

Année 2018/2019

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Anne-Laure PITON

Née le 8 mars 1991 à NANTES (44)

Impact de la présence d'anticorps anti-SSA sur la prévalence d'une atteinte tubulo-interstitielle et sur le pronostic rénal chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique avec glomérulonéphrite lupique.

Présentée et soutenue publiquement le **vendredi 20 septembre 2019** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT, Médecine Interne, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Jean-Michel HALIMI, Thérapeutique, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Pierre-François DEQUIN, Thérapeutique, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Marie-Christine MACHET, Anatomie & cytologie pathologique, MCU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Co-directrices de thèse :

Docteur Elisabeth DIOT, Médecine Interne, PH, CHU - Tours

Docteur Christelle BARBET, Néphrologie, PH, CHU - Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie

Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université

Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale

Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue

Pr Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr. Dominique GOGA

Pr Alain GOUDEAU

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition

DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne

MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs

POTIER Alain Médecine Générale

ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BARBIER Louise..... Chirurgie digestive

BERHOUET Julien Chirurgie orthopédique et traumatologique

BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie

CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication

CLEMENTY Nicolas Cardiologie

DENIS Frédéric Odontologie

DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire

ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie

FAVRAIS Géraldine Pédiatrie

FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques

GATAULT Philippe Néphrologie

GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BOREL Stéphanie	Orthophonie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage – orthophonie
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

A mes maîtres, membres du jury

A Monsieur le Professeur Maillot, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Merci de m'avoir accueillie dans le service de Médecine interne - Immunologie clinique et de me permettre d'être une interniste en devenir. Merci pour votre enseignement délivré pendant mon internat, en particulier sur les maladies héréditaires du métabolisme. Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et mon respect.

A Monsieur le Professeur Halimi, pour avoir accepté de juger ce travail. Merci Jean-Michel de m'avoir permis de réaliser un semestre en néphrologie. Merci pour ton accueil et pour toutes les connaissances que tu m'as transmises lors de mon stage. Permets-moi de t'exprimer toute ma reconnaissance et mon respect.

A Monsieur le Professeur Dequin, pour avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre accueil dans le service de Médecine intensive - Réanimation dans lequel j'ai passé un des meilleurs stages de mon internat. Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et mon respect.

A Madame le Docteur Machet, pour avoir accepté de juger ce travail. Votre expertise en néphropathologie sera très enrichissante. Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et mon respect.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Diot, pour m'avoir fait confiance et m'avoir proposé ce travail passionnant. Merci Elisabeth d'avoir pris tant de temps pour encadrer ce travail. Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises. Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et mon respect.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Barbet, pour avoir accepté de co-diriger cette thèse et pour m'avoir accompagnée durant ces mois de travail intense. Merci Christelle de m'avoir tant appris lors de mon stage en néphrologie. Merci de ton soutien lors de la réalisation de cette thèse. Permets-moi de t'exprimer toute ma reconnaissance et mon respect.

A Madame le Docteur Sautenet, pour avoir accepté de m'aider pour les statistiques de cette thèse. Un immense merci. Sans toi, je n'aurais pas pu conclure ce travail. Permits-moi de t'exprimer toute ma reconnaissance et mon respect.

A Ingrid, secrétaire du service de néphrologie, et à Sylviane, secrétaire du service de médecine interne, qui m'ont aidée, lors de mon recueil de données, à récupérer les dossiers aux archives. Merci pour votre aide.

A Benjamin Thoreau, pour tes conseils avisés et ta formation accélérée en Excel et en statistiques, indispensables à la réalisation de cette thèse. Merci pour ton aide.

Aux médecins qui ont participé à ma formation

A Madame le Docteur Frédérique Roy-Péaud et à Madame le Docteur Mélanie Catroux, qui m'ont transmis la passion de la médecine interne lors de mon externat à Poitiers.

Aux médecins du service de médecine interne de Tours : Dr. Pauline Beurier, Dr. Adrien Bigot, Dr. Nicole Ferreira-Maldent, Dr. Stéphanie Jobard, Dr. Maëlle Journaud, Dr. Jérémy Keraen, Dr. Bertrand Lioger et Dr. Julie Magnant. Merci pour vos enseignements au quotidien.

Aux médecins du service de médecine interne - maladies infectieuses de Bourges : Dr. Yves Guimard, Dr. Anne-Sophie Labussière, Dr. Fadela Daoued, Dr. Sophie Desoutter, Dr. Carine Dokoula, Dr. Laurent Aaron et Dr. Lamine Soumah.

Aux médecins des nombreux autres services qui m'ont formée au cours de mon internat :
aux médecins du service d'onco-hématologie d'Orléans ;
aux médecins du service de gériatrie d'Orléans ;
aux médecins du service de rhumatologie d'Orléans ;
aux médecins du service de maladies infectieuses de Tours : Dr. Frédéric Bastides, Pr. Louis Bernard, Dr. Claudia Carvalho, Dr. Guillaume Gras, Dr. Adrien Lemaigen, Dr. Zoha Maakaroun. Merci pour votre accueil et pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises ;
aux médecins du service de médecine intensive - réanimation de Tours, et plus particulièrement aux Dr. Emmanuelle Mercier, Dr. Marlène Morisseau, et Dr. Charlotte Salmon ;
aux médecins du service de néphrologie de Tours, et plus particulièrement aux Dr. Elodie Bailly, Dr. Christelle Barbet, Dr. Eloi Chevallier et Dr. Nolwenn Rabot.

A tous mes co-internistes

Maxime D., Marine E. et Yanis R.,
Pauline B., Camille T., Yonatan P., Adeline B., Emmanuelle G., Lucile R., Victoire L., Sophie D.,
Julien L.M., Marion L., Anaëlle B., Charlotte L., Simon J., Olivier B., Sami B., Matthieu C., Léa
L., Marie-Charlotte B., Nived C., Mathilde S., Chloé G., Sarah N., Camille M., Charlotte D.,
Alexandre B.

A mes nombreux co-internes et amis, rencontrés lors de mes différents stages et de mon internat :

à mes co-internes de gériatrie : Aurélie H., Clémence B., Marine P.
à mes co-internes de rhumatologie : Marie-Charlotte D., Victoire M. et Frédéric J.,
à Elise M., ma co-interne de médecine communautaire,
au merveilleux groupe d'internes de maladies infectieuses : Sophie D., Luc D., Claire H, et
Florent,
à l'incroyable équipe d'internes de réa : Juliette P., Charlotte B., Annabelle G., Julien L.M.,
Mathias B., Martin C., Jean-Baptiste F.
à Alexandre F., mon co-interne de néphrologie,

A tous les autres internes rencontrés pendant mon internat et avec qui j'ai lié de nombreuses amitiés.

Aux externes qui savent souvent détendre l'atmosphère hospitalière et qui m'ont souvent aidée lors de la réalisation de tâches qui ne leur incombait pas toujours.

Aux équipes paramédicales et administratives des services d'onco-hématologie d'Orléans, de gériatrie d'Orléans, de médecine interne – maladies infectieuses de Bourges, de rhumatologie d'Orléans, de médecine interne post-urgence de Tours, de médecine interne et maladies infectieuses de Tours, de médecine intensive – réanimation de Tours, de néphrologie de Tours, des consultations et de l'hôpital de jour B1A de Tours et de médecine interne – immunologie clinique de Tours.

A tous mes collègues de l'AIT et en particulier : Clara C., Sophie D. et Sophie D., Aline-Marie F., Lucie F., Kanav K., Julien L.M. Victoire L., Yanis R., Nicolas V., Hélène S. et tous les autres.

A tous mes amis.

A Mayeul et François-Xavier.

A Valentine et Maxime.

A Tiphaine.

A Charlotte Ph., ma colocataire berruyère et entraîneur sportif personnel.

A mes amis de Poitiers, et en particulier :

à mes amies de "Ouaga" : Aurore, Agnès, Aurélie, Morgane, Nelly et Laura.

à Clarisse, Pauline et Lucie.

A mes sœurs, Hélène, Sophie et Louise.

A mes parents.

TITRE : Impact de la présence d'anticorps anti-SSA sur la prévalence d'une atteinte tubulo-interstitielle et sur le pronostic rénal chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique avec glomérulonéphrite lupique.

RESUME :

Introduction. La glomérulonéphrite lupique concerne 20 à 50 % des lupus érythémateux systémiques (LES). L'objectif de l'étude était de rechercher si la présence d'anticorps anti-SSA avait un impact sur la prévalence d'une atteinte tubulo-interstitielle (NTI) et sur le pronostic rénal.

Matériel et méthode. Etaient inclus dans cette étude rétrospective les patients suivis pour un LES avec glomérulonéphrite lupique et ayant eu une ponction-biopsie rénale (PBR) au Centre Hospitalier Universitaire de Tours entre 2014 et 2018. Le profil immunologique au diagnostic du LES, la présence d'une NTI sur la première PBR et l'évolution de la fonction rénale au cours du suivi ont été recherchés.

Résultats. Soixante-deux patients du centre hospitalier universitaire de Tours ont été inclus. Vingt-et-un patients (33,87%) avaient des anticorps anti-SSA. Dans le groupe avec anticorps anti-SSA, 8 patients (38,10%) avaient une NTI contre 19 patients (46,34%) du groupe sans anticorps anti-SSA (OR 0,72 ; IC95 0,21-2,35, $p=0,60$). Il n'y avait pas de différence significative de la créatininémie au diagnostic (74 vs 67 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,75$), à 1 an (69 vs 72 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,74$), 5 ans (66 vs 74 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,33$) ou 10 ans (60 vs 73 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,37$) d'évolution. Il n'y avait pas de différence significative concernant le recours aux mesures de suppléance (épuration extra-rénale ou transplantation rénale) entre les deux groupes. On retrouvait cependant une atteinte rénale plus sévère au diagnostic chez les patients qui avaient une NTI. Cette différence disparaissait au cours du suivi.

Conclusion. La présence d'anticorps anti-SSA n'est pas associée à une plus forte prévalence d'atteinte tubulo-interstitielle et n'a pas d'incidence sur le pronostic rénal.

MOTS CLEFS :

Lupus érythémateux systémique ; Néphropathie lupique ; Anticorps anti-SSA ; Néphropathie tubulo-interstitielle ; Pronostic

TITLE : Impact of anti-SSA antibodies on the prevalence of tubulointerstitial involvement and renal prognosis in patients with systemic lupus erythematosus with lupus glomerulonephritis.

ABSTRACT :

Introduction. Lupus glomerulonephritis affects 20 to 50% of systemic lupus erythematosus (SLE). The aim of the study was to investigate whether the presence of anti-SSA antibodies had an impact on the prevalence of tubulointerstitial involvement (TII) and renal prognosis.

Methods. Were included in this retrospective study, patients followed for an SLE with lupus glomerulonephritis who had a renal biopsy (RB) at the University Hospital Center of Tours between 2014 and 2018. The immunological profile at diagnosis of SLE, presence of a TII on the first RB and renal function changes during follow-up were investigated.

Results. Sixty-two patients from the University Hospital of Tours were included. Twenty-one patients (33.87%) had anti-SSA antibodies. In the group with anti-SSA antibodies, 8 patients (38.10%) had TII against 19 patients (46.34%) of the group without anti-SSA antibodies (OR 0.72, 95% CI 0.21-2.35 , $p = 0.60$). There was no significant difference in creatinine at diagnosis (74 vs 67 $\mu\text{mol} / \text{L}$, $p = 0.75$), at 1 year (69 vs 72 $\mu\text{mol} / \text{L}$, $p = 0.74$), 5 years (66 vs 74 $\mu\text{mol} / \text{L}$, $p = 0.33$) or 10 years (60 vs 73 $\mu\text{mol} / \text{L}$, $p = 0.37$) of evolution. There was no significant difference for renal replacement therapy (dialysis or kidney transplantation) between the two groups. There was, however, more severe renal impairment in patients who had TII. This difference disappeared during the follow-up.

Conclusion. The presence of anti-SSA antibodies is not associated with a higher prevalence of TII and does not affect the renal prognosis.

KEYWORDS :

Systemic lupus erythematosus; Lupus nephropathy; Anti-SSA antibodies; Tubulointerstitial nephropathy; Prognosis

ABREVIATIONS.....	18
INTRODUCTION	19
MATERIEL ET METHODE	21
Patients.....	21
Données clinico-biologiques	21
Evaluation des données histologiques rénales	22
Ethique	22
Analyses statistiques	22
RESULTATS.....	23
Caractéristiques des patients au diagnostic de l’atteinte rénale.....	26
Evolution de la fonction rénale	29
DISCUSSION	32
CONCLUSION	36
BIBLIOGRAPHIE.....	37
ANNEXES.....	41
Annexe 1 : Classification des glomérulopathies lupiques	42
Annexe 2 : Critères diagnostiques de LES d’après l’ACR (1997).....	43
Annexe 3 : Critères diagnostiques de LES d’après le SLICC (2012).....	44

ABREVIATIONS

AAN	Anticorps anti-nucléaire
Anti-DNA	Anticorps anti-ADN natif
Anti-SSA	Anticorps anti-SSA
Anti-SSB	Anticorps anti-SSB
ACR	<i>American college of rheumatology</i>
GEM	Glomérulonéphrite extra-membraneuse
HTA	Hypertension artérielle
IC	Intervalle de confiance
LES	Lupus érythémateux systémique
NTI	Néphropathie tubulo-interstitielle
OR	<i>Odds ratio</i>
PBR	Ponction biopsie rénale
SAPL	Syndrome des antiphospholipides
SLEDAI	<i>Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index</i>
SLICC	<i>Systemic Lupus International Collaborating Clinics</i>

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune systémique de physiopathologie complexe (1,2) responsable d'atteintes multiples, principalement cutanée, articulaire, hématologique, rénale, neurologique, pulmonaire, cardiaque (3). Sa prise en charge diagnostique et thérapeutique doit tenir compte de ces atteintes, particulièrement celles qui peuvent grever le pronostic fonctionnel et vital, telle l'atteinte rénale (4).

L'atteinte rénale est fréquente, retrouvée dans 20 à 50 % des cas selon les séries (5,6), et souvent inaugurale (7). Il s'agit dans l'immense majorité des cas d'une glomérulopathie mais une néphropathie tubulo-interstitielle (NTI) est parfois retrouvée (8,9). Le diagnostic s'appuie sur la ponction biopsie rénale (PBR) qui permet d'établir la classe de la glomérulonéphrite lupique et de décrire des lésions vasculaires et tubulo-interstitielles éventuellement associées. La classification ISN/RPS 2003 (10,11), en 6 classes, est actuellement le gold standard, car elle reflète au mieux l'activité et la chronicité de l'atteinte (Annexe 1). L'auto-immunité est quasi constante dans le LES. Les anticorps anti-ADN natif (anti-DNA) et anti-Sm sont spécifiques du LES. Ceci n'est pas le cas pour d'autres anticorps, comme les anti-RNP et les anti-SSA qui sont retrouvés dans 30 à 50 % des cas (12). Ces derniers sont présents principalement dans le syndrome de Gougerot-Sjögren. Les anticorps anti-ADN natif et les anticorps anti-nucléosomes ont montré leur pathogénicité dans la néphropathie lupique (4,13,14). Le rôle des autres anticorps, en particulier les anti-SSA, est plus discutable, sans implication pour certains (15), présente pour d'autres (16). L'étude récente de Baline *et al* (17) souligne la présence de lésions rénales chez des patients lupiques qui n'avaient que des anti-SSA. Enfin, une récente étude multicentrique française (18), portant sur les atteintes rénales du Gougerot-Sjögren conclut à un profil histologique rénal différent en fonction du profil immunologique : la présence d'anticorps anti-SSA est fortement associée à une néphropathie tubulo-interstitielle (NTI) alors que les atteintes glomérulaires sont retrouvées en leur absence. Bien que, dans le LES, la NTI soit présente dans 60% des cas dès la première PBR (9), la classification actualisée n'en tient pas compte. Ces lésions, dont on ne connaît pas le poids pronostique dans le cadre du LES, sont probablement sous évaluées, leur détection faisant appel, non pas à l'analyse du sédiment urinaire et à la protéinurie, mais à la recherche, moins systématique, d'une acidose tubulaire.

L'objectif principal de notre travail était de comparer la prévalence de la NTI entre les patients avec ou sans anticorps anti-SSA, tous ayant par ailleurs une néphropathie lupique prouvée histologiquement. L'objectif secondaire s'intéressait à l'impact pronostique éventuel de ces 2 groupes.

Patients

Il s'agissait d'une étude rétrospective menée dans le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Tours, chez des patients des services de Néphrologie et de Médecine Interne. Etaient éligibles tous les patients ayant eu une PBR au CHRU de Tours et dont l'étude histopathologique avait conclu à la présence d'une néphropathie lupique.

Les critères d'inclusion étaient : la présence d'une néphropathie lupique confirmée par PBR et un diagnostic de LES validé par les critères *American College of Rheumatology* de 1992 révisés en 1997 (19) (critères ACR 1997) et par les critères de la *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* de 2012 (20) (critères SLICC 2012). Le critère d'exclusion était l'impossibilité d'accéder au compte-rendu de la première PBR du patient.

Données clinico-biologiques

Etaient recueillis le sexe, l'âge au diagnostic du LES, la date de la PBR, le délai entre le diagnostic de LES et le diagnostic d'atteinte rénale par la biopsie, les atteintes extra-rénales du LES, la fonction rénale au diagnostic de l'atteinte rénale et à 1 an, 5 ans et 10 ans d'évolution, la protéinurie, la kaliémie et la bicarbonatémie au diagnostic d'atteinte rénale, les traitements reçus et l'évolution. L'évolution de la fonction rénale était évaluée par la mesure de la créatininémie à 1 an, 5 ans et 10 ans à partir du diagnostic de néphropathie lupique, ainsi que par la nécessité de suppléance de la fonction rénale (par dialyse ou transplantation rénale) et par la mortalité générale.

Le profil immunologique était évalué initialement pour chaque patient par un dosage d'anti-DNA, d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles, de l'activité fonctionnelle du complément et de ses fractions C3 et C4. La recherche d'anticorps anti-SSA s'adresse à la technique actuelle qui comporte deux étapes : une première étape de dépistage par immunofluorescence indirecte puis une deuxième étape de confirmation, par un test ELISA. Pour la recherche d'immunofluorescence indirecte, le sérum du patient est mis en incubation au contact d'un substrat de cellules Hep-2. Après lavage, des anticorps anti-anticorps anti-nucléaire marqués par un fluorochrome sont ajoutés. Après incubation puis lavage, une double lecture est alors effectuée au microscope à fluorescence par deux immunologistes. Si la recherche

d'immunofluorescence indirecte est à un titre significatif ($\geq 1/200$), les dilutions sont poursuivies afin d'évaluer le titre des auto-anticorps. On réalise par la suite une étape de confirmation par ELISA permettant typer les auto-anticorps présents, dont les anti-SSA.

Evaluation des données histologiques rénales

Pour chaque patient, nous avons accédé au compte-rendu détaillé de la première PBR réalisée, même si celle-ci avait été réalisée dans un autre centre spécialisé. Nous avons relevé pour chaque biopsie la description de l'interstitium et des structures tubulaires. En l'absence de classification bien décrite des atteintes tubulo-interstitielles, nous avons utilisé une classification arbitraire définie et validée par un médecin anatomo-cyto-pathologiste spécialisé en néphropathologie. L'absence d'atteinte tubulo-interstitielle était cotée à 0 ; la présence d'une atteinte tubulo-interstitielle décrite comme légère était cotée à 1, modérée à 2 et sévère à 3. Si l'atteinte tubulo-interstitielle était cotée 1, 2 ou 3, on concluait à la présence d'une atteinte tubulo-interstitielle, si elle était cotée 0, on concluait à l'absence d'atteinte tubulo-interstitielle.

Ethique

Un consentement écrit était recueilli, à posteriori, auprès de chaque patient après envoi d'un courrier détaillé de l'étude. En cas de décès du patient, ce consentement était adressé à la personne de confiance. Ce travail a reçu un avis favorable du Groupe Ethique Clinique du CHRU de Tours (avis 2019 060) et un enregistrement sur le répertoire public des études sous MR a été effectué (MR004).

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été faites à l'aide du logiciel « R ». Nous avons utilisé un test de Fisher pour la comparaison entre la prévalence de la NTI en fonction du profil anti-SSA et un test de Wilcoxon pour comparer l'évolution de la fonction rénale entre SSA+ et SSA- et entre NTI+ et NTI-. Le p a été calculé par un test de Fisher pour les variables qualitatives et par un test de Wilcoxon pour les variables quantitatives. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

La base de données des PBR du CHRU de Tours a pu être interrogée entre 2014 et 2018. Quatre-vingt-un patients avec un diagnostic de néphropathie lupique ont ainsi pu être identifiés. Sept patients ont été exclus, 4 en l'absence de néphropathie lupique patente, secondaire à une erreur de codage, 3 patients dont le diagnostic a été redressé par une deuxième PBR concluant à une glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) à anticorps anti-PLA2R, 2 ne remplissant pas les critères diagnostics de LES ni selon la SLICC ni selon l'ACR et 1 patiente a été exclue car elle avait principalement un SAPL catastrophique. Au total, 71 patients remplissaient les critères et ont été retenus pour l'étude. Cependant, les données de la première PBR de 9 patients n'ont pu être récupérées, notre cohorte finale était ainsi de 62 patients. La première PBR la plus ancienne est de 1989, la première PBR la plus récente est de 2018.

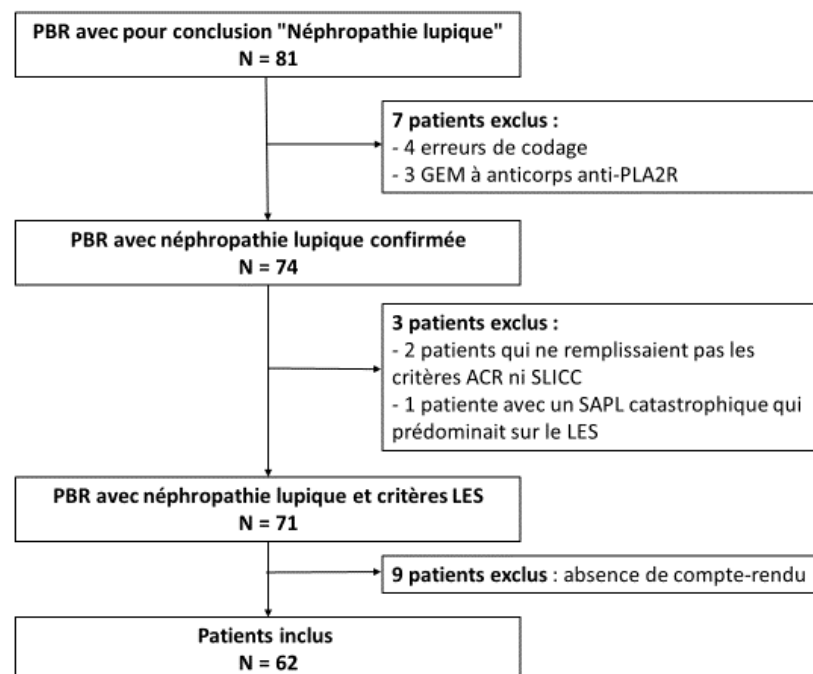


Figure 1 - Diagramme de flux

Au total, 62 patients ont été inclus dont 52 femmes (83,87%) et 10 hommes (16,13%). L'âge médian au diagnostic du LES était de 24,2 ans (7 à 77 ans). Vingt-et-un patients avaient des anti-SSA (33,87 %) et 41 n'en n'avaient pas. Au diagnostic de lupus, on retrouvait significativement plus d'anticorps anti-SSB dans le groupe anti-SSA+ (7) que dans le groupe anti-SSA- (aucun) ($p=0,0002$) ; OR 6,1166 IC 95% [1,1949 ; 41,7762]. Une autre pathologie auto-immune était associée au LES chez 11 patients (17,74%) : un syndrome de Gougerot-Sjögren (8,06%) était retrouvé de manière identique dans les 2 groupes (3 SSA+, 2 SSA -), 4 thyroïdites auto-immunes, 1 connectivite mixte évoluant vers une sclérodermie, 1 urticaire chronique dysimmunitaire. Un syndrome des antiphospholipides (SAPL) était associé au LES chez 16 patients (25,81 %) et une biologie antiphospholipide sans évènement thrombotique était retrouvée chez 5 patients (8 %), sans différence entre les deux groupes. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

	Total (n=62)	Anti-SSA+ (n=21)	Anti-SSA- (n=41)	p
Epidémiologie				
Sexe féminin	52 (83,87 %)	19 (90,48 %)	33 (80,49 %)	0,47
Sexe masculin	10 (16,13 %)	2 (9,52 %)	8 (19,51 %)	0,47
Age médian au diagnostic de LES, ans, (interquartiles)	24,5 (18-32,75)	23 (19-32)	25 (17-33)	0,75
Atteintes cliniques du LES (n, %)				
Atteinte rénale	62 (100 %)	21 (100 %)	41 (100 %)	1
Atteinte articulaire	51 (82,26 %)	15 (71,43 %)	36 (87,80 %)	0,16
Atteinte hématologique (dont coombs direct positif)	53 (85,48 %)	20 (95,24 %)	33 (80,49 %)	0,15
Atteinte dermatologique (aiguë ou chronique)	39 (62,90 %)	11 (53,38 %)	28 (68,29 %)	0,27
Atteinte des séreuses (péricardite, pleurésie)	23 (37,10 %)	11 (52,38 %)	12 (29,27 %)	0,1
Atteinte neurologique	7 (11,29 %)	4 (19,05 %)	3 (7,32 %)	0,22
Atteinte pulmonaire	3 (4,84 %)	3 (14,29 %)	0 (0 %)	0,035
Atteinte hépatique	2 (3,23 %)	2 (9,52 %)	0 (0 %)	0,11
Profil immunologique (n, %)				
Anticorps antinucléaires	62 (100 %)	21 (100 %)	41 (100 %)	1
Anticorps anti-ADN natif	58 (93,55 %)	20 (95,24 %)	38 (92,68 %)	1
Anticorps anti-antigène nucléaire soluble	38 (61,29 %)	21 (100 %)	17 (41,46 %)	-
Anticorps anti-RNP	28 (45,16 %)	12 (57,14 %)	16 (39,02 %)	0,19
Anticorps anti-Sm	19 (30,65 %)	10 (47,62 %)	9 (21,95 %)	0,047
Anticorps anti-SSA	21 (33,87 %)	21 (100 %)	0 (0 %)	-
Anticorps anti-SSB	7 (11,29 %)	7 (33,33 %)	0 (0 %)	0,0002
Baisse du complément (C3 et/ou C4)	54 (87,10 %)	19 (90,48 %)	35 (85,37 %)	0,71
Baisse du C3	49 (79,03 %)	17 (80,95 %)	32 (78,05 %)	1
Baisse du C4	50 (80,65 %)	18 (85,71 %)	32 (78,05 %)	0,74
Comorbidités (n, %)				
Hypertension artérielle (HTA)	6 (9,68 %)	4 (19,05 %)	2 (4,88 %)	0,17
Diabète	1 (1,61 %)	1 (4,76 %)	0 (0 %)	0,34
Syndrome des antiphospholipides	16 (25,81 %)	6 (28,57 %)	10 (24,39 %)	0,76
Autre maladie auto-immune (hors SAPL)	11 (17,74 %)	6 (28,57 %)	5 (12,20 %)	0,16
Syndrome de Gougerot-Sjögren	5 (8,06 %)	3 (14,29 %)	2 (4,88 %)	0,32
Cryoglobulinémie	12 (19,35 %)	5 (23,81 %)	7 (17,07 %)	0,52
Type 1	0	0	0	-
Type 2	1	1	0	0,34
Type 3	3	0	3	0,55
Non typable	8	4	4	0,43

Tableau 1 - Caractéristiques des patients avec une néphropathie lupique prouvée par PBR, au diagnostic de lupus.

Caractéristiques des patients au diagnostic de l'atteinte rénale

Les données initiales sont résumées dans les tableaux 2 et 3. On retrouvait un nombre significativement plus élevé de patients ayant un syndrome néphrotique dans le groupe anti-SSA+ (9 patients ; 42,2%) que dans le groupe anti-SSA- (6 patients ; 14,6%), OR 4,2563, IC 95% [1,0932 ; 18,006] ($p=0,026$) et dans le groupe NTI+ (11 patients ; 40,74 %) que dans le groupe NTI- (4 patients ; 11,43 %), OR 5,1755, IC 95% [1.2773 ; 25.9567] ($p=0,015$). Le syndrome néphrotique était défini par une protéinurie $\geq 3\text{g}/24\text{h}$ avec une albuminémie $< 30\text{g/L}$. Trois patients sont décédés et quatre patients ont été perdus de vue au cours du suivi. Vingt-sept patients avaient une NTI au diagnostic de l'atteinte rénale : 8 dans le groupe anti-SSA+ (38,10%) et 19 patients (46,34%) dans le groupe sans anti-SSA, sans différence entre les 2 groupes ($p=0,059$) ; OR 0,72 ; IC 95% [0,21-2,35]. Sur les 5 patients qui avaient un syndrome de Gougerot-Sjögren, seuls 2 avaient une NTI et des anticorps anti-SSA.

La sévérité de l'atteinte rénale au diagnostic était identique dans les groupes anti-SSA+ et anti-SSA- ($74 \mu\text{mol/L}$ vs $67 \mu\text{mol/L}$, ($p = 0,75$)). En revanche, les patients avec NTI au diagnostic, quel que soit le groupe, avaient une atteinte rénale significativement plus grave avec une médiane de créatininémie à $76 \mu\text{mol/L}$ dans le groupe NTI+ contre $67 \mu\text{mol/L}$ dans le groupe NTI- ($p=0,023$).

	Total (n=62)	Anti-SSA+ (n=21)	Anti-SSA- (n=41)	p
Epidémiologie				
Age médian, ans (interquartiles)	28,5 (20,5-36,75)	27 (22-36)	29 (20-39)	0,85
Délai entre le diagnostic de LES et le diagnostic de néphropathie lupique				
Délai moyen, mois (écart-type)	35,22 (62,01)	40,24 (76,98)	32,66 (53,66)	0,88
Délai médian, mois (interquartiles)	5,50 (0-37,5)	6 (0-36)	2 (0-46)	0,88
Atteinte inaugurale	26 (41,94 %)	8 (38,10 %)	18 (43,90 %)	0,79
Délai ≤ 1 an	14 (22,58 %)	6 (28,57 %)	8 (19,51 %)	0,53
Délai > 1 an et ≤ 5 ans	12 (19,35 %)	4 (19,05 %)	8 (19,51 %)	1
Délai > 5 ans et ≤ 10 ans	3 (4,84 %)	0	3 (7,32 %)	0,54
Délai > 10 ans	7 (11,29 %)	3 (14,29 %)	4 (9,76 %)	0,68
Fonction rénale				
Créatininémie moyenne en µmol/L (écart-type)	85,03 (84,88)	106,38 (141,66)	74,10 (24,32)	0,75
Créatininémie médiane en µmol/L (interquartiles)	70 (56,50-92,75)	74 (54-93)	67 (58-92)	0,75
Protéinurie moyenne en g/24h, (écart-type) n=54	2,59 (3,43)	3,57 (4,46)	2,09 (2,72)	0,19
Protéinurie ≥ 0,5g/g ou ≥ 0,5g/24h, n (%)	48 (77,42 %)	16 (76,19 %)	32 (78,05 %)	1
Syndrome néphrotique	15 (24,19%)	9 (42,26 %)	6 (14,63 %)	0,026
Grade de maladie rénale				
I	34 (54,84 %)	8 (38,10 %)	26 (63,34 %)	0,67
II	22 (35,48 %)	10 (47,62 %)	12 (29,27 %)	0,17
III a	3 (4,84 %)	0	3 (0,07 %)	0,54
III b	2 (3,23%)	2 (0,10 %)	0	0,11
IV	0	0	0	-
V	1 (1,61 %)	1 (0,05 %)	0	0,34
Tubulopathie interstitielle	27 (43,55 %)	8 (38,10 %)	19 (46,34 %)	0,60
NTI 0	35 (56,45 %)	13 (61,90 %)	22 (56,66 %)	0,60
NTI 1	23 (37,10 %)	6 (28,57 %)	17 (41,46 %)	0,41
NTI 2	2 (3,23 %)	1 (4,76 %)	1 (2,44 %)	1
NTI 3	2 (3,23 %)	1 (4,76 %)	1 (2,44 %)	1

Tableau 2 - Caractéristiques de l'atteinte rénale au diagnostic de la néphropathie
Grade I : eDFG ≥ 90 mL/min/1,73 m², grade II : eDFG 60-89 mL/min/1,73 m²; grade III a : eDFG 45-59 mL/min/1,73 m²; grade III b : eDFG 30-45 mL/min/1,73 m²; grade IV : eDFG 15-29 mL/min/1,73 m²; grade V : eDFG < 15 mL/min/1,73 m².

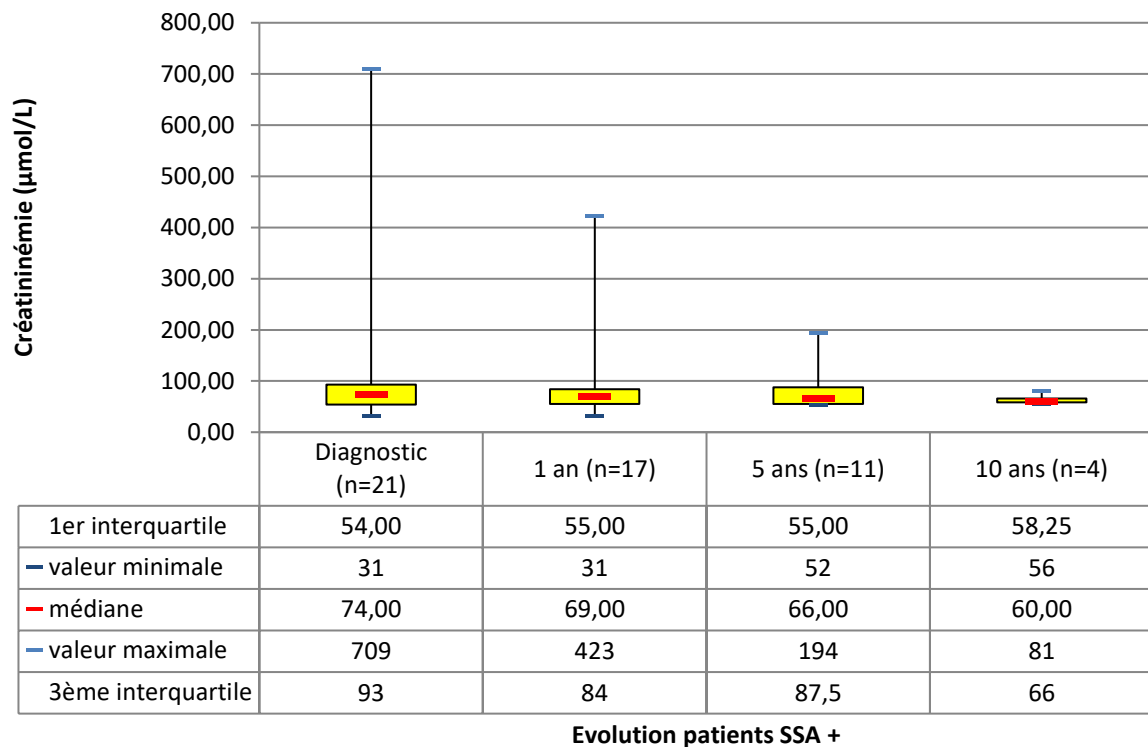
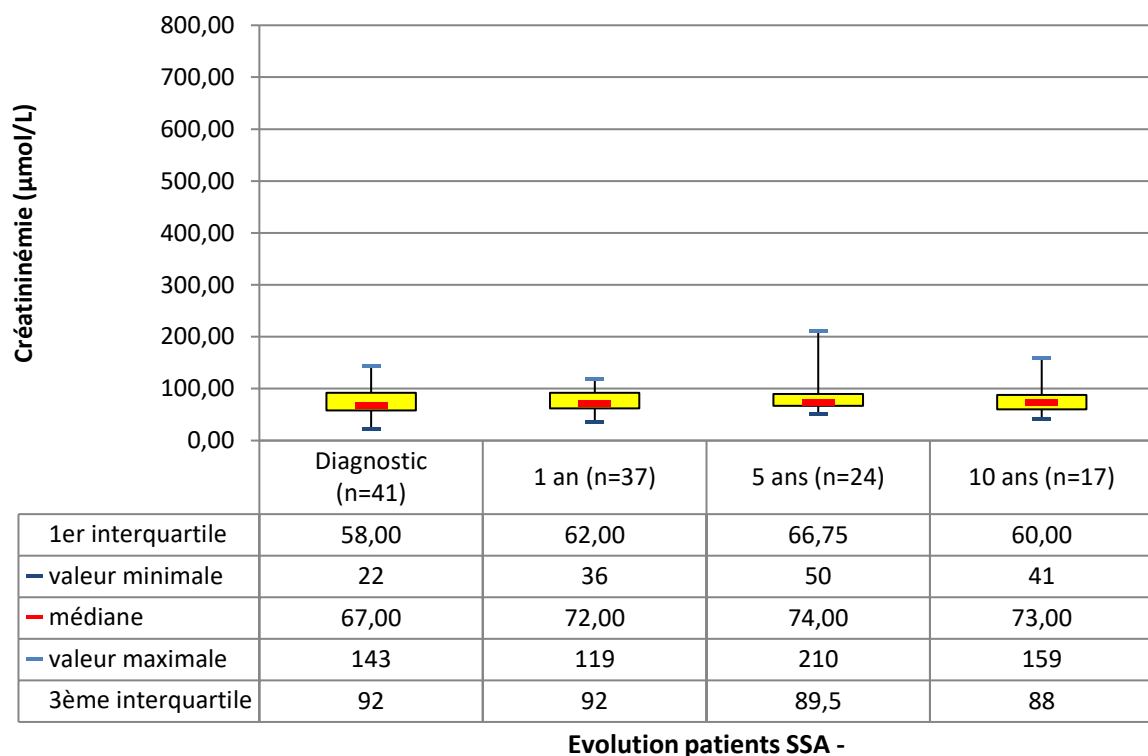
	Total (n=62)	NTI+ (n=27)	NTI- (n=35)	p
Epidémiologie				
Age médian, ans (interquartiles)	28,5 (20,5-36,75)	27 (23-40,5)	29 (20-35)	0,75
Délai entre le diagnostic de LES et le diagnostic de néphropathie lupique				
Délai moyen, mois (écart-type)	35,22 (62,01)	28,63 (45,13)	40,31 (72,66)	0,85
Délai médian, mois (interquartiles)	5,50 (0-37,5)	2 (0-42)	6 (0-37)0	0,85
Atteinte inaugurale	26 (41,94 %)	12 (44,44 %)	14 (40,00 %)	0,80
Délai ≤ 1 an	14 (22,58 %)	4 (14,81 %)	10 (28,57 %)	0,24
Délai > 1 an et ≤ 5 ans	12 (19,35 %)	7 (25,93 %)	5 (14,29 %)	0,34
Délai > 5 ans et ≤ 10 ans	3 (4,84 %)	3 (11,11 %)	0	0,08
Délai > 10 ans	7 (11,29 %)	1 (3,70 %)	6 (17,14 %)	0,13
Fonction rénale				
Créatininémie moyenne en µmol/L (écart-type)	85,03 (84,88)	107,81 (123,59)	67,48 (22,68)	0,023
Créatininémie médiane en µmol/L (interquartiles)	70 (56,50-92,75)	76 (62-107,5)	67 (53-79)	0,023
Protéinurie moyenne en g/24h, (écart-type) n=54	2,59 (3,43)	3,07 (3,59)	2,23 (3,32)	0,46
Protéinurie ≥ 0,5g/g ou ≥ 0,5g/24h, n (%)	48 (77,42 %)	23 (92,60 %)	25 (71,43 %)	0,24
Syndrome néphrotique	15 (24,19%)	11 (40,74 %)	4 (11,43 %)	0,015
Grade de maladie rénale				
I	34 (54,84 %)	11 (40,74 %)	23 (65,71 %)	0,07
II	22 (35,48 %)	10 (37,04 %)	12 (34,29 %)	1
III a	3 (4,84 %)	3 (11,11 %)	0	0,08
III b	2 (3,23%)	2 (7,41 %)	0	0,19
IV	0	0	0	-
V	1 (1,61 %)	1 (3,70 %)	0	-
Anti-SSA +	21 (33,87 %)	8 (29,63 %)	13 (37,14 %)	0,60
Anti-SSA -	41 (66,13 %)	19 (70,37 %)	22 (40,45 %)	0,60

Tableau 3 – Caractéristiques des patients NTI + et NTI - au diagnostic de la néphropathie
Grade I : eDFG ≥ 90 mL/min/1,73 m², grade II : eDFG 60-89 mL/min/1,73 m²; grade III a : eDFG 45-59 mL/min/1,73 m²; grade III b : eDFG 30-45 mL/min/1,73 m²; grade IV : eDFG 15-29 mL/min/1,73 m²; grade V : eDFG < 15 mL/min/1,73 m².

Evolution de la fonction rénale

Au regard de l'évolution, il n'y avait pas de différence significative de la dégradation de la fonction rénale dans les groupes anti-SSA+ et anti-SSA- (figure 2), à 1 an (69 $\mu\text{mol/L}$ vs 72 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,74$), à 5 ans (66 $\mu\text{mol/L}$ vs 74 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,33$) ou à 10 ans (60 $\mu\text{mol/L}$ vs 73 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,37$). Une suppléance de la fonction rénale a été nécessaire chez 2 patients du groupe anti-SSA+ et 3 patients du groupe anti-SSA-. Le stade d'insuffisance rénale terminale était atteint en moyenne en 67,4 mois. La mortalité a concerné 3 patients du groupe anti-SSA+ (un d'une atteinte neurologique sévère du LES, un de cause accidentelle et un de cause inconnue). Aucun décès n'a été constaté dans le groupe anti-SSA-. Quatre patients ont été perdus de vue : 1 dans le groupe anti-SSA+ et 3 dans le groupe anti-SSA-. Pour les NTI, alors qu'il existait une différence de gravité rénale au diagnostic, celle-ci disparaissait dès la première année du suivi avec une médiane de créatininémie à 1 an à 79 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe NTI+ contre 67,5 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe NTI- ($p=0,53$), puis 71 $\mu\text{mol/L}$ contre 74 $\mu\text{mol/L}$ ($p=0,74$) à 5 ans et 67 $\mu\text{mol/L}$ contre 73 $\mu\text{mol/L}$ ($p=0,69$) à 10 ans d'évolution (figure 3).

Concernant la nécessité de suppléance de la fonction rénale (dialyse ou transplantation rénale), elle concernait 3 patients avec une NTI et 2 patients du groupe sans NTI. Concernant la mortalité, elle concernait 1 patient du groupe NTI (cause inconnue) et 2 patients du groupe sans NTI (un d'une atteinte neurologique sévère du LES et un de cause accidentelle).

A**B****Figure 2** – Evolution de la créatininémie au cours du suivi en fonction du statut anti-SSA*A : Evolution de la créatininémie (en μmol/L) chez les patients du groupe anti-SSA+.**B : Evolution de la créatininémie (en μmol/L) chez les patients du groupe anti-SSA-.*

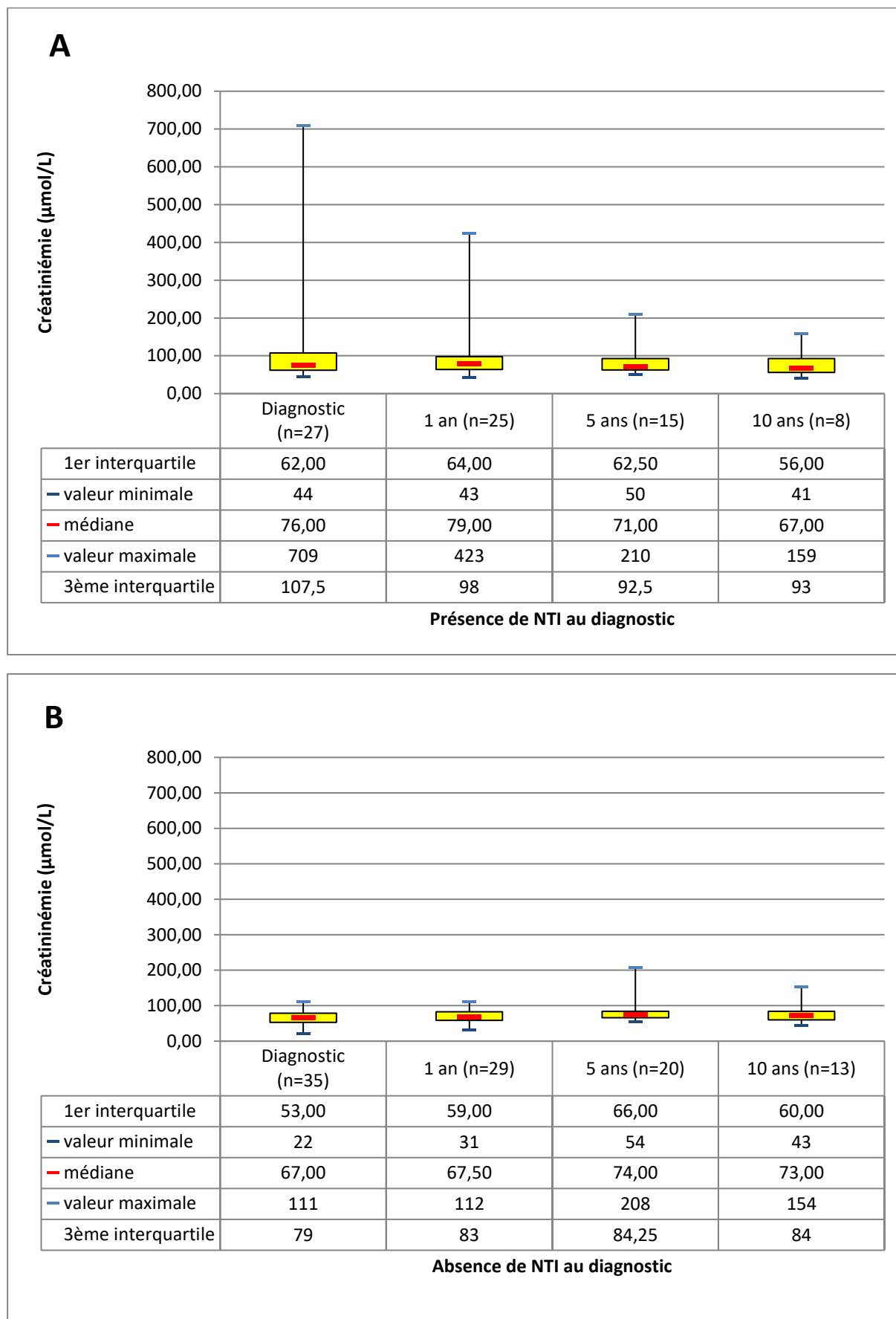


Figure 3 – Evolution de la créatininémie en fonction de la présence d’une NTI

A : Evolution de la créatininémie (en $\mu\text{mol/L}$) chez les patients du groupe NTI+.

B : Evolution de la créatininémie (en $\mu\text{mol/L}$) chez les patients du groupe NTI-.

DISCUSSION

Dans notre étude rétrospective, nous avons choisi de recueillir toutes les néphropathies lupiques et de nous intéresser plus spécifiquement aux tubulopathies interstitielles retrouvées dans les néphropathies lupiques. Le LES est une maladie rare avec une prévalence, en France, de 47/100 000 habitants et une incidence de 3,32 pour 100 000 habitants et par an. Il touche principalement les femmes avec un ratio femmes/hommes de 9/1 (21). La glomérulonéphrite lupique est l'atteinte rénale la plus fréquente dans le LES (4). Les lésions rénales constatées dans cette pathologie sont liées, d'une part, aux dépôts de complément et d'immunoglobulines dans les glomérules et, d'autre part, à l'infiltration du parenchyme rénal par des cellules inflammatoires (4). Les atteintes rénales dans le LES ne se limitent pas à la glomérulonéphrite lupique. Dans la littérature, on retrouve ainsi, sur les PBR de patients ayant une néphropathie lupique, des néphropathies à dépôt d'IgM, des maladies des membranes basales amincies, des hyalinoses segmentaires et focales, des néphroangioscléroses, des amyloses AA, des NTI aiguës, des néphropathies à IgA, des lésions glomérulaires minimales, des glomérulonéphrites post-infectieuses, des NTI aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, des maladies glomérulokystiques, des nécroses tubulaires aiguës ou encore des NTI sarcoïdiques (22). Ces atteintes sont pour la plupart liées aux comorbidités des patients mais d'autres peuvent être directement causées par le LES.

Notre étude est l'une des rares études s'intéressant aux lésions tubulo-interstitielles au cours du LES alors qu'elles concernent près de 44 % des patients de notre cohorte et que, dans la littérature, elles sont présentes sur environ un tiers à trois-quarts des PBR de néphropathies lupiques selon les séries (9,23,24). Il s'agit principalement de NTI lupiques secondaires, c'est-à-dire associées à une glomérulonéphrite lupique. La NTI lupique primaire, c'est-à-dire non associée à une glomérulonéphrite lupique, est bien plus rare (25–28). Notre cohorte, par définition, ne comportait que des NTI secondaires. L'histologie ne permet pas d'identifier l'étiologie de la NTI.

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre présence d'anticorps anti-SSA et NTI, contrairement à ce que l'étude de Jasiek *et al* avait démontré dans le Gougerot-Sjögren. Cela remet en cause l'idée que la NTI pourrait être directement liée à une néphropathogénicité des

anticorps anti-SSA. La pathogénèse de la NTI associée à la glomérulonéphrite lupique est complexe et peu connue (29). Différentes études avaient déjà montré le rôle des anticorps anti-DNA dans la prévalence d'une glomérulonéphrite lupique (30,31) et sur l'existence d'une NTI associée à la glomérulonéphrite lupique (32). Les NTI étaient en effet significativement plus fréquentes chez les patients lupiques ayant un taux significatif d'anticorps anti-ADN natif et également chez les patients lupiques ayant un complément hémolytique total (CH50) bas. Ainsi, 45 % des patients avec des anticorps anti-ADN natifs élevés avaient une NTI contre seulement 15 % des patients avec des anticorps anti-ADN natifs non significatifs et 37,3 % des patients avec un CH50 bas avaient une NTI contre 6 % avec un CH50 normal. A cela s'ajoute la plus forte prévalence de NTI chez les patients hypertendus (40 %) par rapport aux patients avec une pression artérielle normale (30 %) (23). Des biomarqueurs urinaires auraient été mis en évidence chez les patients avec une NTI, notamment la combinaison de KIM-1, NGAL, et MCP-1 comme indicateur de lésions tubulo-interstitielles actives (33) mais leur usage n'est à priori cependant pas encore validé.

Sur les 62 patients de notre cohorte, 21 avaient des anticorps anti-SSA, soit près d'un tiers des patients qui ont une néphropathie lupique. Le rôle et la pathogénicité des anticorps anti-SSA non plus ne sont pas bien déterminés. Les anticorps anti-SSA, également appelés anti-Ro, sont des auto-anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles. Ils reconnaissent deux protéines de 52 et 60 kDa complexées à de petits ARN cytoplasmiques et ont un aspect moucheté en immunofluorescence. Ils sont très fréquemment retrouvés dans d'autres maladies que le LES, comme le syndrome de Gougerot-Sjögren. Une étude brésilienne sur une population pédiatrique a montré que la présence d'anticorps anti-SSA et d'anticorps anti-SSB était significativement associée à des atteintes dites « douces », en particulier à des atteintes cutanées et articulaires, et qu'elle était peu associée à une atteinte rénale ou neurologique (34). Chez les adultes en revanche, d'autres études semblent faire état d'une forte pathogénicité des anticorps anti-SSA. Simmons-O'Brien *et al* ont suivi 99 patients ayant des auto-anticorps anti-SSA pendant 10 ans. Cinquante de ces patients avaient un LES parmi lesquels 18 (soit 36 %) avaient une glomérulonéphrite. Près de la moitié de ces patients n'avaient pas d'anticorps anti-ADN natif (16). Dans l'étude de Baline *et al* (17), les auto-anticorps anti-ADN natif étaient absents chez 62,5% des patients ayant une atteinte rénale

alors que les auto-anticorps anti-SSA étaient positifs chez 50 % des patients ayant une atteinte rénale et étaient également présents en l'absence d'anti-DNA dans 37,5% des cas.

Nous avons été surpris de découvrir une association significative entre syndrome néphrotique et anticorps anti-SSA (tableau 2) ainsi qu'entre syndrome néphrotique et NTI (tableau 3). To et Petri, en 2005, avaient déjà montré que les patients présentant une association d'anticorps anti-DNA, anticorps anti-SSA et anti-SSB avaient un taux significativement plus élevé de syndrome néphrotique que chez les patients qui avaient un autre profil immunologique (35) mais une précédente étude similaire de Hoffman *et al* ne retrouvait pas cette association significative (36). Nous n'avons pas trouvé d'autre étude s'intéressant à ces associations dans la littérature. De manière générale, lorsque l'on ne retrouve pas de lésions glomérulaires en microscopie optique chez les patients atteints de syndrome néphrotique, on parle de lésions glomérulaires minimales (LGM). Plusieurs études se sont intéressées au syndrome néphrotique au cours de la néphropathie lupique et ont bien mis en évidence une atteinte histologique glomérulaire, au niveau du podocyte (37–39) mais elles ne se sont intéressées qu'aux rôles des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-DNA (38,39). De la même façon, les différentes études précédemment citées sur la néphropathie interstitielle lupique ne s'étaient pas intéressées à la présence d'un éventuel syndrome néphrotique.

La présence d'anti-SSA n'influençant pas le pronostic rénal chez nos patients, les patients anti-SSA+ n'ont pas d'indication à avoir une surveillance plus stricte sur le plan rénal. De plus, notre étude n'ayant pas mis en évidence d'influence de la NTI sur le pronostic rénal, il n'y a pas d'intérêt à rechercher systématiquement la NTI en l'absence de signe de glomérulopathie et notamment pas de raison d'élargir les indications de réalisation de PBR dans le LES en cas de profil tubulaire (leucocyturie, acidose métabolique, protéinurie tubulaire) sans insuffisance rénale ni protéinurie significative. La mise en évidence de la NTI pourrait cependant avoir une incidence sur la prise en charge thérapeutique. Wilson *et al* proposent d'utiliser des immunosuppresseurs comme le Rituximab, la Ciclosporine ou le Tacrolimus en cas d'échec d'une première ligne par Cyclophosphamide ou Mycophénolate Mofétil en cas de NTI associée (40). Une étude de 2019 a également montré que le traitement par Hydroxychloroquine était un facteur protecteur de l'aggravation de la NTI (41).

Notre étude montre que le statut anti-SSA et la présence d'une NTI n'ont pas d'incidence sur le pronostic rénal chez les patients avec une glomérulonéphrite lupique. Même si l'atteinte

rénale initiale était plus sévère chez les patients qui avaient une atteinte tubulo-interstitielle au diagnostic, avec des créatininémies significativement plus élevées, cette différence disparaissait dès la première année du suivi. Ces résultats diffèrent d'études antérieures qui retrouvaient, en présence d'une NTI associée, un risque élevé d'évolution vers une insuffisance rénale chronique terminale. Il a en effet été démontré dans plusieurs études que les patients ayant des lésions tubulo-interstitielles modérées à sévères ont jusqu'à quatre fois plus de risques d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale que les patients qui n'ont pas de NTI ou qui n'ont qu'une NTI légère (42,43). En revanche, l'importance de l'inflammation tubulo-interstitielle fait débat. Elle est parfois décrite comme n'ayant pas d'incidence sur l'évolution vers une insuffisance rénale chronique terminale (42,43) et parfois associée à une mauvaise évolution de la fonction rénale (23). Une étude de 2013 a pourtant retrouvé les mêmes résultats que les nôtres, à savoir que l'importance de l'atteinte tubulo-interstitielle au diagnostic est associée à une créatininémie plus élevée mais que cette différence disparaît à la fin du suivi (44). La présence d'une NTI pourrait également être associée à un plus grand risque de poussée rénale du LES (45). Il semblerait aussi que la prévalence des NTI dans le LES était significativement plus importante avec l'augmentation du stade de la glomérulonéphrite lupique (23) et que la présence de critères d'activité rénale au SLEDAI lors de la première PBR était associée à une mauvaise évolution (46).

CONCLUSION

Le LES a une très grande variabilité d'expression. La difficulté est d'en prévoir le pronostic, en particulier rénal. Il est important d'essayer de trouver des marqueurs biologiques qui permettraient une meilleure prise en charge. Notre étude n'a pas montré d'association entre anticorps anti-SSA et NTI. Nous n'avons pas mis en évidence non plus de rôle de la présence d'anticorps anti-SSA et de la présence d'une NTI sur le pronostic rénal. Cette étude pourrait être une étude pilote en vue de réaliser des études prospectives pour évaluer l'impact de l'auto-immunité sur les atteintes rénales du LES. Il pourrait s'agir d'une étude se limitant à l'évaluation du rôle des anticorps anti-SSA ou d'une étude sur le rôle de chaque anticorps retrouvé dans le LES. L'association entre syndrome néphrotique et présence d'anticorps anti-SSA pourrait d'ailleurs laisser supposer un rôle directement pathogène de l'anticorps anti-SSA sur le rein et en particulier sur le podocyte rénal. Cette étude met en exergue une difficulté encore importante en immunologie : celle de savoir si les auto-anticorps retrouvés dans les différentes maladies auto-immunes ont un rôle pathogène ou s'ils ne sont qu'une aide au diagnostic.

BIBLIOGRAPHIE

1. Martin M, Guffroy A, Argemi X, Martin T. Lupus érythémateux systémique et lymphopénie : aspects cliniques et physiopathologiques. *Rev Médecine Interne*. 2017;38(9):603-13.
2. Rekvig OP. Systemic Lupus Erythematosus: Definitions, Contexts, Conflicts, Enigmas. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [cité 12 mai 2019];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839091/>
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72(2):113-24.
4. Karras A. La néphropathie lupique : le point en 2014. *Rev Médecine Interne*. 2015;36(2):98-106.
5. Karras A. Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé. *Presse Médicale*. 2012;41(3, Part 1):260-6.
6. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1999;10(2):413-24.
7. Hanly JG, O’Keeffe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatol Oxf Engl*. 2016;55(2):252-62.
8. Dhingra S, Qureshi R, Abdellatif A, Gaber LW, Truong LD. Tubulointerstitial nephritis in systemic lupus erythematosus: innocent bystander or ominous presage. *Histol Histopathol*. 2014;29(5):553-65.
9. Pagni F, Galimberti S, Galbiati E, Rebora P, Pietropaolo V, Pieruzzi F, et al. Tubulointerstitial lesions in lupus nephritis: International multicentre study in a large cohort of patients with repeat biopsy. *Nephrol Carlton Vic*. 2016;21(1):35-45.
10. Weening JJ. The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):241-50.
11. Weening JJ, D’Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004;65(2):521-30.
12. Fukuda MV, Lo SC, de Almeida CS, Shinjo SK. Anti-Ro antibody and cutaneous vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2009;28(3):301-4.
13. Rekvig OP. The dsDNA, Anti-dsDNA Antibody, and Lupus Nephritis: What We Agree on, What Must Be Done, and What the Best Strategy Forward Could Be. *Front Immunol*. 2019;10:1104.

14. Goilav B, Putterman C. The Role of Anti-DNA Antibodies in the Development of Lupus Nephritis: A Complementary, or Alternative, Viewpoint? *Semin Nephrol.* 2015;35(5):439-43.
15. Haddouk S, Ben Ayed M, Baklouti S, Hachicha J, Bahloul Z, Masmoudi H. Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques. *Pathol Biol.* 2005;53(6):311-7.
16. Simmons-O'Brien E, Chen S, Watson R, Antoni C, Petri M, Hochberg M, et al. One hundred anti-Ro (SS-A) antibody positive patients: a 10-year follow-up. *Medicine (Baltimore).* 1995;74(3):109-30.
17. Baline K, Zaher K, Fellah H, Benchikhi H. Lupus systémique et atteinte rénale: apport des anticorps anti-SSA. *Pan Afr Med J [Internet].* 2015 [cité 19 avr 2019];20. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4441146/>
18. Jasiek M, Karras A, Le Guern V, Krastinova E, Mesbah R, Faguer S, et al. A multicentre study of 95 biopsy-proven cases of renal disease in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Oxf Engl.* 2017;56(3):362-70.
19. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1725.
20. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2677-86.
21. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1082-9.
22. Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, Nassar G, Suki WN, Truong LD. Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol.* 2001;32(10):1125-35.
23. Park MH, D'Agati V, Appel GB, Pirani CL. Tubulointerstitial disease in lupus nephritis: relationship to immune deposits, interstitial inflammation, glomerular changes, renal function, and prognosis. *Nephron.* 1986;44(4):309-19.
24. Brentjens JR, Sepulveda M, Baliah T, Bentzel C, Erlanger BF, Elwood C, et al. Interstitial immune complex nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Kidney Int.* 1975;7(5):342-50.
25. Gur H, Kopolovic Y, Gross DJ. Chronic predominant interstitial nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus: a follow up of three years and review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 1987;46(8):617-23.
26. Singh AK, Ucci A, Madias NE. Predominant tubulointerstitial lupus nephritis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1996;27(2):273-8.

27. Mori Y, Kishimoto N, Yamahara H, Kijima Y, Nose A, Uchiyama-Tanaka Y, et al. Predominant tubulointerstitial nephritis in a patient with systemic lupus nephritis. *Clin Exp Nephrol*. 2005;9(1):79-84.
28. Michail S, Stathakis C, Marinaki S, Revenas C, Nakopoulou L, Vaiopoulos G. Relapse of predominant tubulointerstitial lupus nephritis. *Lupus*. 2003;12(9):728-9.
29. Clark MR, Trotter K, Chang A. The Pathogenesis and Therapeutic Implications of Tubulointerstitial Inflammation in Human Lupus Nephritis. *Semin Nephrol*. 2015;35(5):455-64.
30. Yung S, Chan TM. Anti-dsDNA antibodies and resident renal cells - Their putative roles in pathogenesis of renal lesions in lupus nephritis. *Clin Immunol Orlando Fla*. 2017;185:40-50.
31. Yung S, Chan TM. Mechanisms of Kidney Injury in Lupus Nephritis - the Role of Anti-dsDNA Antibodies. *Front Immunol*. 2015;6:475.
32. Yung S, Chan TM. Molecular and Immunological Basis of Tubulo-Interstitial Injury in Lupus Nephritis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(2):149-63.
33. Ding Y, Nie L-M, Pang Y, Wu W-J, Tan Y, Yu F, et al. Composite urinary biomarkers to predict pathological tubulointerstitial lesions in lupus nephritis. *Lupus*. 2018;27(11):1778-89.
34. Novak GV, Marques M, Balbi V, Gormezano NWS, Kozu K, Sakamoto AP, et al. Anti-RO/SSA and anti-La/SSB antibodies: Association with mild lupus manifestations in 645 childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2017;16(2):132-5.
35. To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum*. 2005;52(12):4003-10.
36. Hoffman IEA, Peene I, Meheus L, Huizinga TWJ, Cebecauer L, Isenberg D, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(9):1155-8.
37. Nawata A, Hisano S, Shimajiri S, Wang K-Y, Tanaka Y, Nakayama T. Podocyte and endothelial cell injury lead to nephrotic syndrome in proliferative lupus nephritis. *Histopathology*. 2018;72(7):1084-92.
38. Gomez Mendez LM, Cascino MD, Katsumoto TR, Brakeman P, Brunetta P, Jayne D, et al. Outcome of participants with nephrotic syndrome in combined clinical trials of lupus nephritis. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000308.
39. Han TS, Schwartz MM, Lewis EJ. Association of glomerular podocytopathy and nephrotic proteinuria in mesangial lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15(2):71-5.
40. Wilson PC, Kashgarian M, Moeckel G. Interstitial inflammation and interstitial fibrosis and tubular atrophy predict renal survival in lupus nephritis. *Clin Kidney J*. 2018;11(2):207-18.

41. Londoño Jimenez A, Mowrey WB, Putterman C, Buyon J, Goilav B, Broder A. Brief Report: Tubulointerstitial Damage in Lupus Nephritis: A Comparison of the Factors Associated With Tubulointerstitial Inflammation and Renal Scarring. *Arthritis Rheumatol* Hoboken NJ. 2018;70(11):1801-6.
42. Broder A, Mowrey WB, Khan HN, Jovanovic B, Londono-Jimenez A, Izmirly P, et al. Tubulointerstitial damage predicts end stage renal disease in lupus nephritis with preserved to moderately impaired renal function: A retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(4):545-51.
43. Hsieh C, Chang A, Brandt D, Guttikonda R, Utset TO, Clark MR. Predicting outcomes of lupus nephritis with tubulointerstitial inflammation and scarring. *Arthritis Care Res*. 2011;63(6):865-74.
44. Alsuwaida AO. Interstitial inflammation and long-term renal outcomes in lupus nephritis. *Lupus*. 2013;22(14):1446-54.
45. Kwon OC, Cho YM, Oh JS, Hong S, Lee C-K, Yoo B, et al. Renal flare in class V lupus nephritis: increased risk in patients with tubulointerstitial lesions. *Rheumatol Int*. 2019;
46. Kwon OC, Cho YM, Oh JS, Hong S, Lee C-K, Yoo B, et al. Factors associated with aggravation of tubulointerstitial damage on repeat biopsies in lupus nephritis patients with treatment failure. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;

Annexe 1 : Classification des glomérulopathies lupiques

Classification des glomérulonéphrites lupiques selon ISN/RPS 2003 (d'après le PNDS Lupus Systémique de 2017)

Classe I	Glomérulonéphrite lupique avec atteinte mésangiale minimale Glomérule normal en microscopie optique, avec dépôts mésangiaux en IF.
Classe II	Glomérulonéphrite lupique mésangiale proliférative Hypercellularité mésangiale pure en MO avec dépôts mésangiaux en IF.
Classe III	Glomérulonéphrite lupique focale (= touchant moins de 50 % des glomérules)
Classe IV	Glomérulonéphrite lupique diffuse (= touchant plus de 50 % des glomérules) Prolifération endocapillaire +/- extracapillaire, typiquement avec des dépôts sous-endothéliaux, active (A) et/ou inactive (C), avec ou sans altérations mésangiales. Pour les classes IV, on distingue également le caractère : <ul style="list-style-type: none">- SEGMENTAIRE (S) : si la majorité des glomérules sont touchés sur moins de 50 % de leur surface,- ou GLOBAL (G) : si la majorité des glomérules sont touchés sur plus de 50 % de leur surface
Classe V	Glomérulonéphrite lupique extra-membraneuse Dépôts sous-épithéliaux, globaux ou segmentaires, en MO ou en IF ou en microscopie électronique. Les dépôts sous-épithéliaux doivent toucher plus de 50 % de la surface glomérulaire dans plus de 50 % des glomérules en microscopie optique.
Classe VI	Glomérulonéphrite lupique scléreuse avancée Plus de 90 % des glomérules sont globalement sclérosés sans activité résiduelle.

Annexe 2 : Critères diagnostiques de LES d'après l'ACR (1997)

Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES) proposés par l'*American College of Rheumatology* (ACR) en 1982 et mis à jour par l'ACR en 1997 (d'après le PNDs – Lupus systémique de 2017)

1	Rash malaire
2	Lupus discoïde
3	Photosensibilité
4	Ulcérations orales ou nasopharyngées
5	Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement
6	Pleurésie ou péricardite
7	Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie
8	Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique)
9	Atteinte hématologique : - Anémie hémolytique, ou - Leucopénie < 4 000/ μ l constatée à 2 reprises, ou - Lymphopénie < 1 500/ μ l constatée à 2 reprises, ou - Thrombopénie < 100 000/ μ l, en l'absence de drogues cytopéniantes
10	Titre anormal d' anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices)
11	Perturbations immunologiques : - Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif , anticorps anti-Sm , - ou présence d' anticorps antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anticardiolipine en IgG ou IgM.
La présence d'au moins 4 des 11 critères « de classification » proposés par l'ACR permet d'affirmer l'existence d'un LES avec une sensibilité et une spécificité de 96 %. Ces critères, qui surreprésentent les items dermatologiques, sont des critères de classification et ne doivent pas être utilisés dans un but diagnostique à l'échelon individuel (par exemple : le diagnostic de lupus systémique pourra être posé chez un patient avec une polyarthrite, des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-Sm alors qu'il n'a que 3 critères ACR). Ils ne sont notamment pas pertinents pour identifier un éventuel LS chez un malade porteur d'un SAPL.	

Annexe 3 : Critères diagnostiques de LES d'après le SLICC (2012)

Critères de classification du lupus érythémateux systémique selon le SLICC (d'après le PNDIS Lupus Systémique de 2017, adapté de Petri *et al.* Arthritis Rheum 2012).

Critères cliniques	
1	<p>Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) :</p> <ul style="list-style-type: none">- Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde),- Lupus bulleux,- Nécrolyse toxique épidermique lupique,- Éruption maculo-papuleuse lupique,- Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite, <p>OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies).</p>
2	<p>Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) :</p> <ul style="list-style-type: none">- Lupus discoïde classique :<ul style="list-style-type: none">o localisé (au-dessus du cou)o généralisé (au-dessus et en dessous du cou),- Lupus hypertrophique ou verruqueux,- Panniculite lupique ou lupus cutané <i>profundus</i>,- Lupus chronique muqueux, - Lupus <i>tumidus</i>,- Lupus engelure,- Forme frontière lupus discoïde / lichen plan
3	<p>Ulcères buccaux :</p> <ul style="list-style-type: none">- Palatins,- Bouche,- Langue, <p>OU Ulcérations nasales en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behçet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle et acides.</p>
4	<p>Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique.</p>

5	<p>Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement,</p> <p>OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes.</p>
6	<p>Sérites :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pleurésie typique > 24 h, OU Épanchement pleural, OU Frottement pleural, - Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24 h, OU Épanchement péricardique, OU Frottement péricardique, OU Signes électriques de péricardite en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler.
7	<p>Atteinte rénale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h - OU Cylindres hématiques.
8	<p>Atteinte neurologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Convulsions, - Psychose, - Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, - Myélite, - Neuropathie périphérique ou atteinte des nerfs crâniens 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).
9	Anémie hémolytique.
10	<p>Leucopénie (< 4000/mm³, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...),</p> <p>OU Lymphopénie (< 1000/mm³, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections)</p>

11	Thrombopénie (< 100 000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT)
Critères immunologiques	
1	Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire.
2	Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA).
3	Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm.
4	Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'un anticoagulant circulant, - Sérologie syphilitique faussement positive, - Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG, ou IgM) à un titre moyen ou fort, - Anticorps anti- β2-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM).
5	Diminution du complément : <ul style="list-style-type: none"> - C3 bas, - C4 bas, - CH50 bas
6	Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique).
La présence d'au moins 4 critères, dont au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique ou une histologie de glomérulonéphrite lupique avec des AAN et/ou des anticorps anti-DNA natifs permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 92%.	

SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics ; HTP = hypertension portale ; PTT = purpura thrombocytopénique thrombotique ; AAN= anticorps antinucléaires ; anti-ADNdb = anti-ADN double brin ; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay ; RPR = rapid plasma reagin.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'S' shape, is positioned above a horizontal line. A vertical line extends upwards from the right end of the horizontal line, forming a corner.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

DOCTORAT en MEDECINE

Diplôme d'Etat

D.E.S. de « Médecine interne »
Présentée et Soutenue le 20 septembre 2019
Dépôt de sujet de thèse, proposition de jury,

NOM : PITON

Prénoms : Anne-Laure, Claire, Marie

Date de naissance : 8 mars 1991

Nationalité : Française

Lieu de naissance : Nantes (44)

Domicile : 6, rue Adrien Deslondains 37000 TOURS

Téléphone : 06 98 44 56 38

Directrices de Thèse :

Docteur Christelle BARBET, Néphrologie, PH, CHU, Tours
Docteur Elisabeth DIOT, Médecine interne, PH, CHU, Tours

Titre de la Thèse : Impact de la présence d'anticorps anti-SSA sur la prévalence d'une atteinte tubulo-interstitielle et sur le pronostic rénal chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique avec glomérulonéphrite lupique.

JURY

Président : *Professeur François MAILLOT, Médecine interne, Faculté de médecine – Tours*

Membres :

Professeur Jean-Michel HALIMI, Thérapeutique, Faculté de médecine – Tours

Professeur Pierre-François DEQUIN, Thérapeutique, Faculté de médecine – Tours

Docteur Marie-Christine MACHET, Anatomie & cytologie pathologiques, MCU-PH, Faculté de médecine – Tours

Docteur Christelle BARBET, Néphrologie, PH, CHU – Tours

Docteur Elisabeth DIOT, Médecine interne, PH, CHU – Tours

Avis du co-Directeur de Thèse
à Tours, le 10 juillet 2019

Dr. Elisabeth DIOT
Signature



Avis du co-Directeur de Thèse
à Tours, le 10 juillet 2019

Dr. Christelle BARBET
Signature



Avis du Directeur de l'U.F.R. Tours
à Tours, le 16.7.19

Signature



Piton Anne-Laure

50 pages – 3 tableaux – 3 figures

Résumé :

Introduction. La glomérulonéphrite lupique concerne 20 à 50 % des lupus érythémateux systémiques (LES). L'objectif de l'étude était de rechercher si la présence d'anticorps anti-SSA avait un impact sur la prévalence d'une atteinte tubulo-interstitielle (NTI) et sur le pronostic rénal.

Matériel et méthode. Etaient inclus dans cette étude rétrospective les patients suivis pour un LES avec glomérulonéphrite lupique et ayant eu une ponction-biopsie rénale (PBR) au Centre Hospitalier Universitaire de Tours entre 2014 et 2018. Le profil immunologique au diagnostic du LES, la présence d'une NTI sur la première PBR et l'évolution de la fonction rénale au cours du suivi ont été recherchés.

Résultats. Soixante-deux patients du centre hospitalier universitaire de Tours ont été inclus. Vingt-et-un patients (33,87%) avaient des anticorps anti-SSA. Dans le groupe avec anticorps anti-SSA, 8 patients (38,10%) avaient une NTI contre 19 patients (46,34%) du groupe sans anticorps anti-SSA (OR 0,72 ; IC95 0,21-2,35, $p=0,60$). Il n'y avait pas de différence significative de la créatininémie au diagnostic (74 vs 67 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,75$), à 1 an (69 vs 72 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,74$), 5 ans (66 vs 74 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,33$) ou 10 ans (60 vs 73 $\mu\text{mol/L}$, $p=0,37$) d'évolution. Il n'y avait pas de différence significative concernant le recours aux mesures de suppléance (épuration extra-rénale ou transplantation rénale) entre les deux groupes. On retrouvait cependant une atteinte rénale plus sévère au diagnostic chez les patients qui avaient une NTI. Cette différence disparaissait au cours du suivi.

Conclusion. La présence d'anticorps anti-SSA n'est pas associée à une plus forte prévalence d'atteinte tubulo-interstitielle et n'a pas d'incidence sur le pronostic rénal.

Mots clés : Lupus érythémateux systémique ; Néphropathie lupique ; Anticorps anti-SSA ; Néphropathie tubulo-interstitielle ; Pronostic

Jury :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT

Directrices de thèse : Docteur Elisabeth DIOT / Docteur Christelle BARBET

Membres du Jury : Professeur Jean-Michel HALIMI
Professeur Pierre-François DEQUIN
Docteur Marie-Christine MACHET

Date de soutenance : vendredi 20 septembre 2019