

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2010

Thèse N° 086/10

LA NEPHROPATHIE LUPIQUE (A propos de 34 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/04/2010

PAR

Mlle. EL OUARDIGHI LAMIAE

Née le 27 Août 1984 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Néphropathie lupique - Lupus - Rein - Glomérulonéphrite
Complexes immuns

JURY

Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	PRESIDENT
Professeur d'Anatomie pathologique	
Mme. BONO WAFAA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. BAAJ MOHAMMED.....	JUGE
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. SQALLI HOUSSAINI TARIQ.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Néphrologie	

Abréviations

AAN	: Anticorps anti-nucléaires
ACC	: Anticoagulants circulants
ADN db	: ADN double brins
AIN	: Association internationale de Néphrologie.
APL	: Anticorps anti-phospholipidiques
AZA	: Azathioprine
CI	: Complexes immuns
CYC	: Cyclophosphamide
GC	: Glucocorticoïdes
GNL	: Glomérulonéphrite lupique.
HTA	: Hypertension artérielle
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IF	: Immunofluorescence
IR	: Insuffisance rénale
IRT	: Insuffisance rénale terminale.
ISN	: International Society of Nephrology
IV	: Intraveineux
LED	: Lupus érythémateux disséminé.
MMF	: Mycophénolate Mofétil
PBR	: Ponction biopsie rénale
SN	: Syndrome néphrotique.
SU	: Sédiment urinaire
VPP	: valeur prédictive positive.

Sommaire

Introduction.....	4
Objectifs du travail	14
Matériel et méthodes	16
Résultats	23
1- Caractères socio-démographiques	24
1-1- incidence et prévalence	24
1-2- Sexe.....	25
1-3- Age.....	25
1-4- Répartition géographique	26
1-5- Répartition selon la profession	27
2- Admission de nos patients.....	28
2-1- Délai de consultation.....	28
2-2- Mode d'admission.....	28
2-3- Motifs d'admission	29
3- Antécédents de nos patients.....	30
4- Données cliniques	30
4-1- Signes généraux.....	31
4-2- Manifestations rénales.....	31
4-3- Manifestations extra rénales	33
5- Données biologiques	34
6- Profil immunologique	36
7- Données radiologiques	38
8- Données histologiques	38
9- Confrontation clinico-histologique	39
10-Traitement	40
10-1- Traitement d'induction.....	40
10-2- Traitement d'entretien.....	41
10-3- Traitement associé.....	42
11-Evolution.....	43
12-Analyse	44
Discussion	48
1-Données épidémiologiques.....	49
1-1- Prévalence.....	49
1-2- Sexe et âge	50
2- Données cliniques et biologiques.....	51
2-1- Début de la néphropathie lupique.....	51

2-2- Manifestations rénales.....	52
2-3- Manifestations extrarénales.....	55
2-4- Profil immunologique.....	57
3- Données anatomopathologique.....	61
4- Traitement.....	64
4-1- Moyens.....	65
4-1-1- Les corticoïdes.....	65
4-1-2- Les immunosuppresseurs.....	66
4-1-3- Les nouveaux moyens thérapeutiques.....	70
4-1-4- Traitement symptomatique.....	71
4-1-5- L'hémodialyse et transplantation rénale.....	72
4-2- Indications.....	73
5- Evolution et Pronostic.....	77
Conclusion.....	81
Résumé.....	83
Annexe.....	89
Références.....	97

Introduction

Le lupus érythémateux disséminé est considéré comme un modèle de la maladie auto-immune aux multiples aspects, son étiologie exacte reste inconnue mais se caractérise par une importante production d'auto anticorps et de complexes immuns, elle fait probablement intervenir des interactions complexes entre des facteurs hormonaux, génétiques et des facteurs d'environnement 1.

Il s'agit d'une pathologie à expression systémique dont le mode de présentation clinique est très polymorphe, et l'évolution spontanée est caractérisée par des poussées entrecoupées de remissions.

Elle atteint surtout la femme en période d'activité génitale, sa prévalence varie en fonction des ethnies mais est estimée à 1 pour 1000 avec un rapport femme/homme de l'ordre de 8 à 10 (2,3).

Les critères de l'American Rheumatism Association (ARA) sont importants pour le diagnostic de la maladie lupique, la présence de 4 critères ou plus a une haute spécificité.

L'atteinte rénale lors du lupus est à la fois une des manifestations les plus communes de cette maladie systémique mais aussi une des plus sévères (4,5). Elle conditionne le pronostic de la maladie lupique et tire son importance de sa fréquence qui varie selon les données de la littérature et qui peut atteindre 75 % selon les critères utilisés pour définir l'atteinte rénale et le type de population étudiée (5,6).

L'atteinte rénale au cours du LED revêt un triple intérêt :

- Intérêt physiopathologique : elle constitue un modèle exceptionnel d'immunopathologie.
- Intérêt pratique : la localisation rénale est fréquente
- Intérêt pronostique : elle présente toujours aujourd'hui une des causes majeures de mortalité chez les lupiques.

L'étiopathogénie de la néphropathie lupique permet d'illustrer la complexité du désordre immunologique au cours du LED, les mécanismes impliqués dans la genèse des lésions histologiques rénales restent aujourd'hui l'objet de controverse 7, ceci réside en grande partie dans le fait que les lésions élémentaires de la néphropathie lupique sont extrêmement polymorphes.

Néanmoins, on reconnaît aujourd'hui trois types de mécanismes possibles : les dépôts intra rénaux (essentiellement glomérulaires), de complexes immuns circulants; l'attaque rénale par des auto-anticorps reconnaissant des antigènes rénaux ou des antigènes circulants qui se sont fixés sur les parois glomérulaires ou vasculaires ; les microthromboses vasculaires résultant de la présence d'anticorps antiphospholipides (8).

Les lésions histologiques sont très polymorphes. La biopsie rénale est cruciale pour les indications thérapeutiques et le pronostic puisqu'il y a une assez bonne corrélation anatomo-clinique évolutive.

Les lésions sont essentiellement glomérulaires et sont exprimées selon la nouvelle classification proposée par l'Association Internationale de Néphrologie (9)

toujours calquée sur la classique classification de l'OMS (tableau I), des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires sont également observées au cours de la maladie rénale.

En résumé les classes I et II sont en rapport avec une atteinte mésangiale pure (hypercellularité et dépôts immuns), les classes III et IV résultent de l'atteinte endothéliale (lésions de la cellule endothéliale, destruction de la barrière capillaire, infiltration par les cellules inflammatoires), la classe V est secondaire à l'atteinte épithéliale ou podocytaire.

La biopsie permet aussi d'apprécier le degré d'activité des lésions (cotées A) ainsi que l'étendue des lésions fibreuse ou chronique (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 (8).

Tableau I : classification des GN lupiques selon L'AIN

Classe	Nom	Description
I	GNL mésangiale minime	Glomérules optiquement normaux, mais dépôts immuns en IF
II	GNL mésangioproliférative	Hypercellularité mésangiale avec présence de dépôts immuns mésangiaux en IF.
III	GNL focale	Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extra capillaire intéressant <50 % des glomérules, avec dépôts immuns mésangiaux.
IV	GNL diffuse	Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extra capillaire intéressant ≥50 % des glomérules, avec dépôts immuns. On distingue les atteintes diffuses segmentaires (IV-S) ou globales (IV-G) quand respectivement ≥ 50 % des glomérules atteints ont des lésions touchant un segment (S) ou la globalité (G) du flocculus glomérulaire.
V	GNL extramembraneuse	Dépôts immuns de localisation extramembraneuse. Ce type de NL peut être associé à une prolifération endo- ou extracapillaire ; on parle alors d'une combinaison V-III ou V-IV
VI	GNL scléreuse	Plus de 90 % de glomérules sont détruits, complètement scléreux.

Ces index sont calculés à partir d'un score semi quantitatif de chacune des lésions élémentaires mentionnées dans le tableau II (10). Les lésions actives sont celles qui sont susceptibles d'une régression sous traitement.

Le traitement reste difficile en raison de l'hétérogénéité de la maladie et des incertitudes sur son cours évolutif (11), il repose essentiellement sur des immunosuppresseurs parfois agressifs dans l'objectif d'obtenir rapidement une rémission rénale, éviter les récurrences et l'évolution vers une insuffisance rénale chronique tout en limitant au maximum les effets secondaires.

Le traitement de la néphropathie lupique comporte 2 volets ; un traitement d'induction en phase aiguë visant à obtenir une rémission, et un traitement d'entretien à long terme pour éviter les rechutes.

Le pronostic bien qu'amélioré par les nouvelles méthodes thérapeutiques reste tributaire de certains facteurs pronostiques dont l'ethnie, le sexe, l'âge de début de la maladie et les paramètres clinico-biologiques lors de l'admission.

Tableau II : Index d'activité et de chronicité

Index d'activité	<ul style="list-style-type: none">▶ Prolifération endocapilaire.▶ Nécrose fibrinoïde.▶ Débris nucléaires.▶ Corps hématoxyliques de Gross.▶ Croissants cellulaires.▶ Wire Loop.▶ Thrombi hyalins.▶ Infiltrations cellulaire interstitielle.▶ Vascularite.
Index de chronicité	<ul style="list-style-type: none">▶ Fibrose glomérulaire globale et lésions segmentaires fibreuses.▶ Atrophie tubulaire et fibrose interstitielle.

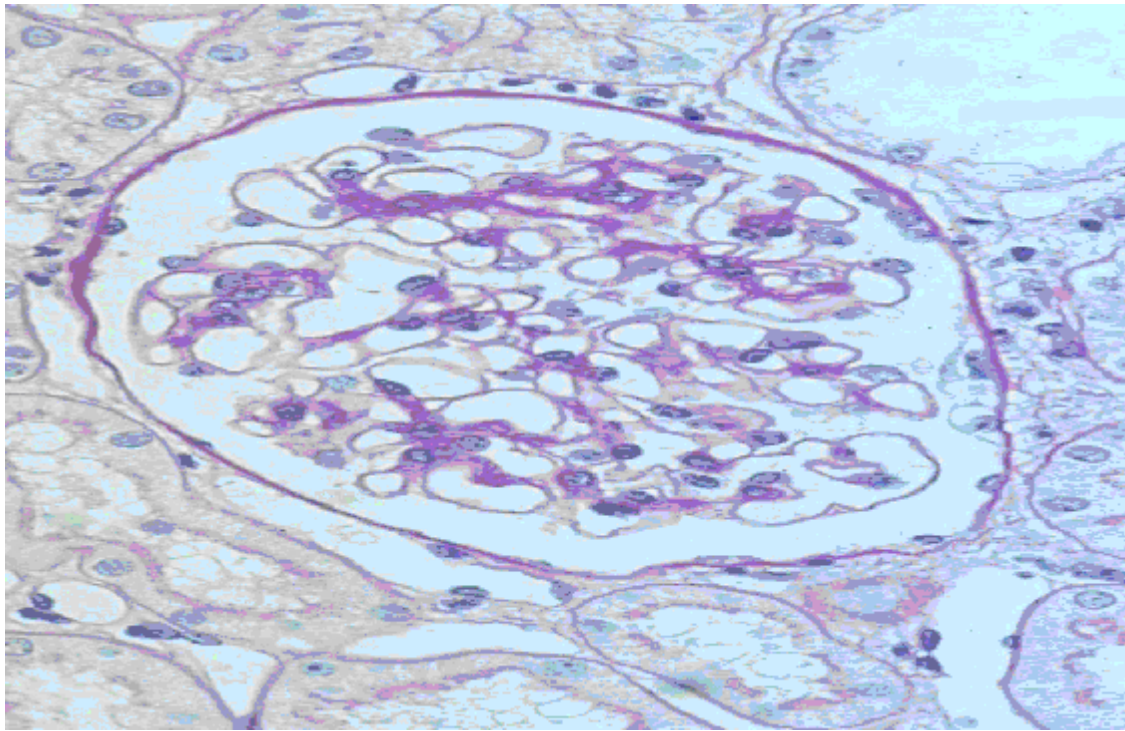


Figure 1: glomérulonéphrite classe I en microscope optique
(Hôpital HFME Lyon 2009)

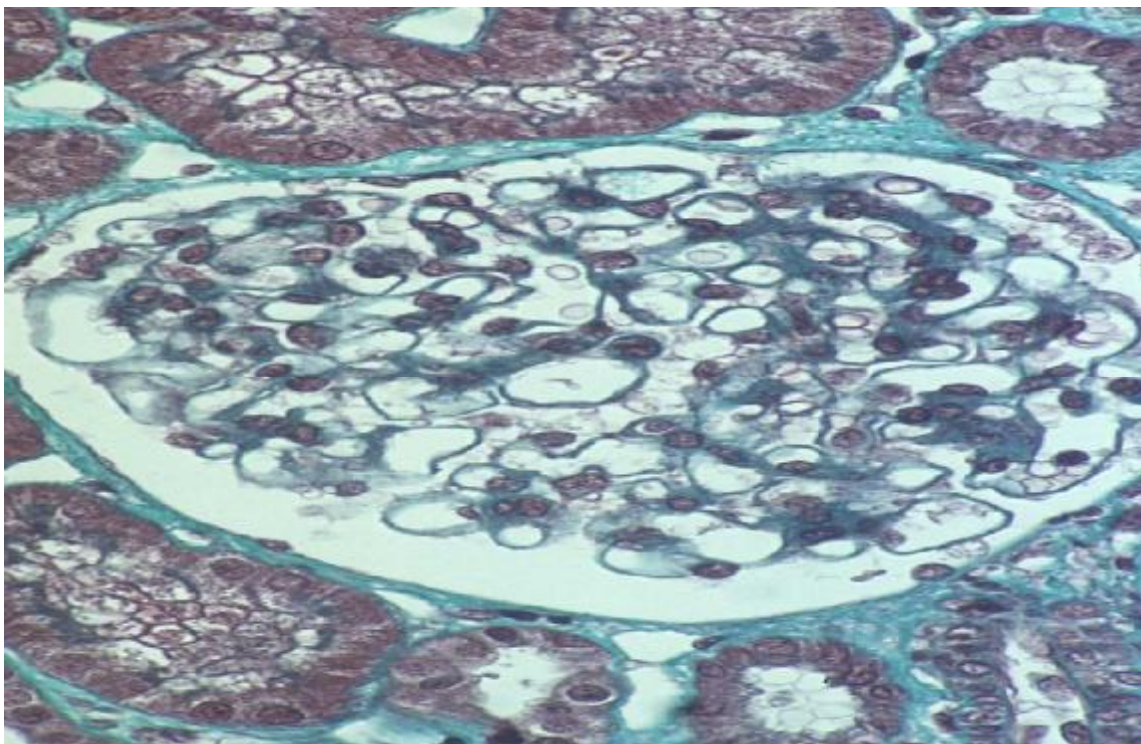


Figure 2 : Glomérulonéphrite classe II en microscope optique
(Kidney int 2004 ; 65 : 521-30)

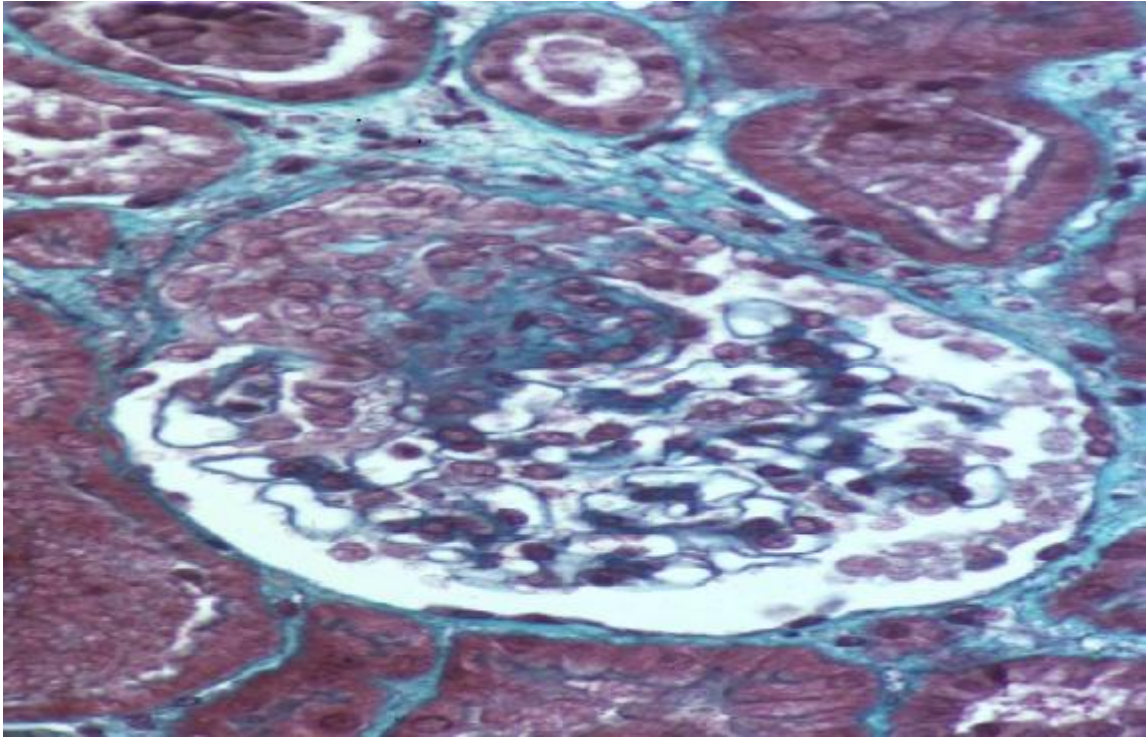


Figure 3 : glomérulonéphrite classe III en microscope optique

(Kidney int 2004 ; 65 : 521-30)

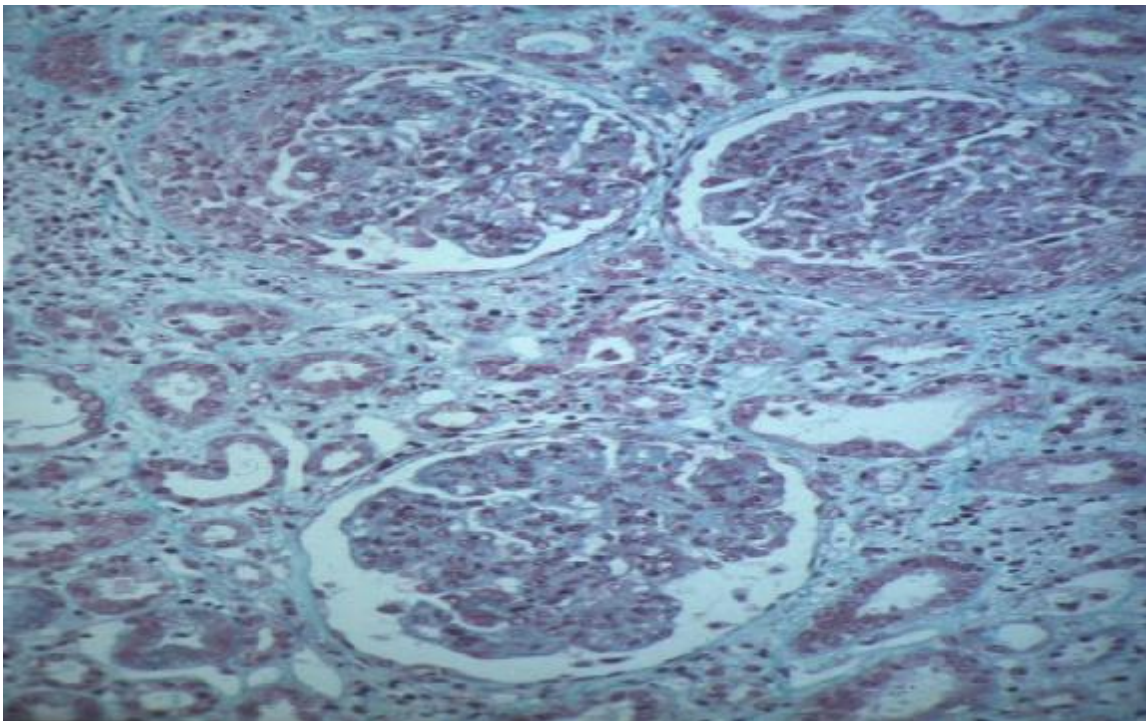


Figure 4 : glomérulonéphrite classe IV en microscope optique

(Kidney int 2004 ; 65 : 521-30)

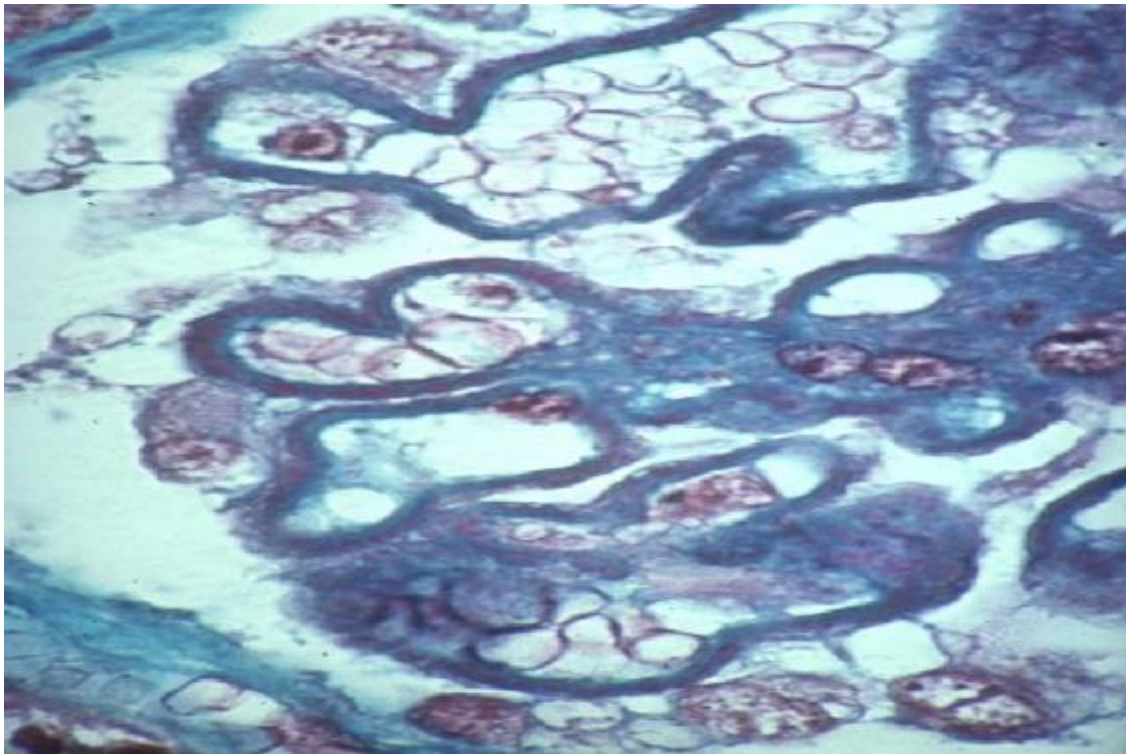


Figure 5 : glomérulonéphrite classe V en microscope optique

(Kidney int 2004 ; 65 : 521-30)

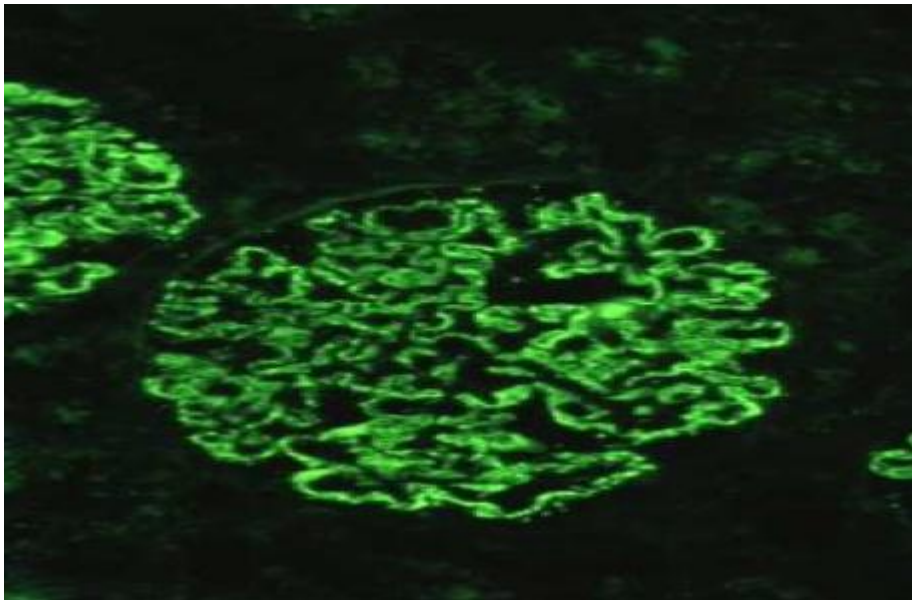


Figure 6 : glomérulonéphrite classe V en IF

(Kidney int 2004 ; 65 : 521-30)

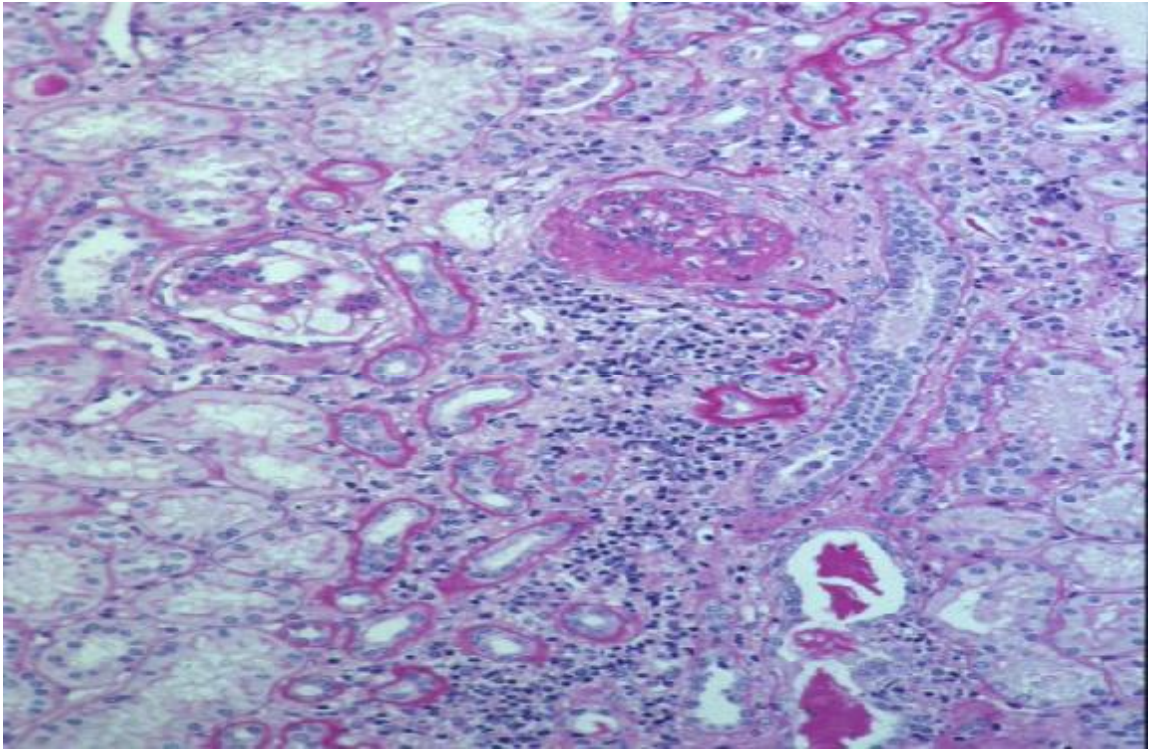


Figure 7 : glomérulonéphrite classe VI en microscope optique

(Kidney int 2004 ; 65 : 521-30)

Objectifs du travail

Notre étude a concerné des cas de néphropathie lupique, colligés au service de médecine interne en collaboration depuis 2 ans avec le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès de janvier 2003 à septembre 2009. L'objectif de notre travail est :

- Une analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, immunologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutives de la NL dans notre série.
- Une recherche des facteurs de mauvais pronostic rénal, et des facteurs prédictifs du décès.
- Une comparaison de nos données sur une période de 7 ans aux données nationales et internationales.

Matériel et méthodes

C'est une étude rétrospective qui a concerné des dossiers médicaux archivés sur papier de patients atteints de néphropathie lupique suivis dans le service de Médecine interne de Mme le professeur Bono W, en collaboration il y a 2 ans avec le service de Néphrologie- Dialyse Transplantation de Mr le professeur Sqalli Houssaini T du centre hospitalier universitaire Hassan II à Fès durant une période allant de janvier 2003 à septembre 2009.

1- Critères d'inclusion

Les patients retenus dans cette étude ont un âge entre 16 et 60 ans et répondent aux critères corrigés de l'American Rheumatism Association (ARA) (voir annexe 1) pour le diagnostic du lupus. La néphropathie lupique a été retenue sur base des critères de l'International Society of Nephrology (ISN) et The Renal Pathology Society (12) à savoir :

- Ø La présence d'une protéinurie persistante supérieure à 0,5 g/24h.
- Ø Et/ou la présence des éléments figurés du sang dans le sédiment urinaire.

Seront exclus de cette étude les patients présentant un lupus sans atteinte rénale.

Sur les 34 patients, une NL a été découverte chez 21 au moment du diagnostic d'un LED, et 13 l'ont développé au cours de l'évolution de la maladie lupique.

2- Les paramètres recherchés au moment de l'admission

Pour chaque patient une fiche d'exploitation a été établie (annexe2) comportant les paramètres suivants :

démographiques

Sexe, âge, origine, lieu de résidence actuelle, profession et statut matrimonial.

Antécédents

Circonstances de consultation

Cliniques

Manifestations rénales : protéinurie, syndrome néphrotique, anomalies du sédiment urinaire et hypertension artérielle.

L'hypertension artérielle est définie par une pression systolique supérieure ou égale à 140mmHg et diastolique supérieur ou égale à 90mmHg.

Manifestations extra rénales : éruption malaire en ailes de papillon, éruption de lupus discoïde, photosensibilité, ulcération buccales ou nasopharyngées, polyarthrite non érosives, pleurésie, péricardite, convulsion ou psychose.

Biologiques

- Protéinurie en mg/24 h
- Anomalie du sédiment urinaire (hématurie – leucocyturie – cylindres)
- Créatinémie (mg/l)
- Anomalie hématologiques
- Anomalies immunologiques

► l'insuffisance rénale est définie par une clairance de créatinine < a 60 ml/min calculée selon la formule de Cockcroft et Gault :

$$(140-l'age) * le poids (kg)*F / 7,2* créatinémie (mg/l)$$

F= 1 pour l'homme et 0,85 chez la femme.

Et classée selon en quatre classes comme tel :

- Pas d'insuffisance rénale : >60 ml/min
- Insuffisance rénale modérée : entre 30 et 60 ml/min
- Insuffisance rénale sévère : <30 ml/min
- Insuffisance rénale terminale : <15 ml/min

► Un compte d'addis (éléments/min) est considéré significatif lorsque le nombre des globules blancs ou des hématies par minute est supérieur à 2000 en absence d'infection urinaire.

► la protéinurie est considérée comme positive si son débit est supérieur ou égale à 0,3g/24h, elle est néphrotique si elle est > 3 g/24h avec albuminémie < 30 g/l.

► le diagnostic d'anémie est fait lorsque l'hémoglobine est inférieure à 11g/dl. La leucopénie est définie par taux de globules blancs inférieur à 4000/mm³. La thrombopénie est définie par un taux de plaquettes inférieur à 120000/mm³. La lymphopénie est définie par un taux des lymphocytes inférieur à 1500/mm³.

► Une étude de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive est effectuée à l'admission et au cours du suivi.

► Les anticorps antinucléaires (AAN) : déterminés par immunofluorescence indirecte utilisant comme substrat le foie de rat ou les cellules Hep-2, considérés positifs s'ils sont $> 1/80$, sachant que la spécificité de ce test augmente en fonction des taux, de 25% pour un taux faible à plus de 95% pour des taux $>$ ou égaux à 1/1280.

► Les anti-DNA natifs : déterminés par dosage immunologique ou immunofluorescence sur *Cristidia Lucialiaë*, considérés positifs à des taux $>$ à 1/80.

► Les anticorps anti-antigènes solubles : selon la prescription des médecins incluant SSa, SSb, histone, nucléosome, et les anti-Sm peu sensibles mais spécifiques du LED.

► L'hypocomplémentémie est définie par une fraction C3 du complément sérique $< 0,8$ g/l et/ou une fraction C4 $< 0,10$ g/l.

► la recherche d'Ac anti phospholipides ; anti prothrombines, anti cardiolipines, et anti bêta 2 glycoprotéines est faite par la méthode Elisa, une mesure du temps de céphaline activée est également associée à la recherche d'anticoagulants circulants.

3- biopsie rénale

L'indication de la biopsie rénale se pose devant toute suspicion d'atteinte rénale lors de la maladie lupique (10,13) :

► Standard : une anomalie du sédiment urinaire, une protéinurie $> 0,3$ g/24h et / ou l'insuffisance rénale suggérée par l'augmentation de la créatinine plasmatique et confirmé par la diminution de la clairance de la créatinine (< 80 ml/min).

► En l'absence d'anomalie biologique urinaire : l'indication semble dépendre du contexte. Chez un sujet jeune, la PBR est facilement proposée, chez le sujet âgé, la fréquence de l'atteinte rénale paraît moindre (13), et en l'absence de signes biologiques habituellement associés à une atteinte rénale

(Hypocomplémentémie, taux élevés d'anti-DNA) effectuer systématiquement une biopsie rénale est inutile.

L'analyse histologique est faite en microscopie optique après les colorations usuelles dans tous les cas et en immunofluorescence dans quelques cas.

L'étude histologique a permis de définir les classes de la néphropathie lupique selon la nouvelle classification (Tableau I) récemment proposée par ISN et The Renal Pathology society (9) avec évaluation d'un score d'activité et de chronicité (tableau II).

L'index d'activité est la somme des scores de chaque lésion active cotée de 0 à 3 selon leur intensité et/ou leur diffusion. L'index de chronicité est la somme de chaque lésion fibreuse aussi cotée de 0 à 3.

4- Le traitement

Le traitement est déterminé par l'activité de la maladie (atteinte extra- rénale) et par les lésions histologiques rénales et est consignée sur la fiche avec les paramètres évolutifs.

5-Evolution

Les critères d'évaluation de l'atteinte rénale sont :

- Le débit de la protéinurie des 24 heures.
- La fonction rénale par dosage de la créatinine sanguine (mg/l).

L'évolution des patients est définie comme suit :

- Rémission complète : annulation de la protéinurie avec une fonction rénale normale.
- Rémission incomplète : baisse de la protéinurie < 2g/24 h avec une amélioration de la fonction rénale.
- Pas de rémission : exclue des deux premiers cas.
- Aggravation : aggravation de la protéinurie et / ou de la fonction rénale.

6-Analyse statistique

Les données sont analysées sous logiciel SPSS version 17. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart- type de la moyenne, et ont été comparées à l'aide du test t de Student. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage et comparées par les tests de Mann et Witney. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

Résultats

Notre étude concerne 34 cas de néphropathies lupiques colligés au service de médecine interne en collaboration depuis les 2 dernières années avec le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès durant une période de 7 ans allant de janvier 2003 a septembre 2009.

1- Caractères sociodémographiques

1-1-Prévalence et incidence

Nous avons exploité 76 dossiers médicaux de patients lupiques, 34 parmi eux ont une atteinte rénale, soit une prévalence de 44,7%.

Sur les 34 patients atteints de NL durant une période de 7 ans (figure8), nous avons constaté une chute du nombre de nouveaux cas annuel en 2006 puis une nette ascension tout au long des années, avec un pic en 2009.

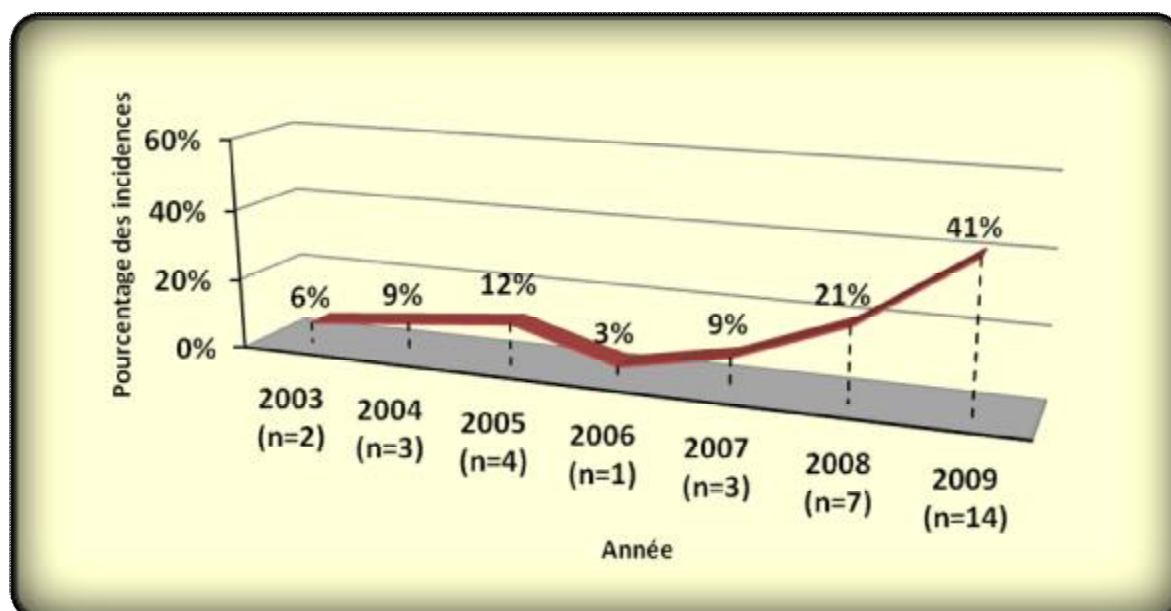


Figure 8 : Incidence annuelle des nouveaux cas de néphropathie lupique

1-2- Sexe

Notre série comprend 32 femmes (94,1 %) et 2 hommes (5,9 %) avec un sexe ratio femme/homme de 16/1 (figure 9).

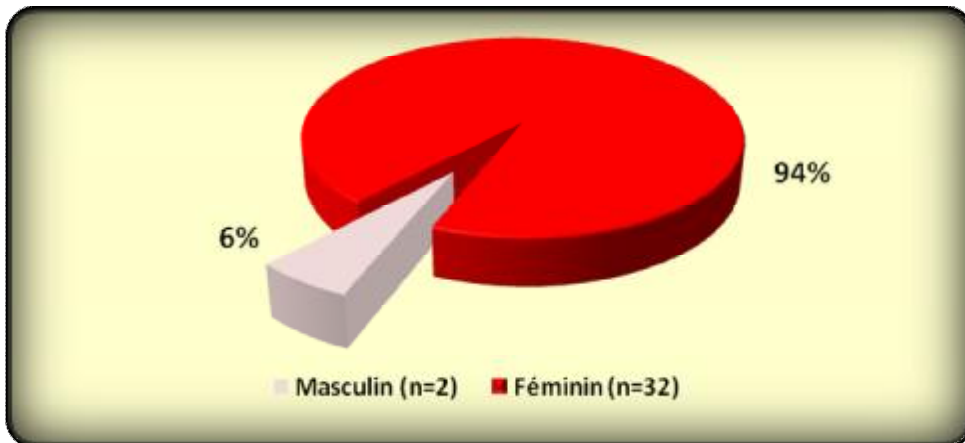


Figure 9 : Répartition des cas selon le sexe

1-3- Age

L'âge moyen de nos patients lors de la découverte de la néphropathie lupique est de 33,47 ans \pm 8 ans, avec des extrêmes allant de 16 ans à 60 ans.

Nous avons observé deux cas (5,8%) de néphropathie lupique à début pédiatrique (diagnostique de la NL < ou égale 16 ans) et un cas (2,9%) où la maladie s'est déclarée après 60 ans.

Chez les hommes, la moyenne d'âge de survenue de la maladie est de 24,5 ans avec des extrêmes de 24 et 25 ans, alors que chez les femmes elle est de 34,03 ans avec des extrêmes de 16 et 60 ans.

Nos avons étudié la répartition de nos patients selon 5 tranches d'âge (tableau III et figure 10). Dans 44,11% des cas (n= 15), les patients étaient âgés entre 20 et 30 ans.

Tableau III: Répartition des cas selon la tranche d'âge

Age	Total	Hommes	Femmes	Pourcentage n= 34
Age ≤20 ans	3	0	3	8,82
20 < âge ≤30 ans	15	2	13	44,11
30 < âge ≤ 40 ans	7	0	7	20,58
40 < âge ≤ 50 ans	5	0	5	14,7
Age > 50 ans	4	0	4	11,76

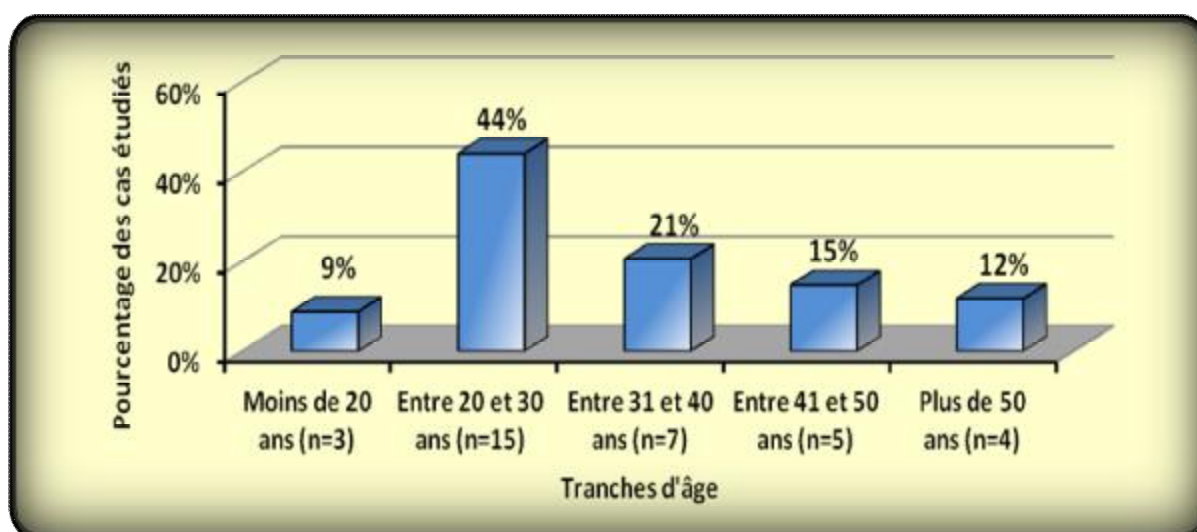


Figure 10 : Répartition des cas selon les tranches d'âge

1-4- Répartition géographique

Nous avons pu, grâce aux données de l'anamnèse, déterminer le milieu d'origine et le lieu de résidence actuel de nos patients afin de décrire leur profil démographique.

Nous avons recensé une majorité de 76,47 % de cas originaire d'un milieu urbain (n=26), 8,82 % sont originaire d'un milieu rural (n= 3), et 14,7 % d'un milieu semi urbain (n=5).

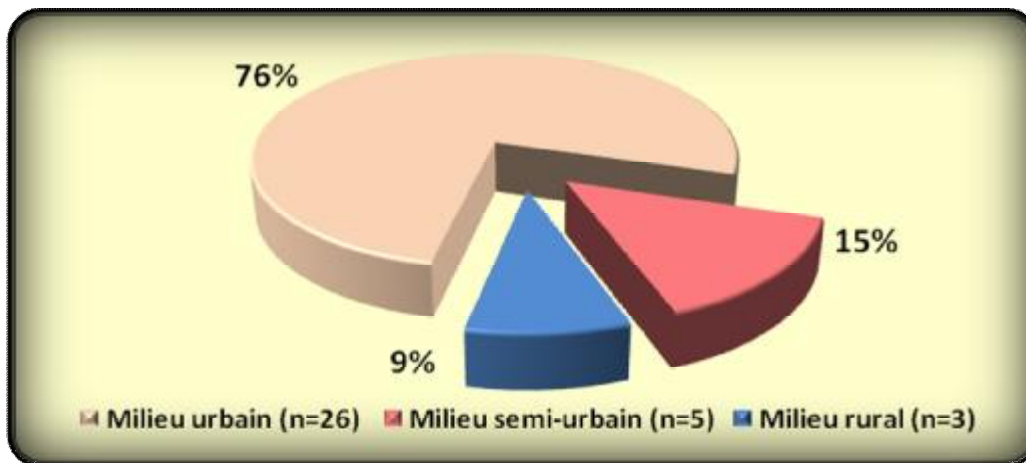


Figure 11 : Répartition des cas selon le milieu d'origine

1-5- Répartition selon la profession

Nous nous sommes intéressé au profil professionnel de nos patients, ainsi dans notre série 20,6 % (n= 7) de nos patients ont une profession, et 79,4% (n=27) n'en ont pas (figure 12).

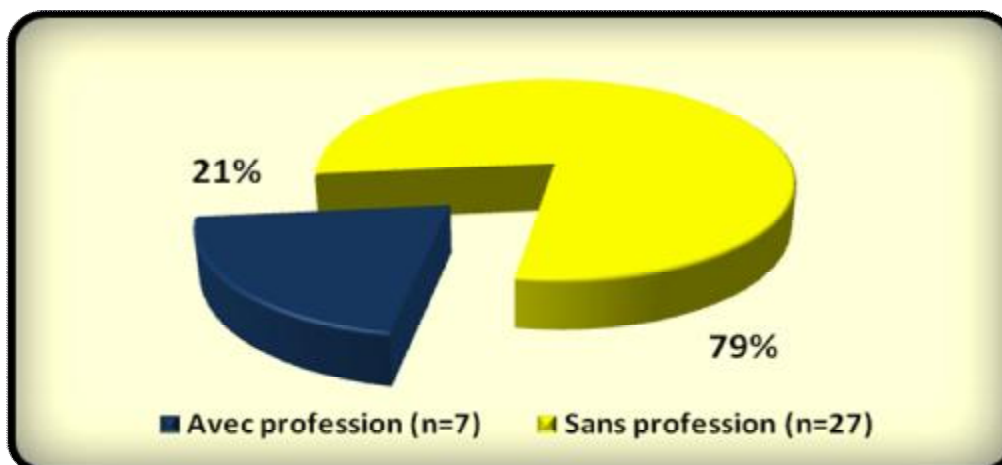


Figure 12 : Répartition des cas selon leur profession

2- Admission de nos patients

2-1- Délai de consultation

Le délai de consultation par rapport à l'apparition des signes cliniques est en moyen de 10 mois, avec 2 patients admis 1 mois après l'apparition du premier symptôme et 3 patients admis dans les 36 mois suivant le début de la symptomatologie.

2-2- Mode d'admission

La majorité de nos patients, soit 94,1 % (n=32) sont admis au service de Médecine interne par le biais de la consultation, soit directement ou envoyés par des médecins exerçant dans le secteur privé, et 5,8 % (n=2) sont transférés en Médecine interne à partir d'autres services du CHU Hassan II notamment le service de cardiologie et le service de dermatologie, rappelant le polymorphisme des manifestations cliniques inaugurales du LED et la prise en charge multidisciplinaire des maladies de système.

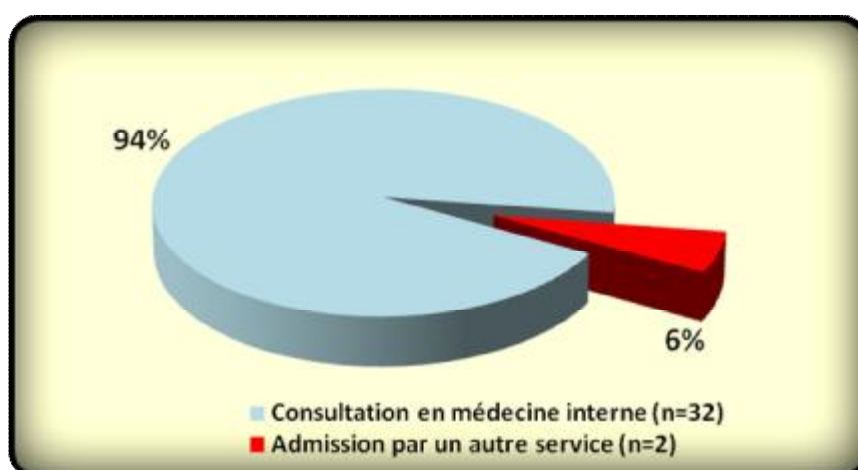


Figure 13 : Mode d'admission de nos patients

2-3- Motifs d'admission

Les motifs d'admission sont aussi nombreux que les différentes atteintes observées au cours du lupus érythémateux disséminé. Ils sont résumés dans le tableau IV et illustrés dans la figure 14, en tête du fils on trouve les œdèmes des membres inférieurs représentant ainsi 76,5 % des motifs de consultations, suivis des polyarthralgies retrouvés dans 70,6 % des cas.

Tableau IV : les différentes atteintes constituant un motif d'admission

	Pourcentage %	Effectifs
Œdèmes des membres inférieurs	76,5	26
polyarthralgies	70,6	24
érythème du visage	58,8	20
bouffissures du visage	47,1	16
dyspnée	11,8	4
syndrome œdémateux généralisé	8,8	3
Signes d'HTA	8,8	3
adénopathies	5,9	2
dysurie	5,9	2
syndrome anémique	2,9	1
hémoptysie	2,9	1

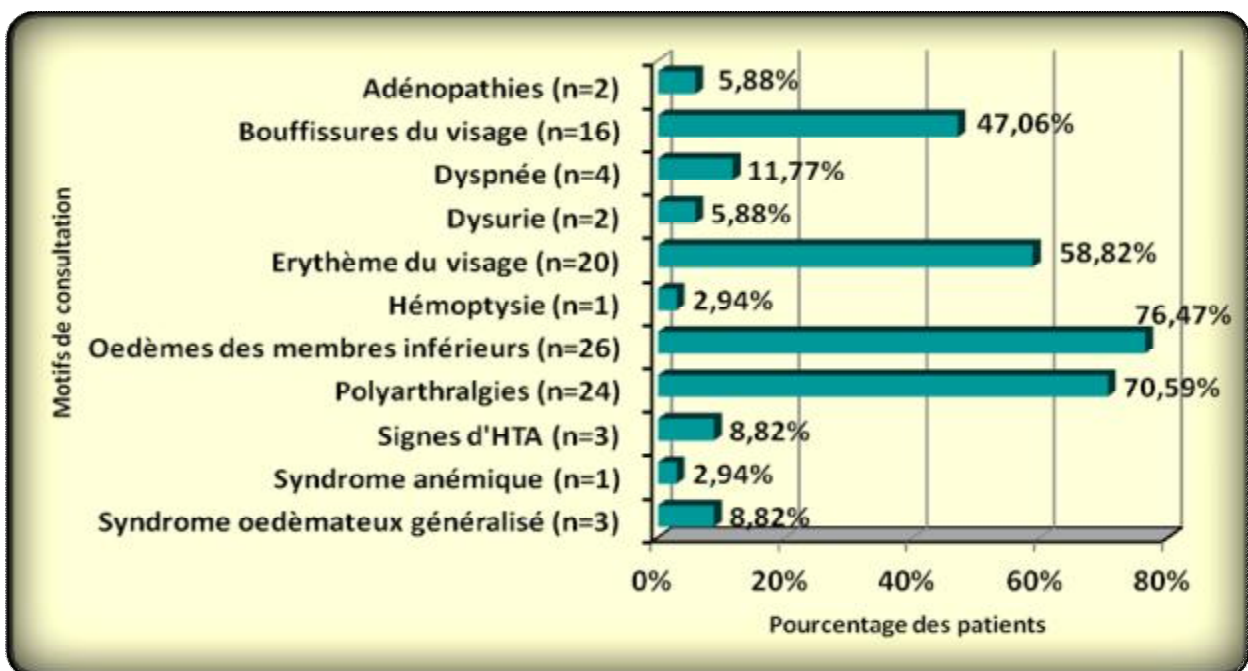


Figure 14 : Répartition des cas selon le motif de consultation

3- antécédents de nos patients

Cinq de nos patientes étaient ménopausées avant l'atteinte lupique, soit 15,62% des femmes.

Sept de nos patients, soit 20,58 % des cas (n=7), ont des antécédents cardiovasculaires avec 3 cas (8,82%) de rhumatisme articulaire aiguë, 1 cas (2,9%) d'hypertension artérielle, 1 cas d'hypotension, 1 cas de valvulopathie à type de rétrécissement mitral stade II, et 1 cas de cardiopathie ischémique.

Deux cas (5,88%) de dysthyroïdie ont été retrouvés, 1 cas (2,9%) d'hypothyroïdie il y a 15 ans et 1 cas de thyroïdectomie il y a 5 ans les deux sous Lévothyrox 100 µg par jour.

Un cas (2,9%) de tuberculose pulmonaire traitée et déclarée guérie a été retrouvé, ainsi qu'un cas (2,9%) d'un syndrome sec.

Une notion de tabagisme actif à raison d'un paquet par jour est retrouvée chez un patient (2,9% des cas), l'allergie à la pénicilline chez 1 cas (2,9%), ainsi qu'une notion d'aménorrhée secondaire retrouvée chez une patiente (3,12% des femmes).

Nous avons pu, grâce aux données de l'anamnèse, explorer les antécédents familiaux de nos patients nous permettant ainsi d'éliminer l'existence de cas de lupus ou d'autres maladies auto-immunes.

4- Données cliniques

Chez 21 de nos patients (61,76%), la néphropathie lupique a fait partie du tableau du LED au moment de son diagnostic, et chez 13 patients (38,23%) elle s'est manifestée ultérieurement avec un délai moyen de survenue de 14 mois plus ou moins 5 jours, avec des extrêmes de 2 et 36 mois (figure 15).

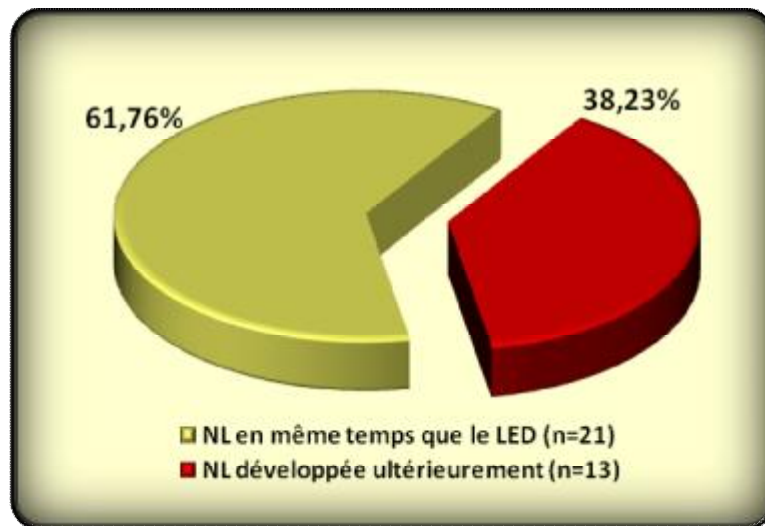


Figure 15 : Répartition des cas en fonction du délai d'apparition de la NL

4-1-Les signes généraux

La fièvre est présente au moment du diagnostic chez 20,58% des patients (n=7), elle est plus fréquente chez les hommes où elle est retrouvée à 100% contre 15,62 % des femmes.

La grande majorité de nos patients 76,47% sont tachycardes au moment de l'admission et 85,29% sont tachypnéiques.

L'asthénie est rapportée chez 55,88% des patients (n=19), ainsi qu'une notion d'amaigrissement qui touche 64,70% (n=22) des cas.

4-2-Manifestations rénales

A leur admission, 10 de nos patients (29,41%) sont hypertendus, avec une pression artérielle systolique en moyenne de 155 mmHg (des extrêmes de 140 et 180mmHg), et diastolique en moyenne de 96mmHg (des extrêmes de 90 et 110 mmHg).

Tous nos patients ont eu une protéinurie positive, le syndrome néphrotique est retrouvé dans 47,1% des cas (n=16) dont 11 sont impures (68,75%), et 5 sont pures (31,25%) (Figure16).

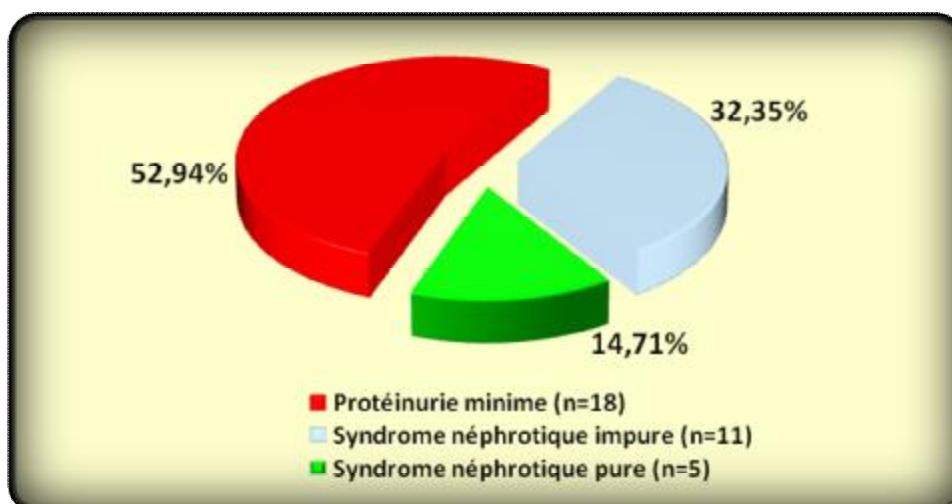


Figure 16 : Répartition des cas selon le type de protéinurie

Des anomalies du sédiment urinaire ont concerné 27 de nos patients (79,41%) ; une hématurie est retrouvée chez 26 patients (76,4%), une leucocyturie chez 10 (29,41%) et les cylindres chez 4 patients (11,8%).

Une insuffisance rénale a été retrouvée dans 35,3% des cas, soient 12 de nos patients. (Tableau V : résumé des manifestations rénales)

Tableau V: manifestations rénales à l'admission

atteinte rénale	effectif des patients	pourcentage
HTA	10	29,41
protéinurie	34	100
minime	18	52,9
syndrome néphrotique	16	47,1
anomalie du SU	27	79,41
Hématurie	26	76,4
leucocyturie	10	29,41
cylindres hématiques	4	11,8
insuffisance rénale	12	35,3

4-3-Manifestations extra rénales

Tous les patients ont au moins 4 critères d'ARA. Les atteintes extra-rénales sont résumées dans le tableau VI et représentées selon leurs pourcentages dans la figure 17. Les patients ont tous eu une atteinte multisystémique au cours de l'évolution de leur maladie. Le nombre moyen d'atteinte est de 6,4 avec des extrêmes de 4 à 9.

Tableau VI : Atteintes extra rénales a l'admission

Type d'atteinte	effectif des patients	pourcentage
articulaire	30	88,2
cutanée		
éruption en ail de papillon	29	85,3
photosensibilité	24	70,6
éruption discoïde	1	2,9
immunologique	23	67,6
hématologique	26	76,5
pleurésie	8	23,5
cardiaque	6	17,6
ulcérations buccales	4	11,8
neurologique	1	2,9

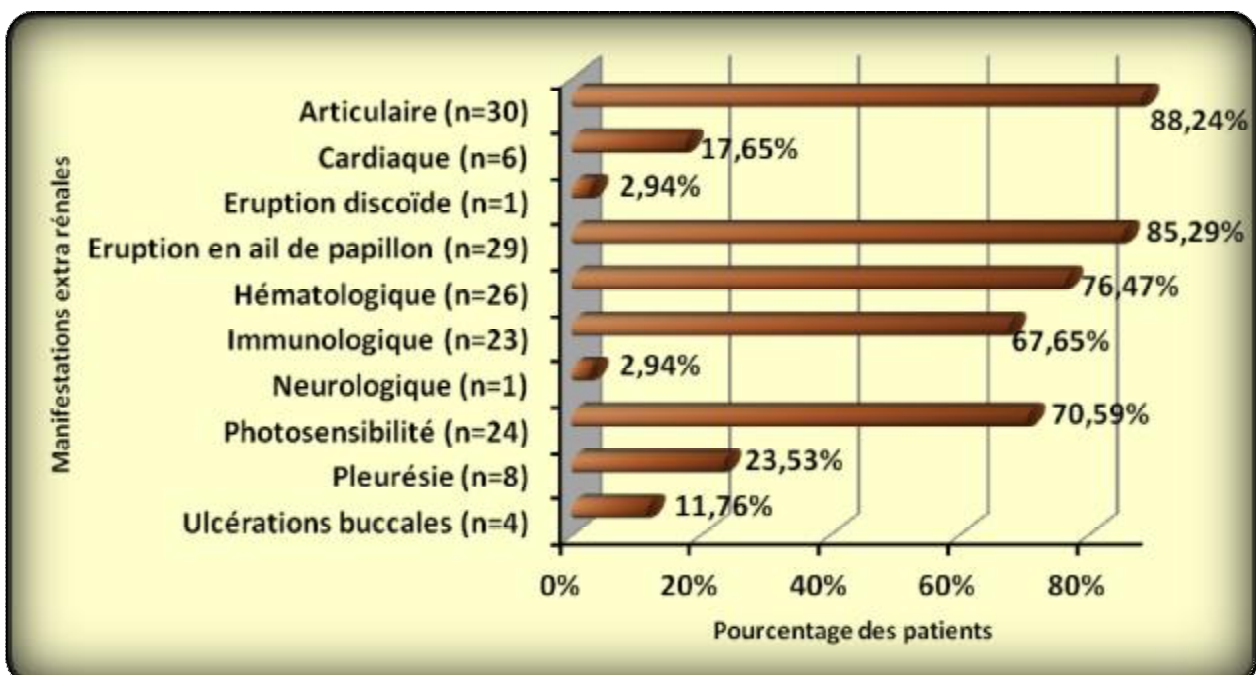


Figure 17 : Répartition des cas selon les atteintes extrarénales

Les atteintes extra rénales sont dominées par l'atteinte articulaire (88,2%), l'atteinte cutanée exprimée par l'éruption en ail de papillon (85,3%), suivis de l'atteinte hématologique (76,5%), puis en quatrième position vient l'atteinte immunologique avec un pourcentage de 67,6%.

Pour ce qui est de l'atteinte hématologique, l'anémie est retrouvée chez 24 de nos patients (70,6%), la lymphopénie chez 15 patients (44,1%), la leucopénie chez 6 patients (17,6%) et la thrombopénie chez 5 patients (14,7%) (Figure 18).

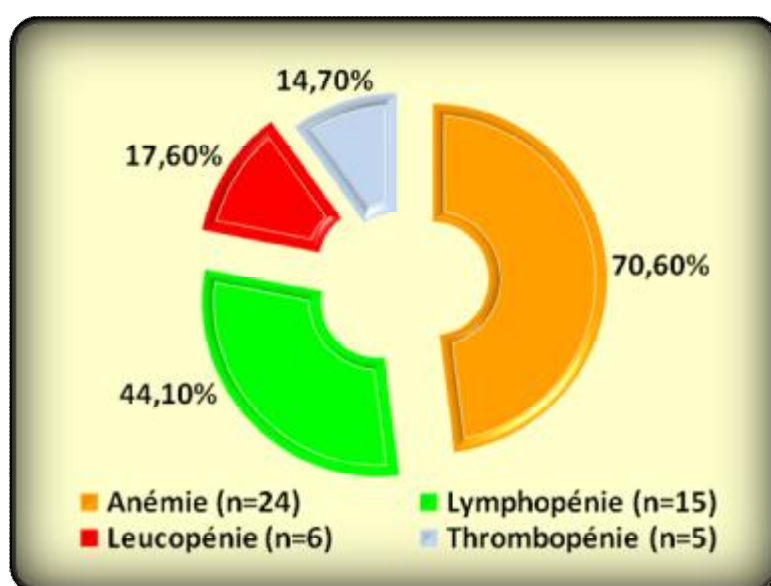


Figure 18 : Répartition des cas selon l'atteinte hématologique

5- Données biologiques

La vitesse de sédimentation ainsi que la CRP ont été calculées chez tous nos patients. La VS était supérieur à 40 mm à la première heure dans 85,3% des cas (n=29) contre une CRP augmentée chez 58,8% des patients (n=20).

L'électrophorèse des protéines plasmatiques a montré une hyper-alpha2 globulinémie chez 76,5% des patients (n=26), une hypergamma globulinémie dans 50% des cas (n=17), une hyper alpha 1 globulinémie dans 6 cas (17,6%), ainsi qu'une hypo albuminémie chez 55,9% des patients (n=19) (Figure 19).

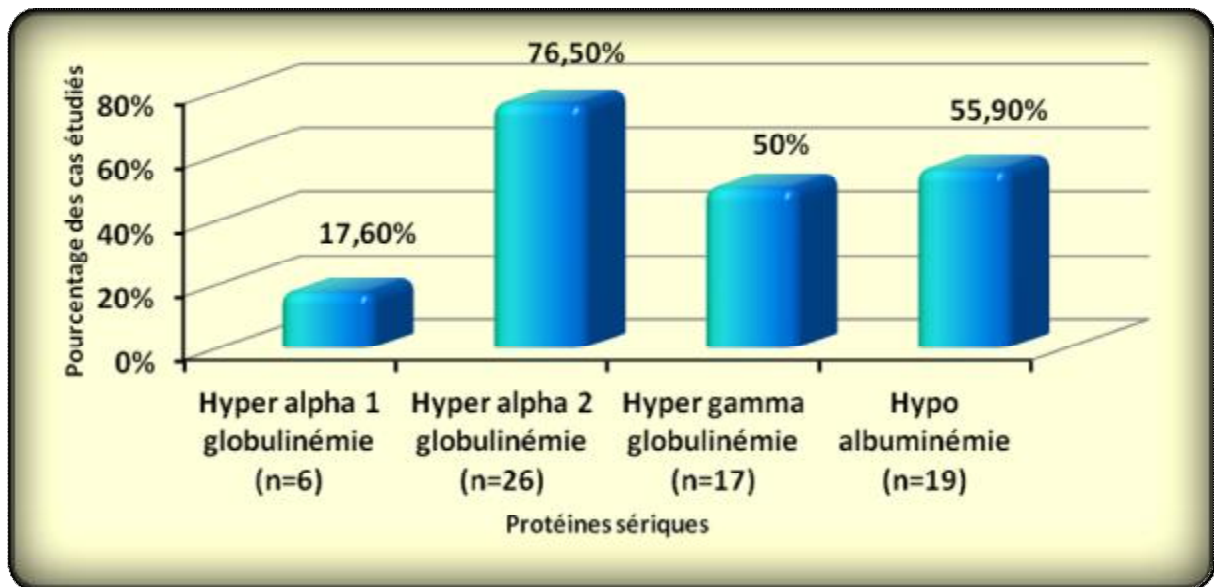


Figure 19 : Résultats de l'électrophorèse des protéines

L'examen cyto bactériologique des urines a été réalisé à l'admission chez tous nos patients montrant une infection urinaire chez 20,6% des cas (n=7).

L'urée est supérieure à 0,5 g/l chez 13 patients (38,23%), la créatinémie est supérieur à 14 mg/l chez 12 patients (35,29%).

L'insuffisance rénale définie dans notre série par le calcul de la clairance de la créatinine est retrouvée initialement chez 12 patients (35,29%), dont 17,6% (n=6) ont une insuffisance rénale modérée, 11,8% (n=4) ont une insuffisance rénale sévère et 5,9% (n=2) ont une insuffisance rénale terminale (Figure 20).

Le temps de Céphaline activée était allongé chez 14,7% (n=5) de nos patients avec un temps d'allongement entre 10 et 25 secondes par rapport au témoin.

L'ionogramme a montré les résultats suivants :

- La natrémie et la kaliémie ont été mesurées chez tous nos patients montrant successivement une diminution de la première chez 6 (17,6%) par contre aucune élévation de la deuxième n'a été notée.
- L'acide urique a été mesuré chez 9 (26,47%) de nos patients avec une élévation dans 4 cas (44,44%).

- La protidémie a été mesurée chez tous nos patients montrant une diminution chez 17 patients (50%).
- Les réserves alcalines ont été mesurées chez 7 de nos patients (20,58%), avec une diminution dans 3 cas (42,85%).

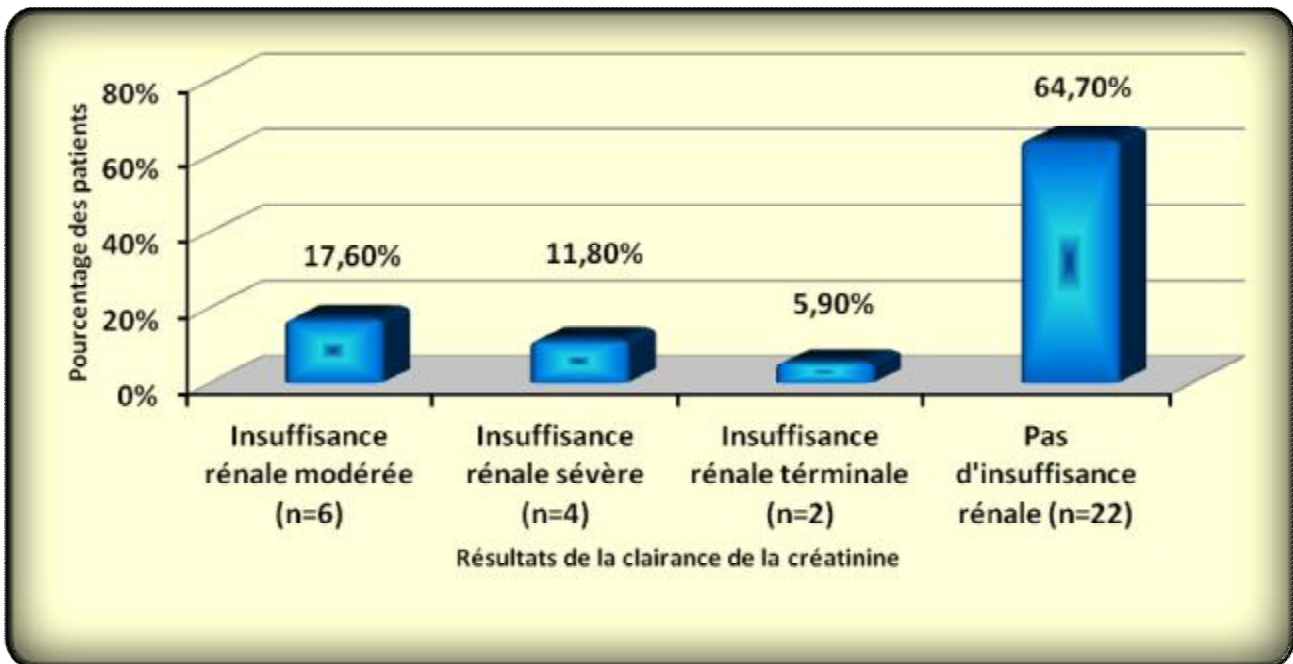


Figure 20 : Répartition des cas selon les résultats de la clairance de la créatinine

6- Profil immunologique

La recherche d'AAN a été réalisée chez tous nos patients et positive chez 31 patients soit 91% des cas.

Les anticorps anti DNA natifs sont retrouvés chez 24 patients soit 70,6% des cas de notre série.

Une baisse de la fraction C3 du complément sérique a été notée chez 29 patients (85,3%), contre une baisse de la fraction C4 chez 18 cas (52,9%).

Un dosage des anticoagulants circulants a été fait chez 11 de nos patients à deux reprises, se révélant positif dans 3 cas (27,2%).

La recherche d'Ac solubles a été effectuée selon les moyens des patients. Les résultats sont transcrits dans le tableau et la figure suivants :

Tableau VII : Profil immunologique de nos patients

	nombre fait	nombre positif	pourcentage
AAN	34	31	91
anti DNA natifs	34	24	70,6
baisse de la fraction C3	34	29	85,3
baisse de la fraction C4	34	18	52,9
ACC	11	3	27,2
anti histones	10	6	60
anti Sm	18	14	77,77
anti SSa	20	9	45
anti SSb	20	10	50
anti nucléosomes	7	4	57,14

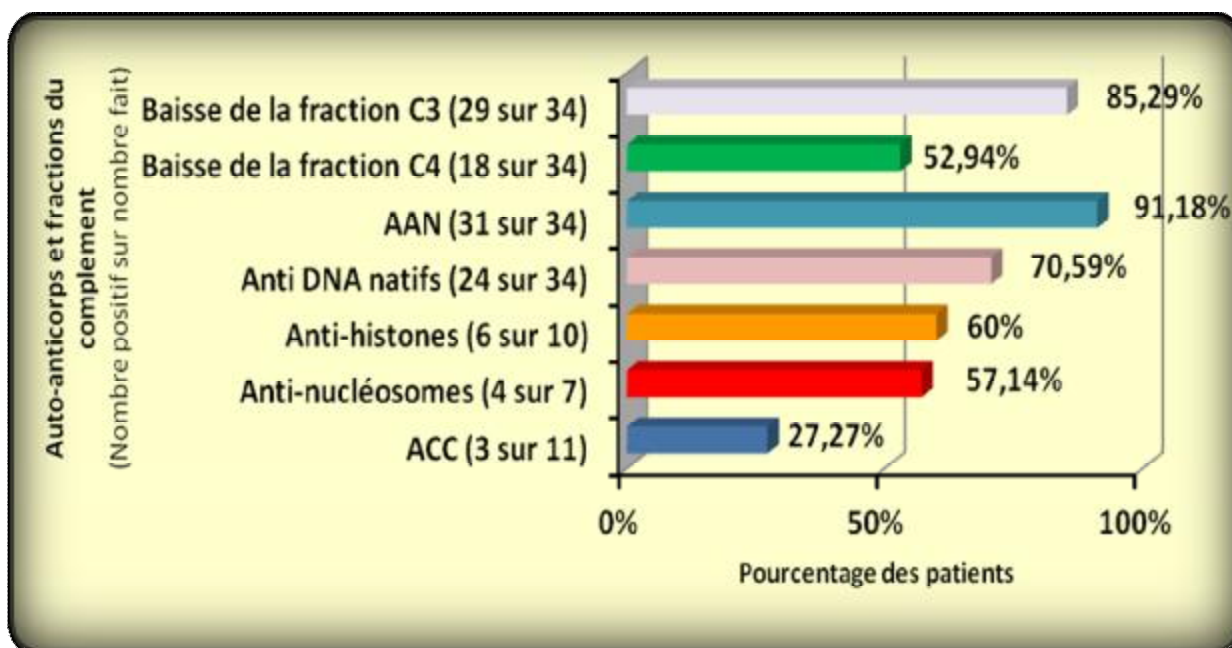


Figure 21 : Répartition des cas selon leur profil immunologique

7- Données radiologiques

Une échographie rénale a été réalisée chez tous nos patients s'avérant normale dans 88,2% des cas (n=30), une atrophie rénale est observée chez 3 patients (8,82%) et une augmentation du volume rénale a concerné un seul patient (2,9%).

8- Données histologiques

Une ponction biopsie rénale a été réalisée chez 28 de nos patients (82,35%) étant concluantes chez 26 seulement. Les glomérulonéphrites GN type IV sont les plus fréquentes représentant 57,7% des cas (n=15) touchant 100% le sexe masculin (n=2), les GN type III sont retrouvées dans 19,2% des cas (n=5), les GN type I, II et V chacune retrouvée dans 7,7% des cas (n=2) figure 22.

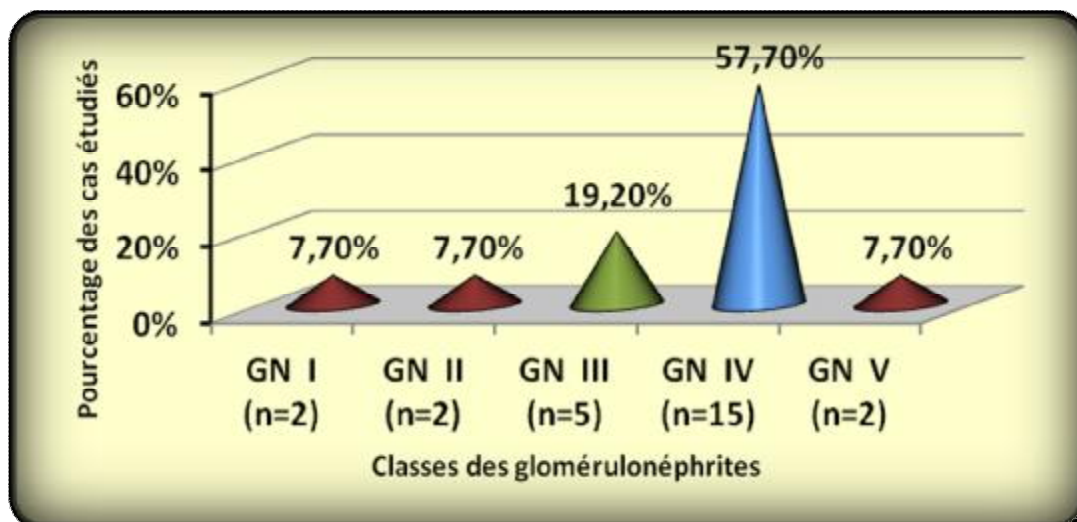


Figure 22 : Répartition des cas selon leur atteinte glomérulaire

Les autres atteintes anatomopathologiques n'ont été précisées que dans 16 cas ;

- Une atteinte tubulo-interstitielle est caractérisée par la présence d'un infiltrat interstitiel, une fibrose interstitielle, une atrophie tubulaire et une nécrose

tubulaire chez, respectivement, 5 patients (32,25%), un seul patient (6,25%), 4 patients (25%) et 2 patients (12,5%).

- La vascularite est trouvée chez 4 cas (25%), et une artériosclérose chez un seul cas (6,25%).

Des signes d'activité ont été retrouvés chez 17 de nos patients (60,71%), dont 58,82% ont une GNL classe IV et 35,3% ont une GNL classe III. Alors que des signes de chronicité n'ont été retrouvés que chez 15 de nos patients (53,57%), 60% des cas ont une GNL classe IV et 33,3% des cas ont une GNL classe III.

9- confrontation clinico-biologique et histologique

En confrontant les données clinicobiologiques et histologiques (tableau VIII), nous avons trouvé un syndrome néphrotique dans 53,3% (n=8/15) des classes IV, 50% (n=1/2) des classes II, 50% (n=1/2) des classes V et 20% (n=1/5) des classes III.

L'insuffisance rénale a été notée dans 40% des cas (n=6/15) de la classe IV et 40% des cas (n=2/5) de la classe III.

L'HTA est fréquente chez les classes IV avec 50% de fréquence (n=5/10), et 10% (n=1/10) chez les classes III, les autres patients hypertendu n'ont pas pu bénéficier d'une biopsie rénale.

Tableau VIII : Confrontation clinicobiologique et histologique

	GN I	GN II	GN III	GN IV	GN V
Syndrome néphrotique	0	1	1	8	1
Insuffisance rénale	0	0	2	6	0
Hypertension artérielle	0	0	0	5	1

10- Traitement

10-1-Traitement d'induction

Dans notre série, le traitement immunosuppresseur d'attaque repose sur une série de 3 bolus de méthylprédnisolone (MP) pendant 3 jours à la dose de 15 mg/kg/jr relayée par la corticothérapie orale à la dose de 1mg/kg/jr puis régression progressive pour atteindre la dose de 0,3mg/kg/j après le 6 ème mois, et des bolus mensuels de cyclophosphamide (CYC) pendant 6 mois a la dose adaptée à la fonction rénale et au taux des leucocytes, ce dernier traitement dépend de la classe de l'atteinte glomérulaire.

Tous nos patients ont reçu de la corticothérapie avec des posologies différentes dépendant du taux des leucocytes (tableau IX)

Tableau IX : Répartition des cas selon la posologie du méthylprédnisolone

Protocole	Effectifs	Pourcentage
Bolus méthylprédnisolone 15 mg/kg/j pdt 3 j+prédnisone 1mg/kg/j pdt 1 mois puis régression progressive 0.3mg/kg/j a M6	23	67,64
Bolus de méthylprédnisolone 12,5 mg/kg/j pdt 3 jr+prédnisone 1mg/kg/j pdt 1 mois puis régression progressive 0.3mg/kg/jr a M6	1	2,9
Bolus de méthylprédnisolone 7.5 mg/kg/j pdt 3 j+prédnisone 1mg/kg/j pdt 1 mois puis régression progressive 0.3mg/kg/j a M6	8	23,52
Bolus de méthylprédnisolone 15 mg/kg/j pdt 3 j*6 cures mensuelles+prédnisone 1mg/kg/j pdt 1 mois puis régression progressive 0.3mg/kg/j a M6	2	5,88

Le cyclophosphamide a été associé à la corticothérapie chez 22 patients (64,7%), dont les protocoles sont résumés dans le tableau X.

Tableau X : Répartition des cas selon les protocoles de cyclophosphamide

Protocoles	6 cures mensuelles d'Endoxan 600 mg/m ² / cure	6 cures d' Endoxan 500 mg/m ² /cure tous les 15 jours pdt 3 mois
Effectif	21	1
Pourcentage	95,45	4,5

Le CYC a été administré chez des patients ayant une GN proliférative initialement (classe III et IV) dans 95% des cas (n=19 /20). (Tableau XI).

Tableau XI : Confrontation histo- thérapeutique

Classe	GN I	GN II	GN III	GN IV	GN V
Effectif total	2	2	5	15	1
Cyclophosphamide reçu	0	0	5	14	0
Pourcentage	0%	0%	100%	93,33%	0%

10-2- Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien assuré, pendant une durée moyenne de 18 mois, par une corticothérapie à faible dose 0,3mg/kg/j que tous nos patients ont pris, associée à l'une des trois molécules proposées aux malades dont le choix repose essentiellement sur leurs moyens financiers (figure 23) :

- Les bolus injectables trimestriels de CYC a la dose de 1g IV / cure : 1 cas (2,9%)
- L'azathioprine (AZA) a la dose de 1,5 à 3mg/kg/j : 8 cas (23,5%)
- Mycophénolate mofétil (MMF) : 2 cas (5,88%).

Un traitement par antipaludéens de synthèse (APS) a été également administré chez 25 de nos patients (73,5%) dont l'atteinte rénale était accompagnée par une atteinte cutanée évoluée.

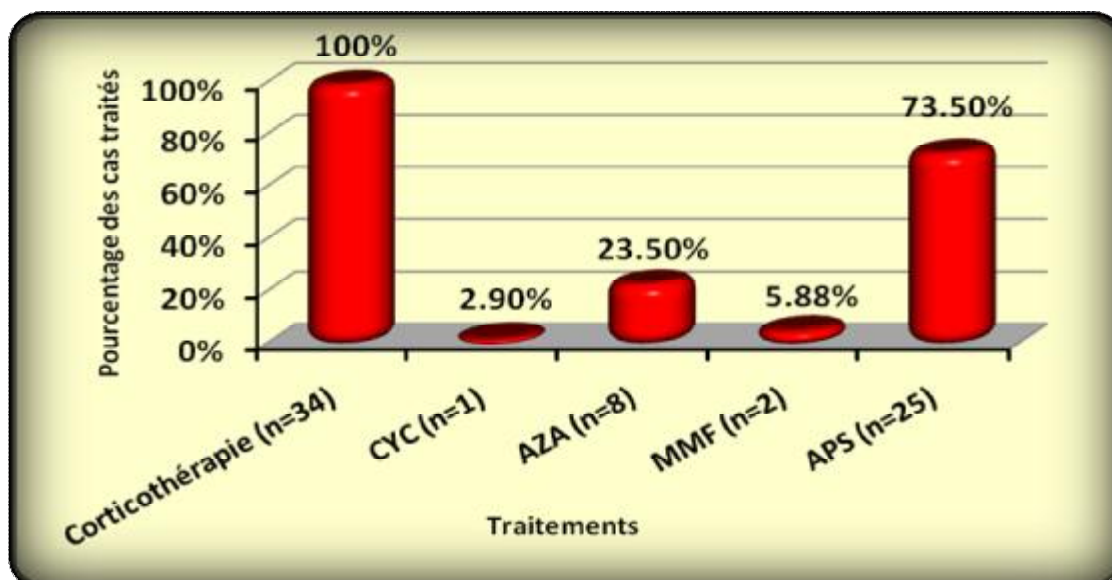


Figure 23 : Répartition des cas selon leur traitement d'entretien

10-3- Traitement associé

Cinq patients parmi 12 (41,66%), qui étaient admis avec une insuffisance rénale, ont bénéficié en moyenne de 3,8 séances [2,6] d'hémodialyse. Une seule personne présente une insuffisance rénale chronique terminale au stade d'hémodialyse.

Un traitement antihypertenseur, dans le but de diminuer les chiffres tensoriels ou à visée antiprotéinurique, a été administré à 20 de nos patients (58,8%). Douze patients (60%) sont sous monothérapie et huit (40%) sont sous bithérapie.

Un traitement par statine a été administré chez 2 patients (5,88%), ainsi qu'un traitement par anticoagulant qui a concerné 4 de nos patients (11,76%). Tableau XII

Tableau XII : Répartition des cas selon le traitement associé

	IEC	IC	Diurétique	Bêta bloqueur	statine	anticoagulant
Effectif	11	5	11	1	2	4
Pourcentage	32,35	14,7	32,35	2,9	5,88	11,46

11- Evolution

Notre série a un recul qui varie entre 7 ans et 1 mois avec un recul moyen de 2 ans et demi. Nous rapportons donc seulement l'évolution et les complications observées à court terme.

Les complications du traitement immunosuppresseur, sont dominées par les infections notées dans 10 cas (90%) avec en tête de série les infections bactériennes (63,6% des infections urinaires et 18% des infections dermatologiques), suivis par les candidoses notées dans 4 cas (36,3%) et un cas de tuberculose (9%).

Un cas d'embolie pulmonaire et un cas d'ostéoporose cortisonique ont été notés chez des patientes connues lupiques déjà suivis et mises sous corticothérapie avant le diagnostic de la néphropathie lupique.

Dans notre série 11 (32,35%) de nos patients ont été perdus de vue contre 23 patients suivis régulièrement au service de médecine interne à ce jour.

L'évolution a été marquée par une rémission complète dans 47% des cas (n=16), une rémission incomplète dans 44% des cas (n=15) et une absence de rémission dans 9% des cas (n=3) (figure 24).

Au cours de l'évolution, 4 de nos patients ont évolué vers une insuffisance rénale terminale (11,7%), des rechutes ont été également notées, chez 13 malades soit 38,23% des cas dont les causes étaient variées ; arrêt ou non observance du traitement dans 11 cas (84,6%) et à cause d'une grossesse dans 2 cas (15,38%).

On rapporte 2 cas de décès (5,88%), le premier par choc septique à point de départ pelvovaginale et le deuxième par un œdème aigue du poumon décédé en réanimation.

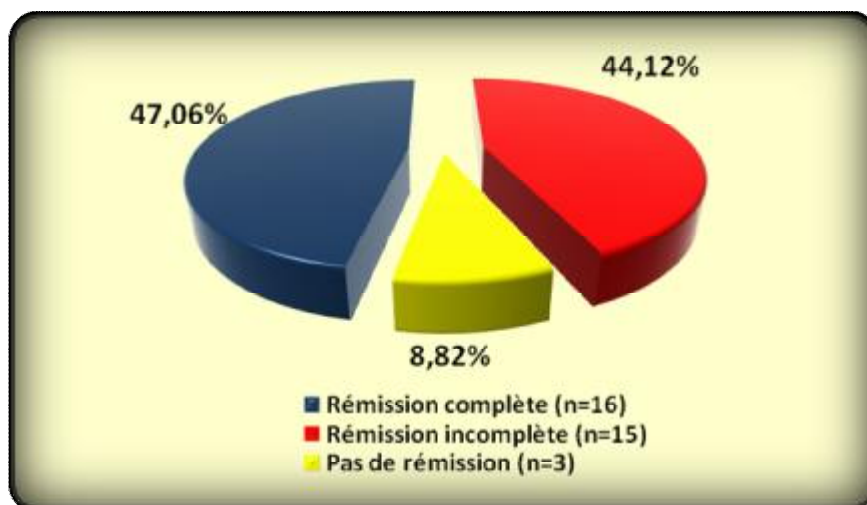


Figure 24 : répartition des cas selon leur évolution

12 - Analyse

Nous nous sommes intéressés aux facteurs de mauvais pronostic rénal, et pour cela on a comparé l'influence des paramètres démographiques, cliniques, biologiques et histologiques sur l'évolution rénale sous traitement.

Un mauvais pronostic rénal correspond à une atteinte rénale qui ne répond pas ou qui répond mal (rémission incomplète ou pas de rémission) au traitement par bolus de corticoïdes et/ou immunosuppresseurs, sachant que l'évolution des patients est définie comme suit :

- Rémission complète : annulation de la protéinurie avec une fonction rénale normale.
- Rémission incomplète : baisse de la protéinurie < 2g/24 h avec une amélioration de la fonction rénale.
- Pas de rémission : exclue des deux premiers cas.
- Aggravation : aggravation de la protéinurie et / ou de la fonction rénale.

Nous avons pu, grâce à notre analyse (tableau XIII), identifier les facteurs de mauvais pronostic rénal suivant :

- L'âge inférieur à 50 ans.
- Le sexe féminin avant la ménopause.
- Syndrome néphrotique à l'admission.
- La glomérulonéphrite classe IV.

Par ailleurs la ménopause est un facteur de bon pronostic rénal.

Nous nous sommes aussi intéressés aux facteurs de prédilection du décès (tableau XIV) en se basant sur les mêmes paramètres cités si dessus et leur influence sur l'évolution vers le décès. Nous avons pu en tirer un seul facteur statistiquement significatif qui est un taux bas de la fraction C3 du complément. L'insuffisance rénale est également proche de la significativité comme facteur prédictif.

Tableau XIII : Impact des facteurs démographiques, cliniques, biologiques et histologiques sur l'évolution rénale

	Rémission complète	mauvaise évolution	p	Interprétation
Age ≤ 30 ans	6 cas 37,5%	12 cas 66,7%	0,089	NS
Age >30 ans	10 cas 62,5%	6 cas 33,3%		
Age ≥ 50 ans	5 cas 31,5%	0	0,016	S
Age < 50 ans	11 cas 38%	18 cas 62%		
Sexe féminin	16 cas 50%	16 cas 50%	0,169	NS
Sexe masculin	0	2		
Ménopause	5 cas 100%	0	0,01	S
Avant ménopause	11 cas 40,7%	16 cas 59,2%		
ATCD cardiologiques	2 cas 40%	3 cas 60%	0,732	NS
Dysthyroïdie	1 cas 50%	1 cas 50%	0,932	NS
Œdèmes	12 cas 42,9%	16 cas 57,1%	0,289	NS
HTA	3 cas 30%	7 cas 70%	0,198	NS
Syndrome néphrotique	3 cas 18,8%	13 cas 81,3%	0,002	S
Insuffisance rénale	4 cas 33,3%	8 cas 66,7%	0,236	NS
Hématurie	14 cas 53,8%	12 cas 46,2%	0,153	NS
Leucocyturie	5 cas 50%	5 cas 50%	0,824	NS
Cylindres hématiques	2 cas 50%	2 cas 50%	0,9	NS
Anémie	11 cas 45,8%	13 cas 54,2%	0,824	NS
CRP positive	10 cas 50%	10 cas 50%	0,681	NS
Diminution du C3	13 cas 44,8%	16 cas 55,2%	0,702	NS
Diminution du C4	8 cas 44,4%	10 cas 55,6%	0,607	NS
AAN positifs	14 cas 45,2%	17 cas 54,8%	0,476	NS
Anti DNA natifs	12 cas 50%	12 cas 50%	0,543	NS
Anti Sm	7 cas 50%	7 cas 50%	1	NS
Anti nucléosomes	3 cas 75%	1 cas 25%	0,714	NS
AC Anti PL (ACC)	0	3 cas 100%	0,509	NS
GN I	2 cas 100%	0		
GN II	2 cas 100%	0		
GN III	4 cas 80%	1 cas 20%		
GN IV	4 cas 26,7%	11 cas 73,3%	0,019	S
GN V	0	2 cas 100%		
Infiltrats interstitiels	4 cas 80%	1 cas 20%	0,255	NS
Nécrose interstitielle	1 cas 100%	0	0,556	NS
Atrophie tubulaire	3 cas 75%	1 cas 25%	0,486	NS
Nécrose tubulaire	1 cas 50%	1 cas 50%	0,929	NS

Tableau XIV : Impact des facteurs démographiques, cliniques, biologiques et histologiques sur le décès

	Décès (n=2)	Pas de décès (n=23)	p	Interprétation
Age ≤ 30 ans	1 cas 9%	10 cas 91%	0,687	NS
Age >30 ans	1 cas 8,3%	11 cas 91,6%		
Age ≥ 50 ans	0	5 cas 100%	0,163	NS
Age < 50 ans	2 cas 11%	16 cas 89%		
Sexe féminin	2 cas 9%	20 cas 81%	0,828	NS
Sexe masculin	0	1 cas 100%		
Ménopause	0	5 cas 100%	0,163	NS
ATCD cardiologiques	1 cas 50%	1 cas 50%	0,81	NS
Dysthyroïdie	0	2 cas 100%	0,518	NS
Oedèmes	1 cas 5,8%	16 cas 94,2%	0,62	NS
HTA	1 cas 14,2%	6 cas 85,7%	0,803	NS
Syndrome néphrotique	1 cas 10%	9 cas 90%	0,817	NS
Insuffisance rénale	2 cas 28,5%	5 cas 71,4%	0,068	NS
Hématurie	1 cas 5,88%	16 cas 94,1%	0,62	NS
Leucocyturie	1 cas 20%	4 cas 90%	0,329	NS
Cylindres hématiques	1 cas 50%	1 cas 50%	0,12	NS
Anémie	2 cas 13,3%	13 cas 86,6%	0,322	NS
CRP positive	2 cas 15,3%	11 cas 84,6%	0,394	NS
Diminution du C3	2 cas 9,5%	19 cas 90,4%	0,042	S
Diminution du C4	1 cas 10%	9 cas 90%	0,396	NS
AAN positifs	2 cas 9,5%	19 cas 90,4%	0,902	NS
Anti DNA natifs	1 cas 5,5%	17 cas 94,4	0,358	NS
Anti Sm	2 cas 25%	6 cas 75%	0,725	NS
Anti nucléosomes	0	3 cas 100%	0,843	NS
AC anti PL (ACC)	0	3 cas 100%		NS
GN I	0	1 cas 100%	0,676	NS
GN II	0	2 cas 100%		
GN III	0	5 cas 100%		
GN IV	1 cas 9%	10 cas 91%		
GN V	0	1 cas 100%		
Infiltrats interstitiels	0	5 cas 100%	0,725	NS
Nécrose interstitielle	0	1 cas 100%	0,868	NS
Atrophie tubulaire	0	4 cas 100%	0,768	NS
Nécrose tubulaire	0	2 cas 100%	0,838	NS
Vascularite	1 cas 25%	3 cas 75%	0,282	NS

Discussion

1-Données épidémiologiques

1-1- Prévalence

La prévalence exacte de l'atteinte rénale au cours du LED est difficile à apprécier. Elle varie, en fonction des critères diagnostiques retenus (cliniques ou histologiques) et aussi en fonction des équipes et du mode de recrutement (néphrologie, médecine interne, rhumatologie...) (Tableau XV)

Tableau XV: La prévalence de la néphropathie lupique dans différentes série de la littérature

Auteurs (référence)	Cas de LED	% de NL
Dubois (in13)	520	46,1%
Jacobsen (18)	513	18%
Neumann (19)	500	30%
Boey (20)	183	74%
Wallace (21)	609	37,7%
Margulis (in13)	126	38,3%
Vaidya (22)	175	41,65%
Louzir et al (15)	296	56%
Haddouk et al (16)	84	59%
Houman et al (17)	100	43%
S Taharboucht (23)	79	62%
MA Rabbani et (24)	89	45%
MA Nazarinia et (25)	-	48%
J Alsaleh et (26)	151	51
T Heller et (27)	-	61%
MA Garcia et (28)	-	51,2%
GS Alarcon et (29)	-	38,2%
Cervera Ricard (30)	-	27,9%
S koskenmies et (31)	-	23,7%
B Brugos et al (32)	551	21,2%
CC Mok et CS Lau (33)	-	50%
H Harmouch et (34)	166	49,4%
Notre série	76	44,7%

La prévalence de l'atteinte rénale est estimée mondialement entre 30 et 75%, et il paraît qu'elle est beaucoup plus fréquente dans les populations asiatiques (70%), que hispaniques et noirs (40-50%) ou caucasiennes (20%) (14).

Plusieurs équipes tunisiennes se sont intéressées à la NL (15, 16, 17). La prévalence dans notre série qui est de 44,7% est à peu près similaire à celle retrouvée dans l'étude de Houman et al (17) (43%).

1-2-Sexe et âge

Toutes les études menées sur les néphropathies lupiques sont en accord pour souligner la prédominance féminine (35), qui est logiquement en rapport avec la fréquence féminine du LED.

Mais bien que les femmes représentent plus de 90% des malades souffrant de LED, ce sont paradoxalement les hommes qui développent plus souvent une NL (50% versus 20% pour les femmes) (35).

La prévalence féminine de la néphropathie lupique dans notre série est de 94,1% en accord avec la prévalence objectivée par Moutawakil au service de néphrologie du CHU de Casablanca qui est de 95% (36).

Nos chiffres sont proches de ceux retrouvés par S Taharboucht (23), S Beji et al (37), Neumann (19) et Shayakul (38) avec respectivement des prévalences de 95,9%, 92,4%, 90,5% et 91%, et un peu loin de ceux retrouvés par Donadio (39) qui est de 77,6%.(tableau XVI)

Concernant l'âge, la néphropathie lupique peut se rencontrer à tout âge avec une prévalence nettement plus élevée chez le sujet jeune avant 33 ans (35).

L'âge moyen de nos patients lors du diagnostic de la NL est de 33,11 ans avec des extrêmes de 16 et 60 ans. Il est semblable à l'âge rapporté au Maghreb, en France et en Hongrie.

Ainsi la moyenne d'âge à Tunis est de 35 ans, à Alger et à Casablanca est de 30 ans, à Bordeaux est de 33 ans et en Angarie est de 31,9 ans, par contre elle ne dépasse pas 22,5 ans au Kinshasa (tableau XVI).

Tableau XVI : Prévalence féminine et l'âge moyen des néphropathies lupiques selon les différentes études.

Auteurs et références	Pays/ ville	Cas de NL	Sexe féminin %	Moyenne d'âge en années
Mokoli (40)	Kinshasa	22	100	22,5
Neumann (19)	-	150	91	26,2
Shayakul (38)	Thaïlande	569	90,5	28
Le Thi Huong (41)	-	180	81,6	27
Mok-CC (42)	Hong Kong	183	85,2	
Brugos et al (32)	Hongrie	117	91,4	31,9
Constans (43)	France	61	81,9	33
Donadio (39)	-	439	77,6	33,5
Beji et al (37)	Tunisie	211	92,4	35
Taharboucht (23)	Algérie	49	95,9	30
Moutawakil (36)	Casablanca	40	95	30
Notre étude	Fès	34	94,1	33,45

2- données cliniques et biologiques

2-1- Début de la néphropathie lupique

Le délai moyen de consultation par rapport aux premiers symptômes est en moyenne de 10 mois. Ce délai dépasse les 6 mois chez 44,11% des patients, ce qui «pourrait» expliquer la mauvaise évolution rénale.

La NL peut révéler le lupus ou faire partie de son tableau clinique initial dans 25 à 70% des cas (41). Il en a été ainsi pour 61,76% de nos patients ou, les autres signes de lupus étaient jusque là méconnus ou pris pour une autre maladie.

Nos résultats restent similaires à ceux de Beji (37) et de Le Thi Huong (41) où l'atteinte rénale était présente avant ou au moment du diagnostic du LED, dans respectivement 60,2% et 63% des cas, par contre les chiffres de Constans (43) ne dépassent pas 50,8%.

Chez nos autres patients, la NL est survenue alors qu'ils étaient connus porteurs d'un LED après une durée d'évolution moyenne de 14 mois \pm 5 jours avec des extrêmes de 2 et 36 mois. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature qui affirme que l'atteinte rénale au cours du lupus est précoce et survient dans la majorité des cas au cours des 2 premières années d'évolution (41, 44).

Elle peut toutefois n'apparaître que plus tardivement, plusieurs années après le début de la maladie ; une survenue tardive à 34 ans après le début de la maladie lupique a été rapportée par Adelman (in 13).

Les résultats de Moutawakil (36) rejoignent les nôtres avec une durée moyenne de survenue de la NL de 12 mois, Thumbou (45) rapporte une durée moyenne qui ne dépasse pas les 6 mois, par contre en Tunisie Beji (37) rapporte une durée moyenne qui dépasse de loin nos résultats et qui est de 54 mois.

2-2- Manifestations rénales

La néphropathie lupique peut être silencieuse et infraclinique. Lorsqu'elle est symptomatique, elle se traduit dans l'immense majorité des cas par une protéinurie et une hématurie microscopique (4, 44) (tableau XVII).

La protéinurie

Elle est d'abondance variable, elle peut n'exister qu'à l'état de trace, ou à l'opposé être responsable d'un syndrome néphrotique, sa fréquence est diversement appréciée selon les auteurs et le taux de protéinurie de base considéré lors des études.

Dans notre série, une protéinurie est présente à 100%. Cameron (4), Beji et al (37), Taharboucht (23) et Moutawakil (36) ont retrouvé le même chiffre, par contre Constans (43) et Le Thi Huong (41) ont retrouvé une protéinurie à des fréquences respectivement de 73,7% et 73,8%.

Nous avons retrouvé un syndrome néphrotique chez 47,1% de nos patients, rejoignant ainsi les données de la littérature qui retrouvent ce syndrome dans 45 à 65% des cas de NL (35).

Il n'existe pas de parallélisme entre une protéinurie importante et l'évolution à long terme vers une IR (39, 46, 47, 48). Austin (49) et CC Mok (in48) dans le même sens rapportent qu'une protéinurie modérée (1 à 2g/24h) peut être associée à une néphropathie active et/ ou à une glomérulonéphrite sclérosante.

Anomalies du sédiment urinaire

Les anomalies du sédiment urinaire sont aussi fréquentes, représentées essentiellement par l'hématurie dont l'importance reflète en règle le degré de prolifération cellulaire existant au sein des lésions glomérulaires, et accompagne la NL en général dans 80% des cas (35).

Dans notre série, l'hématurie est présente dans 76,4% des cas, nos chiffres sont à peu près similaires à ceux de Beji et al (37) et Cameron (43) avec des fréquences respectivement de 75,36% et 80%.

D'autres anomalies peuvent être observées notamment une leucocyturie significative qu'en l'absence d'infection urinaire, nous l'avons retrouvé dans notre série chez 29,41% des patients, rejoignant ainsi les chiffres de la littérature rapportés par Cameron (in43), qui l'estime à 30%.

Des cylindres hématiques peuvent aussi être retrouvés, ce qui est le cas dans notre étude, ne dépassant pas 11,8% des patients.

D'après Wallace et Coll (21) et CC Mok (48), la disparition du sédiment urinaire est un signe parmi d'autres de rémission rénale, et représente un bon élément pronostic a long terme.

L'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle et hyperkaliémie

Une insuffisance rénale de degré variable, fait partie le plus souvent du tableau de la NL dans 40 à 80% des cas (4), elle ne dépasse pas, dans notre étude et celle tunisienne (37), respectivement 35,3% et 32,36%.

Une hypertension est aussi fréquente, elle peut être majorée par le traitement par corticoïdes chez les patients déjà connus lupiques. Sa fréquence est estimées, selon les données de la littérature apportées par Cameron (in 4), entre 15 et 50%. Dans notre série une HTA est présente dans 29,41% des cas rejoignant ainsi les données de la littérature et le chiffre retrouvé dans l'étude tunisienne faite par Beji et al (37)(tableau XVII).

Aujourd'hui, l'hyperkaliémie et l'acidose tubulaire rénale sont considérées comme des manifestations du LED (4, 13).Une hyperkaliémie est présente dans environ 15% cas, alors que dans notre série aucune élévation de la kaliémie n'a été notée.

Tableau XVII : Fréquence des manifestations rénales (en dehors de la protéinurie) au cours des néphropathies lupiques selon différents auteurs

Auteurs et références	Syndrome néphrotique	Hématurie	Hypertension artérielle	Insuffisance rénale	hyperkaliémie
Cameron (in 4) (revue de la littérature)	45 à 65%	80%	15 à 50%	40 à 80%	15%
Beji et al (37)	47,7%	75,36%	32,36%	51,6%	-
Taharboucht (23)	10%	18%	2%	8%	-
Mokoli (40)	54,5%	59,1%	22,7%	40,9%	-
Shayakul (38)	43,6%	-	32,4%	58%	-
Donadio (39)	-	-	46%	57%	-
Moutawakil (36)	45%	57,4%	40%	80%	-
Notre étude	47,1%	76,4%	29,41%	35,3%	0%

2-3- Manifestations extrarénales

L'expression clinique de l'atteinte extra rénale est très polymorphe dans sa systématisation et dans son expressivité au sein d'un organe cible.

Selon les données de la littérature les manifestations ostéo-articulaires inaugurent la liste avec une fréquence entre 80% et 100%, il s'agit le plus souvent d'arthralgies simples ou d'arthrites vraies, puis vient l'atteinte cutanée qui regroupent des lésions multiples à type de photosensibilité, lupus discoïde, éruption en aile de papillon, alopecie et d'autres. (50)

Les manifestations cardiovasculaires occupent la troisième place dont la péricardite reste la complication la plus fréquente. L'insuffisance coronarienne est devenue une des principales causes de morbidité et de mortalité du LED. L'incidence

de l'infarctus du myocarde est en effet 9 fois supérieure à celle de la population générale (51).

L'atteinte pulmonaire ne manque pas d'importance, et se limite le plus souvent à une pleurésie sérofibrineuse dont la prévalence cumulée est de l'ordre de 50% (52). Une pneumonie lupique aigue, un syndrome d'hémorragies alvéolaires, une fibrose ou une hypertension artérielle pulmonaire accompagnent rarement la NL.

Les manifestations hématologiques sont multiples, et se manifestent sous forme d'adénopathies, d'anémie aux mécanismes multiples, d'une leucopénie avec lymphopénie, d'une thrombopénie et/ou d'un anticoagulant circulant.

Les manifestations neuropsychiatriques essentiellement à type de convulsions, syndrome cérébelleux ou vestibulaires, multinévrites, dépression, psychose ou de trouble de comportement, peuvent accompagner la NL dans 30% des cas, selon certaines séries (in 4).

Chez nos patients, les atteintes extrarénales sont multiples avec en moyenne 5 organes ou systèmes atteints.

Si l'on excepte les manifestations articulaires (88,2%) et cutanées (85,3%) dont l'ordre rejoint celui trouvé dans les revues de littérature et des autres séries (32, 37, 40, 43), les atteintes systémiques comprennent au premier rang les manifestations hématologiques avec en tête l'anémie à fréquence de 70,6%, rejoignant ainsi les résultats de Mokoli (40) et Beji et al (37) qui ont trouvé respectivement 76,1% et 80%.

La deuxième atteinte extrarénale est l'atteinte pulmonaire représentée essentiellement par une pleurésie, elle est retrouvée chez 23,5% de nos patients, ceci a été également rapporté par l'équipe tunisienne de Beji et al (37) qui a trouvé une pleurésie dans 27% des cas.

Contrairement aux données de la littérature et aux résultats des autres études (37, 43), dans notre série, l'atteinte cardiaque ne vient qu'après avec une fréquence qui dépasse pas 17,6% et le neurolupus n'est noté que chez un seul patient (2,9%).

En comparant nos résultats avec ceux d'autres études, nous constatons qu'ils sont plus proches de ceux de Beji et al (37) (tableau XVIII).

Tableau XVIII : Fréquence des signes extrarénaux selon les auteurs

Atteintes	Beji et al. (37)	Constans (43)	Mokoli (40)	Notre étude
Articulaire	93,2	95	-	88,2
Cutanée	76,9	75,6	-	85,3
Péricardite	38,4	40,9	31,8	17,6
Pleurésie	27	4,9	36,4	23,5
Anémie	80	37,7	76,1	70,6
Ulcérations buccales	19,1	-	-	11,8
Neurolupus	8,5	8,2	13,6	2,9

2-4- Profil immunologique

Le complément

Une diminution du taux sérique du complément total de C1q, de C3 et de C4 est habituelle en cas de NL active, il n'existe toutefois pas constamment de corrélation entre le degré de cette diminution et la sévérité de la néphropathie même si les CI fixant le C1q en phase solide paraissent plus élevés dans les formes prolifératives (1, 13), alors que pour Beji et al (37) un taux bas de C3 fait partie des facteurs du mauvais pronostic rénal.

Il convient de souligner qu'un abaissement de C4 et de C2 ne témoigne pas obligatoirement d'une consommation du complément et par là même d'une activité de la NL. En effet, un déficit génétique partiel en C4 est très fréquent chez les sujets

atteints d'un LED. La conservation d'une activité C1 hémolytique contraste dans ce cas avec l'abaissement de C4 et de C2.

D'autres fractions du complément sérique sont aujourd'hui proposées comme moyen de surveillance des poussées du lupus rénal, à type de C3a, C3d et C5a (13, 53).

Enfin le dosage du C3d urinaire s'est avéré plus performant que celui du C3 plasmatique pour distinguer les malades ayant une néphropathie lupique active (13,54).

Dans notre série le dosage de la fraction C1q n'a pas été effectué, pour la simple raison que le niveau économique de nos patients ne le permettait pas, surtout que ce dosage ne se fait pas à l'échelle nationale.

Tous nos patients ont bénéficié du dosage de la fraction C3 et C4 du complément, montrant respectivement des fréquences de 85,3% et 52,9%, alors que Beji et al (37) ont trouvé une baisse de C3 dans 84,8% des cas et une baisse de C4 dans 75,5% des cas.

Les AAN et les Ac anti-ADN

L'inventaire des Ac d'un LED débute systématiquement par le dépistage et le titrage de l'ensemble des AAN sur cellules Hep-2. Les anticorps néphritogènes sont à prédominance de type IgG. Cet examen est très sensible au lupus, car il est positif dans plus de 95% des cas, mais reste peu spécifique de cette affection et moins de la néphropathie lupique (35).

L'IFI nucléaire adopte trois aspects principaux (55) :

- Ø Aspect homogène, orienté vers des cibles insolubles à type d'ADN, histone et nucléosome.
- Ø Aspect moucheté, privilégie les ribonucléoprotéines.
- Ø Aspect nucléolaire, témoigne d'une cible nucléolaire.

Toutefois, l'adéquation entre l'aspect de l'IFI et la nature de l'Ag est souvent inconstant, car les Ac anti-ADN par exemple donnent dans les 2/3 des cas un aspect moucheté que homogène, de plus ces deux aspects peuvent se superposer quand plusieurs ANA coexistent dans le même sérum (35).

Plusieurs arguments concourent à incriminer les Ac anti-ADN dans la genèse de la NL ainsi que leur spécificité pour dans le diagnostic de la néphropathie lupique (56). Tout d'abord, une augmentation du taux des Ac anti-ADN précède l'atteinte rénale, puis ce taux s'abaisse quand l'atteinte est jugulée (35). D'ailleurs, pour Bootsma et al (57), un doublement du taux des Ac anti-ADN en moins de deux mois démontre une poussée de la NL. La persistance d'un taux élevé d'Ac anti-ADN, en dépit d'un traitement, majore la probabilité d'une rechute, et à l'inverse, une réduction thérapeutique de leur taux de 50% la diminue de 50% (35).

Dans notre série, les AAN sont retrouvés chez 91% des patients se concordant ainsi avec les données de la littérature ou ils sont détectés dans 90 à 100% des cas. Nous retrouvons une fréquence presque similaire en Tunisie par Beji et al (37) ou ils sont présents dans 94,9%.

Nous avons retrouvé des Ac anti-ADN chez 70% de nos patients. Beji et al (37) ont trouvé une fréquence de 82,5%, au Kinshasa Mokoli (40) a trouvé ces Ac chez 92,3% des patients, alors qu'en France Constans (43) a trouvé un chiffre plus élevé avec une fréquence de 95%.

Les nouveaux marqueurs de la néphropathie lupique

Deux équipes ont découvert que l'alpha actinine pourrait servir de cible aux Ac anti-ADN dans le glomérule (58, 59) et plusieurs observations contribuent au rôle pathogènes des Ac anti-alpha-actinine dans l'induction de la NL (60).

En pratique, la double positivité Ac anti-ADN+/alpha actinine+, spécialement le sous type Ac anti-ADNdb, caractérise les sérums lupiques, car cette double

réactivité n'existe pas dans le sérum d'autres pathologies. Les Ac anti-alpha-actinine peuvent précéder l'atteinte rénale, disparaître dès l'instauration d'un traitement efficace, puis réapparaître en cas de rechute (35).

Bien que les Ac antinucléosomes soient détectés dans 70 à 80% des cas de LED, leur recherche manque de spécificité puisqu'on les retrouve chez 10 à 50% des témoins affectés par une autre pathologie auto immune que le LED, ce piètre pouvoir discriminant s'explique par la faible stabilité du nucléosome, qui consiste en un corps protéique fait spécialement d'histone autour duquel s'enroule un ADNdb.

Pour 5% des LED, on retrouve des Ac anti nucléosome avant les Ac anti-ADN, donc cet examen ne doit être réservé que dans les cas où il n'y a ni Ac anti-ADN, ni Ac antihistones, et que le diagnostic de NL est probable (35).

Contrairement aux Ac anti-ADN+/alpha-actinine+, les Ac anti-C1q ne suffisent pas pour induire seuls une néphrite. Des Ac anti-C1q d'isotype IgG apparaissent dans 80 à 100% des NL en phase active. Leur valeur prédictive positive avoisine (VVP) les 50%, par contre si il y a association Ac anti-alpha-actinine/ Ac anti-C1q, leur VPP de la NL tend vers 100%. A l'inverse, l'absence d'Ac anti-C1q permet pratiquement d'exclure une récurrence rénale avec une valeur prédictive négative proche de 90% (35,59).

Dans notre série nous avons pu faire une recherche des Ac anti-histone chez 10 patients, et des Ac anti-nucléosome chez 7 patients, s'avérant positifs chez respectivement 70% et 57,14% des cas.

Autres anticorps solubles

Dans notre étude, nous avons recherché les Ac anti-Sm chez 18 de nos patients dans le but d'attribuer l'atteinte rénale au LED, les retrouvant chez 77% des cas. L'incidence de ces Ac au cours du lupus varie d'un groupe humain à l'autre, elle est de 5% chez les européens et de 30 à 50% chez les afro-américains (61).

Toutefois la qualité de la spécificité des Ac anti-Sm pallie la médiocrité de leur sensibilité, car contrairement aux Ac anti-SSa et Ac anti-SSb, ils ne sont pas retrouvés dans le sérum des patients ayant un Syndrome de Gougerot-Sjogren ni la polyarthrite rhumatoïde.

Nous avons également retrouvé des APL chez 27,2% des cas, sachant qu'ils n'ont été recherchés que chez 11 de nos patients.

Beji et al (37) ont trouvé les APL chez 37,5% des patients, alors que le chiffre de Taharboucht (23) ne dépasse pas 6,12%.

Dans l'étude de Daugas et al (63) les APL ont été recherchés chez 114 patients avec une NL et retrouvés dans 31,5% des cas, leur étude a montré que le groupe de patients APL positif, avait une moyenne d'âge et une créatinine sérique plus élevées, avait plus de d'HTA systémique, plus de fibrose interstitielle et plus de thromboses extrarénales. Nous avons recherché chez nos patients une association entre les APL et ces différents paramètres mais nous n'en avons pas trouvé de signification.

3- Données anatomopathologiques

En se généralisant, la biopsie rénale a confirmé la grande fréquence de l'atteinte glomérulaire au cours du LED, puisque, si l'on retient les critères histologiques, elle est détectée dans 70 à 80% des cas (35).

La description des différentes variétés histologiques de néphropathie lupique a été entreprise dès les années 1970, avec une première classification proposée par l'OMS en 1974. Depuis cette date plusieurs modifications ont été apporté a cette classification tout en gardant ses grandes lignes, en passant par celle de 1982 et 1995, pour arriver enfin a celle proposée en 2003 par the International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society (9).

Notre analyse histopathologique a confirmé ce que décrit la littérature, savoir que les lésions prolifératives sont les plus fréquemment rencontrées (63, 64). Une ponction biopsie rénale a été réalisée chez 28 de nos patients, 57,7% des patients avaient une GNL diffuse (classe IV) et 19,2% avaient une GNL focale (classe III).

La prédominance des classes prolifératives a concerné toutes les séries (tableau XIX), nos chiffres sont proches de ceux retrouvés, surtout en Angarie par B Brogos (32), puis en Tunisie par Beji et al (37).

Tableau XIX : Fréquence (%) des différents types d'atteinte rénale selon les auteurs

Auteurs et références	GNL classe I	GNL classe II	GNL classe III	GNL classe IV	GNL classe V	GNL classe VI
Beji et al. (37)	4,7	4,7	28,2	45,9	15,3	1,2
Louzir et al. (15)	3	7	37	31	21	0
Taharboucht (23)	0	35	25	30	10	0
Mokoli et al. (40)	7,7	0	38,5	30,8	23,1	0
Brogos et al. (32)	2,15	9,67	19,35	46,2	18,27	4,3
Constans (43)	0	3	33	48	15	0
Bono et al. (65)	0	21	25	37	17	0
Martin et al. (66)	0	0	20,5	71,8	6,4	1,3
Notre étude	7,7	7,7	19,2	57,7	7,7	0

D'autres lésions histologiques à type d'atteinte tubulo-interstitielle et vasculaire peuvent être rencontrées au cours de la néphropathie lupique.

Les lésions tubulo-interstitielles sont fréquentes au cours des néphropathies actives (classe III et IV), elles sont principalement inflammatoires avec des infiltrats de cellules mononuclées, un épaissement des basales et une atrophie tubulaire sont habituellement associés (13, 67).

L'analyse en IF, en confirmant le diagnostic de la NL, peut montrer des dépôts d'IgG, de C1q ou de C3 le long des membranes basales tubulaires, dans l'interstitium, le long des capillaires péritubulaires et dans les parois artériolaires, en plus de son rôle dans l'élimination de certains diagnostics différentiels (8).

Dans certains cas, l'atteinte tubulo-interstitielle peut être isolée et représenter ainsi la seule manifestation rénale du LED (44, 68).

En dehors de la survenue des lésions des gros vaisseaux rénaux au cours de la NL (sténose artérielle rénale, infarctus rénaux, thrombose veineuse avec infarctus rénale), des anomalies caractéristiques des petits vaisseaux intrarénaux peuvent être rencontrées (8). On décrit ainsi des lésions de micro-angiopathies thrombotiques, une hyperplasie fibreuse de l'intima, des thrombi intra vasculaires avec parfois repérméabilisation secondaire et une atrophie corticale sous capsulaire d'origine ischémique.

Des lésions élémentaires surajoutées évocatrices de pathologies associées peuvent être rencontrées, d'où une mention particulière doit être donnée à la description des lésions histologiques rénales qui caractérisent le syndrome des antiphospholipides, souvent associé au lupus systémique (69).

Dans notre série, les lésions à type d'atteinte tubulo-interstitielle et vasculaire n'ont été évaluées que chez 16 de nos patients ; des infiltrats interstitiels ont été retrouvés chez 32,25% des cas, une fibrose interstitielle chez 6,25% des cas, une atrophie tubulaire chez 25% des cas, une nécrose tubulaire chez 12,5% des cas, une artériosclérose chez 6,25% des cas et une vascularite chez 25% des cas.

Nos résultats sont différents de ceux de Beji et al (37), où une fibrose interstitielle est retrouvée chez 18,48% des cas et une vascularite chez 1,42% des cas.

Corrélation anatomo-clinique

La corrélation entre l'histologie et l'atteinte rénale clinico-biologique n'est pas parfaite ce qui va augmenter la lourdeur du traitement (70). Bien que les manifestations cliniques les plus graves ont tendance à s'associer aux formes histologiques les plus sévères, le tableau clinique ne peut pas prédire avec certitude les lésions histologiques ; en effet, des atteintes biologiques de classe IV ou V sans protéinurie, ni hématurie ayant été rapportées (35), d'où l'indication large de la PBR au cours de la NL.

Toutefois dans notre série, une certaine corrélation anatomo-clinique a été retrouvée, mais qui reste statistiquement non significative ($p > 0,05$). Nous avons trouvé un syndrome néphrotique dans 53,3% ($n=8/15$) des classes IV, 50% ($n=1/2$) des classes II, 50% ($n=1/2$) des classes V et 20% ($n=1/5$) des classes III.

L'insuffisance rénale a été notée dans 40% des cas ($n=6/15$) de la classe IV et 40% des cas ($n=2/5$) de la classe III. L'HTA est fréquente chez les classes IV avec 50% de fréquence ($n=5/10$), et 10% ($n=1/10$) chez les classes III, les autres patients hypertendu n'ont pas pu bénéficier d'une biopsie rénale.

Nos résultats rejoignent ainsi les données de la littérature, où le syndrome néphrotique est plus fréquent dans les classes IV et V et l'insuffisance rénale est plus fréquente dans les classes IV et III (in37).

4- traitement

Il n'y a pas de traitement radical et définitif ni du lupus ni de la néphropathie lupique (71). Toutefois, la prise en charge thérapeutique de la néphropathie lupique a été l'objet de nombreuses études depuis ces 20 dernières années, transformant le pronostic de cette pathologie particulièrement sombre avant l'arrivée des immunosuppresseurs (8).

Aujourd'hui le traitement de la NL est décomposé en traitement d'attaque, pour mettre la maladie rénale en rémission, puis en traitement d'entretien, dont le but est d'éviter la rechute de la néphropathie. On peut donc en déduire que le but du traitement est donc l'induction d'une rémission à court et à long terme et d'arrêter la progression de la maladie, en particulier vers l'insuffisance rénale terminale.

Tous les traitements efficaces ont également des effets indésirables importants, si bien que le choix du traitement doit être basé sur une estimation précise des bénéfices et des risques à l'échelon individuel (8).

4-1- Moyens

4-1-1- Les corticoïdes

La base du traitement des formes prolifératives diffuses reste la corticothérapie, qui est classiquement débutée, au moment des poussées, par voie IV sous forme des trois bolus de fortes doses de méthylprédnisolone pendant 3 jours relayés par voie orale (8). Néanmoins la dose initiale de la corticothérapie et la vitesse de décroissance, restent très variables d'une étude à une autre et selon l'habitude des cliniciens (72).

La posologie utilisée dans les années 1970 était mal codifiée, mais généralement on commençait par une dose entre 40 et 50 mg/jr per os maintenue jusqu'à la 30^{ème} semaine, et la dégression est si lente qu'une dose de 35 mg/jr est toujours administrée à la 50^{ème} semaine.

Entre les années 1980-1990 de fortes doses ont été utilisées sous formes de bolus IV de méthylprédnisolone. Après cette date deux principaux protocoles ont été adoptés ; le protocole MAITAIN ou les posologies initiales sont laissées à l'appréciation du clinicien en fonction de la gravité, et le protocole EULAR qui

commence aussi par de fortes doses, mais qui atteint les 10mg/jr à la 25^{ème} semaine (6^{ème} mois) du traitement (72).

Une dose minimale efficace de prednisone reste nécessaire comme traitement d'entretien pour éviter les rechutes.

Dans notre étude nous avons administré, pour les atteintes sévères (III et IV), et comme traitement d'attaque, une corticothérapie sous forme bolus de méthylprednisolone 15 mg/kg/jr pendant 3 jours successifs puis relayé par une corticothérapie par voie orale sous forme de prednisone à la dose de 1mg/kg/jr le premier mois puis régression progressive jusqu'à la dose de 0.3mg/kg/jr en fin du 6^{ème} mois. Cette dernière dose est maintenue pour éviter les rechutes. La posologie initiale a été modifiée chez 9 de nos patients en fonction leurs paramètres biologiques.

4-1-2- les immunosuppresseurs

Plusieurs immunosuppresseurs ont été testés comme thérapeutique des GN lupiques. La plupart des séries se sont intéressées au cyclophosphamide et à l'azathioprine (73).

Le traitement classiquement utilisé dans les formes sévères de la NL reste le cyclophosphamide (CYC). Le schéma initial proposé par le NIH (National Institutes of Health) dans les années 1980 et fin des années 1990 est de moins en moins utilisé. Ce schéma comporte une perfusion mensuelle de CYC, à la dose de 0,5 à 1g/m² de surface corporelle, pendant 6 mois, avec dans les formes sévères la proposition d'un traitement d'entretien par une perfusion de CYC tous les 3 mois pour une durée totale de 2 ans (72).

Le bien fondé d'un traitement prolongé au delà de 6 mois (30 bolus) avait été établi lors d'une étude randomisée du NIH et publiée en 1992 (74) ; diminuant le nombre de rechutes ultérieures et le risque d'aggravation de la fonction rénale. Cependant, ce protocole prolongé, considéré comme traitement idéal pendant de nombreuses années, a montré qu'il conduisait à une toxicité majeure. Il paraît augmenter les effets secondaires qui sont dominés par les cytopénies, la stérilité, la cystite hémorragique, une sensibilité accrue aux infections et un risque oncogène (75).

La méta analyse de Flanc et al (76) a confirmé, ce que Boumpas et al (74) ont démontré pour le groupe NIH, que l'addition de CYC au traitement corticoïde apporte un avantage sur la protection rénale appréciée par le doublement de la créatinine sérique par rapport au traitement par corticoïdes seuls.

Houssiau et al (77), par la publication des résultats de l'Euro lupus Nephritis Trial, ont démontré qu'il était possible d'instaurer un traitement d'attaque avec 3 grammes seulement de CYC IV répartis en bolus à dose fixe de 500 mg tous les 15 jours pendant une courte période, à la place du traitement type cyclophosphamide pour une dose totale de 8 grammes répartis en 6 perfusions mensuelles puis 2 perfusions à 4 mois d'intervalle (les deux protocoles de CYC sont associés à une corticothérapie en traitement d'attaque et à l'azathioprine en traitement d'entretien) car il y avait aucune différence entre les deux protocoles en terme de rémission complète ou partielle, du temps à la mise en rémission et de la survenue de rechutes ou de complications infectieuses. Cette étude a entraîné une utilisation très large du protocole type Euro lupus Trial dans le traitement de la NL.

Vingt deux de nos patients ont reçu le CYC comme traitement d'induction ; 21 ont bénéficié du protocole « NIH court » (6 bolus mensuels de CYC IV pendant 6 mois) avec 85,7% de rémissions et 42,85% de rechutes. Un seul patient a reçu le

protocole EuroLupus Trial (500mg/ cure / 15 j pendant 3 mois) avec une rémission de sa NL mais il a présenté des rechutes.

L'azathioprine (AZA) a été peu évalué comme traitement d'induction. L'étude récente de Grootsholten (78), en comparant 2 groupes : le premier traité par 6 cures mensuelles de CYC IV à la dose de 750mg/m² puis une perfusion tous les 4 mois pendant 7 mois, le deuxième a reçu l'AZA à la dose initiale de 2mg/kg/j _ les deux traitement sont associés a une corticothérapie comme traitement d'attaque_ après un suivi moyen de 5 ans, il n'y avait pas de différence significative en terme de doublement de la créatinémie qui était le critère principale de jugement de la protection rénale, néanmoins plus de rechutes ont été notés dans le groupe traité par l'AZA.

La fréquence des rechutes rénales après un traitement par CYC, pouvant atteindre 50 %, comme il est le cas dans notre étude (38,23%), a incité les cliniciens à utiliser un traitement immunosuppresseur d'entretien afin de maintenir des rémissions durables (79).

Ce traitement d'entretien peut reposer sur l'AZA ou le MMF. L'AZA a prouvé son efficacité selon plusieurs études (4, 71, 80). Il est utilisé à la dose de 1 à 3 mg/kg/j, et semble actuellement qu'il faille réserver son emploi à 2 situations (13) :

- Ø Relais du CYC après le traitement d'attaque afin d'en limiter les effets secondaires.
- Ø Dans les cas où le CYC est contre-indiqué, notamment chez la femme enceinte.

Le mycophénolate mofétil (MMF) a été utilisé au début comme immunosuppresseur lors des transplantations d'organes après avoir prouvé son efficacité. Aujourd'hui le MMF est également utilisé comme traitement d'attaque de la néphropathie lupique. Dans une étude randomisée de Chan et al (81), le MMF a

prouvé son efficacité contre un traitement séquentiel par CYC orale suivi d'AZA pour une durée totale d'un an, son efficacité est comparable à celle du deuxième bras à court terme, mais semble exposer le patient à un risque accru de rechutes à distance de l'arrêt du MMF. Mais il n'est pas certains que ces résultats concernant une population asiatique soient extrapolables aux populations caucasiennes et noires.

Comme traitement d'induction le MMF a été comparé au CYC dans deux essais contrôlés.

HU et al (82) ont montré que le MMF (de 1,5g/j pendant 6 mois puis 1g/j) était plus efficace que le CYC IV (1g/m²/ mois pendant 6 mois puis trimestrielle pendant un an) en termes de réduction de la protéinurie, l'hématurie, titres sériques d'Ac et des dépôts immuns glomérulaires.

Ginzler et al (83) dans une étude américaine, ont comparé le MMF à un traitement inducteur standard par CYC IV, montrant un taux de rémission complète significativement plus important dans le groupe MMF, ainsi qu'une fréquence plus faible d'infections sévères dans le même groupe.

Concernant le traitement d'entretien, Contreras et al (84) ont réalisé une étude utilisant le MMF, l'AZA et le CYC comme traitement d'entretien chez un groupe de patients, après se voir attribuer 4 à 7 cures mensuelles de CYC IV. Les résultats de cette étude ont montré que l'AZA et le MMF offrent un meilleur rapport bénéfices/risques (moins d'effets secondaires, moins de récurrences et moins de mortalité) que le CYC.

Huit de nos patients (23,5%) ont reçu l'AZA (1,5 à 3g/j pendant 18 mois) après un traitement d'induction par CYC IV, contre 2 (5,88%) seulement qui ont reçu le MMF (1,5 à 3g/j pendant 18 mois), avec une rémission respectivement dans 87,5%

et 100%, et pas de rémission dans 12,5% et 0%. Des rechutes ont été notées chez 25% du premier groupe contre aucune rechute dans le deuxième groupe.

Enfin le MMF aujourd'hui occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique, soit comme traitement d'induction ou de maintenance, d'autant plus que sa toxicité se limite généralement à des effets secondaires gastro-intestinaux (diarrhées, nausées et vomissement) et des infections généralement peu sévères (84,85).

4-1-3- Les nouveaux moyens thérapeutiques

Les plasmaphéreses ont été proposées dans le traitement des néphropathies lupiques avec des résultats contradictoires (4,86). Comparé à un traitement standard par GC et CYC IV, l'ajout de plasmaphérese n'améliore pas les résultats, d'après un essai clinique réalisé par Lewis et al (86). En effet, d'après la plupart des séries contrôlées (71,87), les échanges plasmatiques ne sont pas recommandés comme traitement adjuvant de l'immunosuppression, même s'ils peuvent être utiles dans la NL associée à une cryoglobulinémie sévères, à une microangiopathie thrombotique et/ou à une vascularite.

La transplantation des cellules souches autologues a été réalisée pour la première fois dans le cadre du lupus en 1997, en se basant sur l'observation que la maladie rhumatismale systémique de certains patients atteints d'hémopathie maligne et traités par une transplantation médullaire allogénique, s'améliorait sous ce traitement (11). Traynor et al (88,89) ont rapporté une importante amélioration de la protéinurie de 24 heures chez quelques patients souffrant de NL traités par transplantation de cellules souches autologues, mais la toxicité de ce traitement reste préoccupante puisque la mortalité liée à la procédure atteint 12%.

Les veinoglobulines ont été testées dans certaines séries. Des résultats encourageants ont été rapportés lors du traitement des GNPD, surtout résistantes aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs (90,91).

Une immunosuppression ciblée est aujourd'hui en pleine étude. Une meilleure connaissance de la physiopathologie de la néphropathie lupique permet d'envisager de bloquer de façon plus spécifique la production d'auto anticorps pathogènes, notamment en interférant avec la fonction des lymphocytes B, par le rituximab (anti-CD20) (92,93) ou le LJP (94,95), ou avec des signaux de co-stimulation par les anticorps anti-CD40L (96,97), ou par CTLA4Ig (98) ou avec certaines cytokines. Mais à ce jour, aucune de ces molécules n'est disponible en clinique mais plusieurs essais contrôlés vont démarrer incessamment.

4-1-4- Traitement symptomatique

En dehors du traitement immunosuppresseur le traitement symptomatique garde une place primordiale dans la prise en charge des néphropathies lupiques.

On ne saurait jamais assez souligner l'importance d'un contrôle tensionnel optimal, visant des chiffres tensoriels $< 130/80$ mmHg, comme dans les autres pathologies glomérulaires chroniques (11).

Des mesures antiprotéinuriques utilisant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou sartans, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, seul ou en association à un diurétique (99), ainsi qu'un traitement agressif de l'hyperlipémie par statines (100,101), semblent nécessaires dans la prise en charge globale de la néphropathie lupique.

Il faut prévenir l'ostéoporose induite par les GC, au minimum par la prescription de suppléments de sels de calcium et de vitamine D3, voir même selon certains auteurs (102) par un traitement anti-résorbeur par biphosphonates.

Le risque d'aménorrhée du CYC est en fonction de l'âge et de la dose cumulative. L'analogue de la LH-RH permet une prévention de l'aménorrhée en induisant un état d'hyposérotinergie avec les inconvénients d'une ménopause artificielle (ostéoporose, sécheresse vaginale) (103).

Il faut également éviter les médicaments néphrotoxiques, se protéger contre le soleil, traiter les infections et instaurer un traitement anticoagulant en cas de risque thromboembolique.

4-1-5- L'hémodialyse et la transplantation rénale

Depuis 1970 (71), la dialyse est devenue de plus en plus pratiquée dans le traitement de la néphropathie lupique arrivée au stade d'insuffisance rénale terminale. La survie en hémodialyse est similaire à celle des patients non lupiques à condition de diminuer les doses des corticoïdes et des immunosuppresseurs (13).

La plupart des patients voient les manifestations systémiques s'atténuer et leurs constantes immunologiques se normaliser, une fois l'hémodialyse est instituée (4).

La première cause de mortalité chez ce groupe de patients reste l'infection et les complications cardiovasculaires (71).

Selon certaines revues (in11), chez les patients souffrant d'une détérioration progressive et sévère de la fonction rénale, il peut être judicieux d'éviter une immunosuppression supplémentaire et de laisser évoluer les patients vers une IRT, dans la mesure où la thérapeutique substitutive est généralement bien tolérée.

La transplantation rénale est le traitement de choix chez les patients lupiques en IRT. Les succès sont fréquents que dans la population générale (104,105), du moins après ajustement des données pour des facteurs de risques comme par exemple la race noire. La récurrence de la NL dans le greffon semble inhabituelle (<5%), ce qui suggère que cette méthode de remplacement peut être proposée sans risque à ces patients. Le risque toutefois est plutôt lié au traitement immunosuppresseur accumulé avant et après la greffe, avec toutes les complications que cela implique sur le plan infectieux et néoplasique.

4-2- Indications

Classe I et II

Le traitement de la néphropathie lupique dépend du type des lésions histologiques observées et de l'importance respective des lésions actives et scléreuse.

C'est ainsi que dans les classes I et II, le traitement est celui des symptômes et des signes extra rénaux. Les glucocorticoïdes per os seuls sont utilisés dans le traitement des classes II, avec des résultats satisfaisants (71,106, 107). Cependant, la possibilité de progression vers une classe III et IV est rapportée, raison pour laquelle certains auteurs proposent l'utilisation des immunosuppresseurs (in 71), alors que d'autres auteurs, vu les variations cliniques et biologiques qui accompagnent la transition histologique, une PBR itérative semble nécessaire, amenant ainsi à l'ajustement thérapeutique qu'en cas de transition histologique prouvée.

Classe III et IV

Pour les néphropathies lupiques prolifératives (classe III et IV), les protocoles thérapeutiques appliqués sont variables selon les auteurs et leur utilisation dépend des cliniciens. Nous pouvons proposer une stratégie thérapeutique qui semble assez consensuelle 1 (revue du rhumatisme 72/2005) :

Ø Pour les patients avec des facteurs de mauvais pronostic : ethnies non caucasiennes, insuffisance rénale, syndrome néphrotique, prolifération extracapillaire et/ou une atteinte viscérale grave (cardiaque ou neurologique). Le schéma d'induction est de type « NIH court » :

- Méthylprédnisolone IV à la dose de 15 mg/kg à J1, J2 et J3, puis prednisone : 1mg/kg/j pendant 1 mois, 0,8mg/kg/j au 2^{ème} mois, 0,5mg/kg/j au 3^{ème} mois, pour finir avec la dose de 0,3 mg/kg/j à la fin du 6^{ème} mois. La décroissance peut arriver jusqu'à 5 mg/j. et
- Cyclophosphamide sous forme de bolus mensuels, à la dose de 750 à 1000 mg/m² ou 12,5 à 15 mg/kg (à adapter en cas d'insuffisance rénale ou d'intolérance hématologique), pendant 6 mois.

Ø Pour les patients sans facteurs de risques, on propose un schéma d'induction type Euro-lupus :

- Méthylprédnisolone IV à la dose de 15 mg/kg à J1, J2 et J3, puis prednisone : 1mg/kg/j pendant 1 mois, 0,8mg/kg/j au 2^{ème} mois, 0,5mg/kg/j au 3^{ème} mois, pour finir avec la dose de 0,3 mg/kg/j à la fin du 6^{ème} mois. La décroissance peut arriver jusqu'à 5 mg/j. et
- Cyclophosphamide IV sous forme de bolus tous les 15 jours, à la dose de 500 mg, pendant 3 mois.

En cas de rémission, les deux groupes de patients reçoivent un traitement d'entretien à type de :

- MMF (1,5 à 3g/j) ou AZA (1,5 à 3g/j) pendant 18 à 36 mois, et
- Corticothérapie à faible dose ($\leq 0,3$ mg/kg/j), et
- Traitement non spécifique.

Dans notre série, on a eu recours surtout à l'AZA comme traitement d'entretien : 23,5% de nos patients ont reçu l'AZA contre 5,88% chez qui ont utilisé le MMF et 2,9% seulement traités par CYC. Cela s'explique par le bas niveau socio-économique de nos patients et l'absence de couverture sociale.

En cas de résistance, un traitement d'entretien ne peut être instauré, alors la conduite à tenir change selon le groupe de patients :

Ø Pour les patients avec des facteurs de mauvais pronostic, le recours à un traitement de sauvetage semble inévitable :

- MMF, anti-CD20.
- Plasmaphérèse.
- Immunoglobulines IV, fludarabine.
- Autogreffe.

Ø Pour les patients sans facteurs de mauvais pronostic, on passe au protocole « NIH court », et en cas de non rémission, la conduite à tenir rejoint celle du premier groupe en instaurant un traitement de sauvetage.

Classe V

La glomérulonéphrite extra membraneuse (GEM) appelée aussi glomérulonéphrite classe V, représente environ 10% des GN histologiquement définies. Son pronostic est meilleur que celui des formes prolifératives et on note souvent des rémissions prolongées voire définitives (8).

Classiquement cette forme de NL n'est pas une indication à un traitement immunosuppresseur (108) et nécessite juste un traitement symptomatique.

Néanmoins, le risque non négligeable chez les patients de classe V, de développer une insuffisance rénale terminale, de la morbidité associée à l'hypercoagulabilité et à l'hyperlipémie secondaires au syndrome néphrotique prolongé, ne permet pas de considérer la GEM comme maladie bénigne. L'intérêt des immunosuppresseurs dans cette indication n'a jamais été réellement étudié (72).

Balow et al (109) suggèrent que l'utilisation de l'association CYC/stéroïdes ou cyclosporine/stéroïdes pourrait conférer un avantage au long terme sur le pronostic rénal.

Hu et al (110) ont confirmé l'efficacité de la combinaison cyclosporine/stéroïdes dans le traitement de la néphropathie lupique classe IV.

Certains auteurs rapportent l'efficacité des combinaisons MMF/chlorambucil (111) et AZA/stéroïdes (112) en terme de rémission rénale et de prévention des rechutes.

Ce qui amène à dire que le traitement immunosuppresseur de la GEM est discuté en cas d'insuffisance rénale ou syndrome néphrotique sévère ou prolongé, alors que la GEM mixte (associée à des lésions prolifératives) relève des protocoles utilisés dans les GL prolifératives.

Il faut par ailleurs noter qu'une surveillance rapprochée est indispensable car la GEM peut se transformer en classe IV, ce qui change le pronostic et l'attitude thérapeutique conseillée (8).

Classe VI

Aucun traitement ne paraît indiqué dans les néphropathies marquées par une nette prédominance des lésions scléreuses ; corticoïdes et immunosuppresseurs sont alors inefficaces et les risques auxquels ils exposent sont accrus (in44).

Autres types histologiques

Les atteintes tubulointerstitielles isolées au cours du lupus, relève du même traitement des lésions tubulointerstitielles observées en dehors du LED (113,114).

Le traitement des néphropathies lupiques en présence des anticorps antiphospholipides dépend du contexte : en l'absence de lésions inflammatoires glomérulaires, les immunosuppresseurs ne sont pas indiqués (71). Dans la mesure où les APL sont asymptomatiques, une prévention par aspirine à doses antiagrégantes, alors que l'héparinisation préventive peut être proposée dans des situations à haut risque de thrombose veineuse notamment en fin de grossesse ou en post-partum. En cas de syndrome catastrophique des antiphospholipides, des plasmaphères combinées aux anticoagulants représentent le traitement de choix.

Enfin, le schéma thérapeutique optimal n'est pas clairement codifié. Les options thérapeutiques doivent être soigneusement pesées et discutées au cas par cas, prenant également en considération les principales complications liées aux agents cytotoxiques.

5- pronostic

L'existence d'une atteinte rénale au cours du LED est une des manifestations les plus fréquentes, mais aussi un critère de gravité reconnu, pesant de façon significative sur le pronostic fonctionnel et vital des patients (4,5). Elle représente la première cause de mortalité liée directement à la maladie chez les lupiques (63).

Le taux de survie à 5 ans chez des patients ayant une néphropathie lupique s'est nettement amélioré au fil des années (tableau XX), il est passé de 50% en 1960 à 80% en 1990 (48). Cette amélioration est due au diagnostic précoce grâce à la PBR, à la rapidité de la prise en charge et à l'utilisation accrue d'immunosuppresseurs en association avec les corticoïdes.

Il faut noter aussi que la survie rénale dépend des lésions histologiques. Elle est dans certaines séries meilleure dans les classes II et III que dans les classes IV (41), et dans d'autres séries équivalente entre les classes III et IV (115).

Tableau XX : Evolution du taux de survie à 5 ans de la néphropathie lupique (4)

Période	Survie à 5 ans (%) de la néphropathie lupique	Survie à 5 ans (%) de la GN évolutive
1953-1969	44	17
1970-1979	67	55
1980-1989	82	80
1990-1995	82	82

Les rechutes sont fréquentes, suspectées cliniquement devant la réapparition ou l'augmentation de la protéinurie et devant l'élévation de la créatinémie. Un tiers des patients souffrent d'au moins une récurrence de NL (116) comme il est le cas dans notre étude (38,23%), le plus fréquemment quand ils sont encore immunosupprimés (117).

Cirulo (118) estime le taux de rechute à 25% et à 46% après 5 ans et 10 ans respectivement. Dans la série de Beji et al (37) en Tunisie des rechutes ont été notées dans 50% des cas, dans celle de Mokoli (40) au Kinshasa le taux des rechutes

a atteint 22,7%, et en Algérie dans la série de Taharboucht (23) les rechutes n'ont pas dépassé 8,1% des cas.

L'évolution de la néphropathie lupique vers une insuffisance rénale terminale est estimée entre 10 et 20% 5 à 10 ans après le début de la maladie (4, 71), même si ces chiffres ont été revus récemment à la baisse (entre 5 et 10%) dans des études récentes (77,84). Cette évolution se voit essentiellement au cours des LED actifs, exceptionnellement certains malades peuvent évoluer vers une IRT en présence d'un LED apparemment calme (in71).

L'IRT est de 11,7% dans notre série, de 14,7% dans la série de Beji et al (37) et de 9% dans celle de Mokoli (40).

L'étude de la littérature retrouve plusieurs facteurs de mauvais pronostic rénal, à noter que certains paramètres ne sont pas validés par toutes les séries (tableau XXI).

Néanmoins, plusieurs études (37, 40,43, 119, 120, 121) étaient unanimes sur certains facteurs : l'âge jeune ≤ 24 ans, le sexe masculin, la race noire le bas niveau socioéconomique, l'HTA, syndrome néphrotique, l'insuffisance rénale initiale, taux bas de C3 et la GN classe IV. Certains parmi ces facteurs (syndrome néphrotique et la glomérulonéphrite classe IV) ont été retrouvés dans notre étude avec une signification statistique.

Tableau XXI : Facteurs associés à un mauvais pronostic rénal (48)

Facteurs sociodémographiques

- § Age jeune
- § Sexe masculin
- § Race noire
- § Bas niveau socio-économique

Facteurs génétiques et immunologiques

- § Polymorphisme génétique (exemple : polymorphisme du récepteur Fc-gamma RIIa)
- § Ac anti-DNA
- § Ac anti-C1q
- § Ac anti phospholipides

Facteurs histopathologiques

- § Classe évolutives (surtout la classe IV)
- § Indice d'activité et de chronicité élevés.
- § Croissant cellulaires et une nécrose fibrinoïde.
- § Atrophie tubulaire et fibrose interstitielle.
- § Transformation histologique.
- § Localisation des dépôts immuns (subendothéliale).
- § Thrombose capillaire.

Facteurs cliniques et biologiques

- § Elévation initiale de la créatinine sérique.
- § Présence de syndrome néphrotique.
- § Echec de la rémission au bout de la première année d'évolution.
- § Persistance d'une HTA.
- § Hypocomplémentémie (C3).
- § Hématocrite bas.

Facteurs liés au traitement

- § Observance du traitement.
 - § Retard de l'instauration d'un traitement à base du cyclophosphamide.
 - § Traitement d'entretien par immunosuppresseurs.
 - § Traitement à base de corticothérapie seule.
 - § Fréquence des rechutes rénales.
-

Conclusion

La néphropathie lupique est une complication fréquente du LED d'où l'importance de la recherche systématique des anomalies urinaires chez les lupiques suivis. Elle présente jusqu'à ce jour une cause majeure de mortalité de la maladie lupique, raison pour laquelle nous nous sommes intéressés à cette affection.

La fréquence de la NL au Maroc est relativement élevée par rapport à celle retrouvée sous d'autres cieux.

Le tableau clinique et biologique dans notre série est caractérisé par une sévérité, expliquée par une fréquence des formes prolifératives.

La fréquence des rechutes dans notre série nécessite en plus de l'adhérence au traitement, l'utilisation plus large dans les formes prolifératives d'un traitement d'entretien qui repose essentiellement sur l'Azathioprine et le Mycophénolate mofétil.

Même après rémission, une récurrence de la néphropathie lupique est toujours à craindre d'où l'intérêt d'un suivi rapproché des patients.

Nous avons donc le sentiment que l'évolution de nos patientes est plus sévère et ceci devrait être confirmée par une étude de registre national et pourquoi pas maghrébin.

Le pronostic rénal semble meilleur en l'absence d'un syndrome néphrotique au moment du diagnostic et d'une glomérulonéphrite classe IV.

Les progrès réalisés récemment dans la compréhension de la physiopathologie laissent entrevoir l'espoir de disposer de thérapeutiques plus sélectives voire, à moyen terme, d'obtenir la guérison du LED et de la néphropathie lupique.

Résumés

RESUME

En raison de sa fréquence et de sa gravité, l'atteinte rénale est une des manifestations majeures de la maladie lupique dont le diagnostic et le traitement précoce conditionne le pronostic.

Notre étude rétrospective, qui a concerné 34 cas de NL colligés au service de médecine interne en collaboration il y a 2 ans avec le service de Néphrologie-Dialyse Transplantation rénale du CHU Hassan II de Fès depuis Janvier 2003 à septembre 2009, a pour objectifs : la description des caractéristique épidémiologiques, cliniques, biologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutives de la NL, et les comparer avec des données nationales et internationales, ainsi que la recherche des facteurs de mauvais pronostic rénal et des facteurs prédictifs du décès.

La prévalence de la NL dans notre série est de 44,7% avec un age moyen des patients de $33,47 \pm 10$ ans. A l'admission 29,49 % de nos patients sont hypertendus et 35,3% ont une insuffisance rénale. La protéinurie est positive chez tous nos patients associée à une hématurie microscopique chez 76,4% des cas et des cylindres hématiques chez 11,8%.

Sur le plan histologique, la glomérulonéphrite proliférative est en tête des atteinte rénale ; Les classes IV sont les plus fréquentes représentant 57,7% des cas touchant 100% le sexe masculin et les classes III sont retrouvées dans 19,2% des cas. Les autres lésions anatomopathologiques à type d'atteinte tubulo-interstitiels et vasculaires ont été aussi rencontrées au cours de la néphropathie lupique.

Le traitement de la néphropathie lupique dépend du type des lésions histologiques observées et de l'importance respective des lésions actives et scléreuse. Il est décomposé en traitement d'attaque, a base de corticoïdes et d'immunosuppresseurs en cas de facteurs de risques, pour mettre la maladie rénale

en rémission, puis en traitement d'entretien reposant toujours sur des immunosuppresseurs, dont le but est d'éviter la rechute de la néphropathie.

L'évolution de nos patients, sauf 11 perdu de vue, est marquée par une rémission complète dans 47% des cas, une rémission incomplète dans 44% des cas, une absence de rémission dans 9% des cas, une évolution vers une IRT dans 11,7% des cas et un décès dans 5,88% des cas.

La recherche des facteurs de mauvais pronostic rénal a objectivé plusieurs facteurs statistiquement significatifs : l'âge inférieur à 50 ans, le sexe féminin avant la ménopause, syndrome néphrotique à l'admission et la glomérulonéphrite classe IV. La ménopause reste de bon pronostic rénal.

Un taux bas de la fraction C3 du complément est déclaré comme facteur de prédilection du décès statistiquement significatif.

La combinaison des signes clinicobiologiques et histologiques contribue à poser un diagnostic précoce afin d'adapter le traitement et d'éviter l'évolution vers une insuffisance rénale terminale.

Les résultats de notre étude rejoignent les données de la littérature et ressemblent à ceux retrouvés sous d'autres cieux, confirmant l'évolution naturelle de cette affection et l'intérêt d'une surveillance prolongée.

Summary

Renal disease is a major example of systemic lupus erythematosus "SLE" because of its frequency and severity whereas the diagnosis and early treatment affects the prospects.

Our retrospective study, which involved 34 cases of NL collected at the internal medicine department in collaboration since 2 years with the Nephrology Dialysis Transplantation, CHU Hassan II renal Fes (from January 2003 to September 2009), has as objectives:

- Description of characteristic clinical, biological, histological, therapeutic and evolutionary the NL
- Compare these characteristics with national and international data and research factors of poor renal prognosis and predictors of death.

The prevalence of NL in our series was 44.7% with a mean age of patients of 33.47 ± 10 years. On admission 29.49% of our patients were hypertensive and 35.3% had renal failure. Proteinuria is positive in all patients associated with microscopic hematuria in 76.4% of cases and in 11.8% hematic cylinders.

From histological perspective, proliferative glomerulonephritis is the leading kidney; Classes IV are the most common representing 57.7% of cases affecting 100% of the male and Class III are found in 19.2% of cases. Other pathological lesions in type of injury tubulo-interstitial and vascular were also encountered in lupus nephritis.

The treatment of lupus nephritis depends on the type of histological lesions observed and the relative importance of active and sclerotic lesions. It is decomposed

- as an initial treatment, based on corticosteroids and immunosuppressive drugs in cases of risk factors for post kidney disease in remission

- and as maintenance therapy always resting on immunosuppressant's, whose goal is to prevent recurrence of kidney disease.

The evolution of our patients, (11 lost), is marked by a complete remission in 47% cases, incomplete remission in 44% of cases, a lack of remission in 9% of cases, progression to End-stage renal disease "ESRD" in 11.7% of cases and one death in 5.88% of cases.

Factors' research of poor renal prognosis has defined several significant statistics: age under 50 years, the females before menopause, nephrotic syndrome at admission and class IV glomerulonephritis. Menopause is a good renal pronostics.

A low C3 complement fraction is reported as a factor in choice of death, statistically significant.

The combination of clinical-biological signs and histological' contributes to early diagnosis in order to adapt the treatment and prevent progression to ESRD.

The results of this study join data from the literature and are similar to those found in other lands, confirming the natural history of the condition and value of expanded examination.

ملخص

تعتبر الإصابة الكلوية بسبب تردها وخطورتها إحدى التظاهرات الكبرى لمرض الذئبي. التشخيص و العلاج المبكرين باتران ايجابيا على تكهن هذه الآفة.

الهدف من هذه الدراسة الإسترجاعية التي تشمل 34 حالة من الذئبة الكلوية المسجلة في مصلحة الطب الباطني مع شراكة مند عامين مع مصلحة طب الكلي، بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، مند يناير 2003 إلى شتنبر 2009 هو: وصف للمميزات الإحصائية، السريرية، البيولوجية، التشريحية، العلاجية والتطورية لهؤلاء المرضى، ومقارنة هذه النتائج مع أخرى لدراسات وطنية ودولية، مع البحث عن عوامل المآل الكلوي الشيء و العوامل المنبئة بوفاة المرضى.

في دراستنا نسبة الذئبة الكلوية هو % 7, 44 ومتوسط سن المرضى هو % 47, 33 ± 10 سنوات .

عند الاستشفاء، سجلنا ارتفاع الضغط الدموي عند % 49, 29 من الحالات % 3, 35 يعانون من القصور الكلوي. يعاني جميع المرضى من ارتفاع كمية البروتينات في البول مع وجود مجهري للدم عند % 4, 76 من الحالات، ووجود الأسطوانات الدموية عند % 8, 11 من الحالات. بالنسبة لمعطيات التشريح الدقيق، تبلغ نسبة التهابات الكلية من الفئة الرابعة % 7, 57 ومن الفئة الثالثة % 2, 19 . هناك إصابات أخرى كالإصابات الخلالية والأنبوبية والدموية التي يمكن إيجادها أثناء الإصابة بالذئبة الكلوية.

يستند علاج الذئبة الكلوية على فئة الإصابات عند التشريح الدقيق وعلى أهمية الإصابات النشيطة والمتصلبة. وينقسم العلاج على العموم إلى علاج هجومي استنادا إلى الكورتيكوويدات والأدوية المنعائية إذا كانت هناك عوامل الخطر، ثم مرحلة العلاج الصياني الذي يعتمد كذلك على الأدوية المنعائية .

إن التطور حالات المرضى، دون 11 حالة تم افتقاد أثرهم، قد تميز بنقاهاة تامة عند % 47 من الحالات ونقاهاة نسبية عند % 44 من الحالات وبغياب تام للنقاهاة عند % 9 من الحالات. الوصول إلى حالة القصور الكلوي النهائي قد أصاب % 7, 11 من الحالات. أما نسبة الوفيات فقد بلغت % 5, 88 من الحالات.

لقد تبين وجود مجموعة من العوامل المؤثرة سلبيا على المآل الكلوي كالسن أقل من 50 عام، الجنس النسوي قبل سن الضهي، أعراض النفروتيك عند الاستشفاء والالتهاب الكلوي من الفئة الرابعة.

للمكمل الدموي C3 أما العامل المنبئ بالوفاة فهو انخفاض معدل الكسر تساهم العوامل السريرية، البيولوجية ومعطيات التشريح الدقيق في التشخيص المبكر من أجل العلاج وتجنب تطور الحالة إلى القصور الكلوي النهائي. إن نتائج دراستنا تنظم إلى نتائج مراجعة الأدبيات ونتائج الدراسات الأخرى، مؤكدة بذلك التطور الطبيعي للذئبة الكلوية وأهمية المراقبة والمراجعة المستمرين.

Annexes

Annexe1: Critères de l'ACR modifiés en 1997

Critères diagnostiques du LES

- 1) Erythème malaire
 - 2) Lupus discoïde
 - 3) Photosensibilité
 - 4) Ulcérations orales
 - 5) Arthrite non déformante
 - 6) Pleurésie ou péricardite
 - 7) Protéinurie > 0,5 g/j ou > +++ ou cylindres cellulaires
 - 8) Convulsions ou psychose
 - 9) Atteinte hématologique :
 - a. anémie hémolytique ou
 - b. leucopénie (< 4000/mm³ à deux occasions au moins) ou
 - c. lymphopénie (< 1500/mm³ à deux occasions au moins) ou
 - d. thrombopénie (< 100 000/mm³) en l'absence de cause médicamenteuse.
 - 10) Anomalies immunologiques :
 - a. anticorps anti-ADN natif ou
 - b. anticorps anti-Sm ou
 - c. taux sérique élevé d'IgG ou M anticardiolipine ou test standardisé positif pour un anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois)
 - 11) Anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicaments inducteurs)
-

Le diagnostic de lupus est posé devant la présence de 4 critères présents de manière simultanée ou consécutive avec une spécificité et une sensibilité de 96%.

Annexe 2 : Fiche d'exploitation

Fiche d'exploitation

N° d'ordre :

Néphropathie lupique

Identité :

Nom :

Sexe : M F

Age :

Origine :

Adresse actuelle :

Profession :

Mutualiste :

Statut matrimonial :

Séjour :

Antécédents :

1) *Personnels* : Tuberculose HTA Diabète

▪ Gynécologiques : Gestes :

Parité :

Avortements :

nombre : AG :

▪ Prise médicamenteuse :

▪ Autres :

2) *Familiaux* : ▪ antécédent de lupus :

▪ autre maladie auto immune :

Motif de consultation :

1) Délai de consultation

2) Mode d'admission en MI : urgences consultation autre

service :

3) Manifestation révélatrice :

Manifestations cliniques :

1) Signes généraux :

- TA =
- T° =
- FR =
- FC =
- Diurèse =
- poids =
- taille =

2) Manifestations rénales :

- „ HTA :
- „ Sédiment urinaire :
 - Hématurie ● leucocyturie ● pyurie ● cylindres
- „ Protéinurie :
- „ Syndrome néphrotique ;
- „ Insuffisance rénale :
- „ Autres :.....

Critères de l'ARA :

- 1) éruption malaire en ailes de papillon
- 2) éruption de lupus discoïde
- 3) photosensibilité
- 4) ulcérations buccales ou nasopharyngées
- 5) polyarthrite non érosive
- 6) pleurésie ou péricardite
- 7) Att rénale : protéinurie >0,5g/24h ou cylindres urinaires
- 8) Att neurologique
- 9) Att hématologique
- 10) désordre immunologique : cellule LE ou Ac anti ADN natifs ou anti Sm ou fosse sérologie syphilitique
- 11) présence d'un titre anormal d'AC antinucléaire

Paraclinique :

1) Syndrome inflammatoire :

- NFS : GB..... GR HB.....
- VGM..... CCMH.....
- Hématocrite..... PLQ PNN.....

Lymphocytes :.....

Réticulocytes :.....

- VS : normale augmentée
taux :.....
- Taux de fibrinogène : normal augmenté
taux :.....
- EPP : normal hyper alpha2 globulinémie
autre :.....
- CRP : normale augmentée
- Complément : normal
 - Diminution C1q
 - Diminution C3
 - Diminution C4

2) Bilan immunologique :

1) auto anticorps:

- AAN : négatifs positifs, taux :.....
- Anti ADN natifs : négatifs positifs, taux :.....
- Anti histones : négatifs positifs, taux :.....
- Anti Sm : négatifs positifs, taux :.....
- Anti SSa : négatifs positifs, taux :.....
- Anti SSb : négatifs positifs, taux :.....
- Anti nucléosome : négatifs positifs, taux :.....

2) Test de coombs: négatif positif :.....

3) Ac anti C1q : négatif positif :.....

7) Facteur rhumatoïde : négatif positif :.....

8) Ac anti phospholipides : ACC 1^{er} dosage2eme dosage

- Anti prothrombinases : négatif positif :..... - +
- Anti cardiolipines : négatif positif :..... - +
- Anti beta2 glycoprotéine : négatif positif :..... - +

3) Atteinte rénale :

Bilan biologique

- Protéinurie des 24h : négatif positif :.....
- Compte d'Addis : hématurie :..... Leucocytes
Cylindres :.....
- ECBU : stérile : Infection
Hématie :
- Ionogramme : urée :.....
Créatinémie :.....
Clairance de la créatinine :.....
Conservée perturbée stade :.....
Calcémie :.....
Natrémie :.....
Kaliémie :
- Ac urique :.....
Protidémie :.....
Albuminémie :.....
Réserves alcalines :.....
- Bilan lipidique :
Cholestérol..... TG.....
HDL..... LDL.....
- TCA:.....

Bilan radiologique

- Écho rénale : normale pathologique :
Taille des reins :.....

Bilan anatomopathologique

PBR

A) Attente glomérulaire :

- 1) Classe 1 : NL mésangiale minime
- 2) Classe 2 : NL proliférative mésangiale
- 3) Classe 3 : NL focale intéressant - de 50 % des glomérules
- 4) Classe 4 : NL diffuse intéressant au moins 50 % des glomérules
- 5) Classe 5 : glomérulonéphrite extramembraneuse
- 6) Classe 6 : plus de 90 % de glomérules scléreux.

Attente tubulaire:	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
	Atrophie			Nécrose.....
B) Attente interstitielle :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
	Atrophie			Nécrose.....
C) Attente vasculaire :	oui	<input type="checkbox"/>	non	<input type="checkbox"/>
E) Score d'activité :			
F) Score de chronicité :			

Décision thérapeutique :

NB : Délai d'apparition de le Néphropathie / Lupus :.....

Traitement antérieur:.....

1) Traitement proposé :

A) Traitement d'induction:

● Corticothérapie :

Schéma :

● Immunosuppresseurs en traitement initial :

Cyclophosphamide (Endoxan);.....
 Mycophénolate mofétyl(Cellcept) :
 Anti CD20 (Rutiximab).....

● Contraception proposée :

A) Traitement d'entretien

- Corticothérapie :
- Cyclophosphamide (Endoxan) :.....
- Azathioprine (Imurel) :
- Mycophénolate mofétyl (Cellcept®) :.....
- Anti CD-20 (Rutiximab) :
- Antipaludéen de synthèse :

B) Traitements associés :

IEC

ARA II

Ttt de la dyslipidémie

C) Autres :

Épuration extrarénale |

Transplantation |

2) Résultats :

Amélioration sous traitement :

Persistance des signes cliniques et paracliniques imposant modification du protocole thérapeutique et passage à

Suivi du patient :

▪ contrôle de la maladie : oui non

▪ Rechute: non | oui, | avec traitement mis en

route :

▪ Complications liées au traitement : non | oui |, type :

.....

▪ Perdu de vue : oui | non |

▪ Décès : non oui, cause :

.....

Références

- 1- O.Meyes. Lupus érythémateux systémique. EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1-32.
- 2- Costallat LT, Coimbra AM. Systemic lupus erythematosus. Clinical and laboratory aspects related to age at disease of onset. Clin Exp Rheumatol 1994; 12:603-7.
- 3- Janwityanujit S, Totemchokchyakarn K, Verasertriyom O, Vanichapuntu M, Vatanasuk M. Age-related differences on clinical and immunological manifestations of SLE. Asian Pac J Allergy Immunol 1995; 13:145-9.
- 4- Cameron JS. Lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 1999; 10:413-24.
- 5- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. Medicine 2003; 82:299-308.
- 6- Vlashoyiannopoulos PG, Karassa FB, Karakostas KX, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Systemic lupus erythematosus in Greece. Clinical features, evolution and outcomes: a descriptive analysis of 292 patients. Lupus 1993; 2:303-12.
- 7- Kewalramani R, Singh AK. Immunopathogenesis of lupus and lupus nephritis: recent insights. Cur Op Nephrol Hypertens 2002; 11:273-7.
- 8- Alexandre Karras, Frank Martinez. Services de néphrologie et de transplantation rénale, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. Revue du Rhumatisme 72 (2005) 162-167.
- 9- Weening JJ, D'Agati V, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. J Am Soc Nephrol 2004; 15:241-50.
- 10- Grande.JP, Balow.JE. Renal biopsy in lupus nephritis. Lupus 1998; 611-617.

- 11- Houssiau F.A. Traitement de la néphropathie lupique. Service de rhumatologie, Département de médecine interne, Cliniques Universitaires Saint Luc, Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique. Flammarion Médecine-Sciences Actualités Néphrologiques 2005.
- 12- Zabaleta LM et al. Further description of early clinically silent lupus nephritis. *Lupus* 2006; 15:845-851.
- 13- Meyer O, Khan MF. Lupus érythémateux systémique. In Khan MF, Peltier A, Meyer O, Piette JC. *Maladies systémiques*. Ed Paris, Flammarion 2000: 131-289.
- 14- Seligman VA, Suarez C, Lum R, Inda SE, Lin D, Li H, et al. The Fcγ3b1 allele is a major risk factor for the development of lupus nephritis among Caucasians but not non-Caucasians. *Arthritis Rheum* 2001; 44:618-25.
- 15- B. Louzir, S. Othmani, N. Ben Abdelhafidh. Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Etude multicentrique nationale. A propos de 295 observations. *La revue de médecine interne* 24 (2003) 786-774.
- 16- S. Haddouk, M. BenAyed, S. Baklouti, J. Hachicha, Z. Bahloul, H. Masmoudi. Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique: profil et corrélations cliniques. *Pathologie Biologie* 53 (2005) 311-317.
- 17- MH Houman, M Smiti-Khan, I Ben Ghorbell, M Miled. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus* (2004) 13, 204-211.
- 18- Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Halberg P. A multicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. Disease manifestations and analyses of clinical subsets. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 468-77.

- 19- Neumann K, Wallace DJ, Azen C, Nessim S, Fichman M, Klineberg JR. Lupus in the 1980s: Influence of clinical Variables, biopsy, and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at singlecenter. *Semin arthritis rheum* 1995; 25: 47-55.
- 20- Boey ML. Systemic lupus erythematosus in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27:35-41.
- 21- Wallace DJ. Lupus nephritis. Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *Am J Med* 1982; 72: 209-220.
- 22- Vaidya S, Nadkar MY, samant RS, Biniyala R, Borges NE. Systemic lupus erythematosus in males. *J Assoc Physicians India* 1995, 43: 764-6.
- 23- S.Taharboucht, R. Guermaz, A. Hatri, F. Kessal, S. Zekri, M, Brouri. Néphropathie lupique: expérience d'un service de médecine. Service de médecine interne, clinique Arezki Kehal El Biar, Alger, Algérie. Communications affichées / La Revue de médecine interne xxx (2008) S1-S125.
- 24- Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis*1997; 29:193-199.
- 25- MA Nazarinia, F. Ghaffarpasand, A. Shamsdin, AA Karimi, N. Abbasi, A. Amiri. Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran. *Lupus* (2008) 17; 221-227.
- 26- ALSaleh, V Jassim, M EISayed, N Saleh, D Harb. Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai. *Lupus* (2008) 17: 62-66.
- 27- T Heller, M Ahmed, A Siddiqqi, C Wallrauch, S Bahlas. Systemic lupus erythematosus in Saudi Arabia: morbidity and mortality in a multiethnic population. *Lupus* (2007)16: 908-914.

- 28- MA Garcia, JC Marcos, AI Marcos, BA Pons-Estel, D Wojdyla, A Arturi, JC Babini, LJ Catoggio, D Alarcon-Segovia. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* (2005) 14, 938-946.
- 29- GS Alarcon, G McGwin Jr, M Petri, J D Reveille, R Ramsey-Goldman, RP Kimberly. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* (2002) 11; 95-101.
- 30- Cervera Ricard. Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons from the "Euro-Lupus Project". *Autoimmunity Reviews* 5 (2006) 180- 186.
- 31- S Koskenmies, TM Järvinen, P Onkamo, J Panelius, U Tuovinen, THasan, A Ranki, U Saarialho-Kere, Clinical and laboratory characteristics of Finnish Lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations. *Lupus* (2008) 17: 337-347.
- 32- B. Brugos, E. Kiss, P. Szodoray, G. Szegedi & M. Zeher. Retrospective Analysis of Patients with Lupus Nephritis: Data from a Large Clinical Immunological Center in Hungary. *Journal compilation* (2006) Blackwell Publishing Ltd. *Scandinavian Journal of Immunology* 64, 433-437.
- 33- CC Mok, CS Lau. Lupus in Hong Kong Chinese. *Lupus* (2003) 12; 717-722.
- 34- H. Harmouche, M. Adnaoui, Z. Mezaalek-Tazi, M. Aouni, A. Mohattane, A. Maaouni, A. Berbich. Le lupus érythémateux systémique au Maroc, observations. 166
<http://www.stmi.org.tn/docs/Lupus%20au%20maghreb.htm>.
- 35- Y. Renaudineau, E. Renaudineau, Y. Le Meur, A Chauveau, P. Youinou. Intérêt des nouveaux examens sérologiques pour la néphropathie lupique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2008) 23 ; 137-142.

- 36- Moutawakil El Ouadghiri. A. Les néphropathies lupiques à propos de 40 cas. Thèse médecine Casablanca n° 183. 1997.
- 37- S Beji, H Kaaroud, F Ben Moussa, E Abderrahim, R Goucha, F Hamida, H Hedri, F El Younsi, T Ben Abdellah, A Kheder, H Ben Maiz. Néphropathie Lupique à propos de 211 cas. Service de néphrologie et de médecine interne Hôpital Charles Nicolle Tunis, Tunisie. La Revue de médecine interne 26 (2005) 8-18.
- 38- Shayakul C, Ong- AJ- Yoothl, Chirawong P, Malassit P. Lupus nephritis in Thailand : clinicopathologic finding and outcome in 596 patients. Am J Kidney Dis. 1995; 26: 300-7.
- 39- Donadio JV JR, Hart GM, Bergstralh EJ, Holleyke. Pronostic determinants in lupus nephritis: a long- term clinicopathologic study. Lupus 1995; 4: 109-15.
- 40- Mokoli VM, Sumaili EK, Lepira FB, Nseka NM. Aspects anatomo-cliniques et évolution des patients suivis pour néphropathie lupique aux Cliniques Universitaires de Kinshasa. Service de Néphrologie, Département de Médecine interne, Cliniques Universitaires de Kinshasa (2009).
- 41- Le Thi Huong DU, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A, Godeau P, Piette JC. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. Medicine 1999 ; 78 : 148-66.
- 42- Mok CC, Wong RW, Lau CS. Lupus nephritis in southern Chinese patients: clinicopathologic finding and long term outcome. Am J Kidney Dis 1999; 34: 315-23.
- 43- Constans J, Combe C, Volfard S, Postec E, Apparicio M. Néphropathie lupique : étude de 61 patients hospitalisés en néphrologie. Sem Hop Paris 1992 ; 68 : 1217-22.
- 44- Viger PH, Mery J-PH. Les néphropathies du lupus érythémateux disséminé. Ency Med Chir (Paris) 18066 T10-7, 1986.

- 45- Thumboo J, Fong KJ, Feng PH. Clinical predictors of nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27: 16-20.
- 46- Austin HA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. High risk features of lupus nephritis. Importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1620-1628.
- 47- Moroni G. Nephritic flares are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996; 50: 2047-53.
- 48- CC Mok. Prognostic factors in lupus nephritis. Department of Medicine, Tuen Mun Hospital, Tsing Chung Koon Road, New Territories, Hong Kong. www.lupus-journal.com. *Lupus* (2005) 14, 39-44.
- 49- Austin HA. Clinical evaluation and monitoring of lupus kidney disease. *Lupus* 1998; 7: 618-621.
- 50- S. Gaujard a,* , C. Broussolle b, P. Cathebras c, J.-L. Dupond d, C. Massot e, J. Ninet f, H. Perrot g, D. Vital Durand h, H. Rousset h. Lupus érythémateux disséminé survenant après 65 ans. *La revue de médecine interne* 24 (2003) 288-294.
- 51- Hartron PY. Atteinte viscérale graves du lupus. *Rev Prat* 1998 ; 48 : 620-25).
- 52- 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 1000 patients. *Medecine (Baltimore)* 1993; 72: 113-24.
- 53- Sueishi M, Sugriyama T, Matumura R. Predictive value of C3 levels for histologic changes of lupus nephritis during clinical exacerbation of systemic lupus erythematosus. *JPN J Rheumatol* 1993; 4: 217-224.
- 54- Negi VS, Aggarwal A, Dayal R, Naik S, Misra R. Complement degradation product C3d in urine: marker of lupus nephritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 380-3.

- 55- Youinou P, Saraux A, Renaudineau Y. Valeur diagnostique des autoanticorps dans les maladies systémiques. In : Les maladies systémiques, 5^e 2d. (ed.par Guillevin L, Sibilia J, Mayer O et Piette JC), Flammarion Médecine- Sciences, Paris, 2008.
- 56- Mason L J, Iseberg D. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Davidson AM, Cameron JS, Grunfeld JP et al., eds. Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford, England: Oxford University Press, 2005:809-829.
- 57- Boutsma H, Spronk P, Derksen R, de Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995; 345: 1595-9.
- 58- Croquefer S, Renaudineau Y, Jousse S, Gueguen P, Ansart S, Saraux A, et al. The anti alpha actinin test completes an anti-DNA determination in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050:170-5.
- 59- Renaudineau Y, Croquefer S, Jousse S, Renaudineau E, Devauchelle V, Guéruen P, et al. Association of alpha actinin binding anti double stranded DNA antibodies with lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2523-32.
- 60- Renaudineau Y, Deocharan B, Jousse S, Renaudineau E, Putterman C, Youinou P. Anti-alpha-actinin antibodies: a new marker of lupus nephritis. *Autoimmun Rev* 2007; 6:464-8.
- 61- T. Guerrier, S. Jousse, M. Dueymes, P. Youinou, Y. Renaudineau. Anticorps anti-alpha-actinine et anticorps anti-C1q : deux nouveaux «marqueurs» pour la glomérulonéphrite lupique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 22 (2007) 195-201.

- 62- E. Daugas, D. Nochy, Du LTH, JC Piette, H. Beaufils, V. Caudwell, J. Bariety, G. Hill. The antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus: a superadded renal threatening disease. *Lupus* 2001; 10 suppl 1:14.
- 63- Piette J C, Amoura Z, Frances C .Lupus érythémateux systémique-Syndrome des anti-phospholipides. *Rev Prat* 2003; 53:2175-2182.
- 64-Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5:212-220.
- 65- Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *Q J Med* 1999; 92:211-8.
- 66- Martins L, Rocha G, Rodrigues A et al. Lupus nephritis: a retro-spective review of 78 cases from a single center. *Clin Nephrol* 2005; 57:114-9.
- 67- Orifla C, Modesto-Segonds A. La biopsie rénale dans le lupus érythémateux disséminé. In Dominique Droz/ Brigitte Lantz : La biopsie rénale. Ed 1996, 219-235.
- 68- Tron F, Gonzalez Dettonih H, Droz D. Atteintes rénales inhabituelles ou atypiques au cours du lupus érythémateux disséminé in : Actualité néphrologiques de l'hôpital Necker. Ed Flammarion, Paris, 1984 : 287-304.
- 69- Daugas E, Nochy D, Huong du LT, Duhaut P, Beaufils H, Caudwell V, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:42-52.
- 70- A. Bensman, T. Ulinski. Atteinte rénale dans maladies systémiques. *Archives de pédiatrie* 13 (2006) 596-603.
- 71- Berden HM. Lupus nephritis. *Kidney Int* 1997; 52: 538-58.

- 72- Fakhouri F, Lesavre PH. Quel traitement pour les néphropathies lupiques en 2008 ? Service de néphrologie, hôpital Necker, Paris. Flammarion Médecine Sciences_ Actualités Néphrologiques 2008.
- 73- Merkel F, Netzer KO, Gross O, Mark M, Weber M. Therapeutic options for critically ill patients suffering from progressive lupus nephritis or Good pasture's syndrome. *Kidney Int* 1998; 53, suppl 64: S31-38.
- 74- Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992; 340: 741-5.
- 75- Boumpas DT, Austin 3rd HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119:366-9.
- 76- Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF et al. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 197-208.
- 77- Haussiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro- Lupus nephritis Trial, a randomized trial of low dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 2121-2131.
- 78- Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, van den Wall Bake AW, de Glas-Vos JW, Bijl M, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis: randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; 70:732-42.

- 79- Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, Yarborra CH, et al. renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy; *Arthritis and Rheumatism* 2002; 40: 995-1002.
- 80- Nossent H, Koldingsnes W. Long-term efficacy of azethioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology* 2000; 39: 969-74.
- 81- Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350:971-80.
- 82- Hu W, Liu Z, Chen H et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (engl)* 2002; 115:705-709.
- 83- Appel G, Gingler EM, Radhakrishnan J et al. Multicenter controlled trial of mycophenolate Mofetil as introduction therapy for severe lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14-38A.
- 84- Contreras G, Pardo V, Leclercq B et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2004, 350; 971-980.
- 85- Chan TM, Li FK, Tang Cs et al. Efficacy of micophenolate mofetil in patients with diffuse lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med*.2000 343 1156-1162.
- 86- Lewis EJ, husicker LG, Laghim JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1373-1379.
- 87- Balow JE, Boumpas.DT, Austin HA. New prospects for treatment of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 2000; 20: 32-39.
- 88- Traynor AE, Schroeder J, Rosa RM et al. Treatment of severe lupus erythematosus with high dose chemotherapy and hematopoietic stem-cell-transplantation; a phase I study. *Lancet*, 2000, 356, 701-707.

- 89- Traynor AE, Barra WG, Rosa RM, et al. hematopoietic stem-cell-transplantation; for severe and refractory lupus. Analysis after five years and fifteen patients. *Arthritis Rheum*, 2002; 46, 2917-2923.
- 90- Bekcer BN, Fuchs H, Hakim R. Intravenous immune globulin in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus and end stage renal disease. *J Am Soc nephrol* 1995; 5: 174-50.
- 91- Lin CY, HsU.HC, Chiang H. Improvement in histological and immunological change in straid and immunosuppressive drug-resistant lupus nephritis by high dose intravenous gamma globulin. *Nephron* 1989; 53:303-310.
- 92- Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G et al. An open study of b lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 46; 2673-2677.
- 93- Looney RJ, Anolik JH, Campbell D et al. B cell depletion an a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum*, 2004, 50; 2580-2589.
- 94- Alarcon-Segovia D, Tumlin JA, Furie RA et al. LJP 394 Investigator Consortium: LJP 394 for the prevention of renal flare in patients with systemic lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum*, 2003, 48,442-454.
- 95-Cardiel MH,For the LJP 394-90-09 study Investigators group: Randomized, placebo controlled, double blind phase III clinical trial for the evaluation of LJP 394 (abetimus sodium) in the treatment of patient with SLE who are at risk for renal flare. *Ann Rheum Dis*,2003,62(Suppl),81.
- 96- Davis JC Jr, Totoritis MC, Rosenberg et al.Phase I clinical trial of a monoclonal antibody against CD 40 ligand (IDEC-131) in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001,28; 95-101.

- 97- Boumpas DT, Furi R, Manzi S et al. BG9588 lupus nephritis trial groupe: A short course of BG9588 (anti-CDLigand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patient with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*, 2003;48,719-727.
- 98- Fink BK, Linsley PS, Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA4Ig. *Science*, 1994,265, 1225-1227.
- 99- Teplitzky V, Shonfeld Y, Tanay A, The rennin angiotensin system in lupus. *Physiology, genes end practice, in animals and humans. Lupus* 2006; 26; 1078-325.
- 100- Riboldi P, Gerosa M, Meroni PI. Statins and autoimmune disease. *Lupus* 2005; 14: 765-768.
- 101- Bruce In. Cardiovascular disease in lupus patients: schould all patients be treated with statines and aspirin? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2005, 19: 823-838.
- 102- Nus RN, Jacons JW, Iems WF et al. Alendronate or alfacidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006, 355: 675-684.
- 103- Somers EC, Marder W, Christman GM et al. Use of gonadotropine relasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with sever lupus. *Arthritis rheum* 2005, 52; 2761-2767.
- 104- Briggs JD, Jones E. Renal transplantation for uncommon diseases. Scientific advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14, 570-575.
- 105- Ward MM. Outcome of renal transplantation among patients with ed-stage renal disease caused by lupus nephritis. *Kidney Int*, 2000, 57, 2136-2143.

- 106- Appel GV, Valeria A. The course and treatment of lupus nephritis. *Ann Rev Med* 1994; 45: 525-537.
- 107- Ponticelli C. Current treatment recommendations for lupus nephritis. *Drugs* 1990; 40: 19-30.
- 108- Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, Queffeulou G, Piette JC, Isnard-Bagnis C, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1771-8.
- 109- Balow JE, Austin HA 3rd. Therapy of membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Semin Nephrol*, 2003, 23, 386-391.
- 110- Hu W, Liu Z, Shen S et al. Cyclosporine A in treatment of membranous lupus nephropathy. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116, 1827-1830.
- 111- Moroni G, Maccario M, Banfi g et al.treatment of membranous lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1998, 31, 681-686.
- 112- Mok CC, Ying KY, Lau Cs et al. treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-Label trial. *Am J Kidney Dis* 2004, 43, 269-276.
- 113- Nelson EG; nephrology Forum/ Pathogenesis ant therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989; 35: 1257-1270.
- 114- Buysen. Jm, Houthoff HJ, Krediet RT, Arsiz L. acute interstitial nephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrol dial transplant* 1990; 5: 94-99.
- 115- Mac Laughlin JR, Gladman DD. Urowitz MB. Bombardier C. Farewell VT, Cole E. Survival analysis according to biopsy results. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1268-73.
- 116- Ponticelli C, Moroni G. Flares in lupus nephritis: incidence, impact of renal survival and management. *Lupus* 199, 7, 635-638.

- 117- El Hachmi M, Jadoul M, Lefebvre C et al. Relapses of lupus nephritis: Incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* 2003, 12, 692-696.
- 118- Cirulo E, De la Cruz J, Lopez i. Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1996, 39: 2028-34.
- 119- Huong DL, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine* 1999; 78:148-66.
- 120- Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. *Glomerular Disease Collaborative Network. Kidney Int* 1997; 51:1188-95.
- 121-Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zuniga R, D'Agati V, Salmon J, et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:2039-46.