle est également produite par les fibroblastes, les

cellules mésangiales, les cellules T, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales et les astrocytes en réponse à un traumatisme, une infection ou une inflammation.¹⁵⁷

L'IL-6 induit la différenciation des LB en plasmocytes, la différenciation des LT en cellules effectrices, et induit également la production de nombreuses protéines de phase aiguë.¹⁵⁸

Il s'agit d'un médiateur essentiel des lésions tissulaires dans la pathogenèse du LES.¹⁵⁹ Cette cytokine pro-inflammatoire est activement synthétisée dans les reins des patients atteints de NL et peut donc jouer un rôle dans sa pathogenèse.

De nombreuses biopsies de patients atteints de NL proliférative focale ou diffuse ont démontré une expression élevée de l'IL-6 dans les glomérules et les tubules.¹⁶⁰

Dans une étude réalisée par M.Iwano et al, des taux élevés d'IL-6 urinaire étaient présents chez 83% (24/29) des patients atteints de NL, les taux les plus élevés étant observés chez les patients atteints d'une NL de classe IV.¹⁶¹

Dans une cohorte de 27 patients lupiques et 17 sujets sains, Tsai et al. ont démontré que l'élimination urinaire de l'IL-6 était beaucoup plus importante chez les patients atteints de NL active par rapport aux patients atteints de NL inactive et aux témoins (figure 25).¹⁶²

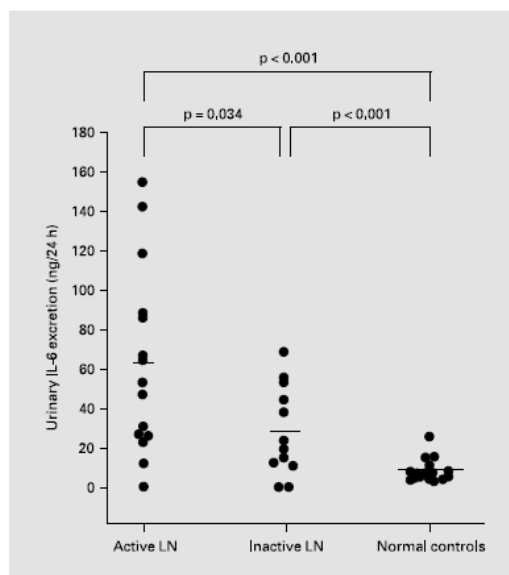


Figure 25 : Comparaison de l'excrétion urinaire quotidienne de l'IL-6 chez des patients atteints de NL active (n=15), de NL inactive (n=12) et chez des sujets sains (n=17)

LN : lupus nephritis

L'excrétion urinaire a diminué chez les patients traités par CYP. Cela montre que l'IL-6 pourrait être un biomarqueur de l'activité de la NL et de la réponse au traitement.

- **TWEAK**: L'inducteur de l'apoptose semblable au facteur de nécrose tumorale (TNF weakly inducer of apoptosis) est un autre marqueur protéique qui a fait l'objet d'études dans la NL.

TWEAK est une cytokine pro-inflammatoire qui appartient à la superfamille des TNF, principalement produite par les monocytes et les macrophages.¹⁶³ Cette cytokine est également exprimée sur les cellules rénales, et est rapidement clivée de la surface cellulaire pour générer la forme principalement soluble de TWEAK.

TWEAK est impliquée dans l'inflammation, l'angiogenèse, la prolifération cellulaire, la survie, l'apoptose, les réponses fibrogéniques et les réponses progénitrices.¹⁶⁴

Elle exerce ses effets biologiques par l'intermédiaire de son récepteur de signalisation, le Fn14 (Fibroblast growth factor-inducible 14) activant la voie du NF- κ B, et peut stimuler des cytokines, des chimiokines et des molécules d'adhérence cellulaire.¹⁶⁵

Une étude montre que TWEAK/Fn14 induit l'apoptose des cellules mésangiales glomérulaires et des cellules épithéliales tubulaires avec l'induction de cytokines pro-inflammatoires (telles que MCP-1 ou IP-10), provoquant ainsi des lésions glomérulaires et tubulaires, qui pourraient jouer un rôle important dans la pathogenèse de la NL.¹⁶⁶

Sur la base de ces considérations, il a été émis l'hypothèse que les taux de TWEAK urinaire (uTWEAK) pourraient également être utiles en tant que biomarqueur chez les patients lupiques souffrant de néphropathie.

Schwartz et ses collègues ont démontré que les taux de uTWEAK étaient plus élevés chez les patients atteints de NL par rapport aux patients lupiques sans atteinte rénale (13,60 (5,95 à 17,03) versus 2,77 (1,96 à 7,30) pg/mgCr, respectivement).¹⁶⁷

Dans une autre étude¹⁶⁸, il a été montré que les taux de uTWEAK sont plus élevés chez les patients atteints de NL active par rapport aux patients atteints de NL inactive (16,3 (9,9- 23,0) versus 5,5 (2,3-16,8) pg/mgCr, respectivement). De plus, les taux de uTWEAK étaient plus élevés chez les patients qui ont présenté une poussée rénale, par rapport aux patients en phase active (12,4 (9,1-18,2) versus 5,2 (3,0-11,9) pg/mgCr, respectivement).

D'autre part, dans une étude réalisée en 2018, TB. Suttichet et al ¹⁶⁹ ont évalué les taux de uTWEAK pour prédire la réponse au traitement (tacrolimus, MMF, CYC, AZA, + prednisone) chez 110 patients atteints de NL de classe III/IV/V. Ils ont démontré qu'au troisième mois de traitement, un faible taux de uTWEAK (seuil optimal de 0,46 pg/mgCr) pourrait prédire une réponse complète (taux de filtration glomérulaire normal ou diminution $\leq 25\%$, protéinurie $< 0,5\text{g}/24\text{h}$) à 6 mois avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 63%.

Adiponectine urinaire : L'adiponectine est une cytokine dérivée des adipocytes, produite principalement par le tissu adipeux. Elle circule à des concentrations élevées dans le plasma (1 g/mL), et serait impliquée dans des troubles métaboliques tels que l'obésité et le diabète sucré.¹⁷⁰ En outre, l'adiponectine module l'inflammation¹⁷¹ et induit la production de MCP-1.¹⁷²

Les différentes isoformes de cette cytokine ont des actions différentes. Seule l'isoforme d'adiponectine de haut poids moléculaire a récemment été retrouvée dans l'urine de patients atteints de NL active, mais pas dans l'urine de sujets sains.¹⁷³

Dans une étude de cohorte de 50 patients lupiques, M. Loghman et al ¹⁷⁴ ont montré que les taux d'adiponectine urinaire étaient plus élevés chez les patients lupiques souffrant d'une atteinte rénale par rapport aux patients lupiques sans atteinte rénale ($146,33 \pm 258,83$ ng/ mL versus $22,96 \pm 44,33$ ng/mL), les deux groupes présentant un IMC à peu près similaire. Les taux d'adiponectine urinaire permettaient de diagnostiquer la NL avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 52 %.

En 2005, une association entre des taux élevés d'adiponectine urinaire, et les poussées rénales liée au LES a été proposée.¹⁷⁵ En effet, Rovin BH et ses collègues ont retrouvé chez des patients lupiques, des taux d'adiponectine urinaire plus élevés pendant les poussées rénales.

Au cours du suivi des patients, une augmentation du taux d'adiponectine urinaire a commencé deux mois avant une poussée rénale.

Ainsi, l'adiponectine urinaire pourrait être utile pour distinguer les patients lupiques avec une atteinte rénale de ceux dont la fonction rénale est normale. De plus, il semble être un biomarqueur assez sensible des poussées rénales lupiques. Il serait important de poursuivre le suivi des taux d'adiponectine urinaire à des intervalles plus fréquents afin

de déterminer si les augmentations sont suffisamment précoces dans le cycle de poussées pour prédire une rechute clinique imminente.

De plus, la plupart des études ont été réalisées sur un petit nombre de patients, donc il faudrait envisager de réaliser des études complémentaires et de suivi sur un plus grand nombre de patients. Enfin, l'adiponectine urinaire n'est pas spécifique de la NL car elle augmente aussi dans la néphropathie diabétique.¹⁷⁶

IV.4.2.3. Molécules d'adhérence

Comme nous l'avons précédemment vu, les molécules d'adhérence sont impliquées dans la NL (cf IV.3.2. biomarqueurs sériques potentiels). VCAM-1 urinaire est la molécule d'adhérence la plus étudiée chez les patients lupiques.

Dans une cohorte de 227 patients lupiques et 53 sujets sains, CC.Mok et al. ont rapporté des taux élevés de VCAM-1 urinaire (uVCAM-1) chez les patients atteints de NL active par rapport aux patients atteints de LES actif, de LES inactif et par rapport aux témoins sains (figure 26).¹⁷⁷

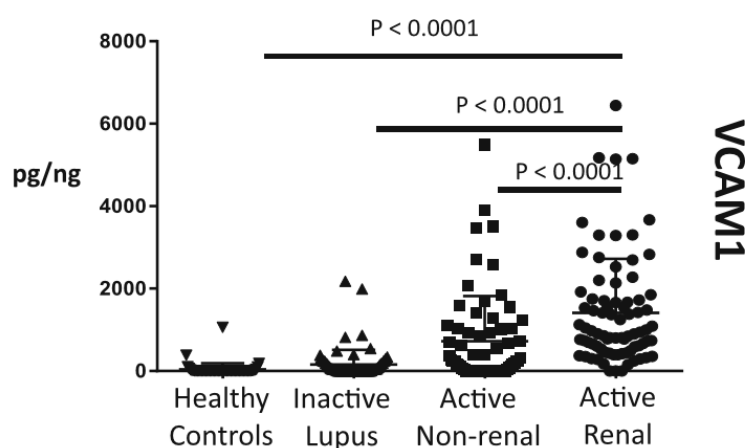


Figure 26 : Taux de VCAM-1 urinaire chez des sujets sains, des patients atteints de lupus inactif, de lupus actif et de NL active

Healthy Controls : témoins sains (n= 53), **Inactive Lupus** : lupus inactif (80), **Active Non-renal** : lupus actif sans atteinte rénale (n=67), **Active Renal** : NL active (n=80)

Dans une autre étude, Wu.T et al, 2007¹⁷⁸ ont montré une corrélation positive de uVCAM-1 avec le rapport protéinurie/créatininurie et le SLEDAI.

Les patients lupiques qui présentaient une augmentation du SLEDAI et une atteinte rénale active (SLEDAI et rSLEDAI > 0 ; n= 18) avaient des taux significativement plus élevés de uVCAM-1, par rapport aux patients avec un SLEDAI élevé mais sans néphrite active (SLEDAI ≥ 6, SLEDAI rénal= 0 ; n= 5) (618 pg/mM versus 370 pg/mM).

Enfin, l'excrétion urinaire de VCAM-1 a été étudiée par Molad et al chez 24 patients lupiques ¹⁷⁹. Les taux de uVCAM-1 ont augmenté chez les patients atteints de NL de classe III, IV et V, par rapport aux patients atteints de NL plus légère (classes I et II) ou de lupus sans atteinte rénale. ¹⁸⁰

Ainsi, uVCAM-1 semble être un biomarqueur prometteur dans la NL. Cependant, uVCAM-1 n'est pas spécifique de la NL, car il est également augmenté chez les patients atteints de glomérulonéphrite associée aux ANCA (anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles), et de glomérulosclérose segmentaire et focale.¹⁸¹

IV.4.2.4. Micro-ARN urinaires

Les microARN (miRNA) sont de courtes molécules d'ARN non codantes qui régulent l'expression des gènes. Ces petites molécules jouent un rôle essentiel dans la régulation du cycle de croissance cellulaire, la différenciation et la survie en modulant la stabilité de l'ARNm.

Dans le rein, les miRNA sont indispensables aux mécanismes de régulation du développement rénal et aux processus d'homéostasie. Ils sont impliqués dans la pathogenèse des maladies rénales chroniques. ^{182 183 184}

La stabilité des miRNA dans l'urine et la facilité d'obtention de tels échantillons leur ont permis d'émerger comme une nouvelle classe de biomarqueurs.

Des études à petite échelle montrent que les taux urinaires de plusieurs miRNA peuvent aider au diagnostic et au suivi de l'activité de la NL. Ils sont principalement recherchés par qPCR, les puces à ADN et le séquençage de nouvelle génération (NGS). ¹⁸⁵

Dans une étude précédente, P. Costa-Reis et al ¹⁸⁶ ont rapporté que les taux de miR-26a et de miR-30b sont diminués dans les reins et l'urine de patients atteints de NL.

Dans une autre étude, les taux de miR-146a et miR-155 étaient plus élevés dans les sédiments urinaires des patients atteints de NL active par rapport aux témoins sains.¹⁸⁷ Les taux de miR-146a étaient en corrélation avec le taux de filtration glomérulaire estimé, tandis que les taux de miR-155 étaient en corrélation avec la protéinurie et le SLEDAI.

D'autre part, G.Wang et ses collègues ont montré que les taux urinaires de miR-200a, miR-200c, miR141, miR-429 et miR-192 étaient plus faibles chez les patients atteints de NL active par rapport aux témoins sains.¹⁸⁸

Ainsi, les miRNA urinaires peuvent être utiles en tant que biomarqueurs diagnostiques de l'atteinte rénale lupique.^{189 190} Cependant, ces miRNA libres dans l'urine sont affectés par l'hydrolyse enzymatique et peuvent donc ne pas refléter avec précision l'état du rein. L'exosome est un nouveau mode identifié de communication intercellulaire. Les exosomes sont de petites vésicules (diamètre de 30-120 nm) contenant des miRNA, des ARNm et des protéines.^{191 192}

On les trouve dans presque tous les liquides biologiques, y compris l'urine.¹⁹³ Les exosomes jouent un rôle important dans l'homéostasie et la progression des maladies rénales. La majorité des miRNA proviennent des exosomes du néphron.^{194 195} Comme les exosomes peuvent être excrétés dans toutes les cellules du néphron, l'analyse des exosomes peut refléter avec précision le dysfonctionnement rénal et les dommages structurels.^{196 197} Les miRNA dans les exosomes peuvent conserver des informations sur l'activité biologique. Par conséquent, l'analyse des miRNA dans les exosomes urinaires pourrait être plus utile.

C.Solé et al¹⁹⁸ ont montré que les niveaux d'expression de miR-29c dans les exosomes urinaires sont régulés à la baisse chez les patients atteints de NL et sont en corrélation avec l'indice de chronicité de la biopsie rénale. Les niveaux de miR-29c pourraient être utilisés comme un nouveau biomarqueur non invasif pour refléter et prédire précocement la fibrose rénale chez ces patients.

Dans une autre étude, Yi Li et al¹⁹⁹ ont démontré que les niveaux d'expression de miR-146a étaient plus élevés chez des patients atteints de NL de classe IV avec croissants cellulaires par rapport aux témoins sains. Ils ont montré que miR-146a dans les exosomes urinaires, pourrait être utilisé comme nouveau marqueur diagnostique non invasif dans la NL de classe IV avec croissants.

Ainsi, les études ci-dessus suggèrent que les miRNA urinaires pourraient être des biomarqueurs utiles dans le diagnostic et l'activité de la NL. Cependant, une validation devrait être envisagée dans des études de cohorte à grande échelle.

IV.4.2.5. Analyse du protéome urinaire

Différentes techniques d'analyse du protéome urinaire ont été utilisées pour identifier des protéines dans l'urine, qui sont associés à la NL²⁰⁰ (cf IV.3.2.5. analyse du protéome sérique).

Dans cette partie, nous passerons en revue les études qui ont permis d'identifier les protéines urinaires les plus prometteuses dans la NL, grâce à la protéomique.

L'une des premières études utilisant cette approche a été réalisée par Oates et al. Dans cette étude, des échantillons d'urines provenant de 20 patients lupiques ont été analysés par électrophorèse bidimensionnelle²⁰¹. Six spots ont ensuite été identifiés comme quatre protéines, en utilisant le MALDI-TOF: **l'AGP (α -1 acid glycoprotein), l' α -1 microglobuline, la ZAG (Zn- α 2 glycoprotein), et la chaîne légère IgG κ** . L'étude a démontré une sensibilité et une spécificité élevées pour différencier les classes de NL (ISN/RPS). La sensibilité était $\geq 86\%$ dans toutes les classes. La spécificité était $\geq 92\%$ dans toutes les classes sauf dans la classe V, où seuls quatre patients sur huit ont été correctement identifiés.

Cependant, ces résultats devront être reproduits dans une plus grande cohorte de patients.

En 2006, Mosley et al.²⁰² ont identifié deux protéines de masses égales à 3340 et 3980, grâce à la SELDI-TOF MS. Elles ont permis de distinguer les patients atteints de NL active (n= 26) de ceux atteints de NL inactive (n= 49) avec une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité (92 % chacune) que les biomarqueurs utilisés en pratique courante (créatinine sérique, anti-ADNn, C3, protéinurie). Cependant, les protéines n'ont pas été isolées et identifiées davantage.

De plus, on ne peut pas exclure la possibilité que ces biomarqueurs ne soient pas spécifiques de la NL. Il faudrait examiner si ces pics de protéines sont présents dans les échantillons d'urine des patients non atteints de NL. Enfin, une cohorte plus importante serait nécessaire pour appuyer ces résultats.

Dans une autre étude, Somporn et ses collègues ont analysé le protéome urinaire en utilisant l'électrophorèse bidimensionnelle, chez 10 patients atteints de NL (5 NL actives et 5 NL inactives)²⁰³. Seize spots protéiques ont été exprimés de manière différentielle et identifiés. Parmi eux, deux protéines, **ZAG** et **PGDS** (Prostaglandin D synthase) ont été sélectionnées pour être validées dans une cohorte de 78 sujets (30 NL actives, 26 NL inactives, 14 maladies glomérulaires non lupiques, 8 témoins sains).

ZAG et PGDS ont été dosées dans les urines par ELISA. Les résultats des dosages montrent que les taux urinaires de ZAG sont plus élevés dans le groupe de patients atteints de NL active par rapport au groupe de patients atteints de NL inactive et aux témoins sains. Cependant, ZAG ne peut pas être utilisé comme biomarqueur de l'activité de la NL car son taux dans les maladies glomérulaires non lupiques est comparable à celui des patients atteints de NL active.

Les taux urinaires de PGDS étaient augmentés chez les patients atteints de NL active par rapport aux trois autres groupes (figure 27).

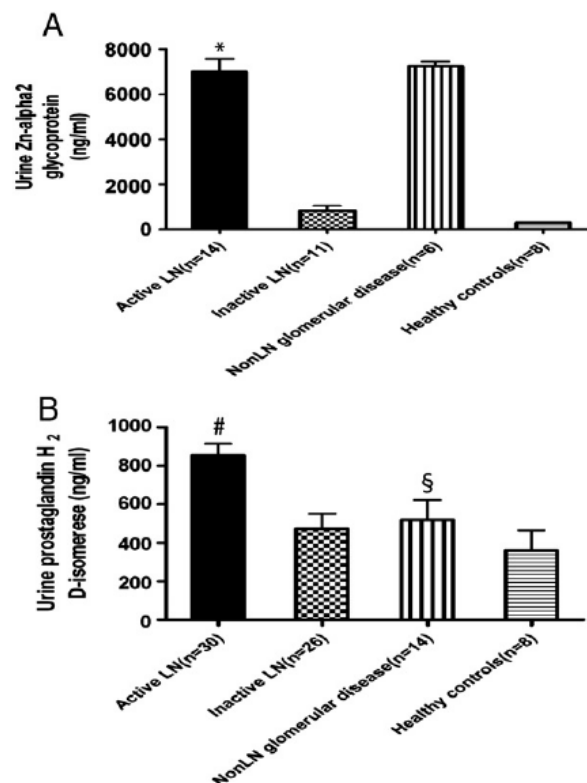


Figure 27 : Comparaison des taux urinaires de ZAG (A) et de PGDS (B) chez 4 groupes de patients

Active LN : NL active, **Inactive LN** : NL inactive, **NonLN glomerular disease** : maladies glomérulaires non lupiques, **Healthy controls** : témoins sains

D'autres groupes ont analysé l'expression des protéines urinaires à différentes parties du cycle de poussées de NL, pour prédire les poussées et évaluer la réponse au traitement.

La figure 28 illustre un spectre SELDI-TOF-MS typique d'un cycle complet de poussées.²⁰⁴ Elle montre comment les spectres SELDI-TOF-MS peuvent capter les changements d'expression des protéines urinaires au cours de l'évolution d'une poussée rénale lupique. Beaucoup plus d'ions de protéine apparaissent progressivement entre 2000 et 4000 m/z au fur et à mesure de l'évolution de la poussée, avec une moyenne de 18 pics au départ à 23 pics pendant la poussée. Ces pics protéiques disparaissent lorsque la poussée est traitée efficacement et que l'activité du lupus rénal diminue.

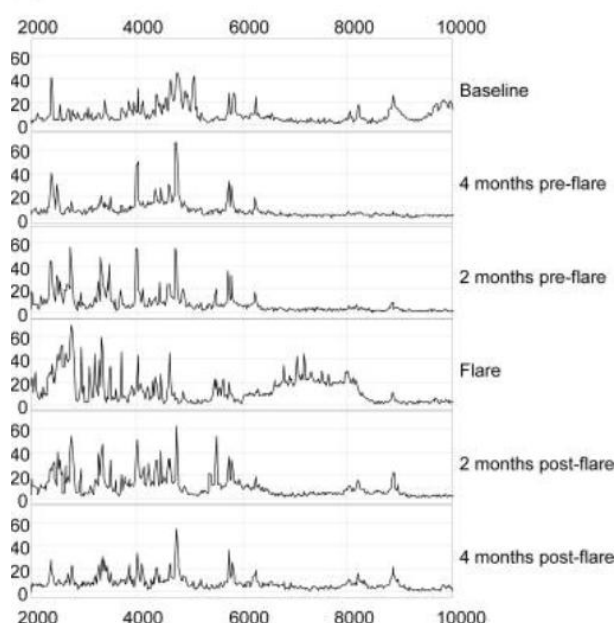


Figure 28 : Profil SELDI-TOF MS représentatif du cycle d'une poussée rénale lupique

Zhang et al. ont utilisé la SELDI-TOF MS pour analyser 25 cycles de poussées lupiques provenant d'échantillons urinaires de 19 patients atteints de NL de classe III (n=5), de classe IV (n=11) ou de classe V (n=3). Parmi les 27 ions protéiques exprimés de manière différentielle dans les différentes phases d'une poussée de NL, en utilisant le séquençage peptidique sur puce, ils ont identifié les isoformes d'acides aminés 20 et 25 de **l'hépcidine**.

L'hépcidine 20 a augmenté quatre mois avant la poussée, tandis que **l'hépcidine 25** a diminué avant la poussée et est revenue au niveau de base quatre mois après la poussée (figure 29). Il est intéressant de noter que l'hépcidine est régulée par l'IL-6 et le TNF,

deux cytokines impliquées dans le développement de la NL²⁰⁵. Les auteurs de cette étude ont postulé que l'hepcidine 20 pourrait être utilisée pour prédire les poussées et que l'hepcidine 25 pourrait servir de marqueur de réponse au traitement.

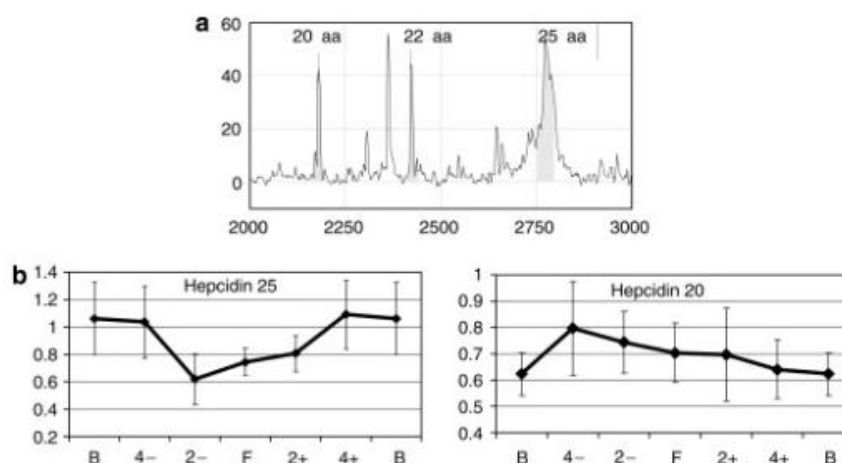


Figure 29 : A. Spectre typique SELDI d'un patient atteint d'une NL de classe IV montrant trois isoformes de l'hepcidine : 20,22 et 25, avec un rapport m/z de 2197, 2432 et 2798 respectivement

B. Expression de l'hepcidine 20 et 25 pendant un cycle de poussées de NL

Dans une autre étude, Aggarwal et al²⁰⁶ ont utilisé l'électrophorèse bidimensionnelle chez 88 patients atteints de LES pour identifier les biomarqueurs urinaires potentiels dans la NL.

Ils ont démontré que les taux urinaires de trois protéines étaient élevés chez les patients atteints de NL active par rapport à ceux atteints de NL inactive : **la RBP (Retinol-binding protein), l'ACT (α 1-antichymotrypsine) et l'HAP (haptoglobine).**

Six et douze mois après le traitement d'induction, les concentrations urinaires des trois biomarqueurs ont diminué (figure 30).

	Avant traitement	A 6 mois	A 12 mois
URBP/UCr ($\times 100 \mu\text{g}/\text{mg}$)	0,0097(0-1,61)	0 (0-76,3)	0 (0-0,29)
UACT/UCr ($\times 100 \text{ ng}/\text{mg}$)	8 (1,37-32,3)	2,4 (0,15-22,7)	2,6 (0,14-137,44)
UHAP/UCr ($\times 100 \text{ ng}/\text{mg}$)	2,6(0,02-338,5)	0,28 (0-48,4)	0,11 (0-80)

Figure 30 : Modification des taux de RBP, ACT et HAP chez des patients atteints de NL active pendant la première année de traitement

La RBP est une protéine non glycosylée d'origine hépatique qui appartient aux alpha-2-globulines. Elle assure le transport de la vitamine A dans le sang.

En circulation, elle peut rester libre ou complexée à la pré-albumine. La forme complexée plus volumineuse ne traverse pas la membrane glomérulaire. Cependant, la protéine libre de bas poids moléculaire est facilement filtrée, mais la plus grande partie est réabsorbée par les tubules proximaux. Un défaut de la fonction tubulaire peut augmenter l'excrétion de la RBP. De ce fait, la RBP urinaire a été proposée comme un marqueur sensible de la perte de la fonction tubulaire rénale proximale chez l'homme.²⁰⁷ Une dysfonction tubulaire se produit lors d'une poussée de NL²⁰⁸, ce qui pourrait expliquer les taux élevés de la RBP urinaire chez les patients atteints de NL active.

L'ACT est un inhibiteur de la protéase plasmatique qui appartient à la classe des inhibiteurs de la sérine protéase. Il s'agit d'une glycoprotéine en phase aiguë qui inhibe les protéases sécrétées par les polynucléaires neutrophiles et les mastocytes pendant l'inflammation.

Sa synthèse est locale. En effet, l'expression de l'ACT a été observée dans les cellules tubulaires proximales et les cellules de la lignée monocyte/macrophage au sein du glomérule.²⁰⁹

L'haptoglobine est une glycoprotéine synthétisée par le foie au cours de la phase aiguë de l'inflammation, qui possède la capacité de fixer l'hémoglobine.²¹⁰ Cette protéine migre dans la fraction alpha-2 dans l'électrophorèse des protéines.

Sa liaison avec l'hémoglobine libre dans le plasma permet d'éviter la perte en fer et l'altération rénale.

L'haptoglobine peut également être exprimée dans les tubules rénaux en réponse à une lésion ou à un stress oxydatif. Aggarwal et ses collègues ont supposé que la source d'haptoglobine urinaire pourrait être rénale, car il n'y avait pas de corrélation entre les taux sériques et urinaires dans leur étude. Une lésion tubulaire peut également provoquer une fuite d'haptoglobine des capillaires péri-tubulaires dans les tubules.

Les trois biomarqueurs identifiés reflètent une lésion rénale, notamment une dysfonction tubulaire, et ne sont donc pas spécifiques de la NL. Ils pourraient servir de biomarqueurs pour suivre l'activité de la NL.

En 2013, Wu et al. ont testé 274 protéines humaines différentes, en utilisant une matrice de protéines à base d'anticorps et ont montré que **l'angiostatine urinaire** était plus élevée chez les patients lupiques par rapport aux témoins sains. Elle était également plus élevée dans la NL de classe IV et était corrélée à l'indice de chronicité, mais pas à l'indice d'activité.²¹¹

L'angiostatine est un fragment protéolytique du plasminogène, et un puissant inhibiteur de la néoangiogenèse tumorale par inhibition de la migration et de la prolifération des cellules endothéliales.^{212 213}

Les études citées ont fourni un aperçu considérable du protéome urinaire chez les patients atteints de NL. Les prochaines étapes seront les suivantes : (1) une validation plus poussée de certains de ces biomarqueurs urinaires dans des cohortes indépendantes avec des caractéristiques démographiques et pathologiques différentes, (2) l'exploration des biomarqueurs urinaires liés à la réponse au traitement ainsi qu'au développement de la fibrose et de l'IR chronique, et (3) l'utilisation de biomarqueurs urinaires en combinaison avec d'autres biomarqueurs ou indices de la maladie.

IV.4.2.6. Autres biomarqueurs urinaires

Un certain nombre d'études récentes mettent en évidence encore de nouveaux biomarqueurs urinaires, notamment la NGAL, Kim-1, HMGB-1, le CD163 et le CD11b.

NGAL (Neutrophil gelatinase associated lipocalin) est une protéine soluble de 25 kDa, qui appartient à la superfamille des lipocalines.²¹⁴ Elle est exprimée par de nombreuses cellules, notamment les polynucléaires neutrophiles et les cellules épithéliales tubulaires dans différentes conditions de stress et d'inflammation.²¹⁵

Cette protéine s'est révélée être un marqueur de lésion rénale après une chirurgie cardiaque.^{216 217}

La NGAL a également été reconnue comme l'un des biomarqueurs les plus prometteurs dans l'atteinte rénale du lupus.²¹⁸ NGAL urinaire (uNGAL) apparaît comme un biomarqueur potentiel de l'activité de la NL.²¹⁹ Il pourrait prédire les poussées de néphrite lupique²²⁰ et la réponse rénale après un traitement d'induction chez les patients atteints de LES.²²¹ Cependant, uNGAL n'est pas spécifique de la NL, car il est augmenté dans plusieurs types de lésions rénales.²²²

KIM-1 (Kidney injury molecule-1) est une protéine transmembranaire de type 1 avec un domaine Ig et un domaine mucine. Elle n'est pas présente dans les reins sains, mais son expression est régulée à la hausse en cas de lésions cellulaires tubulaires²²³. Ses taux urinaires sont corrélés avec l'expression tissulaire.²²⁴

En plus d'être un biomarqueur urinaire potentiel dans la NL active²²⁵, Kim-1 urinaire, en combinaison avec d'autres biomarqueurs urinaires, notamment NGAL et MCP-1, pourrait être prédictif de lésions tubulo-interstitielles chez les patients lupiques (AUC 0,796).²²⁶ Cependant, il a été montré que l'expression de Kim-1 était régulée à la hausse non seulement chez les patients souffrant d'ischémie rénale aiguë, de lésions rénales toxiques, de polykystose rénale ou de carcinome des cellules rénales,^{227 228} mais aussi chez les patients atteints d'IR chronique.²²⁹

HMGB-1 (High mobility group box 1 protein) est une protéine nucléaire qui maintient la structure et la stabilité de la chromatine, et régule la transcription.²³⁰ Cette protéine est de plus en plus reconnue comme un médiateur pro-inflammatoire important, et est activement sécrétée par les monocytes et les macrophages.²³¹

Il a été démontré que HMGB-1 était surexprimée dans les reins de patients atteints de NL.^{232 233} De plus, les taux urinaires d'HMGB-1 permettraient de distinguer la NL extra-membraneuse de toutes les autres classes de NL.²³⁴ Cependant, HMGB-1 n'est pas spécifique de la NL. En effet, des taux urinaires élevés de cette protéine sont retrouvés chez des patients atteints de vascularite à ANCA.²³⁵

CD 163 et CD11b :

CD163 est une protéine transmembranaire de type I, qui appartient à la superfamille des récepteurs scavenger riches en cystéines de type B.^{236 237} Il s'agit d'un marqueur de surface exprimé par les macrophages. Il est activement libéré de la membrane plasmique par les métalloprotéases en réponse à certains stimuli inflammatoires et se diffuse dans les tissus inflammatoires ou entre dans la circulation sous sa forme soluble (sCD163).^{238 239}

CD11b est la sous-unité α M de l'intégrine Mac-1 (macrophage-1 antigen), qui est un marqueur de surface des leucocytes. CD11b est complexé avec une sous-unité β 2 (CD18), et est libéré par des sous-ensembles de leucocytes spécifiques dans des conditions inflammatoires, notamment dans la glomérulonéphrite.²⁴⁰

Le CD11b est principalement exprimé par les monocytes, les macrophages, les neutrophiles, les cellules dendritiques, les cellules NK et un sous-ensemble de cellules B et T. ^{241 242 243 244}

Il module plusieurs fonctions biologiques clés dans les cellules immunitaires innées, notamment l'adhésion cellulaire, la migration et la phagocytose. ^{245 246 247 248}

Ce marqueur est codé par le gène ITGAM (Integrin alpha M), dont les polymorphismes génétiques sont associés à la susceptibilité au LES. ^{249 250}

Le CD163 et le CD11b urinaires sont des biomarqueurs prometteurs dans la NL qui feront l'objet de mon mémoire.

V. Conclusion :

Notre travail montre que de nombreuses protéines sont en corrélation avec l'activité de la NL. Certaines permettraient notamment de diagnostiquer l'atteinte rénale du lupus, prédire les poussées, l'histologie rénale et la réponse au traitement.

Toutes les études citées suggèrent que les biomarqueurs potentiels pourraient faire partie d'une recherche conjointe avec les biomarqueurs utilisés en pratique courante (AAC anti-ADN natif, complément, créatininémie, protéinurie, activité des sédiments urinaires...) qui, en combinaison avec ces derniers, permettrait d'améliorer la sensibilité et la spécificité.

Une synthèse de ces études est proposée dans le tableau 1 pour les marqueurs sériques ainsi que dans le tableau 2 pour les marqueurs urinaires.

Au vu des travaux dans la littérature, il semble que les biomarqueurs urinaires présentent un plus grand intérêt que les biomarqueurs sériques. L'urine est un produit direct du rein donc les biomarqueurs urinaires peuvent être le reflet direct de la fonction rénale. De plus, les échantillons d'urine sont faciles à obtenir et ne sont pas invasifs pour le patient, ce qui en fait une source idéale de biomarqueurs dans la NL. Nous avons recensé un plus grand nombre de biomarqueurs urinaires prometteurs dans la NL par rapport aux biomarqueurs sériques.

Parmi ces marqueurs urinaires, MCP-1 et TWEAK semblent vraiment intéressants, notamment parce qu'ils sont corrélés avec la réponse au traitement et avec les poussées rénales.

Au niveau des marqueurs sériques, la recherche conjointe des AAC anti-ficoline-2, anti-ficoline-3 et anti-C1q semble pertinente pour diagnostiquer et suivre l'activité de la NL.

Cependant, le suivi du bilan rénal (protéinurie, ECBU et créatininémie) reste indispensable pour dépister l'atteinte rénale du LES.

Au regard des études recensées dans la littérature, je vous propose un algorithme décisionnel devant la suspicion d'une atteinte rénale chez un patient lupique (figure 31).

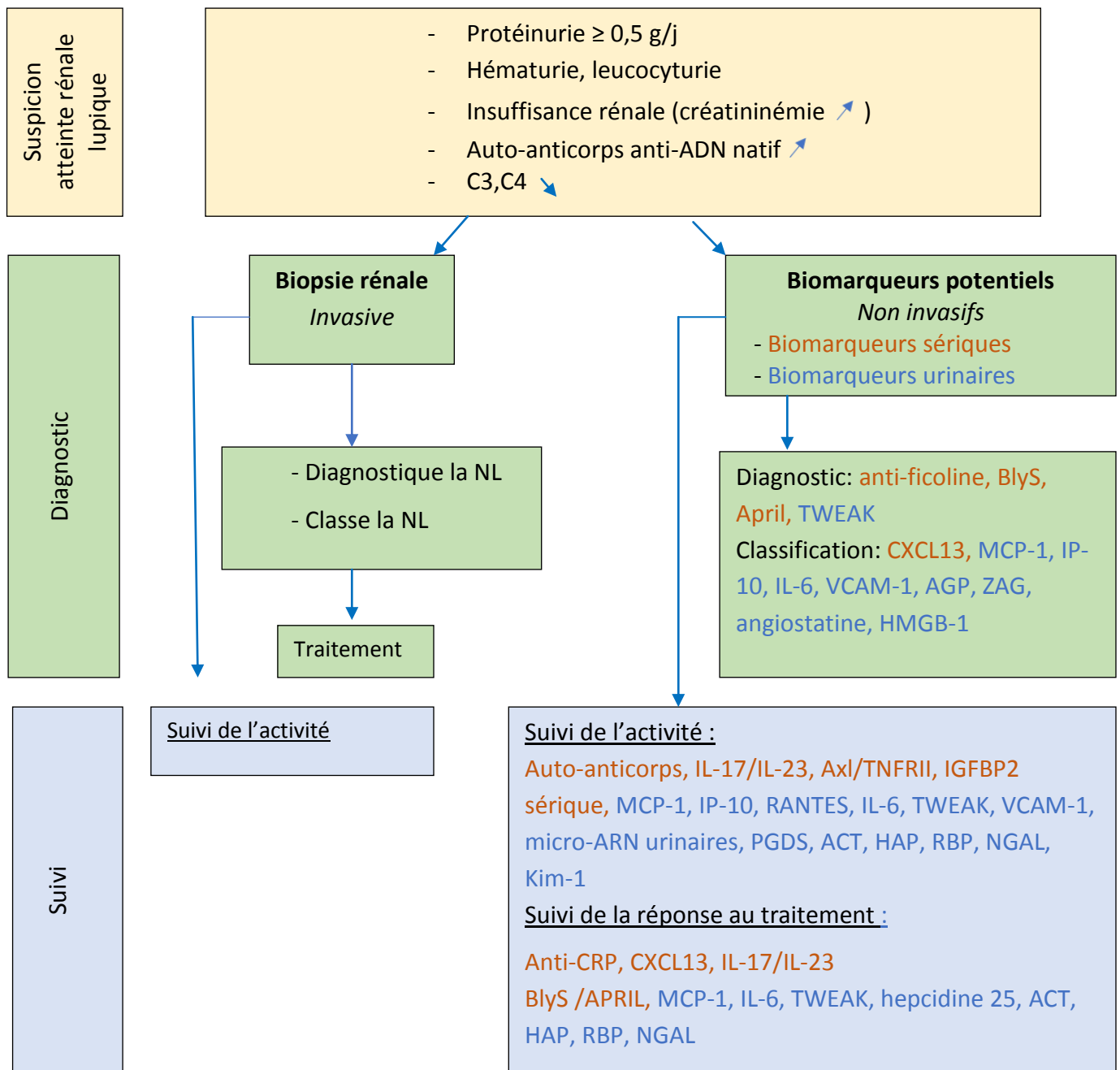


Figure 31 :

Proposition d'un algorithme décisionnel devant la suspicion d'une atteinte rénale lupique.

A ce jour, la biopsie rénale reste l'examen de référence pour confirmer le diagnostic de NL et classer l'atteinte rénale afin d'orienter le traitement, mais il s'agit d'un examen invasif. L'utilisation de biomarqueurs sériques et urinaires non invasifs dans le diagnostic et le suivi de l'activité et de la réponse au traitement permettrait une meilleure prise en charge des patients.

Cependant, aucun biomarqueur n'a encore fait ses preuves de façon suffisamment fiable et reproductible pour remplacer la biopsie rénale ou suivre la réponse au traitement. Les biomarqueurs pourraient être utilisés pour accompagner la ponction biopsie rénale. Par ailleurs, la baisse de la protéinurie, la normalisation des sédiments urinaires, et la récupération de la fonction rénale pour les patients qui présentent initialement une insuffisance rénale aigue sont aujourd'hui les seuls critères de réponse au traitement. Ainsi, la recherche de biomarqueurs dans la NL, qu'ils soient sériques ou urinaires reste un enjeu important pour une meilleure prise en charge des patients. Actuellement le défi majeur est la validation des biomarqueurs candidats, qui nécessite un plus grand nombre d'études sur des cohortes à grande échelle de patients afin de sélectionner le ou les biomarqueurs les plus précoces pour la prise en charge de la NL.

	Spécifique de l'atteinte rénale lupique	Corrélation avec l'activité de la NL	Corrélation avec la réponse au traitement	Corrélation avec les poussées	Corrélation avec l'histologie rénale	Inconvénients
<u>Biomarqueurs utilisés en routine</u>						
Créatinine	-	+	+	-	-	peu sensibles
Anti-ADN natif	-	+	-	+	-	peu spécifiques
Complément	-	+	-	+	-	
<u>Auto-anticorps</u>						
Anti-C3	-	+				non spécifique
Anti-CRP		+	+			
Anti-ficoline	+	+++				
<u>Chimiokines</u>						
CXCL13	-		+		+	non spécifique
<u>Autres cytokines</u>						
IL-17/IL-23		+	+			
BLyS/APRIL	+		+			
<u>Molécules d'adhérence</u>						
VCAM-1/ICAM-1				+		
<u>Protéines identifiées par analyse protéomique</u>						
AxI/TNFR11		++				
IGFBP2 sérique	-	+				non spécifique

(+) : corrélation statistiquement significative documentée dans au moins une étude, (-) : aucune corrélation statistiquement significative

Tableau 1 : Intérêts et inconvénients des biomarqueurs sériques dans la NL

	Spécifique de l'atteinte rénale lupique	Corrélation avec l'activité de la NL	Corrélation avec la réponse au traitement	Corrélation avec les poussées	Corrélation avec l'histologie rénale	Inconvénients
<u>Biomarqueurs utilisés en routine</u>						
Protéinurie	-	+	+	-	-	peu sensibles
Sédiments urinaires actifs	-	+	+	-	-	peu spécifiques
<u>Chimiokines</u>						
MCP-1	-	+	+	+	+	non spécifique
IP-10		+			+	
RANTES		+		+		
<u>Autres cytokines</u>						
IL-6		+	+		+	
TWEAK	+	+	+	+		
Adiponectine	-			+		non spécifique
<u>Molécule d'adhérence</u>						
VCAM-1		+			+	
<u>Micro-ARN urinaires</u>	-	+				hydrolyse enzymatique
<u>Protéines identifiées par analyse protéomique</u>						
ZAG					+	
PGDS		+			+	
Hepcidine 25			+			
Hepcidine 20				+		
ACT/HAP/RBP		+	+			
Angiostatine urinaire					+	
<u>Autres biomarqueurs urinaires</u>						
NGAL	-	+	+	+		
Kim-1	-	+				non spécifiques
HMGB-1	-				+	

(+) : corrélation statistiquement significative documentée dans au moins une étude, (-) : aucune corrélation statistiquement significative

Tableau 2 : Intérêts et inconvénients des biomarqueurs urinaires dans la NL

Annexes

Annexe 1 : Critères de classification du lupus érythémateux systémique selon le SLICC

CRITÈRES SLICC	DÉFINITION
Critères cliniques	
Lupus cutané aigu / subaigu	≥ 1 parmi : <u>Aigu</u> : érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde, lupus bulleux, nécrolyse toxique épidermique lupique, éruption maculo-papuleuse lupique, éruption lupique photosensible (sans dermatomyosite) <u>Subaigu</u> : lésions psoriasiformes ou polycycliques résolutives sans cicatrice ou avec dépigmentation post-inflammatoire/télangiectasies
Lupus cutané chronique	≥ 1 parmi : - Lupus discoïde classique (localisé, généralisé) - Lupus hypertrophique ou verruqueux - Panniculite lupique ou lupus cutané profundus - Lupus chronique muqueux - Lupus tumidus - Lupus engelure - Forme frontière lupus discoïde/lichen plan
Ulcérations	Buccales, ou nasales (en l'absence d'autres causes telle que vascularite, maladie de Behçet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle et acides)
Alopécie non-cicatricielle	Eclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec cheveux cassés (éliminer les différentiels: pelade, médicaments, carence martiale et alopécie androgénique)
Atteinte rhumatologique	Synovite touchant ≥ 2 articulations (gonflement ou épanchement) Ou arthralgies avec dérouillage matinal >30 min touchant ≥ 2 articulations
Sérites	<u>Pleurésie</u> - Typique > 24h - Ou épanchement ou frottement pleural <u>Péricardite</u> - Douleur typique > 24h - Ou épanchement ou frottement péricardique - Ou signes ECG en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler
Atteinte rénale	Protéinurie > 500 mg/24h Ou cylindres hématiques
Atteinte neurologique	≥ 1 parmi : - Convulsions - Psychose - Myélite - Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause comme une vascularite primitive - Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète - Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse...)
Anémie hémolytique	-
Leucopénie (1 épisode suffit)	Leucopénie < 4 G/L Ou lymphopénie < 1 G/L
Thrombopénie (1 épisode suffit)	Plaquettes < 100 G/L

Critères immunologiques	
AAN	Titre > norme du laboratoire
Anti-ADN natif	> norme du laboratoire
Anti-Sm	présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm
Anti-phospholipide	<u>≥ 1 parmi :</u> – Anticoagulant circulant – Sérologie syphilitique faussement positive (VDRL positif, TPHA négatif) – IgA/G/M anticardiolipine à titre moyen ou fort – IgA/G/M anti-β2-GP1
Hypocomplémentémie	Portant sur le C3, C4 ou CH50
Test de Coombs direct positif	(en l'absence d'anémie hémolytique)

Annexe 2 : Degré d'activité de la maladie : indice SLEDAI

Score	Manifestations	Définition
8	Convulsion	Apparition récente. Exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses.
8	Psychose	Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité. Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique. Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse.
8	Atteinte cérébrale	Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre d'apparition brutale et d'évolution fluctuante. Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus au moins 2 des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice.
8	Troubles visuels	Atteinte rétinienne du lupus. Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétiniennes, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse.
8	Nerfs crâniens	Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien.
8	Céphalées	Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistants aux antalgiques majeurs.
8	AVC	Accident vasculaire cérébral d'apparition récente. Artériosclérose exclue.
8	Vascularite	Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus périunguéaux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite.

4	Arthrites	Plus de 2 articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire).
4	Myosite	Douleur/faiblesse musculaire proximale associées à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite.
4	Cylindres urinaires	Cylindres de globules rouges.
4	Hématurie	>5 GR/champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause.
4	Protéinurie	>0,5 g/24h. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5 g/24h.
4	Pyurie	>5 GB/champ en l'absence d'infection.
2	Nouveau rash	Apparition récente ou récurrence d'un rash cutané inflammatoire.
2	Alopécie	Apparition récente ou récurrence d'une alopécie en plaque ou diffuse.
2	Ulcères muqueux	Apparition récente ou récurrence d'ulcérations orales ou nasales.
2	Pleurésie	Douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaississement pleural.
2	Péricardite	Douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique.
2	Complément	Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < à la normale inférieure du laboratoire.
2	Anti-ADN	Positivité > à 25% par le test de Farr ou taux > à la normale du laboratoire.
1	fièvre	>38° en l'absence de cause infectieuse.
1	Thrombopénie	< 100 000 plaquettes/mm ³ .
1	Leucopénie	<3 000 GB/mm ³ en l'absence de cause médicamenteuse.

Annexe 3 : Niveau d'activité défini selon le score SLEDAI

Score SLEDAI	Niveau d'activité
SLEDAI = 0	Pas d'activité
SLEDAI entre 1 et 5	Activité légère
SLEDAI entre 6 et 10	Activité moyenne
SLEDAI entre 11 et 19	Activité élevée
SLEDAI $\geq$ 20	Très haute activité

Annexe 4 : Score de SLICC (Index lésionnel séquellaire du Collège américain de rhumatologie)

Items	Score
Manifestations ophtalmologiques : (même unilatérales)	
Cataracte	0 1
Lésion rétinienne ou atrophie optique	0 1
Manifestations neuropsychiatriques :	
Troubles cognitifs (troubles de mémoire ou difficulté pour calculer), troubles de la concentration, troubles du langage parlé ou écrit, diminution des performances	0 1
OU	
Etat psychotique majeur	0 1
Comitialité nécessitant un traitement depuis au moins 6 mois	0 1
Accident vasculaire cérébral (score=2 si plus d'un AVC)	0 1
Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes (sauf neuropathie optique)	0 1
Myélite transverse	0 1
Manifestations rénales :	
Débit de filtration glomérulaire calculé ou estimé < 50%	0 1
Protéinurie des 24 heures > 3,5 g	0 1
OU	
Insuffisance rénale terminale (indépendamment d'un traitement par dialyse ou transplantation)	3
Manifestations pleuro-pulmonaires : HTAP (hypertrophie ventriculaire droite ou éclat de B2)	0 1
Fibrose pulmonaire (examen clinique et radiographie pulmonaire)	0 1
Opacités rétractiles des bases (dysfonctionnement diaphragmatique, poumon rétractile)	
Fibrose pleurale (radiographie pulmonaire)	0 1
Embolie pulmonaire (radiographie)	0 1
OU	0 1
Résection pulmonaire (cause non néoplasique)	0 1
Manifestations cardiovasculaires : Angor ou pontage aorto-coronarien	0 1
Infarctus du myocarde (score= 2 si plus d'un infarctus)	0 1
Cardiomyopathie (dysfonction ventriculaire)	0 1
Valvulopathie (souffle diastolique ou systolique > 3/6)	2
Péricardite évoluant depuis plus de 6 mois ou ayant nécessité un drainage chirurgical	0 1
Manifestations vasculaires périphériques :	
Claudication artérielle depuis au moins 6 mois	0 1
Perte mineure de substance (pulpe digitale)	0 1
Perte importante de substance (amputation)	0 1
(score=2 si plus d'une amputation)	2
Thrombose veineuse avec œdèmes, ulcères	0 1
ou	
Stase veineuse	0 1

Manifestations digestives : Infarctus ou résection digestive (au-dessous du duodénum) ou splénectomie, hépatectomie, cholécystectomie (score=2 si plus d'une résection) Artérite mésentérique Sténose digestive OU chirurgie du tractus digestif supérieur Insuffisance pancréatique nécessitant un traitement substitutif exocrine ou présence de pseudokystes	0 1 0 1 2 0 1 0 1
Manifestations rhumatologiques : Atrophie ou faiblesse musculaire Arthrite déformante ou érosive (comprenant les déformations réductibles ; ostéonécroses exclues) Ostéonécroses (score= 2 si plus d'une ostéonécrose) Ostéomyélite Rupture tendineuse	0 1 0 1 0 1 2 0 1 0 1
Manifestations cutanées : Alopécie Cicatrices cutanées extensives ou panniculite ailleurs que sur le scalp ou les pulpes des doigts Aménorrhée secondaire précoce avant 40 ans Diabète (lié ou non au traitement) Néoplasie (sans tenir compte des dysplasies) (score= 2 si plus d'un cancer)	0 1 0 1 0 1 0 1 0 1 2

Annexe 5 : Les différentes présentations clinico-biologiques de la néphropathie lupique

Syndrome de néphropathie glomérulaire chronique	Symptômes extrarénaux du lupus	Protéinurie non néphrotique (0,5 à 3g/24h), hématurie microscopique, insuffisance rénale initialement modeste et parfois hypertension artérielle	GNL classe III et IV
Syndrome néphrotique	Syndrome œdémateux, complication thromboembolique	Protéinurie massive (>3g/24h), hypoalbuminémie (< 30g/L) : l'insuffisance rénale et l'hématurie sont inconstantes	GNL classe V (parfois classe III ou IV)
Syndrome de GN rapidement progressive	Symptômes extrarénaux du lupus, vascularite lupique, oligo-anurie dans certains cas	Dégradation rapide de la fonction rénale, hématurie microscopique et protéinurie le plus souvent modeste (1 à 3g/24h)	GNL classe III (ou IV)
Micro-angiopathie thrombotique (MAT) et SAPL catastrophique	HTA sévère, signes neurologiques, thromboses artérielles ou veineuses	Anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, parfois présence d'anticorps anticardiolipine ou anti-B2GP1 : la protéinurie est parfois minime, tout comme l'hématurie	Lésions de MAT et thromboses artériolaires
Néphropathie tubulo-interstitielle	Syndrome sec en rapport avec un syndrome de Gougerot-Sjögren	Protéinurie de faible débit, leucocyturie, présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB	Infiltration cellulaire interstitielle

Annexe 6 : Classification ISN/RPS 2003 des glomérulonéphrites lupiques

Classe I : Néphrite lupique mésangiale minimale

Glomérules normaux en microscopie optique mais dépôts mésangiaux en immunofluorescence

Classe II : Néphrite lupique mésangiale proliférative

Glomérules avec prolifération mésangiale et dépôts mésangiaux en immunofluorescence

Classe III : Néphrite lupique focale

Moins de 50 % des glomérules sont atteints

Classe III (A) : lésions actives

Classe III (C) : lésions chroniques

Classe III (A/C) : lésions actives et chroniques

Classe IV : Néphrite lupique diffuse

Plus de 50 % des glomérules sont atteints

Classe IV-S (A) : lésions segmentaires actives

Classe IV-S (C) : lésions segmentaires chroniques

Classe IV-S (A/C) : lésions segmentaires actives et chroniques

Classe IV-G (A) : lésions globales actives

Classe IV-G (C) : lésions globales chroniques

Classe IV-G (A/C) : lésions globales actives et chroniques

Classe V : Néphrite lupique extra-membraneuse

Glomérulonéphrite extra-membraneuse

Classe VI : Néphrite lupique sclérosante avancée

Glomérulosclérose avancée (> 90 % des glomérules détruits)

Annexe 7 : Indices d'activité et de chronicité selon le NIH

	Lésions histologiques	Echelle	Coefficient
Index d'activité (/24)	Prolifération endocapillaire	0-3	×1
	Infiltration leucocytaire	0-3	×1
	Karyorrhexis et/ou nécrose fibrinoïde	0-3	×2
	Croissants épithéliaux	0-3	×2
	Dépôts hyalins	0-3	×1
	Inflammation interstitielle	0-3	×1
Index de chronicité (/12)	Fibrose glomérulaire	0-3	×1
	Croissants fibreux	0-3	×1
	Atrophie tubulaire	0-3	×1
	Fibrose interstitielle	0-3	×1

Bibliographie

-
- 1 Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929–39.
 - 2 Tamirou F, Arnaud L, Talarico R, Scirè CA, Alexander T, Amoura Z, et al. Systemic lupus erythematosus: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open* (2018) 4(2):e000793. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000793.
 - 3 Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15:308–318. doi: 10.1191/0961203306lu2305xx.
 - 4 Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2017; 56:i67–i77.
 - 5 Lupus érythémateux systémique : Protocole national de diagnostic et de soins, HAS, 2010.
 - 6 Brunner HI, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58:556–62. doi: 10.1002/art.23204.
 - 7 Dema B, Charles N. Advances in mechanisms of systemic lupus erythematosus. *Discov Med*. (2014) 17:247–55.
 - 8 Campus dermatologie, 2010 ;
http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_18/site/html/1.html.
 - 9 Lehmann P, Hölzle E, Kind P, Goerz G, Plewig G. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:181–187.
 - 10 Kuhn A, Beissert S. Photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2005;38:519–529.
 - 11 Sánchez-Guerrero J, Uribe AG, Jiménez-Santana L, Mestanza-Peralta M, Lara-Reyes P, Seuc AH, et al. A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 15 déc 2005;353(24):2539–49.
 - 12 Borchers AT, Naguwa SM, Keen CL, Gershwin ME. The implications of autoimmunity and pregnancy. *J Autoimmun*. mai 2010;34(3):J287-299).
 - 13 A.Mathian, L.Arnaud, Z.Amoura, Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014.
 - 14 Johnson SR, Goek ON, Singh-Grewal D, Vlad SC, Feldman BM, Felson DT, et al. Classification criteria in rheumatic diseases: a review of methodologic properties. *Arthritis Rheum* 2007;57:1119–33.
 - 15 Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, Kulka JP, Ropes MW, Shulman LE. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971;21:643–8.
 - 16 Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mc Shane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
 - 17 Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.

-
- 18 Pr Jean-Charles Piette, Zahir Amoura, Eric Hachulla, Véronique Le Guern, Jean Sibilla ; le lupus en 100 questions, 2013.
 - 19 Aringer M, Costenbader K, Brinks R, et al. OP0020 Validation of new systemic lupus erythematosus classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(Suppl 2): 60.
 - 20 Martin Aringer , Karen Costenbader , David Daikh et al ; European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus ; 2019.
 - 21 Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD et Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis*, (2006) 65:144-8.
 - 22 Fusio F, Bohen EM, Yuan CM, Welch PG. Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*, 1998.
 - 23 Meyer O. Lupus érythémateux systémique. In: Elsevier, editor. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*; 2004. p. 14-244-A-10.
 - 24 Malleson PN, Sailer M, Mackinnon MJ, Silverman ED Usefulness of antinuclear antibody testing to screen for rheumatic diseases. *Arch Dis Child* 1997 ; 77 : 299-304.
 - 25 A.Perdriger , E. Dumontet *Maladies auto-immunes non sépcifiques d'organe*, septembre 2014.
 - 26 Meyer O. Actualités sur les anti-SSA/Ro et anti-SSB/La. *Ann Med Interne* 2002;153(8):520-9.
 - 27 E. M. Tan and H. G. Kunkel. Characteristics of a soluble nuclear antigen precipitating with sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* 1966. 96: 464-471, *J Immunol* 2006 Feb 1;176 (3):1297 -304.
 - 28 MEYER O. Lupus érythémateux systémique. *EMC - Rhumatologie - Orthopédie* , 2005, vol. 2, n° 1, p. 1-32.
 - 29 Reinchlin M, Van Venrooij WJ. Autoantibodies to the URNP : relationship to clinical diagnosis and nephritis. *Clin Exp Immunol* 1991 ; 83: 286 - 290.
 - 30 Lloyd W, Schur PH. Immune complexes, complement, and anti-DNA in exacerbations of systemic lupus erythematosus (SLE). *Medicine*. 1981;60(3):208-17.
 - 31 Schur PH. Complement and lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1982;25(7):793-8.
 - 32 Harris EN, Hughes GR, Gharavi AE. Antiphospholipid antibodies: an elderly statesman Dons new garments. *J Rheumatol Suppl.* 1987 Jun;14 Suppl 13:208-13.
 - 33 Amoura Z, Koutouzov S, Chabre H, Cacoub P, Amoura I, Musset L, et al. Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases: antinucleosome antibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(1):76-84.

-
- 34 Moroni G, Radice A, Giammarresi G, Quaglini S, Gallelli B, Leoni A, et al. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(2):234-7.
- 35 J.A. Gómez-Puerta, R.W. Burlingame, R. Cervera, Anti-chromatin (anti-nucleosome) antibodies: diagnostic and clinical value, *Autoimmun. Rev.* 7 (8) (Sep 2008) 606–611.
- 36 Anci Verlemyr , Lennart Truedsson , Lillemor Skattum ; Analysis of Anti-C1q Autoantibodies by Western Blot ; Anci Verlemyr , Lennart Truedsson , Lillemor Skattum ; 2018.
- 37 Mihaylova, Galya; Dr Paraskev Stoyanov, Vasilev, Vasil; - “Tzaritza Ioanna – ISUL” Ivanova, Desislava; Radanova, Maria; Autoantibodies against components of the complement complex C1 in patients with lupus nephritis; 2020.
- 38 Johanet C, Andre C, Sibilia J, Baquey A, Oksman F, San Marco M et al. Signification clinique des anticorps antiribosomes. *Rev Med Interne* 2000 ; 21 : 510 - 516.
- 39 Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992 Jun ; 35(6) : 630 40.
- 40 Chee-Seng Yee, Lee-Suan Teh, Caroline Gordon. Assessment of disease activity and quality of life in systemic lupus erythematosus New aspects. 10.1016/j.berh.2009.01.007.
- 41 Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 1996; 39: 363–9.
- 42 Alexandre Karras. Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé *Presse Médicale*. 2012; 41: 260–266.
- 43 Yap DYH, Tang CSO, Ma MKM, Lam MF, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Août 2012;27(8):3248- 54.*
- 44 Johnson E, Gordon C, Hobbs FD, Bacon PA. Undiagnosed systemic lupus erythematosus in the community. *Lancet* 1996;347:367–9.
- 45 Mok CC. Towards new avenues in the management of lupus glomerulonephritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12:221–34.
- 46 Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(2):413-424.
- 47 Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, Wener MH. Multiple auto antibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30:1495—504.
- 48 Hedberg A, Mortensen ES, Rekvig OP Chromatin as a target antigen in human and murine lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 13:214, 2011.
- 49 Niaudet P. Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires. *EMC Pédiatrie* 2005; 2 : 12–30.

-
- 50 Karras A. La néphropathie lupique : le point en 2014. Rev Med Interne ; Volume 36, n° 2, pages 98-106 (février 2015).
- 51 Cameron JS. Lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 1999;10:413–24.
- 52 Bajaj S, Albert L, Gladman DD, et al. Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2000; 27:2822.
- 53 H. Vanquaethem ; glomérulopathies ; janvier 2010.
- 54 Renaudineau, E. Renaudineau, Y. Le Meur, A. Chauveau, P. Youinou. Intérêt des nouveaux examens sérologiques pour la néphropathie lupique. Immunoanalyse et biologie spécialisée (2008) 23, 137-142.
- 55 Weening J J, D'AgatiVD, Schwartz MM, et al. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. J. Am. Soc. Nephrol. 15, 241–250 (2004).
- 56 Lupus érythémateux disséminé. http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/12nephrologie_8e_edition_chap12.pdf.
- 57 Ingeborg M. Bajema et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. Kidney International (2018) 93, 789–796.
- 58 Hôpital HFME Lyon 2009.
- 59 Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. Collaborative Study Group Nephrol Dial Transplant. 2008 Apr;23(4):1298-306.
- 60 Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. QJM Mon. J. Assoc. Physicians 92, 211–218 (1999).
- 61 Kidney int 2004 ; 65 :521-30.
- 62 Alexandre Karras, Frank Martinez. Revue du Rhumatisme 72 (2005) 162–167.
- 63 Austin HA, 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. Kidney Int 1984;25(4):689-695.
- 64 Zhu Xuejing, Tan Jiazhen, Li Jun, Xu Xiangqing, Yuan Shuguang , and Liu Fuyou. Urinary TWEAK Level as a Marker of Lupus Nephritis Activity in 46 Cases, 2012.
- 65 Ortega L.M., Schultz D.R., and Lenz O.: Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. Lupus 2010; 19: pp. 557.
- 66 Howie AJ, Turhan N, Adu D. Powerful morphometric indicator of prognosis in lupus nephritis. Q J Med 2003 ; 96: 411 - 420.

-
- 67 R. S. Flanc, M. A. Roberts, G. F. Strippoli, S. J. Chadban, P. G. Kerr, and R. C. Atkins. Treatment for lupus nephritis, *Cochrane Database Syst Rev*.CD002922 (2004).
- 68 Sloan RP, Schwartz MM, Korbet SM, et al. Long-term outcome in systemic lupus erythematosus membranous glomerulonephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. J. Am. Soc. Nephrol.* 7, 299–305 (1996).
- 69 El Hachmi M, Jadoul M, Lefebvre C, Depresseux G, Houssiau FA. Relapses of lupus nephritis : incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus*2003 ;12 :692 6.
- 70 Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z 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 :1771–1782.
- 71 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 139–274.
- 72 Masson E. La néphropathie lupique : le point en 2014 [Internet]. EM-Consulte.
- 73 Niaudet P. Traitement de la néphropathie du lupus érythémateux disséminé chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 1999;6:1312–21.
- 74 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.
- 75 Beck L, Bombardier AS, Choi MJ, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 62, 403–441 (2013).
- 76 Sabucedo AJ, Contreras G. ESKD, transplantation, and dialysis in lupus nephritis. *Semin Nephrol* 2015; 35: 500–508.
- 77 Daugas E, Nochy D, Huong DL, Duhaut P, Beaufils H, Caudwell V, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:42–52.
- 78 Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE (2004) Biomarkers in systemic lupus erythematosus. I. General overview of biomarkers and their applicability. *Arthritis Rheum* 50:1709–1720.
- 79 Liu CC, Manzi S, Ahearn JM: Biomarkers for systemic lupus erythematosus: A review and perspective. *Curr Opin Rheumatol* 17: 543–549, 2005.
- 80 Lech M, Anders HJ ; The pathogenesis of lupus nephritis.2013. *J Am Soc Nephrol* 24, 1357–66.
- 81 Brunner HI, Bennett MR, Mina R, Suzuki M, Petri M, Kiani AN, Pendl J, Witte D, Ying J, Rovin BH, Devarajan P: Association of non invasively measured renal protein biomarkers with histologic features of lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 64:2687–2697, 2012.
- 82 Hewitt SM, Dear J, Star RA: Discovery of protein biomarkers for renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15:1677-1689.

-
- 83 C.C. Mok, Biomarkers for lupus nephritis: a critical appraisal, *J. Biomed. Biotechnol.* 2010 (2010) 638413.
- 84 Soliman S, Mohan C. Lupus nephritis biomarkers. *Clin Immunol* 2017;185:10–20.
- 85 Mok CC (2010) Biomarkers for lupus nephritis: A critical appraisal. *J Biomed Biotechnol* 2010:638413.
- 86 Contreras, G, Pardo, V, Leclercq, B, Lenz, O, P(2004) Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med.*, 350: 971–980.
- 87 VasilV.Vasilev,Remi,Noe,Marie-Agnes-Dragon-Durey,Sophie-Chauvet,ValentinJ.Lazarov,Boriana P.Deliyska,Veronique Fremeaux-Bacchi, JordanD.Dimitrov,and LubkaT. Functional Characterization of Autoantibodies against Complement Component C3 in Patients with Lupus Nephritis Roumenina ; 2015.
- 88 Satu Sinikka Pesickova, Romana Rysava, Martin Lenicek, Libor Vitek, Eliska Potlukova, Zdenka Hruskova, Eva Jancova, Eva Honsova, Jakub Zavada, Marten Trendelenburg and Vladimir Tesar ;Prognostic value of anti-CRP antibodies in lupus nephritis in long-term follow-up, 2015.
- 89 Plawecki M, Lheritier E, Clavarino G, Jourde-Chiche N, Ouili S, Paul S, et al. Association between the Presence of Autoantibodies Targeting Ficolin-3 and Active Nephritis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *PloS One.* 2016;11(9):e0160879.
- 90 Merle N. S., Noe R., Halbwachs-Mecarelli L., Fremeaux-Bacchi V., Roumenina L. T. Complement system part II: role in immunity (2015). *Front. Immunol.* 6, 257.
- 91 Lachmann P. J. The amplification loop of the complement pathways (2009). *Adv. Immunol.* 104, 115–149.
- 92 Vasilev VV, Noe R, Dragon-Durey M-A, Chauvet S, Lazarov VJ, Deliyska BP, et al. Functional characterization of autoantibodies against complement component C3 in patients with lupus nephritis. *J Biol Chem* 2015;290(42):25343–55.10. Potter B. J., Brown D. J., Watson A., Jewell D.
- 93 Ngu J. L., Blackett K. (1970) Complement and immunoconglutinin changes in the nephrotic syndrome of adult Africans. *J. Trop. Med. Hyg.* 73, 250–254.
- 94 Potter B. J., Brown D. J., Watson A., Jewell D. P. (1980) Complement inhibitors and immunoconglutinins in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 21, 1030–1034.
- 95 Birmingham DJ, Bitter JE, Ndukwe EG, Dials S, Gullo TR, Conroy S, et al. Relationship of circulating anti-C3b and anti-C1q IgG to lupus nephritis and its flare. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(1):47–53.
- 96 Bertouch JV, Roberts-Thompson PJ, Feng PH, Bradley J. C-reactive protein and serological indices of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1983;42:655–8.
- 97 Bell SA, Faust H, Schmid A, Meurer M. Autoantibodies to C-reactive protein (CRP) and other acute-phase proteins in systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 1998;113:327–32.

- 98 Minatani M, Aotsuka S, Satoh T. Autoantibodies against C-reactive protein (CRP) in sera of patients with systemic rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2001;11:127–31.
- 99 W.J. Jabs, B.A. Lögering, P. Gerke, et al., The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo, *Eur. J. Immunol*. 33 (2003) 152–161.
- 100 Satu Sinikka Pesickova, Romana Rysava, Martin Lenicek, Libor Vitek, Eliska Potlukova, Zdenka Hruskova, Eva Jancova, Eva Honsova, Jakub Zavada, Marten Trendelenburg and Vladimir Tesar ; Prognostic value of anti-CRP antibodies in lupus nephritis in long-term follow-up ; 2015.
- 101 Yae Y, Inaba S, Sato H, Okochi K, Tokunaga F, Iwanaga S. Isolation and characterization of a thermolabile beta-2-macroglycoprotein (‘thermolabile substance’ or ‘Hakata antigen’) detected by precipitating (auto)antibody in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Biochim Biophys Acta*. 1991; 1078:369–376. PMID:1859827.
- 102 Andersen T, Munthe-Fog L, Garred P, Jacobsen S. Serum levels of ficolin-3 (Hakata antigen) in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009;36(4):757–9.
- 103 Hein E, Nielsen LA, Nielsen CT, Munthe-Fog L, Skjoedt M-O, Jacobsen S, et al. Ficolins and the lectin pathway of complement in patients with systemic lupus erythematosus. *Mol Immunol* 2015;63(2):209–14.
- 104 Maëlle Plawecki, Elise Lheritier, Giovanna Clavarino, Noémie Jourde-Chiche, Saber Ouili, Stéphane Paul, Evelyne Gout, Françoise Sarrot-Reynauld, Nathalie Bardin, Pierre-Yves Boëlle, Laurent Chiche, Laurence Bouillet, Nicole M. Thielens, Jean-Yves Cesbron, Chantal Dumestre-Pérard ; Association between the Presence of Autoantibodies Targeting Ficolin-3 and Active Nephritis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (2016).
- 105 Sophie Colliard, Noémie Jourde-Chiche, Giovanna Clavarino, Françoise Sarrot-Reynauld, Evelyne Gout, Alban Deroux, Mélanie Fougere, BSc, Nathalie Bardin, Laurence Bouillet, Jean-Yves Cesbron, Nicole M. Thielens, Chantal Dumestre-Pérard ; Autoantibodies targeting ficolin-2 in systemic lupus erythematosus patients with active nephritis (2018).
- 106 Michel Samson, Florence Aubry, Marc Parmentier; *Medecine/sciences*; 1999.
- 107 O. Kulkarni, H.J. Anders, Chemokines in lupus nephritis, *Front. Biosci*. 13 (May 1 2008) 3312–3320.
167.G. Elia, Interferon- γ -inducible chemokines in systemic lupus erythematosus, *Clin. Ter*. 166 (1) (2015).
- 108 Bauer JW, Baechler EC, Petri M, Batliwalla FM, Crawford D, Ortmann WA, Espe KJ, Li WT, Patel DD, Gregersen PK, Behrens TW: Elevated serum levels of interferon-regulated chemokines are biomarkers for active human systemic lupus erythematosus. *PLoS Med*. 2006, 3: e491-10.1371/journal.pmed.0030491.
- 109 Vila LM, Molina MJ, Mayor AM, Cruz JJ, Rios-Olivares E, Rios Z: Association of serum MIP-1 alpha, MIP-1 beta, and RANTES with clinical manifestations, disease activity, and damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2007, 26: 718-722. 10.1007/s10067-006-0387-y.

-
- 110 Qiong Fu , Xiaoqing Chen, , Huijuan Cui, Yanzhi Guo, Jing Chen, Nan Shen , Chunde Bao; Association of elevated transcript levels of interferon-inducible chemokines with disease activity and organ damage in systemic lupus erythematosus patients ; September 2008.
- 111 Sang A., Zheng Y.-Y., Morel L. Contributions of B cells to lupus pathogenesis. *Molecular Immunology*. 2014;62(2):329–338. doi: 10.1016/j.molimm.2013.11.013.
- 112 De Ning He, Wen Li Chen, Kang Xia Long, Xiao Zhang, and Guang Fu Dong ; Association of Serum CXCL13 with Intrarenal Ectopic Lymphoid Tissue Formation in Lupus Nephritis, September 2016.
- 113 Bugatti S, Manzo A, Benaglio F et al. Serum levels of CXCL13 are associated with ultrasonographic synovitis and predict power Doppler persistence in early rheumatoid arthritis treated with non-biological disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Arthritis Res Ther* 2012; 14:R34.
- 114 Kramer JM, Klimatcheva E, Rothstein TL. CXCL13 is elevated in Sjogren’s syndrome in mice and humans and is implicated in disease pathogenesis. *J Leukoc Biol* 2013; 94:1079–89.
- 115 Vuga LJ, Tedrow JR, Pandit KV et al. C-X-C motif chemokine 13 (CXCL13) is a prognostic biomarker of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189:966–74.
- 116 S.L. Gaffen, R. Jain, A.V. Garg, D.J. Cua, The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing, *Nat Rev Immunol* 14(9) (2014) 585-600.
- 117 Wong CK, Ho CY, Li EK, Lam CW. Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(8):589–93. doi: 10.1191/096120300678828703.
- 118 Z. Zhang, V.C. Kytтарыs, G.C. Tsokos, The role of IL-23/IL-17 axis in lupus nephritis, *J Immunol* 183(5) (2009) 3160-9.
- 119 D.Y. Chen, Y.M. Chen, M.C. Wen, T.Y. Hsieh, W.T. Hung, J.L. Lan, The potential role of Th17 cells and Th17-related cytokines in the pathogenesis of lupus nephritis, *Lupus* 21(13) (2012) 1385-96.
- 120 Huang Dedong, Zhu Feiyan, Shi Jie, Lai Xiaowei, Wang Shaoyang ; april 2019 ; Analysis of interleukin-17 and interleukin-23 for estimating disease activity and predicting the response to treatment in active lupus nephritis patients.
- 121 Gorelik L, Gilbride K, Dobles M, Kalled SL, Zandman D, Scott ML. Normal B cell homeostasis requires B cell activation factor production by radiation-resistant cells. *J Exp Med* 2003; 198: 937–45.
- 122 Stein JV, Lopez-Fraga M, Elustondo FA et al. APRIL modulates B and T cell immunity. *J Clin Invest* 2002; 109:1587–98.
- 123 Zhang J, Roschke V, Baker KP et al. Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2001;166:6–10.
- 124 Petri M, Stohl W, Chatham W et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:2453–9.

-
- 125 Vincent FB, Northcott M, Hoi A et al. Association of serum B cell activating factor from the tumour necrosis factor family (BAFF) and a proliferation-inducing ligand (APRIL) with central nervous system and renal disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22:873–84.
 - 126 Ioannis Parodis, Agneta Zickert, Birgitta Sundelin, Magnus Axelsson, Jakob Gerhardsson, Elisabet Svenungsson, Vivianne Malmström, and Iva Gunnarsson ; Evaluation of B lymphocyte stimulator and a proliferation inducing ligand as candidate biomarkers in lupus nephritis based on clinical and histopathological outcome following induction therapy. 2015.
 - 127 Z. Adhya, S. Borozdenkova, M.Y. Karim, The role of cytokines as biomarkers in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis, *Nephrol. Dial. Transplant.* 26 (10) (Oct 2011) 3273–3280.
 - 128 A. Sabry, H. Sheashaa, A. El-Husseini, K. El-Dahshan, M. Abdel-Rahim, S.R. Elbasyouni, Intercellular adhesion molecules in systemic lupus erythematosus patients with lupus nephritis, *Clin. Rheumatol.* 26 (11) (Nov 2007) 1819–1823.
 - 129 Spronk PE, Bootsma H, Huitema MG, Limburg PC, Kallenberg CG. Levels of soluble VCAM-1, soluble ICAM-1, and soluble E-selectin during disease exacerbations in patients with systemic lupus erythematosus (SLE); a long term prospective study. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 439–444.
 - 130 Najla Aljaberi, Michael Bennett, Hermine I. Brunner & Prasad Devarajan; 2019; Proteomic profiling of urine: implications for lupus nephritis.
 - 131 Piubelli C, Galvani M, Hamdan M et al. Proteome analysis of rat polymorphonuclear leukocytes: a two-dimensional electrophoresis/mass spectrometry approach. *Electrophoresis* 2002; 23: 298–310.
 - 132 Knepper MA. Proteomics and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1398–1408.
 - 133 Jérôme Solassol, Nathalie Boulle, Thierry Maudelonde et Alain Mangé. Protéomique clinique : vers la détection précoce des cancers ? (2005).
 - 134 C.C. Mok, H.H. Ding, M. Kharboutli, C. Mohan, Axl, Ferritin, IGFBP2 and TNFR2 as biomarkers in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Care Res.* (2016).
 - 135 Zizzo G, Hilliard BA, Monestier M, Cohen PL. Efficient clearance of early apoptotic cells by human macrophages requires M2c polarization and MerTK induction. *J Immunol.* 2012; 189:3508–20.
 - 136 Rothe J, Gehr G, Loetscher H, Lesslauer W. Tumor necrosis factor receptors—structure and function. *Immunol Res.* 1992; 11:81–90.
 - 137 Ware CF, Crowe PD, Vanarsdale TL, Andrews JL, Grayson MH, Jerzy R, Smith CA, Goodwin RG. Tumor necrosis factor (TNF) receptor expression in T lymphocytes. Differential regulation of the type I TNF receptor during activation of resting and effector T cells. *J. Immunol.* 1991; 147(12): 4229–4238.
 - 138 Munroe ME, Vista ES, Guthridge JM, Thompson LF, Merrill JT, James JA. Proinflammatory adaptive cytokine and shed tumor necrosis factor receptor levels are elevated preceding systemic lupus erythematosus disease flare. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66:1888–99.

-
- 139 Tianfu Wu, Huihua Ding, Jie Han, Cristina Arriens, Chungwen Wei, Weilu Han, Claudia Pedroza, Shan Jiang, Jennifer Anolik, Michelle Petri, Ignacio Sanz, Ramesh Saxena, and Chandra Mohan ; July 2016. Antibody-Array-Based Proteomic Screening of Serum Markers in Systemic Lupus Erythematosus: A Discovery Study
- 140 Grellier P, Sabbah M, Fouqueray B et al. Characterization of insulin-like growth factor binding proteins and regulation of IGFBP3 in human mesangial cells. *Kidney Int* 1996; 49:1071–8.
- 141 Feld SM, Hirschberg R. Insulin-like growth factor-I and insulinlike growth factor-binding proteins in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:355–8.
- 142 Narayanan RP, Fu B, Heald AH et al. IGFBP2 is a biomarker for predicting longitudinal deterioration in renal function in type 2 diabetes. *Endocr Connect* 2012; 1:95–102.
- 143 Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J et al. (2007) Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 34, 332–5.
- 144 Carr MW, Roth SJ, Luther E, Rose SS, Springer TA. Monocyte chemoattractant protein 1 acts as a Tlymphocyte chemoattractant. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994; 91:3652-6.
- 145 Lee YH, Song GG. Urinary MCP-1 as a biomarker for lupus nephritis: a meta-analysis. *Z Rheumatol* 2017; 76: 357–363.
- 146 Noris M, Bernasconi S, Casiraghi F, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 is excreted in excessive amounts in the urine of patients with lupus nephritis. *Lab Invest* 1995; 73: 804–809.
- 147 Rovin BH, Song H, Birmingham DJ, Hebert LA, Yu C-Y, Nagaraja HN: Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity. *Jam Soc Nephrol* 16: 467–473, 2005.
- 148 Kim MJ, Tam FW ; Urinary monocyte chemoattractant protein-1 in renal disease. 2011. *Clin Chim Acta* 412, 2022– 30.
- 149 Neville LF, Mathiak G, Bagasra O (1997) The immunobiology of interferon-gamma inducible protein 10 kD (IP-10): a novel, pleiotropic member of the C-X-C chemokine superfamily. *Cytokine Growth Factor Rev* 8:207–219.
- 150 Avihingsanon Y, PhumesinP, Benjachat Tet al(2006) Measurement of urinary chemokine and growth factor messenger RNAs: a noninvasive monitoring in lupus nephritis. *Kidney Int* 69:747–753.
- 151 P. Romagnani, E. Lazzeri, L. Lasagni, C. Mavilia, C. Beltrame, M. Francalanci, M. Rotondi, F. Annunziato, L. Maurenzig, L. Cosmi, G. Galli, M. Salvadori, E. Maggi, M. Serio, IP-10 and Mig production by glomerular cells in human proliferative glomerulonephritis and regulation by nitric oxide, *J. Am. Soc. Nephrol.* 13 (1) (Jan 2002) 53–64.
- 152 P. Enghard, J.Y. Humrich, B. Rudolph, S. Rosenberger, R. Biesen, A. Kuhn, R. Manz, F. Hiepe, A. Radbruch, G.R. Burmester, G. Riemekasten, CXCR3+CD4+ T cells are enriched in inflamed kidneys and urine and provide a new biomarker for acute nephritis flares in systemic lupus erythematosus patients, *Arthritis Rheum.* 60 (1) (Jan 2009) 199–206.

-
- 153 D.D. Taub, J.J. Oppenheim, Chemokines, inflammation and the immune system, *Ther. Immunol.* 1 (4) (Aug 1994) 229–246.
- 154 Moore KJ, Wada T, Barbee SD, Kelley VR. Gene Transfer of RANTES Elicits Autoimmune Renal Injury in MRL-Fas(1pr) Mice (1pr). *Kidney International.* 1998; 53 : 1631–41.
- 155 S. Tian, J. Li, L. Wang, T. Liu, H. Liu, G. Cheng, D. Liu, Y. Deng, R. Gou, Y. Wan, J. Jia, C. Chen, Urinary levels of RANTES and M-CSF are predictors of lupus nephritis flare, *Inflamm. Res.* 56 (7) (Jul 2007) 304–310.
- 156 R.W. Chan, F.M. Lai, E.K. Li, L.S. Tam, K.M. Chow, P.K. Li, C.C. Szeto, Messenger RNA expression of RANTES in the urinary sediment of patients with lupus nephritis, *Nephrol. (Carlton)* 11 (3) (Jun 2006) 219–225.
- 157 Dienz O, Rincon M .The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. (2009) *Clin Immunol* 130:27–33.
- 158 Okada M, Kitahara M, Kishimoto S, Matsuda T, Hirano T, Kishimoto T (1988) IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. *J Immunol* 141:1543–1549.
- 159 M. Linker-Israeli, R.J. Deans, D.J. Wallace, J. Prehn, T. Ozeri-Chen, J.R. Klinenberg, Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis, *J. Immunol.* 147 (1) (Jul 1 1991) 117–123.
- 160 Herrera-Esparza R, Barbosa-Cisneros O, Villalobos-Hurtado R, Avalos-Diaz E. Renal expression of IL-6 and TNF α genes in lupus nephritis. 1998; 7 : 154–8.
- 161 Iwano M, Dohi K, Hirata E, Kurumatani N, Horii Y, Shiiki H, et al. Urinary IL-6 levels in patients with active lupus nephritis. *Clinical nephrology.* 1993; 40 : 16-21.
- 162 Tsai CY, Wu TH, Yu CL, Lu JY, Tsai YY. Increased excretion of beta2-microglobulin, IL-6 and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in the urine of patients with active lupus nephritis. *Nephron.* 2000; 85 : 207-14.
- 163 Maecker H, Varfolomeev E, Kischkel Fetal TWEAK attenuates the transition from innate to adaptive immunity. (2005) *Cell* 123:931–944.
- 164 Burkly LC, Michaelson JS, Hahm K, Jakubowski A, Zheng TS. TWEAKing tissue remodeling by a multifunctional cytokine: Role of TWEAK/Fn14 pathway in health and disease.
- 165 Wiley SR, Cassiano L, Lofton T, et al. A novel TNF receptor family member binds TWEAK and is implicated in angiogenesis. *Immunity* 2001;15:837–46.
- 166 Gao HX, Campbell SR, Burkly LC, Jakubowski A, Jarchum I, Banas B et al ; TNF like weak inducer of apoptosis (TWEAK) induces inflammatory and proliferative effects in human kidney cells. *Cytokines* (2009) ; 46:24-35.
- 167 Schwartz N, Rubinstein T, Burkly LC, Putterman C (2009) Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther* 11: 143.

-
- 168 Schwartz N, Lihe Su, Linda C Burkly, Meggan Mackay, Cynthia Aranow, Maria Kollaros, Jennifer S Michaelson, Brad Rovin, Chaim Putterman ; Urinary TWEAK and the activity of lupus nephritis, 2007.
 - 169 Thitima Benjachat Suttichet, Wonngarm Kittanamongkolchai, Chutipha Phromjeen, Sirirat Anutrakulchai, Thanachai Panaput, Atiporn Ingsathit, Nanticha Kamanamool, Vuddhidej Ophascharoensuk, Vasant Sumethakul, Yingyos Avihingsanon; Urine TWEAK level as a biomarker for early response to treatment in active lupus nephritis: a prospective multicentre study ; 2018.
 - 170 DIEZ JJ, IGLESIAS P: The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *EurJEndo*148:293–300,2003.
 - 171 B.H. Rovin, H. Song, L.A. Hebert, T. Nadasdy, G. Nadasdy, D.J. Birmingham, C. Yung Yu, H.N. Nagaraja, Plasma, urine, and renal expression of adiponectin in human systemic lupus erythematosus, *Kidney Int.* 68 (4) (Oct 2005) 1825–1833.
 - 172 B.H. Rovin, H. Song, Chemokine induction by the adipocyte-derived cytokine adiponectin, *Clin. Immunol.* 120 (1) (Jul 2006) 99–105.
 - 173 ZOCCALI C, MALLMACI F, TRIPEPI G, et al: Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with endstage renal disease. *JAmSoc Nephrol* 13:134–141, 2002.
 - 174 Maryam LOGHMAN, Anousheh HAGHIGHI, Behrooz BROUMAND, Yousef ATAPOUR, Maryam TOHIDI, Caroline MARZBANI and Mehdi FAKHARRAN; Association between urinary adiponectin level and renal involvement in systemic lupus erythematosus ; 2016.
 - 175 Rovin BH, Song H, Hebert LA et al. (2005) Plasma, urine, and renal expression of adiponectin in human systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 68 (4), 1825–33.
 - 176 Chudek J, Adamczak M, Karkozka H, et al: Plasma adiponectin concentration before and after successful kidney transplantation. *Transplant Proc* 35:2186–2189, 2003.
 - 177 Chi Chiu Mok, Samar Soliman, Ling Yin Ho, Fatma A. Mohamed, Faten Ismail Mohamed and Chandra Mohan, Urinary angiotensin, CXCL4 and VCAM-1 as biomarkers of lupus nephritis, 2018.
 - 178 Wu T, Xie C, Wang HW, et al. Elevated urinary VCAM-1, P-selectin, soluble TNF receptor-1, and CXC chemokine ligand 16 in multiple murine lupus strains and human lupus nephritis. *J Immunol* 2007; 179(10): 7166–7175.
 - 179 Molad Y, Miroshnik E, Sulkes J, Pitlik S, Weinberger A, Monselise YUrinary soluble VCAM-1 in systemic lupus erythematosus: a clinical marker for monitoring disease activity and damage.. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20 : 403–6.
 - 180 Abd-Elkareem MI, Al Tamimy HM, Khamis OA, Abdellatif SS, Hussein MR. Increased urinary levels of the leukocyte adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in human lupus nephritis with advanced renal histological changes: preliminary findings. *Clin Exp Nephrol.* 2010; 14: 548-57.
 - 181 P Arrizabalaga , M Solé, C Iglesias, G Escaramís, C Ascaso Renal expression of ICAM-1 and VCAM-1 in ANCA-associated glomerulonephritis--are there differences among serologic subgroups? (2006).

-
- 182 Lorenzen JM, Haller H, Thum T: MicroRNAs as mediators and therapeutic targets in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 7: 286–294, 2011.
- 183 Chandrasekaran K, Karolina DS, Sepramaniam S, Armugam A, Wintour EM, Bertram JF, Jeyaseelan K: Role of microRNAs in kidney homeostasis and disease. *Kidney Int* 81: 617–627, 2012.
- 184 Patel V, Noureddine L: MicroRNAs and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 21: 410–416, 2012.
- 185 Bustin, S.A.; Benes, V.; Garson, J.A.; Hellemans, J.; Huggett, J.; Kubista, M.; Mueller, R.; Nolan, T.; Pfaffl, M. W.; Shipley, G.L.; et al. The MIQE Guidelines: Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments. *Clin. Chem.* 2009, 55, 611–622.
- 186 Patricia Costa-Reis, Pierre A. Russo, Zhe Zhang, Lucrezia Colonna, Kelly Maurer, Stefania Gallucci, Steffan W. Schulz, Adnan N. Kiani, Michelle Petri, and Kathleen E. Sullivan ; The Role of MicroRNAs and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 in Proliferative Lupus Nephritis ; 2015.
- 187 J. Guan, G. Wang, L.S. Tam, B.C. Kwan, E.K. Li, K.M. Chow, P.K. Li, C.C. Szeto, Urine miRNA in nephrotic syndrome, *Clin. Chim. Acta* 436 (Sep 25 2014) 308–313. Urinary sediment ICAM-1 level in lupus nephritis, *Lupus* 21 (11) (Oct 2012) 1190–1195.
- 188 G. Wang, L.S. Tam, E.K. Li, B.C. Kwan, K.M. Chow, C.C. Luk, P.K. Li, C.C. Szeto, Serum and urinary free microRNA level in patients with systemic lupus erythematosus, *Lupus* 20 (5) (2011) 493–500.
- 189 Navarro-Quiroz E, Pacheco-Lugo L, Lorenzi H, Díaz-Olmos Y, Almendral L, Rico E, et al. High-throughput sequencing reveals circulating miRNAs as potential biomarkers of kidney damage in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS ONE*. 2016;11:e0166202.
- 190 Kaga H, Komatsuda A, Omokawa A, Ito M, Teshima K, Tagawa H, et al. Downregulated expression of miR-155, miR-17, and miR-181b, and upregulated expression of activation-induced cytidine deaminase and interferon- α in PBMCs from patients with SLE. *Mod Rheumatol*. 2015;25:865–70.
- 191 Oeyen E, Van Mol K, Baggerman G, Willems H, Boonen K, Rolfo C, et al. Ultrafiltration and size exclusion chromatography combined with asymmetrical-flow field-flow fractionation for the isolation and characterisation of extracellular vesicles from urine. *J Extracell Vesicles*. 2018;7:1490143.
- 192 Yang Y, Hong Y, Cho E, Kim GB, Kim IS. Extracellular vesicles as a platform for membrane-associated therapeutic protein delivery. *J Extracell Vesicles*. 2018;7:1440131.
- 193 Krause M, Rak-Raszewska A, Naillat F, Searela U, Schmidt C, Ronkainen VP, et al. Exosomes as secondary inductive signals involved in kidney organogenesis. *J Extracell Vesicles*. 2018;7:1422675.
- 194 Van Balkom BW, Pisitkun T, Verhaar MC, Knepper MA. Exosomes and the kidney: prospects for diagnosis and therapy of renal diseases. *Kidney Int*. 2011;80:1138–45.

-
- 195 Fang DY, King HW, Li JY, Gleadle JM. Exosomes and the kidney: blaming the messenger. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18:1–10.
- 196 Oeyen E, Van Mol K, Baggerman G, Willems H, Boonen K, Rolfo C, et al. Ultrafiltration and size exclusion chromatography combined with asymmetrical-flow field-flow fractionation for the isolation and characterisation of extracellular vesicles from urine. *J Extracell Vesicles*. 2018;7:1490143.
- 197 Yang Y, Hong Y, Cho E, Kim GB, Kim IS. Extracellular vesicles as a platform for membrane-associated therapeutic protein delivery. *J Extracell Vesicles*. 2018;7:1440131.
- 198 Cristina Solé, Josefina Cortés-Hernández, Maria L. Felip, Marta Vidal and Josep Ordi-Ros ; miR-29c in urinary exosomes as predictor of early renal fibrosis in lupus nephritis ; June 2015.
- 199 Yi Li, Xiaosong Xu, Xiaopeng Tang, Xiuwu Bian, Bingbing Shen, Hongwen Zhao, Shiyuan Luo, Zhiwen Chen and Keqin Zhang ; MicroRNA expression profile of urinary exosomes in Type IV lupus nephritis complicated by cellular crescent ; 2018.
- 200 Reyes-Thomas J, Blanco I, Putterman C. Urinary biomarkers in lupus nephritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011;40:138–50.
- 201 Oates JIMC, Varghese S, Bland AM, et al. Prediction of urinary protein markers in lupus nephritis. *Kidney Int*. 2005;68(6): 2588–2592.
- 202 K. Mosley, F. W. Tam, R. J. Edwards, J. Crozier, C. D. Pusey, and L. Lightstone, “Urinary proteomic profiles distinguish between active and inactive lupus nephritis,” *Rheumatology*, vol. 45, no. 12, pp. 1497–1504, 2006.
- 203 Somparn P, Hirankarn N, Leelahavanichkul A, et al. Urinary proteomics revealed prostaglandin H(2)D-isomerase, not Zn-alpha2glycoprotein, as a biomarker for active lupus nephritis. *J Proteomics*. 2012;75(11):3240–3247.
- 204 Zhang X, Jin M, Wu H et al. (2008) Biomarkers of lupus nephritis determined by serial urine proteomics. *Kidney Int* 74, 799–807.
- 205 P. Lee, H. Peng, T. Gelbart, L. Wang, and E. Beutler, “Regulation of hepcidin transcription by interleukin-1 and interleukin-6,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 102, no. 6, pp. 1906–1910, 2005.
- 206 Aggarwal A, Gupta R, Negi VS, et al. Urinary haptoglobin, alpha-1 anti-chymotrypsin and retinol binding protein identified by proteomics as potential biomarkers for lupus nephritis. *Clin Exp Immunol*. 2017; 188(2):254–262.
- 207 Norden AG, Lapsley M, Unwin RJ. Urine retinol-binding protein 4: a functional biomarker of the proximal renal tubule. *Adv Clin Chem* 2014; 63:85–122.
- 208 Suzuki M, Ross GF, Wiers K, et al. Identification of a urinary proteomic signature for lupus nephritis in children. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22(12):2047–2057.
- 209 Fleming S, Gibson AA. Proteinase inhibitors in the kidney and its tumours. *Histopathology* 1986; 10:1303–13.

-
- 210 Lim YK, Jenner A, Ali AB et al. Haptoglobin reduces renal oxidative DNA and tissue damage during phenylhydrazine-induced hemolysis. *Kidney Int* 2000; 58:1033–44.
- 211 Wu T, Du Y, Han J, et al. Urinary angiostatin—a novel putative marker of renal pathology chronicity in lupus nephritis. *Mol Cell Proteomics*. 2013;12(5):1170–1179.
- 212 O'Reilly, M. S., Holmgren, L., Shing, Y., Chen, C., Rosenthal, R. A., Moses, M., Lane, W. S., Cao, Y., Sage, E. H., and Folkman, J. (1994) Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 79, 315–328.
- 213 O'Reilly, M. S., Holmgren, L., Shing, Y., Chen, C., Rosenthal, R. A., Cao, Y., Moses, M., Lane, W. S., Sage, E. H., and Folkman, J. (1994) Angiostatin: a circulating endothelial cell inhibitor that suppresses angiogenesis and tumor growth. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 59, 471–482.
- 214 T. Rubinstein, M. Pitashny, C. Putterman, The novel role of neutrophil gelatinase-B associated lipocalin (NGAL)/lipocalin-2 as a biomarker for lupus nephritis, *Autoimmun. Rev.* 7 (3) (Jan 2008) 229–234.
- 215 Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*. 1997;45(1):17–23.
- 216 Bennett M, Dent CL, Ma Q et al. (2008) Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol* 3, 665– 73.
- 217 Haase M, Bellomo R, Devarajan P et al. (2009) Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thorac Surg* 88, 124– 30.
- 218 Rubinstein T, Pitashny M, Putterman C. The novel role of neutrophil gelatinase-B associated lipocalin (NGAL)/Lipocalin-2 as a biomarker for lupus nephritis. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 229–234.
- 219 Mohamed S. El Shahawy, Mahmoud H. Hemida, Hafez A. Abdel-Hafez, Tarek Z. El-Baz, Abdel-Wahab M. Lotfy & Tarek M. Emran ; Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker for disease activity in lupus nephritis ; March 2018.
- 220 Rubinstein T, Pitashny M, Levine B et al. (2010) Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 49, 960–71.
- 221 Bancha Satirapoj, Chagriya Kitiyakara, Asada Leelahavanichkul, Yingyos Avihingsanon and Ouppatham Supasynhdh ; Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin to predict renal response after induction therapy in active lupus nephritis; 2017.
- 222 Youssef El Housseini, Jan Schmidtke, Pascal Meier. Intérêt de la neutrophil gelatinase-associated lipocalin comme aide au diagnostic de l'insuffisance rénale aiguë ; *Rev Med Suisse* ; 2013; volume 9. 2101-2106.
- 223 Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (Kim-1): a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286: 552–563.

-
- 224 Van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol* 2007; 212: 209–217.
 - 225 Y Nozaki, K Kinoshita, T Yano, T Shiga, S Hino, K Niki, K Kishimoto, M Funauchi and I Matsumura ; Estimation of kidney injury molecule-1 (Kim-1) in patients with lupus nephritis ; 2014.
 - 226 Y Ding, L-M Nie, Y Pang, W-J Wu, Y Tan, F Yu, M-H Zhao. Composite urinary biomarkers to predict pathological tubulointerstitial lesions in lupus nephritis ; oct 2018.
 - 227 Han WK, Alinani A, Wu CL, et al. Human kidney injury molecule-1 is a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1126–1134.
 - 228 Kuehn EW, Park KM, Somlo S, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 expression in murine polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: 1326–1336.
 - 229 Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R. Kidney injury molecule-1 (Kim-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002; 62: 237–244.
 - 230 Andersson U, Erlandsson-Harris H, Yang H, Tracey KJ. HMGB1 as a DNA-binding cytokine. *J Leukoc Biol.* 2002; 72:1084–91.
 - 231 Zhen Xu, Jun Lv, Sha Fu, Jun Chen, Hui Yang, Xiao mei Li, Ying Tang, Charles Qian Wang, An, P Xu less,
High mobility group protein B1 (HMGB1) increased in kidney tissues of patients with lupus nephritis; 2017.
 - 232 Zickert A, Palmblad K, Sundelin B, et al. Renal expression and serum levels of high mobility group box 1 protein in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 2012.
 - 233 Qing X, Pitashny M, Thomas DB, et al. Pathogenic anti-DNA antibodies modulate gene expression in mesangial cells: involvement of HMGB1 in anti-DNA antibody-induced renal injury. *Immunol Lett.* 2008; 121:61–73.
 - 234 Neelakshi R. Jog, Irene Blanco, Iris Lee, Chaim Putterman, and Roberto Caricchio; Urinary High Mobility Group Box-1 Associates Specifically with Lupus Nephritis Class V ; december 2016.
 - 235 Annette Bruchfeld , Mårten Wendt, Johan Bratt, Abdul R Qureshi, Sangeeta Chavan, Kevin J Tracey, Karin Palmblad, Iva Gunnarsson; High-mobility group box-1 protein (HMGB1) is increased in antineutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis with renal manifestations; 2010.
 - 236 Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature* 2001; 409: 198–201.
 - 237 Van Gorp H, Delputte PL, Nauwynck HJ. Scavenger receptor CD163, a Jack-of-all-trades and potential target for cell-directed therapy. *Mol Immunol* 2010; 47: 1650–1660.
 - 238 Droste A, Sorg C, Hogger P. Shedding of CD163, a novel regulatory mechanism for a member of the scavenger receptor cysteine-rich family. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 256: 110–113.

-
- 239 Moller HJ, Peterslund NA, Graversen JH et al. Identification of the hemoglobin scavenger receptor/CD163 as a natural soluble protein in plasma. *Blood* 2002; 99: 378–380.
- 240 Samia Q. Khan, Imran Khan, and Vineet Gupta ; CD11b Activity Modulates Pathogenesis of Lupus Nephritis; 2018.
- 241 Springer T, Galfre G, Secher DS, Milstein C. Mac-1: a macrophage differentiation antigen identified by monoclonal antibody. 23. Springer T, Galfre G, Secher DS, Milstein C. *Eur J Immunol* (1979) 9(4):301–6.
- 242 Anderson DC, Miller LJ, Schmalstieg FC, Rothlein R, Springer TA. 24. Anderson DC, Miller LJ, FC Schmalstieg, Rothlein R, Springer TA. Contributions of the Mac-1 glycoprotein family to adherence-dependent granulocyte functions: structure-function assessments employing subunit-specific monoclonal antibodies. *J Immunol* (1986) 137(1):15–27. *J Immunol* (1986) 137 (1): 15-27.
- 243 Kantor AB, Stall AM, Adams S, Herzenberg LA, Herzenberg LA. Kantor AB, Stall AM, Adams S, Herzenberg LA, Herzenberg LA. Differential development of progenitor activity for three B-cell lineages. *Proc Natl Acad Sci USA* (1992) 89(8):3320–4. *Proc Natl Acad Sci USA* (1992) 89 (8): 3320–4.
- 244 McFarland HI, Nahill SR, Maciaszek JW, Welsh RM. 28. McFarland HI, Nahill SR, Maciaszek JW, Welsh RM. CD11b (Mac-1): a marker for CD8+ cytotoxic T cell activation and memory in virus infection. *J Immunol* (1992) 149(4):1326–33. *J Immunol* (1992) 149 (4): 1326–33.
- 245 Beller DI, Springer TA, Schreiber RD. 31. Beller DI, TA Springer, Schreiber RD. Anti-Mac-1 selectively inhibits the mouse and human type three complement receptor. *J Exp Med* (1982).
- 246 Fagerholm SC, Varis M, Stefanidakis M, Hilden TJ, Gahmberg CG. 33. SC Fagerholm, M Varis, M Stefanidakis, TJ Hilden, CG Gahmberg. alpha-Chain phosphorylation of the human leukocyte CD11b/CD18 (Mac-1) integrin is pivotal for integrin activation to bind ICAMs and leukocyte extravasation. *Blood* (2006).
- 247 Phillipson M, Heit B, Colarusso P, Liu L, Ballantyne CM, Kubes P. Intraluminal crawling of neutrophils to emigration sites: a molecularly distinct process from adhesion in the recruitment cascade. *J Exp Med* (2006).
- 248 Alexander JJ, Chaves LD, Chang A, Jacob A, Ritchie M, Quigg RJ. 36. Alexander JJ, LD Chaves, A. Chang, Jacob A., Ritchie M., Quigg RJ. CD11b is protective in complement-mediated immune complex glomerulonephritis. *Kidney Int* (2015).
- 249 Harley JB, Alarcon-Riquelme ME, Criswell LA, Jacob CO, Kimberly RP, et al. International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics, Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PTK, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet* (2008).
- 250 Nath SK, Han S, Kim-Howard X, Kelly JA, Viswanathan P, Gilkeson GS, et al. 9. Nath SK, Han S, Kim-Howard X, Kelly JA, Viswanathan P, Gilkeson GS, et al. A nonsynonymous functional variant in integrin-alpha(M) (encoded by ITGAM) is associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* (2008).

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.