



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 17

**NEPHROPATHIE LUPIQUE :
PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE,
HISTOLOGIQUE, EVOLUTIF ET THERAPEUTIQUE
A PROPOS DE 57 CAS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Samia DAG-DAG
Née le 10 Septembre 1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Néphropathie lupique; Protéinurie; Classe histologique; Immunosuppresseur

Membres du Jury :

Madame Loubna BENAMAR

Professeur de Néphrologie

Monsieur Driss EL KABBAJ

Professeur de Néphrologie

Madame Dina IBRAHIM MONTASSER

Professeur de Néphrologie

Monsieur Youssef SEKKACH

Professeur de Médecine Interne

Monsieur Taoufik AATIF

Professeur de Néphrologie

Présidente

Rapporteur

Co-Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سلام قولا من رب رحيم

سورة يس الآية 57



**MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013	: Professeur Najja HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

DECEMBRE 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**

Anesthésie -Réanimation

Pathologie Chirurgicale

NOVEMBRE ET DECEMBRE 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

JANVIER, FEVRIER ET DECEMBRE 1987

Pr. LACHKAR Hassan

Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne

Neurologie

DECEMBRE 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –*Doyen de la FMPR*

Neurologie

JANVIER ET NOVEMBRE 1990

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anesthésie Réanimation

FEVRIER AVRIL JUILLET ET DECEMBRE 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUDA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- *Doyen de FMPO*

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Maternité des Orangers*

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*

Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC*

+

Directeur du Médicament

DECEMBRE 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUDA Adil

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Chirurgie Générale

Anesthésie Réanimation

Gastro-Entérologie

Doyen de FMPT



Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

MARS 1994

Pr. BENJAFFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

MARS 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

MARS 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*

Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS-Rabat*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
Chirurgie – Pédiatrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*



Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

DECEMBRE 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

NOVEMBRE 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

NOVEMBRE 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

JANVIER 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp. Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



NOVEMBRE 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

DECEMBRE 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

ORL
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'EnfantsRabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique

Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

DECEMBRE 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOULE Yamina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

JANVIER 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*

Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie



Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

JANVIER 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas

Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.
Gynécologie Obstétrique

Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

DECEMBRE 2006

Pr SAIR Khalid

OCTOBRE 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *

Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Chirurgie générale *Dir. Hôp.Av.Marrakech*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation *Directeur ERSSM*
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale



Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIQUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

DECEMBRE 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

MARS 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid

Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique



Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

OCTOBRE 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

DECEMBRE 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

MAI 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal *

Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Psychiatrie



Pr. RAISSOUNI Maha *

Cardiologie

** Enseignants Militaires*

FEVRIER 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENNANA Ahmed*
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.EL FATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie



Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *
Pr.REGRAGUI Wafa
Pr.RKAIN Hanan
Pr.ROSTOM Samira
Pr.ROUAS Lamiaa
Pr.ROUIBAA Fedoua *
Pr.SALIHOUN Mouna
Pr.SAYAH Rochde
Pr.SEDDIK Hassan *
Pr.ZERHOUNI Hicham
Pr.ZINE Ali*

Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
Pr.BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SABRY Mohamed*
Pr. SEKKACH Youssef*

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr. ZALAGH Mohammed

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham *

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. DOBLALI Taoufik*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine

Pr. EL ASRI Fouad*

Pr. ERRAMI Noureddine*

Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*

Pr. ASFALOU Ilyasse*

Pr. BOUAYTI El Arbi*

Pr. BOUTAYEB Saber

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Pr. OURAINI Saloua*

Pr. RAZINE Rachid

Pr. ZRARA Abdelhamid*

Gynécologie-Obstétrique

ORL



Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Microbiologie

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie

Rhumatologie

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L



Microbiologie

Cardiologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Oncologie Médicale

Oncologie Médicale

O.R.L

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Immunologie

Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines





Dédicaces



toujours de mon mieux pour rester
ta fierté et ne jamais te





Après avoir rendu grâce à Allah

Le tout Puissant, le Miséricordieux ; ainsi qu'à son prophète Mohamed, paix et salut sur lui.

Par la grâce et la bonté de Dieu qui a toujours guidé nos pas et qui nous a donné la chance et la force d'étudier et d'en arriver là.


Je dédie cette thèse...





A Ma très chère Mère Fatiha Abbouh

Celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur. Source inépuisable, de tendresse, de patience et de sacrifice. ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. En ce jour, ta fille espère réaliser l'un de tes plus grands rêves et coroner tes années de sacrifice et d'espoir. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance. Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite et dépassent toute description. A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi une fille à la hauteur de ton espérance. Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que ta vie soit illuminée pour toujours. Je t'aime Maman





A mon très cher père Abd Dag-dag

Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer mes meilleures reconnaissances. Tu as guidé mes premiers pas, et tu étais toujours une source intarissable d'amour et de sacrifice. J'espère réaliser en ce jour un de tes rêves, et être digne, toute ma vie personnelle et professionnelle, de ton éducation et de ta confiance. Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite et dépassent toute description. A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi une fille à la hauteur de ton espérance. Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que ta vie soit illuminée pour toujours.

Je t'aime papa





A mon cher frère Mehdi

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse Je te souhaite tout le bonheur et le succès du monde. Que Dieu te protège et te réserve le meilleur avenir, et puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais. ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour.





A ma chère cousine Nawal

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées, tu es pour moi une cousine et aussi une sœur sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous uni, je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A la mémoire de mon cher oncle maternel Hafid

Abbouh

Qui était toujours à mes côtés et qui m'appelais toujours Docteur. J'aurais aimé que tu sois parmi nous en ce jour mémorable. Que la clémence de Dieu règne sur toi et que sa miséricorde apaise ton âme





A ma grand-mère, mes tantes et oncle paternels
Grand-mère Fatima, Tantes Habiba et Rkia,
Oncle Mhamed et sa femme hind

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères. je vous souhaite beaucoup de bonheur et santé et prospérité.

A mes Tantes et oncles maternels

Que ce travail soit un témoignage de mon amour et mon attachement.





A mes cher amis

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de réussite.

Une spéciale dédicace à **Z akaria**

Merci de m'avoir épaulé tout au long de la réalisation de ce travail, Trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude





**A tous ceux qui ont participé de loin ou
de près à la réalisation de ce travail.**

Et à tous ceux que j'ai omis de citer.

A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de
soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-
être physique, psychique et social.

A tous mes maîtres de l'enseignement primaire,
secondaire, et supérieur

j'espère ne jamais vous décevoir, ni trahir votre confiance







A notre maître et présidente de thèse
Madame le professeur Benamar Loubna
Professeur de néphrologie

Vous avez aimablement accepté de présider le jury de cette thèse, nous en sommes touchés.

Lors de nos années d'études universitaires, nous avons eu la chance de compter parmi vos étudiants, nous avons ainsi pu apprécier la clarté et la précision de l'enseignement que vous nous avez dispensé.

Avec tout le respect que nous vous devons, veuillez trouver ici, l'expression de notre profond respect et nos vifs remerciements. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur





A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur El Kabbaj Driss
Professeur de Néphrologie

Vous nous avez accordé un grand honneur en nous confiant
la réalisation de ce travail.

Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude
et mon profond respect d'avoir bien voulu assurer la
direction de ce travail qui, grâce à votre esprit didactique et
rigoureux a pu être mené à bien.

Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma
reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma
haute considération. Puisse Dieu le tout puissant vous
accorder bonne santé, prospérité et bonheur

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder
bonne santé, prospérité et bonheur.





**A notre maître et Co-rapporteur de thèse
Madame le professeur Dina I brahim Montasser
Professeur de Néphrologie**

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt
et nous guider à chaque étape de sa réalisation.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil,
malgré vos obligations professionnelles.

Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre
gentillesse méritent toute admiration.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre
profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.
Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,
prospérité et bonheur





A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Sekkach Youssef
Professeur de médecine interne

Nous sommes très touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Nous sommes très honorés de votre présence parmi notre jury de thèse.

Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre vive gratitude et de nos respectueux sentiments. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.





A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur Aatif Taoufiq
Professeur de Néphrologie

Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.

Veillez accepter ce travail maître, en gage de notre grand respect et notre profonde reconnaissance.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur





Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS :

LES	: Lupus érythémateux systémique
LED	: Lupus érythémateux disséminé
NL	: Néphropathie lupique
MRC	: Maladie rénale chronique
Ac	: Anticorps
SLICC	: Systemic Lupus International Collaborating Clinics
ACR	: American College of Rheumatology
LBT	: Lupus band test
SAPL	: Syndrome des anti phospholipides
PBR	: Ponction biopsie rénale
dRVVT	: Dilute Russell's viper venom time
NOH	: National office of health
CTC	: Corticothérapie
MMF	: Mycophénolate Mofetil
CYC	: Cyclophosphamide
NIH	: National Institutes of Health
HAS	: Haute Autorité de santé
Cellules LE	: typique du lupus érythémateux disséminé ou cellule de Hargraves
BAV	: Bloc Auriculo Ventriculaire
ELISA	: dosage d'immunoabsorption par enzyme liée
SLEDAI	: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity index
ALMS	: Aspreva Lupus Management Study
CsA	: Cyclosporine A
TAC	: Tacrolimus

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 ; : Formation de complexes immuns au cours de la néphropathie lupique.....	7
Figure 2 : Physiopathologie de la néphropathie lupique	8
Figure 3: Atteintes cutanées du lupus aigu.....	15
Figure 4: Atteintes cutanées du lupus subaigu	16
Figure 5: Atteintes cutanées du lupus discoïde	17
Figure 6: Radiographie thoracique face : pleuropéricardite.	20
Figure 7: Thrombose veineuse axillaire avec circulation collatérale superficielle	21
Figure 8: Anticorps antinucléaires homogènes sur frottis de cellules HEp-2.	29
Figure 9 : Anticorps antinucléaires mouchetés sur frottis de cellules HEp-2.....	29
Figure 10: Anticorps anti-ADN natif sur frottis de <i>Crithidia luciliae</i> (fluorescence de la mitochondrie géante).....	30
Figure 11: glomérulonéphrite classe I en microscopie optique.	45
Figure 12: glomérulonéphrite classe II en microscopie optique.....	45
Figure 13: Glomérulonéphrite classe III en microscopie optique. (Kidneyint 2004 ; 65 :521-30).....	46
Figure 14: glomérulonéphrite classe IV en microscopie optique.	46
Figure 15: glomérulonéphrite classe V en microscopie optique. (Kidneyint 2004 ; 65 :521-30).....	47
Figure 16: glomérulonéphrite classe V en IF	47
Figure 17: glomérulonéphrite classe VI en microscopie optique.	48
Figure 18: Répartition des patients selon le sexe	87
Figure 19: Répartition des patients par tranches d'âge	88
Figure 14 Figure 21: Répartition des cas en fonction du délai d'apparition de la NL	90
Figure 22: Répartition des cas selon le tropisme du lupus	91
Figure 23: Répartition des cas selon les atteintes extra-rénales.....	93
Figure 24: Répartition de la fréquence des signes rénaux	94
Figure 25: Quantification de la protéinurie de 24h chez nos patients.....	95
Figure 27: Résultat de la PBR	99
Figure 28: la répartition de l'index d'activité au cours de la NL.....	102
Figure 29: la répartition de l'index de chronicité au cours de la NL	103

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Incidence des principaux anticorps antinucléaires et anticytoplasmes au cours du lupus érythémateux systémique	34
Tableau 2: Classification des néphropathies lupiques selon IRN/RSP 2003	41
Tableau 3 : les lésions d'activité et de chronicité selon le NIH :	50
Tableau 4: Protocole HAS de la corticothérapieProtocole Kdigo 2012	56
Tableau 5: Traitement d'attaque de la glomérulonéphrite lupique proliférative	67
Tableau 6: Traitement d'entretien de la glomérulonéphrite active	69
Tableau 7 : Pronostic selon la classification de la NL	78
Tableau 8: Répartition des patients par tranche d'âge.....	88
Tableau 9: Les tropismes du lupus chez nos patients	91
Tableau 10: Fréquence des manifestations extra-rénales.....	92
Tableau 11: Fréquence des signes rénaux.....	93
Tableau 11: Quantification de la protéinurie des 24 heures	95
Tableau 13: Profil biologique des patients lupiques	96
Tableau 14: Profil hématologique des patients lupiques	97
Tableau 15: Fréquence des anticorps retrouvés	97
Tableau 16: Résultats de la PBR	99
Tableau 17: Les caractéristiques cliniques des malades selon le type histologique	100
Tableau 18: Les caractéristiques biologiques des malades selon le type histologique :	101
Tableau 19: Traitement associés chez les patients lupiques	105
Tableau 20: Evolution après traitement	106
Tableau 21: Evolution des paramètres biologiques	107
Tableau 22: Les facteurs prédictifs cliniques d'une atteinte rénale au cours du lupus.....	108
Tableau 22 : Les facteurs prédictifs biologiques d'une atteinte rénale au cours du lupus	109
Tableau 24: Les facteurs prédictifs cliniques d'une néphropathie lupique proliférative	110
Tableau 25: Les facteurs prédictifs biologiques d'une néphropathie lupique proliférative.....	111
Tableau 26: Les facteurs prédictifs cliniques d'une mauvaise réponse rénale:	112
Tableau 27: Les facteurs prédictifs biologiques d'une mauvaise réponse rénale:.....	113
Tableau 28: Les facteurs prédictifs histologiques et thérapeutiques d'une mauvaise réponse rénale:	114

Tableau 28: prévalence féminine et l'âge moyen des néphropathies lupiques selon les différentes études.	116
Tableau 30 : Fréquence des manifestations rénales (en dehors de la protéinurie) au cours des néphropathies lupiques selon les différents auteurs.....	119
Tableau 31: Fréquences des auto-anticorps et des abaissements du taux de C3 et C4 au cours de la néphropathie lupique dans différents pays (%).....	120
Tableau 32: Comparaison avec les résultats histologique des différentes séries.....	121
Tableau 33: Comparaison des paramètres clinico-biologiques selon la classe anatomopathologique de la néphropathie lupique.	122



SOMMAIRE :

Première partie : Rappel théorique.....	1
I. INTRODUCTION	2
1-Historique	2
2. Lupus érythémateux disséminé	2
3 .Néphropathie lupique :	3
II. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	4
1-Épidémiologie du lupus	4
2-Épidémiologie de la néphropathie lupique	4
3- Facteurs épidémiologiques de risque et de gravité de néphropathie lupique	5
III. PHYSIOPATHOLOGIE	6
1. Étiologie.....	6
2. Formation des auto-anticorps.....	6
3. Pathogénicité des auto-anticorps.....	7
IV. DIAGNOSTIC DU LUPUS SYSTEMIQUE.....	10
1-Les critères ARA.....	10
2-Les critères SLICC.....	12
V. MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES :	14
1. Manifestations extra-rénaux :	14
a- Le lupus aigu	14
b-Le lupus subaigu	16
c- Le lupus discoïde.....	16
d-Les lésions vasculaires	17
e- Des manifestations non lupiques et non vasculaires	17
a- La péricardite:	19
b- La myocardite:	20
c- L'endocardite:	20
a. L'atteinte pleurale:.....	22
b. Atteinte pulmonaire :	22
a- Examens non spécifiques:	25

a-1 l'hémogramme:	25
a-2 le Syndrome d'Evans:	26
a-3 Bilan d'hémostase:	26
a-4 Le syndrome inflammatoire:	26
a-5 Autres signes biologiques non spécifiques :	27
b. Examens spécifiques:	27
b-1 Anticorps anti nucléaire:.....	27
b-2 Les anticorps anti-ADN bicaténaire (ou natif):	28
b-3 Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles:	31
VI. PONCTION BIOPSIE RENALE	37
1-Intérêt :.....	37
2-Indications de la PBR :.....	38
3. Contre-indications à la biopsie rénale.....	39
4. Classification des néphropathies lupiques:	40
5- Autres formes de néphropathies lupiques :.....	48
6- Index d'activité et de chronicité :.....	50
VII. FORME CLINIQUE PARTICULIERE: SAPL.....	51
VIII. TRAITEMENT :	53
1. Buts :.....	53
2-Moyens :.....	53
2.1 Corticoïdes :.....	53
2.2. Immunosuppresseurs.....	57
2.2.1 Cyclophosphamide	57
2.2.2 Mycophénolate mofétil	60
2.2.3 Le rituximab	62
2.2.4 Azathioprine	63
2.2.5 Inhibiteurs de la calcinéurine : tacrolimus et ciclosporine.....	64
2.2.6 Échanges plasmatiques :	64
3.Indications :.....	64
3.1 Classe I :	64

3.2 Classe II :	65
3.3 Classe III (A et A/C) et IV (A et A/C)	65
3-4 classe V pure, ou de classe IIIC+V ou de classe IVC+V	69
3-5 classe VI	70
3-6 Traitement du lupus réfractaire:	70
3-7 Traitement des rechutes.	72
4-Traitement non immunologique	72
4-1 Les mesures hygiéno-diététique et de prévention	72
4.2. Antipaludéens de synthèse	73
4.3. Antihypertenseur	75
4.4 Anti-protéïnurique	75
4.5. Autres traitement associés	76
IX- ÉVOLUTION ET PRONOSTIC	77
DEUXIEME PARTIE : ETUDE DES CAS	79
Objectifs	80
Matériels et Méthodes	82
1. Critères d'inclusion :	83
2. Modalités d'exploration :	83
2-1 Les données démographiques :	84
2-2 Manifestations cliniques:	84
2-3 Signes biologiques:	84
2-4 La ponction biopsie rénale	84
2.5 Traitement:	84
2-6 Evolution et complications	85
Résultats	86
1. Données épidémiologiques :	87
1.1 Le sexe :	87
1.2 L'âge :	87
1.3 Répartition géographique :	89
2. Données cliniques	90

2.1 Délais d'apparition de la néphropathie lupique	90
2.2 Les tropismes du lupus	91
2.3. Manifestations extra-rénales	92
2.3.1 Score D'ACR	92
2.4. Atteintes rénales.....	93
3. Données biologiques.....	95
3.1 Tableau biologique rénal	95
a- Protéinurie.....	95
b- Autres paramètres.....	96
3-2 Le profil hématologique :	97
3-3 Le profil immunologique :	97
4-Données Histologiques :.....	98
5-Les caractéristiques clinico-biologiques selon le type histologiques:.....	100
5.1-Le profil clinique selon le type histologique :.....	100
5-2 Le profil biologique selon le type histologique :.....	101
6. Index d'activité et de chronicité :	102
6.1 Index d'activité :	102
6-2 INDEX de chronicité	103
7- Traitement:.....	104
7-1 Traitement d'induction:.....	104
7-2 Traitement d'entretien:.....	104
7.3 Traitements associés:	105
8-Evolution :	106
9. Les facteurs predictifs d'une atteinte renale au cours du lupus :	107
9.1 Les facteurs prédictifs cliniques:	107
9.2 Les facteurs prédictifs biologiques:	108
10. Les facteurs predictifs d'une atteinte proliférativeAu cours de la nephroapthie lupique:	110
10.1 Les facteurs prédictifs cliniques:	110
10.2 Les facteurs prédictifs biologiques :	111

11. Facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution de la Néphropathie lupique :	112
11.1 Facteurs cliniques :	112
11.2 Facteurs biologiques :	113
TROISIEME PARTIE	115
DISCUSSION	115
I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES:	116
1. Le sexe	116
2- L'âge	116
II. ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES:.....	117
1. Manifestations extra-rénales:	117
2. Les manifestations rénales:	117
2.1. La protéinurie:.....	117
2.2. Anomalies du sédiment urinaire:	117
2.3. L'insuffisance rénale:	118
2.4. HTA:.....	118
III. ASPECTS IMMUNOLOGIQUES:	120
1. Anticorps antinucléaires et anti-DNA:	120
2. Complément:	120
IV. ASPECTS HISTOLOGIQUES:	121
VI. TRAITEMENT.....	123
1. Corticothérapie	123
2. Les immunosuppresseurs:	123
2-1 Traitement d'induction	123
a. CYCLOPHOSPHAMIDE.....	124
b. MYCOPHENOLATE MOPHETIL	125
2-2. Le traitement d'entretien	125
3. Traitement associé	126
3.1 Les antipaludéens de synthèse	126
3.2 Les IEC et les ARAII	127
3.3 Calcium et vitamine D.....	127

VII. EVOLUTION.....	128
VIII. LES FACTEURS PREDICTIFS D'UNE ATTEINTE RENALE AU COURS DU LUPUS :.....	129
IX . LES FACTEURS PREDICTIFS D'UNE ATTEINTE PROLIFERATIVE AU COURS DE LA NEPHROAPTHIE LUPIQUE:.....	131
XI. LES FACTEURS PREDICTIFS D'UNE MAUVAISE EVOLUTION RENALE :....	132
QUATRIEME PARTIE	133
CONCLUSION	134
RESUMES	136
ANNEXES	140
BIBLIOGRAPHIE	147



Première partie : Rappel théorique

I.INTRODUCTION

1-Historique

-Lupus (loup en latin) a d'abord désigné une ulcération cutanée rappelant une morsure de loup. Les causes pouvaient en être multiples. Il faut attendre 1828 pour trouver la description des manifestations dermatologiques par Bielt et son élève Cazenave, dermatologues parisiens.

- Kaposi, à Vienne à la fin du XIXe siècle, remarque que certains lupus cutanés peuvent se compliquer de manifestations viscérales diffuses, parfois mortelles.

- La description des formes systémiques ou « lupoviscérites » sans atteinte cutanée revient à William Osler en Angleterre.

- C'est à Hargraves, en 1948, que revient le mérite de décrire le premier autoanticorps antinucléaire responsable de la formation in vitro des cellules LE.

- En 1957, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'anticorps anti-ADN natif, signature biologique caractéristique de l'affection [1]

2. Lupus érythémateux disséminé

-Prototype des maladies auto-immunes non spécifiques d'organe, le lupus érythémateux disséminé (LED) ou lupus érythémateux systémique (LES) est une connectivite fréquente et d'expression clinique très variable, caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires et plus particulièrement d'anticorps anti-ADN natif. Il peut être associé à la présence d'un anticorps anti-phospholipides (APL) et à son corollaire clinique, le syndrome des anticorps anti-

phospholipides (SAPL), caractérisé par des thromboses artérielles ou veineuses récidivantes, mais ce syndrome peut également être présent à titre isolé, non associé à un LES [2].

3 .Néphropathie lupique :

La néphropathie lupique (NL) est l'une des manifestations les plus graves du lupus érythémateux systémique (LES) et fait référence au développement d'une inflammation tissulaire intra-rénale responsable de diverses atteintes à ce niveau : lésions glomérulaires, vasculaires et/ou tubulo-interstitielles [3]. Le tableau clinique est souvent pléomorphe et peut se développer sous forme d'anomalies isolées au sédiment urinaire ou, à l'inverse, sous forme d'un syndrome néphrétique ou néphrotique symptomatique, avec risque d'évolution vers une maladie rénale chronique (MRC).

II.DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1-Épidémiologie du lupus

L'incidence et la prévalence du LES à travers le monde sont comprises respectivement entre 1 et 5 pour 100 000 et entre 20 et 150 pour 100 000. En France, son incidence et sa prévalence sont estimées à 5 pour 100 000 et 40 pour 100 000, respectivement. La fréquence de la maladie chez les femmes est neuf fois supérieure à la fréquence rencontrée chez les hommes.

2-Épidémiologie de la néphropathie lupique

Les définitions non uniformes de la néphropathie lupique ainsi que les différentes populations étudiées au sein des études expliquent une certaine disparité des résultats.

Dans une cohorte de 1000 patients en Europe, Cervera et al. retrouvent une prévalence d'atteinte rénale au diagnostic de lupus de 16 % (définie par une protéinurie > 0,5 g/24 h, des anomalies du sédiment urinaire ou une élévation inexplicée de la créatinémie) ; au cours du suivi, 28 % des patients développeront une néphropathie lupique [4]. Aux États-Unis, la prévalence de l'atteinte rénale chez 1378 patients (définie par une protéinurie > 0,5 g/24 h, des anomalies du sédiment urinaire ou une créatinémie > 133 μ mol/l) dans l'année suivant le diagnostic de lupus était de 32 % [5]. Après 9 ans de suivi supplémentaire, 47 % des patients avaient une protéinurie supérieure à 0,5 g/24 h, 6 % une insuffisance rénale et 4 % une insuffisance rénale terminale [6].

L'incidence plus élevée de la néphropathie lupique aux États- Unis est probablement expliquée par les différences ethniques. En effet, l'incidence de l'atteinte rénale est plus importante chez les sujets d'origine africaine (dont les Afro-américains) (34 à 51 %), d'origine hispanique (31 à 43 %) et d'origine asiatique (33 à 55 %) que chez les sujets d'origine caucasienne (14 à 23 %) [7].

3- Facteurs épidémiologiques de risque et de gravité de néphropathie lupique

Les différentes études épidémiologiques ont permis de dégager des facteurs prédictifs de la survenue d'une néphropathie lupique. Certains d'entre eux représentent aussi un élément évolutif péjoratif. La prévalence du lupus rénal est particulièrement élevée chez les enfants, estimée entre 50 et 80 % dans les cohortes pédiatriques [8, 9]. Cet âge jeune de survenue est réputé être un facteur de gravité. À l'inverse, l'atteinte rénale du lupus est moins fréquente après 50 ans, avec moins de 30 % des patients atteints [10]. D'autres travaux ont montré que le sexe masculin était un facteur de risque d'atteinte rénale précoce. Ainsi Blum et al. ont montré une forte prévalence de l'atteinte rénale chez les patients lupiques de sexe masculin [11], ce qui est aussi retrouvé dans l'étude de Le Thi Huong sur la population française [12].

Il est également admis que la pathologie s'exprime de manière plus sévère chez les individus de sexe masculin, y compris au niveau rénal. Enfin, l'origine ethnique est un déterminant de la survenue de l'atteinte rénale [7, 13]. L'origine africaine est identifiée comme un facteur prédictif indépendant de développer une néphropathie lupique lors du lupus, en particulier au début de la maladie [13, 14]. D'autres facteurs démographiques, sérologiques, cliniques, génétiques et socioéconomiques ont été décrits comme facteurs de risque de néphropathie lupique. Ainsi, Burling et al. ont mis en évidence une prévalence plus élevée de la néphropathie lupique au sein de groupes de patients avec un bas niveau socioéconomique [15]. Le facteur de risque « ethnique » chez les Noirs américains est déterminé en partie par la génétique et par les facteurs socioéconomiques mais au moins 45 % de ce facteur de risque restent inexplicables [16].

III. PHYSIOPATHOLOGIE

Cette affection est caractérisée par une efflorescence d'auto-anticorps (auto-Ac), l'activation du complément, et des dépôts de complexes immuns (CI). Ceux-ci provoquent des lésions à de multiples d'organes : la peau, le système nerveux, les articulations, le système cardiovasculaire, et surtout les reins [17]

1. Étiologie

Plusieurs pistes étiologiques ont été évoquées à l'origine de l'auto-immunité du LES [18], la suractivation du système immunitaire observée dans cette maladie est en partie favorisée par des facteurs de prédisposition génétique. De nombreuses études publiées ces dernières années [20] ont confirmé le rôle important de certains facteurs génétiques portant sur des gènes de régulation de l'immunité, tels des polymorphismes HLA, des gènes liés à l'interféron alpha (INF α), des gènes de protéines du complément, des récepteurs d'immunoglobulines ou des récepteurs Toll-like, des molécules d'adhésion cellulaire ou des molécules impliquées dans l'activation lymphocytaire.

2. Formation des auto-anticorps

Le problème du mécanisme de la formation des auto-Ac est loin d'être résolu. Plusieurs hypothèses s'affrontent encore. Tout d'abord, l'auto-antigène (Ag) peut reproduire la structure d'un Ag extérieur (mimétisme moléculaire). Ensuite, l'auto-Ag peut plutôt être modifié, ce qui le rend immunogène (en étant hypométhylé par exemple). Enfin, des autoAg peuvent être anormalement exposés au système immunitaire à cause d'une déficience de la clairance des corps apoptotiques. Il en résulte une activation anormale des cellules dendritiques et des cellules T par cet afflux d'auto-Ag et surtout une production importante d'auto-Ac par des lymphocytes B stimulés de façon excessive [19]

3. Pathogénicité des auto-anticorps

Les auto-Ac exercent leur pathogénicité par trois mécanismes (Fig. 2). Des CI d'Ac anti-ADN se fixent à l'ADN, formés dans la circulation ou in situ. Ces CI peuvent se déposer dans les reins et engager une cascade inflammatoire. Le deuxième processus repose sur la théorie de l'Ag « planté » que les auto-Ac prennent pour cible glomérulaire [20]. Enfin, une réaction croisée entre un auto-Ac et un constituant du glomérule rénal, tels l' α -actinine ou la laminine, lance la cascade immunitaire [21].

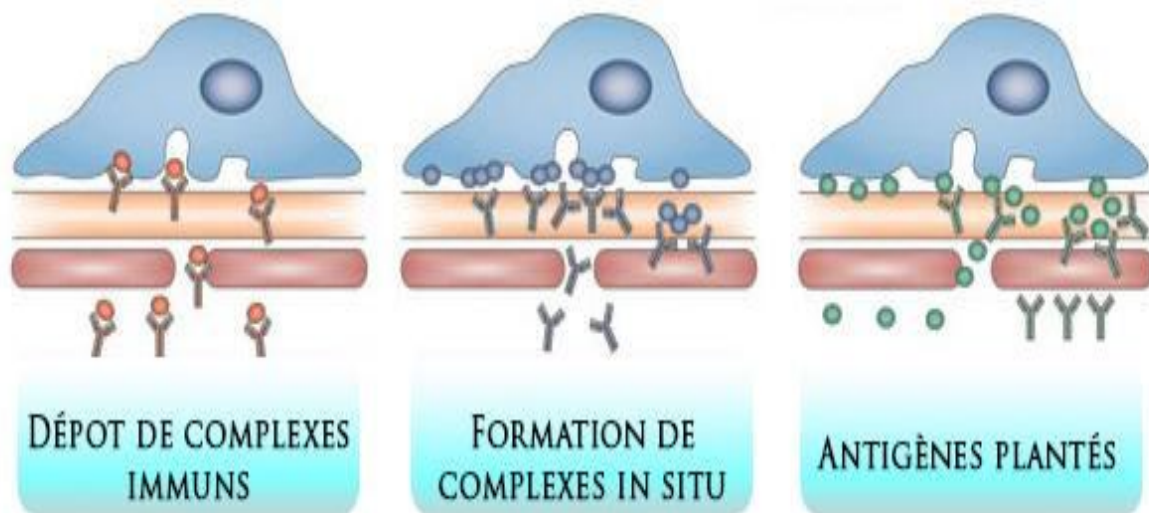


Figure 1 ; : Formation de complexes immuns au cours de la néphropathie lupique.

En effet, les Ac anti-ADN natifs (ADN_n) que l'on injecte à la souris se localisent dans les glomérules et suscitent une inflammation associée à une protéinurie [22]. De plus, des auto-Ac obtenus à partir du sérum de patients lupiques provoquent des lésions glomérulaires chez le rat auquel on les injecte, phénomène inhibé par l'adjonction d'ADN [23]. Ces observations suggèrent que des Ac anti-ADN_n peuvent se fixer à des cibles glomérulaires.

1. un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induisent l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN, ARN et protéines nucléaires). Les polynucléaires neutrophiles fournissent une seconde source d'auto-Ag, les NETs ((Neutrophil Extracellular Trap) : produit de dégradation des membranes des polynucléaires)

2. les cellules dendritiques captent ces auto-Ag et activent les lymphocytes T auto-réactifs qui facilitent et contrôlent l'activation et la sécrétion d'auto-Ac par les lymphocytes B.

3. les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4 et CD8 et les lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de molécules de costimulation.

4. le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokine et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire

5. l'IFN α est la cytokine chef d'orchestre de la réaction auto-immune. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les polynucléaires neutrophiles exposés à différents matériels nucléaires seuls ou sous la forme de complexes immuns. Il active de nombreuses cellules immunitaires

6. BLyS augmente la survie et la sélection des lymphocytes B immatures auto-réactifs, la survie, l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production des plasmoblastes et des plasmocytes auto-réactifs. Des boucles de régulation entretiennent et amplifient la réaction auto-immune. [25]

NET : neutrophil extracellular trap **CD** : cellule dendritique ; **Ly** : lymphocytes

CDp: cellule dendritique plasmacytoïde **PN** : polynucléaire neutrophile

IL-17 : interleukine-17 **TLR** : récepteur de type Toll **BCR** : récepteur du lymphocyte B **TCR** : récepteur du lymphocyte T **Fc γ RIIa**: récepteur pour le fragment Fc gamma-IIa ;

BLyS: B-Lymphocyte Stimulator **IFN α** : interféron alpha **IFN γ** : interféron gamma ; **TNF α** : tumor necrosis factor alpha ; **Ac** : anticorps.

IV. DIAGNOSTIC DU LUPUS SYSTEMIQUE

1- Les critères ARA

L'association des rhumatologues américains avaient mis en place une série de critères dans un but de classification du LES permettant le recrutement de série homologue des patients. Le LES est défini par la présence d'au moins quatre critères sur les 11 établis par l'Association des rhumatologues américains (ARA) [26]

Ces critères élaborés initialement dans un but de classification des maladies rhumatologiques ont été secondairement déviés de leur vocation initiale et sont parfois utilisés à tort comme critères diagnostiques de LES. Ils ne prennent pas en compte la consommation du complément pourtant essentielle au diagnostic.

La présence de quatre critères dermatologiques conduit à classer abusivement des malades avec une atteinte cutanée associée à quelques anomalies biologiques dans le groupe des LES, alors qu'ils n'ont en fait aucune manifestation systémique. Ce classement n'a aucune conséquence pratique, puisque le choix du traitement va dépendre uniquement de l'existence et de la gravité des atteintes viscérales éventuelles et non du nombre de critères de l'ARA comptabilisés depuis le début de la maladie. Les 11 critères ont été actualisés en 1997 pour tenir compte des progrès survenus dans la pratique des tests biologiques. [27]

Critères ARA

1. Rash malaire
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées
5. Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement
6. Pleurésie ou péricardite
7. Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie
8. Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique)
9. Atteinte hématologique :
10. Anémie hémolytique, ou
Leucopénie < 4 000/ μ l constatée à 2 reprises, ou
Lymphopénie < 1 500/ μ l constatée à 2 reprises, ou
Thrombopénie < 100 000/ μ l, en l'absence de drogues cytopéniantes
11. 10. Titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices)
12. 11. Perturbations immunologiques :

Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-Sm, ou présence d'anticorps antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anticardiolipine en IgG ou IgM

La présence d'au moins 4 des 11 critères « de classification » proposés par l'ACR permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité et une spécificité de 96 %.

2-Les critères SLICC

Critères de classification du lupus érythémateux systémique selon le SLICC (adapté de Petri et al. Arthritis Rheum 2012)

CRITÈRES CLINIQUES

1. Lupus cutané aigu:
2. Lupus cutané chronique :
3. Ulcères buccaux
4. Alopécie non cicatricielle
5. Synovite de plus de deux articulations,
6. Sérites
7. Atteinte rénale
8. Atteinte neurologique
9. Anémie hémolytique
10. Leucopénie OU Lymphopénie
11. Thrombopénie

CRITÈRES IMMUNOLOGIQUES

1. Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire
2. Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire
3. Ac anti Sm
4. Anticorps anti phospholipides positifs déterminés par :
 - Présence d'un anticoagulant circulant
 - Sérologie syphilitique faussement positive (VDRL positif, TPHA négatif)
 - Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort
 - Anticorps anti- β 2-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM)
5. Diminution du complément
 - C3 bas
 - C4 bas
 - CH50 bas
6. Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique)

Le patient peut être classé comme atteint de lupus systémique s'il rassemble 4 critères ou plus (au moins 1 critère clinique et au moins un critère biologique) ou s'il a une atteinte rénale prouvée par biopsie en faveur du lupus avec présence d'anticorps anti-nucléaire ou d'anticorps anti-ADN.

V.MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES :

1. Manifestations extra-rénaux :

1.1 Signes généraux:

Ils témoignent habituellement de l'évolutivité de la maladie. La fièvre est le signe le plus fréquent (50 à 80% des cas). Elle s'accompagne de fatigue de façon constante, et parfois de perte de poids. Les signes généraux, très corticosensibles, précèdent souvent une poussée viscérale de la maladie. Cette fatigue est quantifiable par un score tel le « fatigue severity score » qui n'est cependant pas corrélée à l'activité de la maladie. [28]

1.2 Les manifestations cutanées

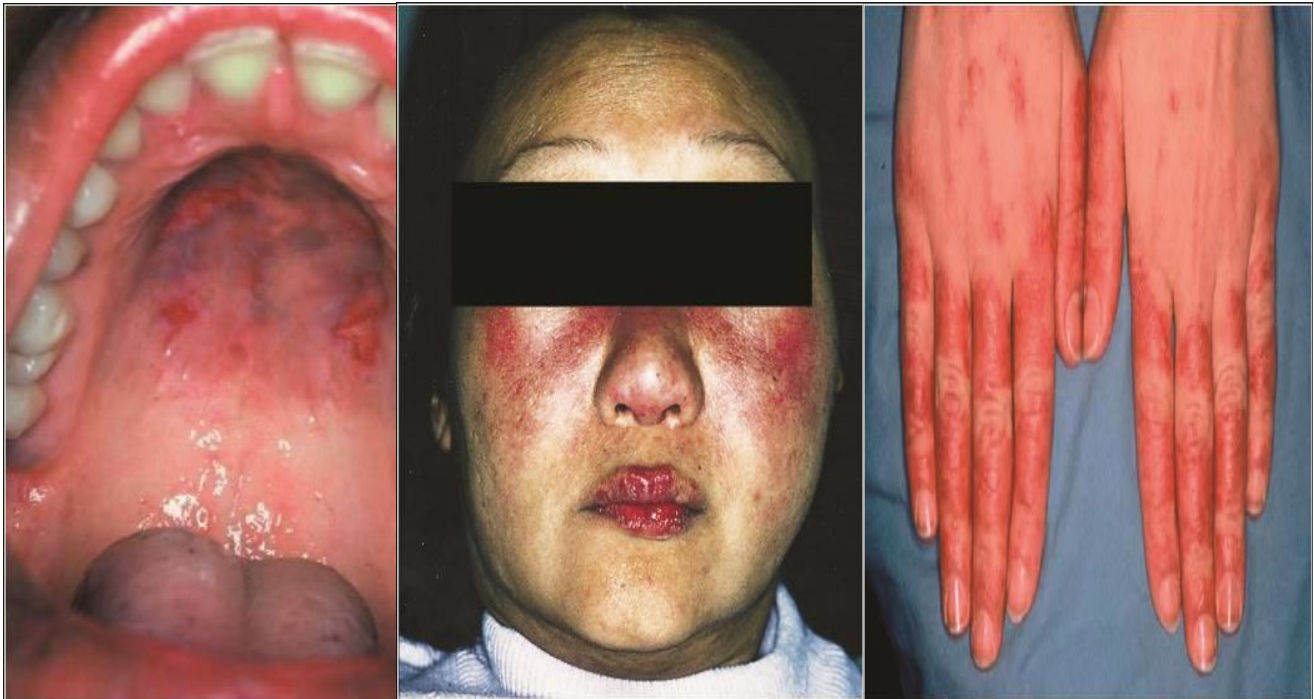
L'atteinte cutanée du visage a donné son nom à la maladie. Les lésions cutanées peuvent être classées en lésions lupiques (histologie évocatrice du lupus), lésions vasculaires et autres manifestations [29].

Les lésions lupiques regroupent trois types de lupus cutané : le lupus aigu qui est le plus fréquemment observé, le lupus subaigu et le lupus discoïde ou chronique. Dans les trois cas, les lésions sont déclenchées ou aggravées par l'exposition solaire [30].

Les lésions de lupus subaigu et aigu régressent sans cicatrice en fin de poussée à la différence du lupus discoïde.

a- Le lupus aigu

Ces lésions sont dite érythémateuses, plus ou moins oedémateuses, finement squameuses, l'aspect classique caractéristique du lupus est « l'érythème en ailes de papillon » ou en « vesperilio » siégeant au niveau du visage d'autres localisations apparaissent couramment sur les mains, les coudes ou le décolleté, des ulcérations de la muqueuse buccale particulièrement sur le voile du palais sont aussi possibles [31].



Ulcérations buccales

Erythème en aile de papillon

Erythème du dos de la main respectant les articulations

Figure 3: Atteintes cutanées du lupus aigu

b-Le lupus subaigu

Les lésions ici sont annulaires polycycliques à bordure érythémato-squameuse (fig. 2), prédominante sur les zones photoexposées [31].



Figure 4: Atteintes cutanées du lupus subaigu

c- Le lupus discoïde

Il s'agit d'une lésion cutanée surélevée, qui pèle, apparaissant sur la face, le cuir chevelu, les oreilles, la poitrine ou les bras. Le centre de cette lésion peut apparaître comme une cicatrice de couleur blanchâtre (atrophique). Une perte de cheveux (alopécie) par plaques peut se produire dans certains cas [31].



Figure 5: Atteintes cutanées du lupus discoïde

d-Les lésions vasculaires

Les lésions non spécifiques sont souvent la conséquence d'une atteinte vasculaire ou thrombotique pouvant se caractériser par un syndrome de Raynaud, des lésions évoquant un SAPL (livedo diffus) et des lésions de vascularite se manifestant par un purpura, un urticaire ou des hémorragies sous-unguéales [31].

e- Des manifestations non lupiques et non vasculaires

Peuvent associer une alopécie avec chute diffuse des cheveux contemporaine des poussées de la maladie, une panniculite, ou des lésions bulleuses [31]

1.3 Manifestations articulaires

Elles sont retrouvées dans 90-100 % des cas. [32]

Il peut s'agir de simples arthralgies (25 %) ou d'arthrites vraies (71 %) :

polyarthrite ou oligoarthrite souvent bilatérale et symétrique avec par ordre de Fréquence : main interphalangienne proximale > métacarpo-phalangienne, (Interphalangienne distale possible) > poignet > genoux > chevilles > coudes > épaules.

Les déformations sont rares ; elles sont dues a des luxations (et non a une destruction) qui peuvent simuler celles de la polyarthrite rhumatoïde (mains de Jaccoud) ;

Les radiographies ne montrent pas de destructions articulaires.

Il peut s'agir également de :

- Ténosynovites et ruptures tendineuses.
- Ostéonécroses aseptiques.
- Myosite/myalgies. [33]

1.4 Manifestations neuropsychiatriques

- Crise convulsive motrice généralisée.
- Déficits moteurs centraux (hémiplégie, monoplégie), myélite transverse.
- Atteinte des nerfs crâniens.
- Neuropathies périphériques, plus rares : mono/multinévrite, polynévrite, syndrome de Guillain-Barre.

- Méningite aseptique.
- Troubles psychotiques et autres manifestations psychiatriques (syndrome dépressif, anxiété...).
- Le diagnostic des atteintes neurologiques centrales est clinique le plus souvent.
- La PL montre des anomalies dans un tiers des cas (hyperprotéinorachie, présence de lymphocytes ou polynucléaires en nombre modéré, parfois hypoglycorachie sans infection).
- Les lésions de vascularite cérébrale peuvent être mises en évidence par l'IRM. Les diagnostics différentiels principaux sont les atteintes neurologiques centrales du syndrome des APL (SAPL) et les complications infectieuses des traitements. [34]

1.5. Manifestations cardiaques :

Les manifestations cardiaques intéressent les trois tuniques du cœur :

a- La péricardite:

Est d'expression clinique dans 20 à 30% des cas (**figure 7**), échographique dans 40% des cas, et anatomique dans 60 à 70% des cas. Exceptionnellement elle se révèle par une tamponnade, de pronostic défavorable. L'évolution vers la constriction est rare.



Figure 6: Radiographie thoracique face : pleuropéricardite.

b- La myocardite:

Habituellement sans traduction clinique, dépistée par l'échographie, elle se complique parfois d'un trouble du rythme, à type de bloc de conduction, rarement complet. Sa fréquence ne dépasse pas 5%. Elle doit être distinguée d'une myocardite toxique induite par les antimalariques.

c- L'endocardite:

Dans sa forme anatomique majeure, prend l'aspect de l'endocardite verruqueuse décrite par Libmann et Sacks en 1924. Elle se traduit cliniquement par un souffle valvulaire, mitral ou aortique, et peut se compliquer d'une insuffisance cardiaque congestive. Une greffe oslérienne est possible. [35]

d- L'atteinte coronaire:

Se traduit par un angor ou un infarctus du myocarde responsable d'un pic de mortalité tardive [36] et [37]. Une athérosclérose accélérée sur ce terrain en est l'expression anatomique, favorisée par une prise de corticoïdes, mais aussi probablement une artérite fibreuse propre au lupus, expliquant les formes particulièrement précoces parfois observées dans les séries pédiatriques. La prévalence de l'infarctus du myocarde (8% des lupiques, risque multiplié par 5 à 8) [38] est responsable du pic de mortalité tardive.

1.6 Manifestations vasculaires

L'hypertension artérielle est une complication très fréquente notamment chez les patients non caucasiens et au cours du lupus infantile (70% des cas). Elle a une influence fondamentale sur la morbidité et la mortalité. Un phénomène de raynaud s'observe dans 20% des cas, notamment au cours des lupus avec APL ou cryoglobulinémie. Enfin, les malades atteints de LES ont un risque plus important de développer une athérosclérose [39].



Figure 7: Thrombose veineuse axillaire avec circulation collatérale superficielle

1.7 Manifestations respiratoires

a. L'atteinte pleurale:

Uni- ou bilatérale, peut émailler à tout moment l'évolution du lupus chez 25 à 50% des malades. Elle est récidivante dans 10% des cas, révélatrice dans 2 à 3% des cas. Il s'agit habituellement d'une pleurésie sérofibrineuse contenant une majorité d'éléments mononucléés et un taux de complément effondré. L'étude cytologique peut montrer des cellules LE « spontanées ».

b. Atteinte pulmonaire :

Les localisations parenchymateuses peuvent revêtir plusieurs tableaux:

Le tableau de pneumonie lupique non infectieuse est le plus bruyant mais rare (2 à 10% des cas).

Le tableau d'hémorragie intra-alvéolaire avec une insuffisance respiratoire aiguë, une image radiographique de poumon blanc et une chute de l'hémoglobine est la plus grave. [40] simples anomalies des épreuves fonctionnelles (EFR) respiratoires sont les plus fréquentes, avec parfois un syndrome restrictif, et plus habituellement une baisse de la diffusion de l'oxyde de carbone (80% des cas).

La fibrose interstitielle diffuse clinique et radiologique n'est observée que dans 3 à 10% des cas.

On décrit également un syndrome restrictif lié à des poumons rétractés («*shrinking lung* ») [41] et des paralysies diaphragmatiques.

L'hypertension artérielle pulmonaire est rare (4 à 11%).**[42]** Son pronostic s'est amélioré avec l'usage d'un inhibiteur de l'endothéline. Elle peut être primitive ou liée à des thromboses ou embolies itératives dans le cadre d'un syndrome des anticorps antiphospholipides.

1.8 Manifestations digestives

Anorexie, nausées, vomissements accompagnent habituellement une poussée de la maladie (10 à 50%) **[43]**. Les douleurs abdominales relèvent de mécanismes variés : ascite avec parfois une pseudo-obstruction intestinale, hémopéritoine, mais surtout on se méfie d'une pancréatite ou d'une perforation intestinale liée à un mécanisme de vascularite. On n'omet pas de rechercher une insuffisance surrénalienne prenant le masque de nausées et de troubles digestifs. L'atteinte hépatique est classiquement rare, avec une hépatomégalie dans 10 à 30% des cas, un ictère dans 3% des cas, souvent lié à une hémolyse. Des études autopsiques ont révélé la fréquence de la congestion hépatique (75%), de la stéatose (70%) dans laquelle on incrimine le rôle des corticoïdes, et parfois des lésions d'artérite des artères intrahépatiques de moyen calibre (20%). **[44]**

1.9 Les atteintes oculaires:

Sont diverses, rétinite dysorique aspécifique, neuropathie optique, thrombose des vaisseaux réiniens. L'association à un syndrome de gougerot-sjögren est fréquente.

1.10 Grossesse

Le risque d'avortement spontané, de mort fœtale, d'accouchement prématuré et de pré-éclampsie est augmenté chez les malades lupiques.

Le risque de poussée du lupus est augmenté pendant la grossesse et en post-partum, surtout si la grossesse survient alors que le lupus n'est pas contrôlé. Il faut recommander d'ajourner les projets de grossesse jusqu'à au moins un an après la mise en rémission des formes sévères de la maladie. En attendant il faut envisager une contraception efficace. Les œstrogènes sont contre-indiqués car ils risquent de déclencher une poussée de la maladie. La contraception fait donc appel en priorité aux progestatifs de synthèse.

Les grossesses doivent être programmées et faire l'objet d'un suivi étroit (grossesse à risque) et multidisciplinaire (suivi spécifique). Elles nécessitent l'adaptation du traitement avec des médicaments compatibles (stéroïdes, azathioprine (Imurel®), Ciclosporine et hydroxychloroquine sont compatibles), l'arrêt des médicaments tératogènes (cyclophosphamide, mycophenolatemofetyl (MMF) depuis 3 mois, IEC des la grossesse connue...) et l'adjonction de traitement (aspirine à faible dose, anticoagulant en cas de SAPL).

Le risque de BAV chez le nouveau-né est augmenté en cas de présence d'auto-anticorps anti-SSA chez la mère.

Le risque d'accident obstétrical augmente avec la présence d'anticorps anti-phospholipides et est élevé en cas de syndrome des anti-phospholipides.

1.11 Manifestations biologiques

Les examens biologiques revêtent un double intérêt au cours du lupus : intérêt diagnostique puisque deux critères sur onze leur sont consacrés, en dehors des manifestations hématologiques, intérêt pronostique car certaines modifications suivent l'évolutivité de la maladie et constituent ainsi un paramètre objectif utile pour le suivi par le clinicien.

a- Examens non spécifiques:

a-1 l'hémogramme:

- ***L'anémie:***

Est notée chez 25 à 50% des patients. Il s'agit habituellement d'une anémie de type inflammatoire. L'anémie hémolytique avec un test de Coombs positif, de type IgG et complément est rare (5%), contrastant avec l'extrême fréquence d'un test de Coombs positif sans hémolyse (20 à 40%). Le taux de récurrence est faible (4 pour 100 personnes par année). [45] Elle s'associe volontiers à une thrombopénie auto-immune, aux thromboses et aux anticorps antiphospholipides. Exceptionnellement, le mécanisme de l'anémie est une microangiopathie thrombotique [46], une anémie réfractaire, une érythroblastopénie auto-immune, une anémie mégaloblastique. L'anémie est habituelle en cas d'insuffisance rénale chronique.

- ***La leucopénie:***

Est notée à un moment ou à un autre de l'évolution dans 20 à 80% des cas. Elle intéresse essentiellement les lymphocytes (40% des cas). La neutropénie isolée sans lymphopénie est exceptionnelle. Une thrombopénie inférieure à 100 000 mm³ s'observe chez 10 à 50% des cas. Il s'agit d'une thrombopénie périphérique, avec test de Dixon positif, elle est rarement très profonde, exposant à des accidents hémorragiques.

- ***La thrombopénie:***

Le plus souvent modérée, entre 50 et 100 000 mm³, volontiers associée à un syndrome des anticorps antiphospholipides, avec accidents de thrombose. C'est alors une thrombopénie de consommation. Il en est de même des rares accidents de purpura thrombotique thrombocytopénique.[47]

a-2 le Syndrome d'Evans:

Rare, défini par l'association d'une anémie hémolytique auto-immune avec un test de coombs positif et d'une thrombopénie le plus souvent ou une neutropénie.

a-3 Bilan d'hémostase:

Peut mettre en évidence la présence d'un anticoagulant circulant de type antiprothrombinase, encore appelé anticoagulant lupique. Sa fréquence de dépistage est d'environ 20% et se traduit par un allongement du temps de céphaline kaolin (TCK) ou de tests analogues utilisant des réactifs phospholipidiques (temps de thromboplastine dilué, temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT) non corrigé par l'addition volume à volume d'un plasma témoin que l'on peut sensibiliser par une incubation préalable à 37 °C. L'antiprothrombinase est associée de manière hautement significative à diverses manifestations regroupées sous le nom de syndrome des anticorps antiphospholipides, et en particulier les thromboses veineuses.[48]

a-4 Le syndrome inflammatoire:

La vitesse de sédimentation est élevée au cours des poussées dans 80 à 100% des cas. Elle revient à la normale en période de rémission, mais peut rester augmentée du fait d'une hypergammaglobulinémie persistante ou d'une insuffisance rénale chronique. La protéine C réactive s'élève peu au cours des poussées évolutives du lupus, sauf en cas de sérite, les taux très élevés devant faire rechercher une complication infectieuse. Les modifications du protidogramme traduisent soit l'existence d'un syndrome inflammatoire avec une hyper- α -2-globulinémie (30% des cas), et parfois une hypoalbuminémie en

l'absence de syndrome néphrotique, soit une dysgammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec production de multiples anticorps.

a-5 Autres signes biologiques non spécifiques :

- Le taux sérique de la bêta-2-microglobuline est augmenté notamment au cours de la NL.
- Une cryoglobulinémie, presque toujours de type III, serait présente dans 20 à 100%.

• • *Des anomalies du complément :*

Hypocomplémentémie, détectée par le dosage du complément hémolytique total CH50 et des fractions C3 et C4. Elle est très fréquente au cours des lupus avec atteinte rénale, elle s'observe également chez la moitié des lupus sans atteinte rénale. Différents facteurs peuvent y contribuer : une activation du système par les complexes immuns, la présence d'anticorps anti-C1q ou un déficit génétique partiel ou complet en l'un des composants. Il est à noter qu'un lupus débutant dans le jeune âge doit faire rechercher un déficit en C2 ou en C4 [49].

b. Examens spécifiques:

Le LES représente l'archétype de la maladie auto-immune. De très nombreux auto-anticorps sont détectés.

b-1 Anticorps anti nucléaire:

Il est conseillé actuellement d'effectuer le dépistage par l'association d'au moins deux types de méthodes dont l'immunofluorescence et le test

d'ELISA.[50] Dépistés par immunofluorescence indirecte sur frottis cellulaire (souche humaine HEp-2), les anticorps antinucléaire (AAN) constituent un marqueur biologique quasi constant (98%) du lupus érythémateux systémique. Cette anomalie constitue à elle seule le onzième critère de classification de l'ARA. Seuls les titres supérieurs ou égaux à 160 sont considérés positifs.[51] Le titre est habituellement élevé (1 000e ou plus). La fluorescence au cours du lupus est le plus souvent de type homogène (figure 9) ou de type moucheté (figure 10). Les autres aspects sont exceptionnellement trouvés isolés au cours du lupus. L'aspect homogène correspond habituellement à des anticorps antinucléoprotéines, anti-ADN natif ou dénaturé, antihistones. L'aspect moucheté doit faire rechercher des anticorps spécifiques d'antigènes solubles, telles que les spécificités U1-RNP, Sm, plus rarement SS-B, et pour certains substrats anti-SS-A (Ro). (tableau 2) [52]

b-2 Les anticorps anti-ADN bicaténaire (ou natif):

Sont présents chez 70% des lupus à un moment quelconque de l'évolution (66% des lupus actifs, mais 86% des lupus rénaux actifs) [53]. Ils sont recherchés soit par immunofluorescence indirecte sur kinétoplasme de *Crithidia luciliae* (figure 11), soit par la méthode radio-immunologique de Farr, soit plus récemment par des méthodes *Enzyme linked immunosorbent assay* (Elisa) permettant de caractériser les anticorps d'isotypes IgG, IgM, voire IgA. La spécificité du test de Farr est supérieure à celle de l'Elisa.[54] Pour l'Elisa, seuls les titres élevés d'IgG seront retenus. La recherche d'anticorps anti ADN constitue un élément clé du diagnostic biologique du LES.

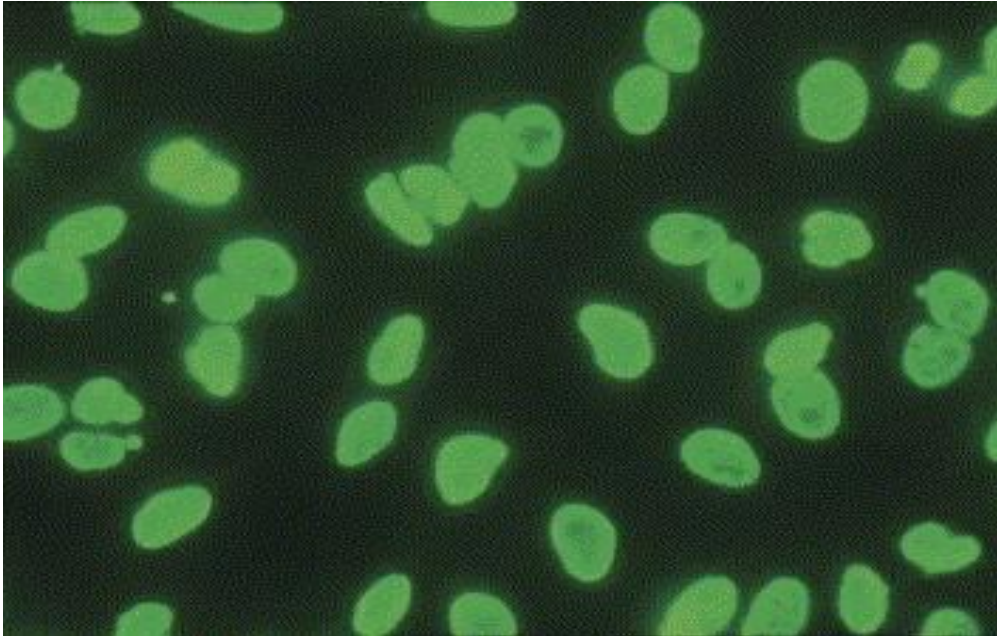


Figure 8 : Anticorps antinucléaires homogènes sur frottis de cellules HEp-2.

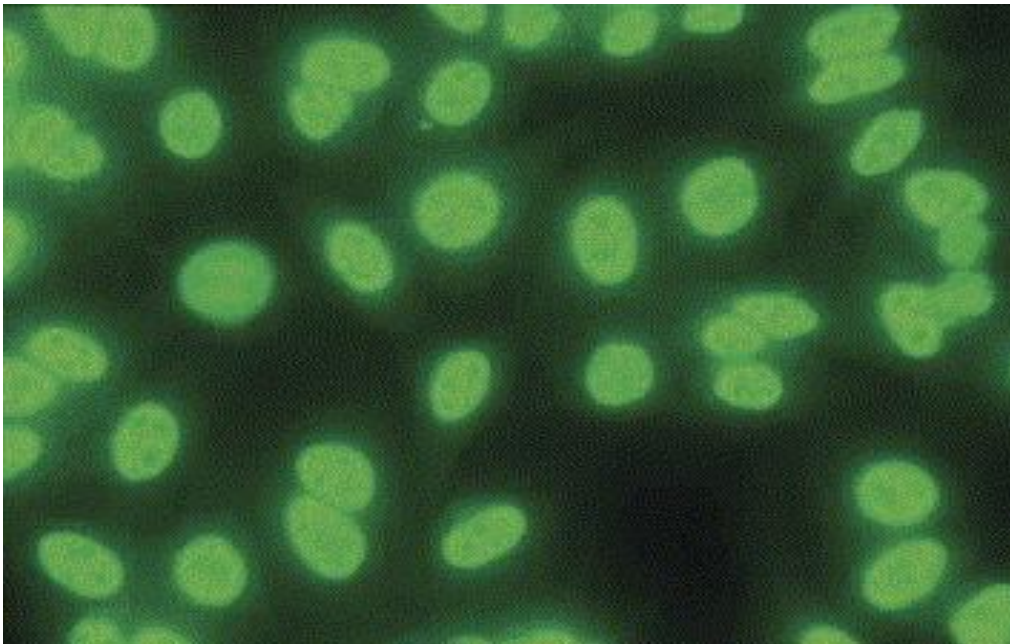


Figure 9 : Anticorps antinucléaires mouchetés sur frottis de cellules HEp-2.

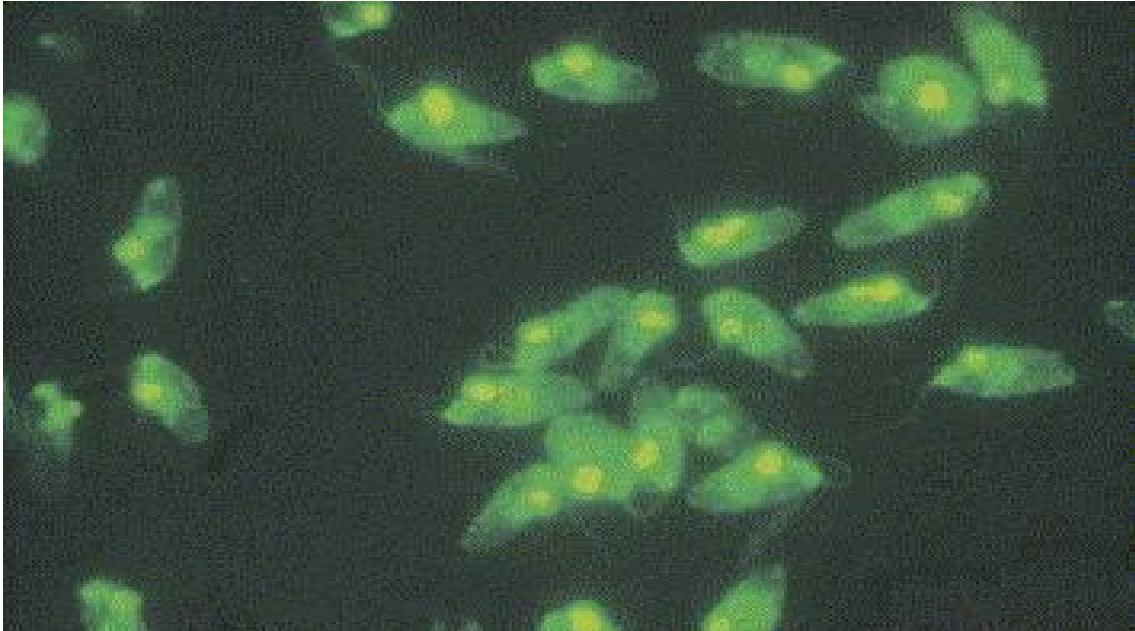


Figure 10: Anticorps anti-ADN natif sur frottis de *Crithidia luciliae*
(fluorescence de la mitochondrie géante).

b-3 Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles:

- *Anticorps anti Sm:*

Sont extrêmement spécifiques du lupus, au point de faire partie des critères de classification. Ils sont très inconstants en immunodiffusion : 10% des lupus des sujets caucasiens, 30% des lupus des sujets noirs.[55]

- *Anticorps anti SSA:*

Les anticorps anti-SS-A (Ro) reconnaissent des protéines de poids moléculaire 60 kD, plus rarement 52 kD. Ils sont présents en immunodiffusion+ chez 30% des lupus spontanés, mais leur fréquence est plus élevée dans certains sous-types cliniques ou clinicobiologiques : le très rare lupus « séronégatif », [56] sans anticorps antinucléaires et sans anticorps anti-ADN natif, le lupus cutané subaigu (voir supra Manifestations dermatologiques), les lupus et les syndromes lupiques avec déficit congénital en complément (C2 et C4 surtout), le lupus cutané néonatal et le bloc auriculo-ventriculaire congénital puisque la quasi-totalité des enfants et des mères sont porteurs de tels anticorps.

- *Anticorps anti SSB:*

Les anticorps anti-SS-B (La) sont rares dans le lupus (10%), et sont habituellement un marqueur d'un syndrome de Sjögren associé. Ils seraient associés à la neutropénie et à la perturbation des activités fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles. Ils s'observent également aux âges extrêmes, soit chez les lupus débutant après 55 ans, soit dans le lupus cutané néonatal et le bloc auriculo-ventriculaire congénital.

Les anticorps antinucléaires, quels qu'ils soient, sont souvent présents plusieurs années avant le début clinique du lupus (78% pour les AAN, 55% pour les anti-ADN, 55% pour les anti-SSA, 34% pour les anti-Sm, 26% pour les anti-U1 RNP avec les tests Elisa).[57]

- *Anticorps anti U1 RNP:*

Egalement présents au cours des connectivites mixtes, ils sont observés chez 40% des lupus. Ils s'associent volontiers à un phénomène de Raynaud, et à une composante myositique. En l'absence d'anti-ADN natif, ils constituent un marqueur de lupus bénins, sans atteinte rénale grave.

- *Anticorps anti histones:*

Les anticorps antihistones sont présents avec une fréquence identique au cours du lupus spontané, mais aussi du lupus induit, médicamenteux ou autre. Les dosages se font par Elisa. Le contraste entre la présence d'anticorps antihistones à titre élevé et l'absence d'anticorps anti-ADN natif a un grand intérêt diagnostique en faveur d'un lupus induit médicamenteux.

- *Les anti nucléosomes:*

Sont désormais détectables par des trousse commerciales Elisa. Ils sont présents chez 60 à 80% des malades, voire plus, d'où leur intérêt diagnostique supérieur à celui des anti-ADN natif. Leur spécificité est voisine de 95% mais ils s'observent aussi bien dans le lupus spontané que médicamenteux. Ils sont parfois présents dans le lupus spontané en l'absence d'anti-ADN natif, notamment en dehors d'une poussée évolutive. Leur taux serait plus élevé en cas d'atteinte glomérulaire [58] ou de poussée évolutive appréciée par l'index SLEDAI [59].

- *Autres:*

- *Anticorps anti ribosomes:*

Ils se dépistent par immunofluorescence indirecte sur cellules HEP-2 ou par une double diffusion en gélose et par des méthodes Elisa utilisant la protéine Po ribosomale. Ils s'observent chez 10 à 20% des lupus et, pour certains auteurs, ils s'associent aux manifestations neuropsychiatriques, et plus particulièrement aux états dépressifs par atteinte cérébrale lupique.[60]

- *Anticorps anti-C1q:*

Ils reconnaissent la partie « collagène-like » de la molécule C1q. Retrouvés chez 50% des lupus, ils entraînent une hypocomplémentémie profonde (baisse du C3 et du CH50). Leur présence est plus fréquente en cas d'atteinte rénale, mais leur absence est beaucoup plus utile au pronostic puisqu'elle garantit une absence d'atteinte glomérulaire sévère.

- *Cytokines et récepteurs des cytokines circulantes:*

L'interleukine 6 (IL6) circulante est élevée au cours des poussées de la maladie, ainsi que le récepteur soluble de l'IL2. BLys, cytokine stimulant la production d'autoanticorps, est élevée. CD40 ligand soluble pourrait jouer le même rôle [61]. Il en est de même de l'IL10 et de l'IL4 (cytokines TH2) et de l'IL15, IL16 et de cytokines pro-inflammatoires IL18, IL17, IL12, TNF α et IFN α . L'interféron α (IFN α) fait actuellement l'objet d'études nombreuses: la production d'IFN α est très augmentée au cours du LES évolutif, [62] et [63] comme l'atteste la production accrue d'ARN messagers codant pour des gènes inductibles par l'IFN α [64]. L'intérêt de ces dosages est en cours d'évaluation et ces examens n'ont pas leur place dans le suivi clinique d'un patient.

Tableau 1 : Incidence des principaux anticorps antinucléaires et anticytoplastes au cours du lupus érythémateux systémique

Type d'anticorps	Fréquence (%)	Spécificité (0 à +++)
Ac antinucléaire	98	0
ADN :	70	+++
-Natif	70-100	0
-Dénaturé		
Histones (H2A-H2B)	50-80	+/- (médicament)
Nucléosome (chromatine)	60-80	++
Sm	5-30	+++
UIRNP	30-40	+/-
Ro (SSA)	30	0
La (SSB)	10	0
Ribosomes	10-20	+
Protéine P ribosomale	5-20	++
Cardiolipine/phospholipides	40	0

2. Manifestations rénales :

L'atteinte rénale survient, dans la majorité des cas, au cours de la première année de la maladie, mais peut se manifester cliniquement plus tardivement à l'occasion d'une poussée [65]. Le caractère silencieux que possède cette néphropathie sur le plan clinique impose une surveillance étroite des patients exposés à ce risque. Surveillance tous les 3 à 6 mois de la pression artérielle, de la créatininémie (ou de la clairance de la créatinine) et de la bandelette urinaire. Lorsqu'il apparaît une détérioration de la fonction rénale (insuffisance rénale), une protéinurie significative ou une hématurie, une ponction biopsie rénale (PBR) doit être envisagée [66].

La symptomatologie de cette atteinte est celle d'une néphropathie glomérulaire ; La protéinurie est souvent massive, permanente au cours du nyctémère, avec le risque d'installer un syndrome néphrotique, notamment dans les formes sévères, accompagné d'œdèmes périphériques. Elle s'accompagne d'une hématurie souvent microscopique, parfois macroscopique et d'une leucocyturie. La présence de cylindres (hématies altérées) est encore plus prédictive de l'origine glomérulaire de l'hématurie. Une insuffisance rénale peut être présente initialement et avoir un caractère rapidement progressif. **[66,67]**

Les autres modes de présentation possibles de la néphropathie lupiques sont à prendre en considération lors de son diagnostic, comme ;

- la micro-angiopathie thrombotique (anémie hémolytique mécanique, thrombopénie),
- l'association au SAPL (HTA, micro-infarctus rénaux, faible protéinurie),
- le syndrome pneumo rénal (avec GNRP et hémorragie intra-alvéolaire),
- les formes inaugurales (telle la GN extra-membraneuse isolée, précédent de quelques années l'apparition d'un véritable lupus extrarénal) **[68]**.

Dans ces cas où l'atteinte rénale peut être initialement la seule manifestation de la maladie, ce sont les examens biologiques plus spécifiques et la biopsie rénale qui permettront de rattacher l'atteinte glomérulaire au LED **[69]**.

Le tableau clinique ne peut pas prédire avec certitude les lésions histologiques, d'où l'indication large de la PBR, voire même selon certains auteurs en l'absence de signes rénaux [70]. En outre, l'existence de rares observations de néphropathies histologiquement sévères sans traduction biologique, entretient une controverse sur l'opportunité de pratiquer systématiquement une PBR chez toute patiente atteinte de LED. En l'absence de protéinurie, ce geste semble devoir être réservé aux seuls malades atteints d'un lupus d'apparition récente, cliniquement et biologiquement sévère. [71] La PBR demeure donc indispensable pour caractériser le type de néphropathie et guider le traitement [70].

VI. PONCTION BIOPSIE RENALE

La PBR a l'avantage de la simplicité et d'un coût réduit du fait d'une courte hospitalisation de 24 à 48 heures. Depuis les années 1950, cette technique s'est constamment simplifiée et améliorée. Deux modifications majeures ont augmenté significativement l'efficacité et surtout la sécurité de la technique : l'échoguidage en temps réel et l'utilisation du pistolet automatique. Les études récentes rapportent un taux de réussite (biopsies diagnostiques) supérieur à 99% et moins de 0,1% de complications vitales [72]. Des études rétrospectives ont montré une meilleure efficacité des biopsies rénales guidées par l'échographie par rapport aux techniques sans visualisation directe. L'utilisation du pistolet automatique (figure 22) a aussi montré sa supériorité par rapport à la technique manuelle « à l'aiguille » [73]. La biopsie rénale percutanée sous contrôle échographique en temps réel avec pistolet automatique est devenue ainsi la technique de référence.

1-Intérêt :

La ponction biopsie rénale occupe un rôle primordial dans le diagnostic de la forme lésionnelle rénale au cours de la néphropathie lupique, elle permet aussi de préciser le potentiel évolutif de la maladie en mettant en évidence des lésions actives caractérisées par une réversibilité potentielle, ou des lésions scléreuses irréversibles.

La prise en charge thérapeutique de la néphropathie lupique dépend essentiellement des résultats anatomopathologiques, ainsi la PBR permet d'orienter la thérapeutique mais aussi d'assurer le suivi.

Parfois la maladie lupique peut être diagnostiquée à l'occasion d'une biopsie rénale réalisée devant des signes rénaux cliniques ou biologiques.

2-Indications de la PBR :

La ponction biopsie rénale (PBR) doit être réalisée devant toute suspicion d'atteinte rénale dans la maladie lupique. Celle-ci est évoquée devant une protéinurie à la bandelette urinaire, confirmée par un dosage pondéral sur les urines des 24 heures (protéinurie > 0,5 g/24 heures), en dehors de la période menstruelle ou d'un contexte d'infection urinaire.

La présence d'une hématurie microscopique confirmée, non liée à une infection urinaire, est également évocatrice d'une atteinte rénale, signant souvent son caractère prolifératif. Pour finir, l'insuffisance rénale suggérée par l'augmentation de la créatinine plasmatique et confirmée par la diminution de la clairance de la créatinine (< 60 ml/min) justifie une consultation spécialisée en milieu néphrologique pour éliminer une autre cause de néphropathie et discuter l'exploration histologique rénale.

Les anomalies urinaires évocatrices de néphropathie lupique doivent être recherchées au cours de toute poussée de la maladie, tout comme la dégradation de la fonction rénale. Au cours du suivi systématique d'un lupus systémique en période de rémission, nous estimons que la réalisation d'une bandelette urinaire réactive à la recherche d'une protéinurie et d'une hématurie, ainsi qu'un dosage de la créatinine plasmatique doit être réalisée de façon semestrielle au minimum.

La présence d'anomalies histologiques rénales sans anomalie de la protéinurie ou du sédiment urinaire (« silent nephropathy») est rare et de signification incertaine.

La ponction biopsie rénale est un geste simple, dont les risques sont très faibles. Sa réalisation nécessite :

- l'arrêt des antiagrégants plaquettaires et des AINS, interférant avec l'hémostase primaire,
- le contrôle des tests de coagulation et de la tension artérielle,
- l'élimination d'une infection urinaire
- l'élimination d'anomalies morphologiques sur l'échographie rénale.

Elle implique une courte hospitalisation (36 heures) en service de néphrologie et permet d'avoir un résultat histologique en quelques jours.

En résumé, une 1ère PBR doit être réalisée devant la constatation de toute anomalie rénale au cours d'un lupus (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale). Une biopsie de contrôle après traitement n'est pas utile dans la majorité des cas, mais un contrôle histologique est souhaitable en cas d'aggravation sous traitement ou de non-réponse au-delà du 3e mois d'immunosuppression.

3. Contre-indications à la biopsie rénale.

- *Absolues:*
 - Absence de consentement
 - Impossibilité de coopérer pendant la procédure
- *Relatives:*
 - Troubles de l'hémostase
 - Rein unique
 - Maladie rénale chronique évoluée avec des petits reins bilatéraux
 - HTA sévère
 - Reins en « fer à cheval » ou d'anatomie imprévisible [74]

4. Classification des néphropathies lupiques:

La description des différentes variétés histologiques de néphropathie lupique a été entreprise dès les années 1970, avec une première classification OMS en 1974. Depuis cette date plusieurs modifications ont été apportées à cette classification, tout en gardant ses grandes lignes. Cette classification a permis de définir cinq classes de glomérulonéphrite, présentant des caractéristiques histologiques distinctes, des mécanismes physiopathologiques vraisemblablement spécifiques et une gravité différente sur le plan du pronostic rénal.

Elle a permis surtout d'établir un vocabulaire commun pour la description des patients et de leur atteinte rénale, et d'homogénéiser les études cliniques de ces dernières années.

Une modification de cette classification a été proposée très récemment par l'Association Internationale de Néphrologie [75], toujours calquée sur la classique classification de l'OMS. Elle propose le maintien de six classes de glomérulonéphrite lupique (GNL), définies selon les anomalies visibles en microscopie optique (MO) ou en immunofluorescence (IF), résumées dans le tableau 2.

Tableau 2: Classification des néphropathies lupiques selon IRN/RSP 2003

Classe	Pourcentages	Nom	Description
I	10 à 20%	GNL mésangiale minime	Glomérules optiquement normaux, mais dépôts immuns en IF.
II	10 à 20%	GNL mésangioproliférative	Hypercellularité mésangiale avec présence de dépôts immuns mésangiaux en IF.
III	10 à 20%	GNL focale	Glomérulonéphrite avec prolifération endo- ou extracapillaire intéressant <50% des glomérules, avec dépôts immuns mésangiaux.
IV	Environ 50%	GNL diffuse	Glomérulonéphrite avec prolifération endo- ou extracapillaire intéressant =50% des glomérules, avec dépôts immuns On distingue les atteintes diffuse 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	10 à 20%	GNL extra-membraneuse	Dépôts immuns de localisation extra-membraneuse. 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	Moins de 10%	GNL scléreuse	Plus de 90% de glomérules sont détruits, complètement scléreux

Glomérulonéphrite mésangiale: cette forme atteint 10 à 20% des cas et représente la forme la plus précoce et la plus modérée d'atteinte glomérulaire. Cliniquement, ces atteintes se traduisent par une hématurie microscopique et/ou une protéinurie de faible abondance. L'hypertension artérielle est inhabituelle et le syndrome néphrotique et l'insuffisance rénale virtuellement absents. Le pronostic rénal est excellent et il n'y a pas de traitement spécifique de cette forme.

Glomérulonéphrite proliférative focale: cette forme survient chez 10 à 20% des patients et représente une forme plus avancée d'atteinte glomérulaire que la mésangiopathie. La protéinurie et l'hématurie sont observées chez pratiquement tous les patients, certains d'entre eux ayant un syndrome néphrotique, une hypertension artérielle et une insuffisance rénale. Par définition, moins de 50% des glomérules sont atteints par la prolifération souvent segmentaire et occasionnellement nécrosante mais l'examen en immunofluorescence montre des dépôts plus uniformes d'IgG et de C3. Le pronostic rénal de ces formes est plus variable, l'incidence de l'insuffisance rénale terminale à 5ans est de 15 à 25%.

Glomérulonéphrite proliférative diffuse: cette forme est la plus sévère et la plus fréquente, environ 50% des cas. La protéinurie et l'hématurie sont observées chez pratiquement tous les patients et le syndrome néphrotique, l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale sont très fréquentes. Une hypocomplémentémie et une augmentation significative du taux d'anticorps anti-DNA sont observées tout spécialement pendant la phase d'activité de la maladie les anomalies histologiques sont similaires par nature mais plus étendues et plus sévères que dans la forme proliférative focale. Malgré un traitement optimal certains patients continuent à progresser vers l'insuffisance rénale.

Glomérulonéphrite extra-membraneuse: affecte 10à 20% des patients. Ceux-ci se présentent classiquement par un syndrome néphrotique, une hématurie microscopique et parfois une hypertension artérielle. La concentration de créatinine plasmatique est habituellement normale ou peu élevée. L'atteinte histologique consiste en un épaissement diffus de la membrane basale et

glomérulaire en microscopie électronique et de nombreux dépôts sous-épithéliaux en microscopie électronique. Cette classe est l'une des formes de néphropathie lupique qui peut se présenter en l'absence de toute autre atteinte clinique ou sérologique du lupus (complément normal, anticorps anti-DNA négatifs). La plupart des patients avec une GEM lupique ont une fonction rénale qui reste stable avec un recul de 5 ans et plus et un traitement immunosuppresseur n'est pas toujours indispensable.

Glomérulonéphrite sclérosante: C'est une lésion de cicatrisation d'une lésion inflammatoire précédente. Ces patients se présentent cliniquement par une insuffisance rénale lentement progressive associée avec une protéinurie variable parfois abondante mais sans signes d'activité du sédiment urinaire. L'identification de ce type de lésions par la PBR est fondamentale car le traitement immunosuppresseur est inefficace. Un grand nombre de ces patients développent progressivement une insuffisance rénale terminale souvent en absence de tout signe clinique ou sérologique d'activité de la maladie lupique.

En résumé, les classes I et II sont en rapport avec une atteinte mésangiale pure (hypercellularité, dépôts immuns), les classes III et IV résultent de l'atteinte endothéliale (lésions de la cellule endothéliale, destruction de la barrière capillaire, infiltration par de cellules inflammatoires), la classe V est secondaire à l'atteinte épithéliale ou podocytaire. La classification récente distingue les lésions actives (cotées A), chroniques (C) ou reconnaît l'association des deux (A/C) dans les classes III et IV.

À ces grandes catégories de glomérulonéphrite s'ajoutent des lésions élémentaires surajoutées, séquellaires (fibrose interstitielle, sclérose glomérulaire) ou évocatrices de pathologies associées (microangiopathie thrombotique, vascularite, infiltrats interstitiels).

Une mention particulière doit être donnée à la description récente des lésions histologiques rénales qui caractérisent le syndrome des antiphospholipides, souvent associé au lupus systémique [76].

En dehors de la survenue de lésions des gros vaisseaux rénaux (sténose artérielle rénale, infarctus rénaux, thrombose veineuse avec infarctissement rénal), des anomalies caractéristiques des petits vaisseaux intrarénaux peuvent être rencontrées.

On décrit ainsi des lésions de microangiopathie thrombotique, une hyperplasie fibreuse de l'intima, des thrombi intravasculaires avec parfois reperméabilisation secondaire, une atrophie corticale sous-capsulaire d'origine ischémique.

L'examen en immunofluorescence doit bien sûr être systématique. Il permet d'éliminer, de confirmer la néphropathie lupique en montrant la présence de dépôts fixant le sérum anti-C1q, d'éliminer certains diagnostics différentiels et de mettre en évidence certains dépôts immuns non visibles en microscopie optique.

Toutes ces particularités font que l'interprétation de la PBR au cours d'une néphropathie lupique reste un exercice très difficile, nécessitant une bonne expérience de l'histologie rénale et surtout une discussion entre cliniciens et pathologistes rénaux.

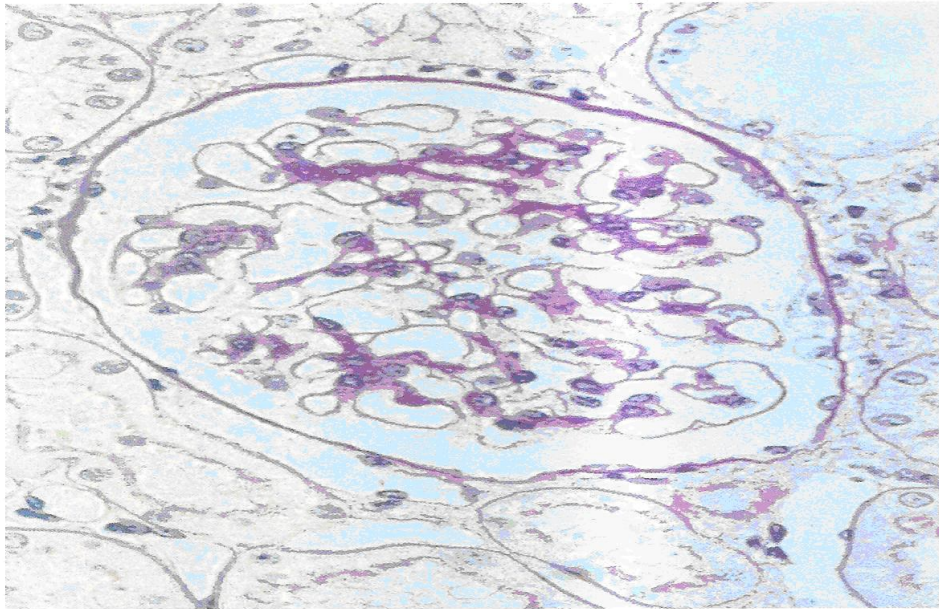


Figure 11: glomérulonéphrite classe I en microscopie optique.

Glomérules optiquement normaux

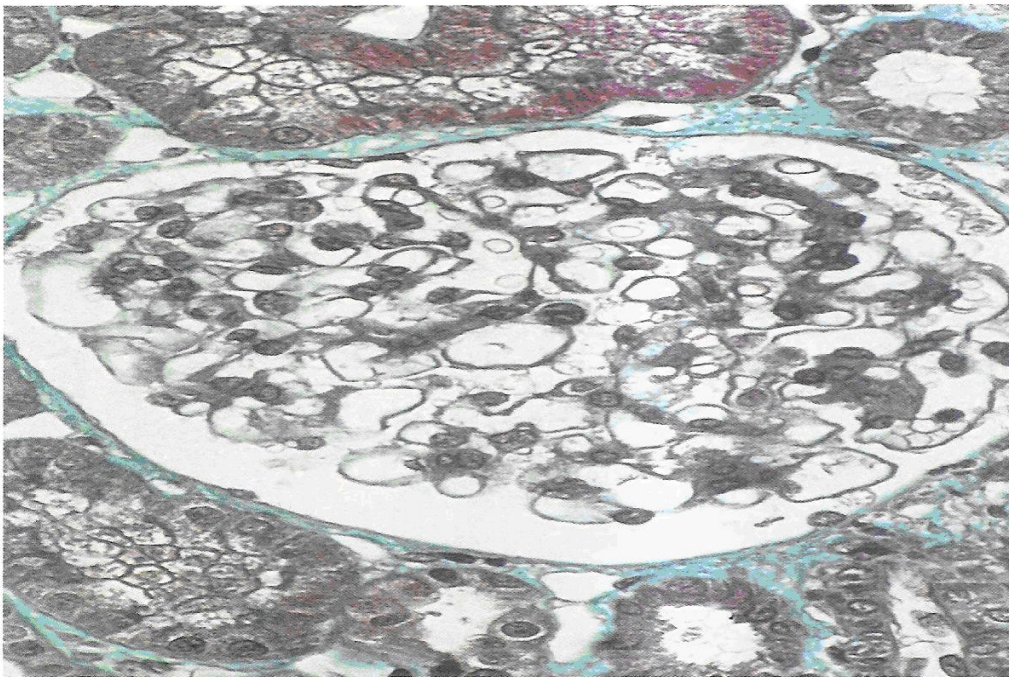


Figure 12: glomérulonéphrite classe II en microscopie optique.

Hypercellularité mésangiale

(Kidneyint 2004 ; 65 :521-30)

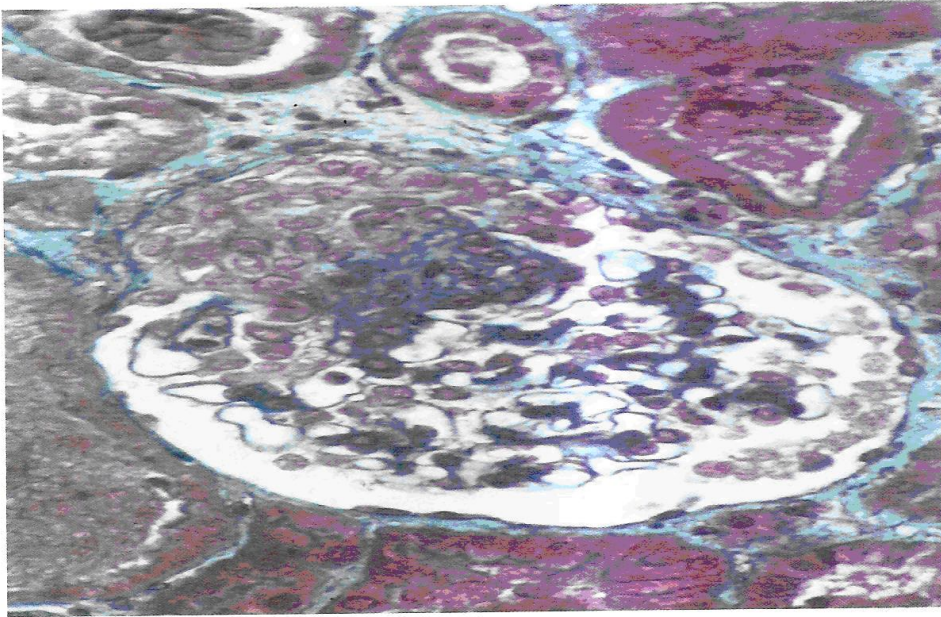


Figure 13: Glomérulonéphrite classe III en microscopie optique.
(Kidneyint 2004 ; 65 :521-30)

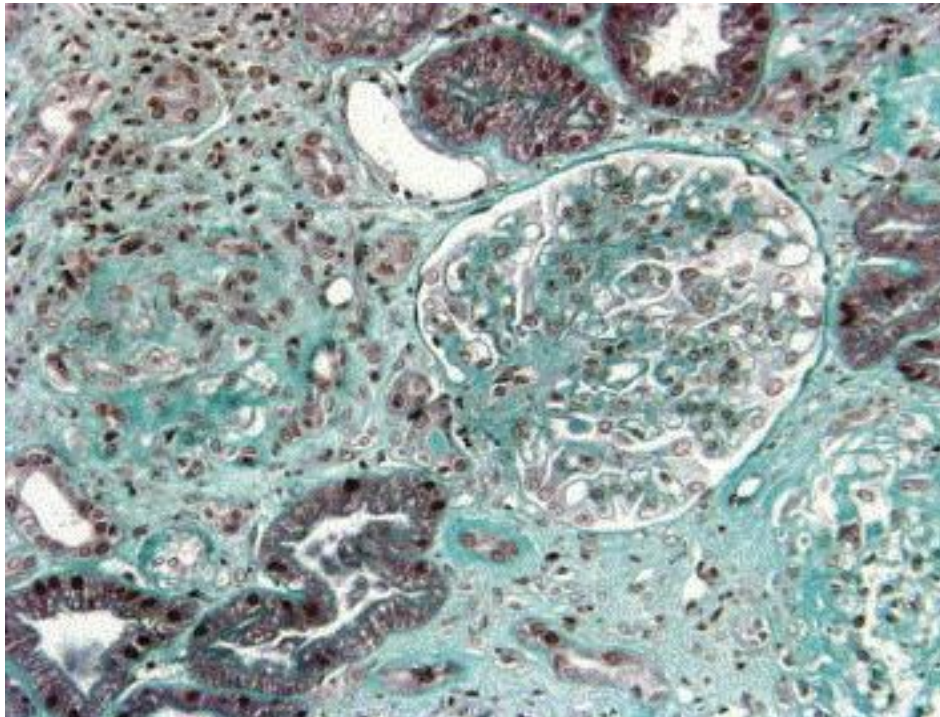


Figure 14: glomérulonéphrite classe IV en microscopie optique.
(Kidneyint 2004 ; 65 :521-30)

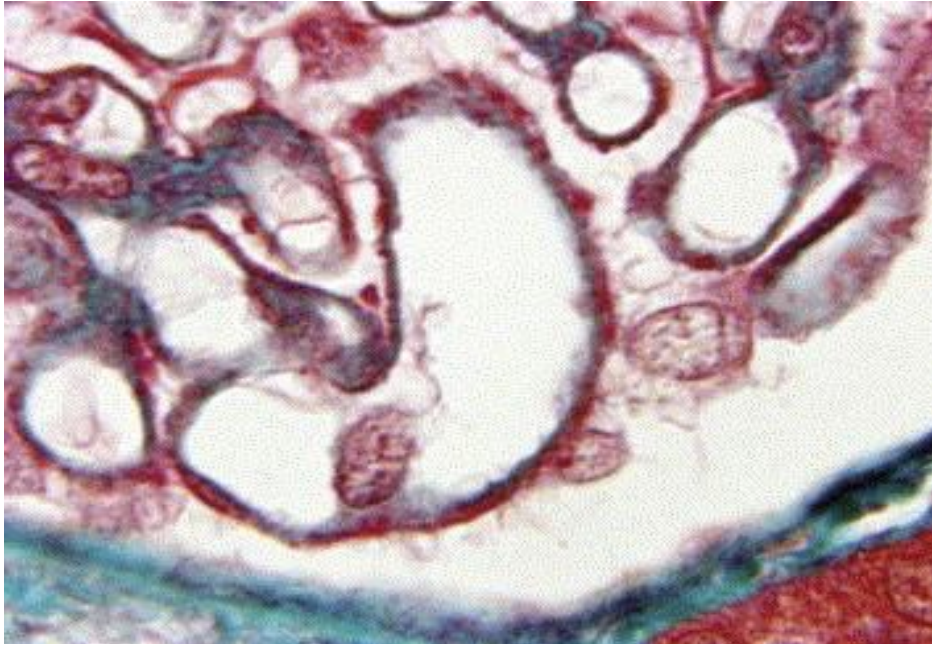


Figure 15: glomérulonéphrite classe V en microscopie optique.
(Kidneyint 2004 ; 65 :521-30)

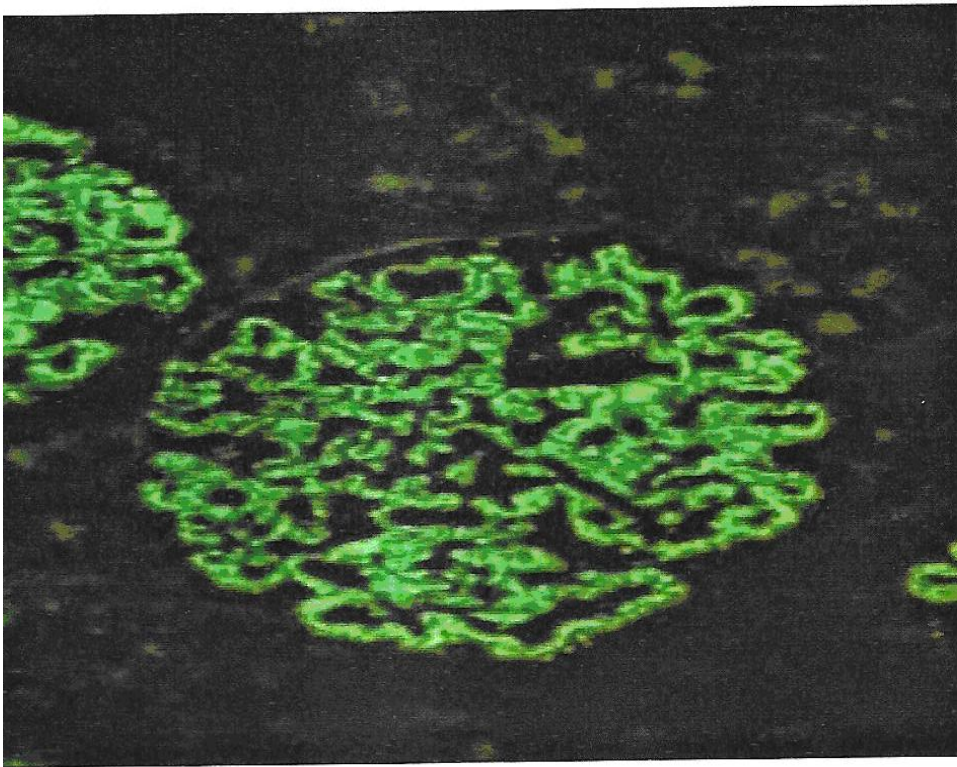


Figure 16: glomérulonéphrite classe V en IF
(Kidneyint 2004 ; 65 :521-30)

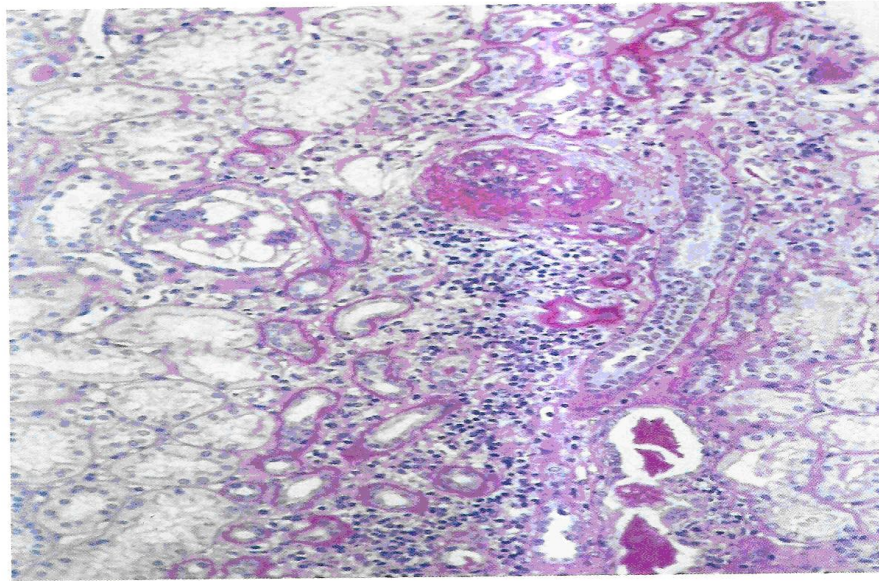


Figure 17: glomérulonéphrite classe VI en microscopie optique.

(Kidneyint 2004 ; 65 :521-30)

5- Autres formes de néphropathies lupiques :

A côté de l'atteinte glomérulaire, d'autres formes moins fréquentes d'atteinte rénale du lupus peuvent être observées :

La néphrite tubulo-interstitielle : avec ou sans dépôt immuns le long des membranes basales tubulaires est une constatation fréquente au cours de la néphrite lupique, presque toujours en association avec une atteinte glomérulaire. La sévérité de l'atteinte tubulo-interstitielle est un élément pronostic important corrélé positivement avec la présence de l'hypertension artérielle, l'augmentation de la créatinémie et une évolution rénale progressive. Dans quelques cas cependant, l'atteinte tubulo-interstitielle est la seule manifestation de l'atteinte rénale du lupus. Cette forme d'atteinte rénale du lupus doit être évoquée devant une insuffisance rénale rapidement progressive et un syndrome urinaire limité à une hématurie ou une leucocyturie.

L'atteinte vasculaire : Comporte deux types de lésions:

Une lésion de type vascularite avec des lésions de **nécrose fibrinoïde** obstructive, classiquement avec peu ou pas d'inflammation mais en présence de nombreux dépôts d'immunes complexes. Cette forme s'accompagne d'une hypertension artérielle souvent sévère et d'une insuffisance rénale rapidement progressive. Elle constitue un facteur pronostic péjoratif. Le traitement est identique à celui des formes glomérulaires mais avec une plus grande fréquence de résistance aux traitements conventionnels.

Une atteinte vasculaire avec aspect histologique de thrombi vasculaire et glomérulaire, des thrombi fibrineux dans les petites artères et capillaires glomérulaires et parfois dans les plus grosses branches artérielles du rein. Ces aspects sont histologiques sont proches de ceux observés au cours d'autres micro angiopathies thrombotiques et sont souvent associées avec la présence d'anticorps anti-phospholipides.

6- Index d'activité et de chronicité :

Plusieurs indices morphologiques évaluant la biopsie rénale ont été développés, le plus utilisé reste le NIH Activity Index and Chronicity Index (Tableau: 3)

Tableau 3 : les lésions d'activité et de chronicité selon le NIH :

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

VII. FORME CLINIQUE PARTICULIERE: SAPL

Le SAPL est une thrombophilie caractérisée par l'association d'un événement clinique thrombotique (artériel et/ou veineux) ou obstétrical, associé à la présence durable d'anticorps antiphospholipides.

Il existe plusieurs types d'anticorps de spécificité voisine dirigés contre des protéines associées aux phospholipides :

- Antiprothrombinase (ou anticoagulant circulant de type lupique), dépisté in vitro par des tests de coagulation (allongement du temps de céphaline activée)
- Anticorps anticardioline de type IgG ou IgM : recherchés par test immunologique ELISA, responsables de la positivité dissociée de la sérologie syphilitique (VDRL positif, TPHA négatif) ;
- Anticorps antibêta2- glycoprotéine I, cofacteur associé à la cardioline.

Des antiphospholipides sans manifestation clinique sont trouvés au cours de très nombreuses affections (maladies auto-immunes, affections malignes, maladies infectieuses) mais aussi dans 5 à 10 % de la population générale, en particulier chez les sujets âgés et lors de certaines prises médicamenteuses. [77]

Plusieurs études ont mis en évidence des différences entre le SAPL secondaire au lupus et le SAPL primaire. Ainsi, le livedo et les valvulopathies sont plus fréquentes au cours du SAPL secondaire au LES qu'au cours du SAPL primaire contrairement aux thromboses artérielles et aux pertes fœtales répétées. Biologiquement, la thrombopénie et l'anémie hémolytique auto-immune sont plus fréquentes au cours du SAPL secondaire qu'au cours du SAPL primaire [78]

L'atteinte au cours du SAPL pouvant toucher l'ensemble de l'arbre vasculaire, une atteinte rénale est fréquemment associée avec la description

maintenant bien codifiée de la néphropathie associée au syndrome des antiphospholipides. La néphropathie du SAPL peut survenir avant la première poussée lupique ou lorsque le lupus est considéré comme « éteint ». Elle est plus souvent associée à la présence d'un LA ou à une atteinte artérielle extrarénale ou obstétricale du SAPL qu'à une atteinte veineuse [79]

Plusieurs études rétrospectives avec biopsies rénales ont montré que le pronostic rénal, en termes d'HTA, de fibrose interstitielle et de risque d'insuffisance rénale chronique terminale est plus sévère lors de l'association des deux néphropathies (celle liée au SAPL et la néphropathie lupique) [80]

Le syndrome catastrophique des APL est une complication extrêmement grave de SAPL caractérisée par une défaillance multiviscérale liée à une microangiopathie thrombotique. Le tableau clinique s'installe en quelques jours ou en quelques semaines [81]

Les phénomènes thrombotiques touchent au moins trois organes expliquant la diversité et la gravité du tableau clinique avec volontiers une HTA maligne, une CIVD, une anémie hémolytique microangiopathique, parfois une détresse respiratoire, cardiaque ou rénale. La prise en charge de ces patients doit se faire en service de réanimation. Le traitement associe la prise en charge symptomatique de la défaillance viscérale, le traitement des facteurs déclenchants (infections etc.) et les anticoagulants. Alors que les corticoïdes sont inutiles, voire délétères en raison de leur risque athérogène dans la prise en charge des thromboses au cours du SAPL, ils doivent être commencés en urgence au cours du syndrome catastrophique des APL et doivent être impérativement associés à l'héparine à dose efficace même lorsqu'il existe une HTA sévère ou une thrombopénie. D'autres traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs sont proposés tels que les bolus de cyclophosphamide, les perfusions d'immunoglobulines ou les échanges plasmatiques dans les formes les plus graves [82]

VIII. TRAITEMENT :

1. Buts :

Chez un patient atteint de néphropathie lupique récemment diagnostiquée, les objectifs thérapeutiques sont:

- Obtenir rapidement une rémission rénale
- Eviter les récurrences
- Eviter l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique
- Atteindre ces objectifs avec un minimum de toxicité
- Améliorer la qualité et la durée de vie des patients

2-Moyens :

2.1 Corticoïdes :

Les CTC restent le traitement de référence pour toutes les formes de glomérulonéphrite lupique, il est maintenant bien établi que l'utilisation des CTC combinée aux immunosuppresseurs est supérieure à leurs utilisations seuls. La gravité des néphropathies, notamment prolifératives, justifie une corticothérapie intensive dont les modalités en l'absence de consensus international, peuvent varier. Cette corticothérapie est généralement débutée par des bolus intraveineux relayé par une forme orale. Les CTC sont utilisés principalement pour leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Les glucocorticoïdes sont anti-inflammatoires selon plusieurs mécanismes qui impliquent tous une interaction avec leur récepteur : réduction de la perméabilité capillaire, réduction de la production de facteurs chimiotactiques, réduction de la phagocytose, blocage de la libération de sérotonine, histamine et de bradykinine etc.

Les CTC ont aussi des effets immunosuppresseurs qui sont étroitement intriqués avec les actions anti-inflammatoires et ce, d'autant plus, que de nombreux processus inflammatoires résultent de l'activation de phénomènes immuns ou auto-immuns. Ces actions extrêmement importantes, passent par l'inhibition de la production de cytokines (interleukines 1, 2, 3 et 6 ; interféron γ , TNF α) et se répercutent sur l'immunité à médiation aussi bien cellulaire qu'humorale. [83]

Les stéroïdes les plus couramment utilisés dans la NL sont la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone. Les effets secondaires bien connus des corticostéroïdes sont liés à leur utilisation à forte posologie, et celle-ci doit donc rester de courte durée.

Les effets néfastes de ses molécules sur l'organisme au niveau de la tension artérielle, du métabolisme des glucides (diabète) et de la masse osseuse (ostéoporose, ostéonécrose) seront donc à surveiller régulièrement.

Afin de prévenir l'apparition de certains de ces effets indésirables, des mesures adjuvantes à la corticothérapie sont fréquemment prescrites ; telles qu'une supplémentation vitaminocalcique et potassique, une protection gastrique et un traitement par bisphosphonates.

Par ailleurs, des règles hygiénodietétiques sont parfois prescrites, comme par exemple un régime alimentaire pauvre en sodium et en glucides et riche en protéines ou un exercice physique régulier. Il est à présent clairement établi qu'il existe un risque infectieux associé à l'utilisation d'une corticothérapie au long cours. Toutefois, la quantification de ce risque est rendue délicate tant les facteurs pouvant interférer sont nombreux : dose et durée de la corticothérapie, état physiologique, traitements immunosuppresseurs associés. Il est ainsi

extrêmement difficile de faire la part entre le risque infectieux lié à la corticothérapie et le risque infectieux lié au terrain ou aux autres traitements notamment immunosuppresseurs [84].

Une corticothérapie prolongée provoque habituellement un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. À l'arrêt du traitement, on peut alors constater une diminution, symptomatique ou pas, de la production de cortisol naturel. La méthode optimale de décroissance et d'arrêt du traitement qui permet à la fois de prévenir la réactivation de la maladie traitée et d'éviter l'apparition de signes de déficit en glucocorticoïdes endogènes n'est pas connue [85].

NB: La corticothérapie est un traitement incontournable dans la Néphropathie lupique mais il faut assurer la meilleure épargne cortisonique et c'est pour cela que plusieurs protocoles ont été proposés à savoir protocole HAS et Kdigo 2012

Protocole HAS :

Il faut limiter les doses de stéroïdes pour éviter leurs effets indésirables à court et à long terme. Aucun schéma n'a été validé par une étude contrôlée dédiée.

Nous proposons deux schémas à titre indicatif (tableau 3) : une corticothérapie pour les cas usuels et une corticothérapie pour les formes sévères (associées à une insuffisance rénale aiguë et/ou à une activité histologique > 50%).

Quel que soit le schéma, la corticothérapie peut être initiée par voie intraveineuse (perfusion de 500 ou de 1000 mg de méthylprednisolone (solumedrol®), 3 jours de suite, puis relayée par voie orale.

Le corticoïde per os de référence est la prednisone (AMM). La posologie d'attaque est 0,5 mg/kg/j à 1 mg/kg/j de prednisone avec comme cible une décroissance à 6 mois à un palier de 5 à 10 mg/j.

En cas de poids élevé, il est préférable de ne pas dépasser 80 mg/j comme posologie initiale de prednisone.

Les mesures diététiques d'accompagnement des corticothérapies à forte dose doivent être suivies. Le sevrage éventuel doit prendre en compte le risque potentiel d'insuffisance surrénalienne.

Tableau 4: Protocole HAS de la corticothérapie Protocole Kdigo 2012

CORTICOTHERAPIE USUELLE							CORTICOTHERAPIE POUR LES FORMES SEVERES (INSUFFISANCE RENALE AIGUE ET/OU ACTIVITE HISTOLOGIQUE >50%)						
M0	J1, J2, J3	Solumédrol 500 à 1000 mg/j					J1, J2, J3	Solumédrol 500 à 1000 mg/j					
	Poids (kg)	80	70	60	50	40	Poids (kg)	80	70	60	50	40	
		Prednisone en mg/j						Prednisone en mg/j					
	J4 à J14 (S1 et S2) <i>(1/2mg/kg/j)</i>	40	35	30	25	20	J4 à J14 (S1 et S2) <i>(1mg/kg/j)</i>	80	70	60	50	40	
	J15 à J28 (S3 et S4)	35	30	25	22,5	17,5	J15 à J28 (S3 et S4)	60	50	45	35	30	
M1	J29 à J42 (S5 et S6)	30	25	22,5	20	15	J29 à J42 (S5 et S6) <i>(1/2mg/kg/j)</i>	40	35	30	25	20	
	J43 à J56 (S7 et S8)	25	22,5	20	17,5	15	J43 à J56 (S7 et S8)	30	25	20	20	17,5	
M2	J57 à J70 (S9 et S10)	22,5	20	17,5	15	12,5	J57 à J70 (S9 et S10)	25	20	17,5	17,5	15	
	J71 à J84 (S11 et S12) <i>(1/4mg/kg/j)</i>	20	17,5	15	12,5	10	J71 à J84 (S11 et S12)	25	20	17,5	15	12,5	
	J85 à J98 (S13 et S14)	15	15	12,5	12,5	10	J85 à J98 (S13 et S14) <i>(1/4mg/kg/j)</i>	20	17,5	15	12,5	10	
	J99 à J112 (S15 et S16)	12,5	12,5	12,5	10	7,5	J99 à J112 (S15 et S16)	15	15	12,5	10	7,5	
	J113 à M6	10			7,5		J113 à M6	10			7,5		
	M7 M8 M9	7,5					M7 M8 M9	7,5					
	M10 M11 M12	5					M10 M11 M12	5					
	1 an	Arrêt à discuter					1 an	Arrêt à discuter					

J : Jour ; S : semaine ; M : mois

les schémas thérapeutiques utilisent une posologie similaire de corticostéroïdes : une dose initiale de Prednisone orale jusqu'à 1 mg/kg diminuant en fonction de la réponse clinique sur 6 à 12 mois. Cependant, la Méthylprednisolone intra-veineuse supplémentaire est largement utilisée au début du traitement pour les maladies plus graves.

2.2. Immunosuppresseurs

Les thérapeutiques à visée immunosuppressive est largement employée au cours des formes systémiques sévères du lupus. Certaines atteintes viscérales, rénales, cérébrales, ou encore cardiaques, justifient l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. Plusieurs immunosuppresseurs ont été testé dans le traitement de la NL les plus utilisés sont le cyclophosphamide, le mycophénolatemofétil, RITUXIMAB et l'Azathioprine.

2.2.1 Cyclophosphamide

Le Cyclophosphamide (CYC) est une molécule anticancéreuse utilisé dans le traitement du cancer du sein, d'ovaire etc. il fait également partie du protocole CHOP et ACVBP utilisé en hématologie dans le traitement des lymphomes. Il est aussi très utilisé en dose faible pour ces effets immunosuppresseurs notamment dans les maladies auto-immunes.

Le CYC est l'immunosuppresseur « classiquement » utilisé dans le traitement des formes sévères de la néphropathie lupique. Le schéma initial du CYC proposé par le NIH dans les années 1980 et le début des années 1990 est de moins en moins utilisé notamment chez les populations caucasiennes. Ce schéma (NIH long) comportait une perfusion de CYC par mois tous les six mois avec dans les formes sévères une proposition d'un traitement d'entretien par une

perfusion de CYC tous les trois mois pour une durée totale de deux ans. Ce schéma thérapeutique a montré son efficacité dans les néphropathies lupiques sévères avec un gain en termes de fonction rénale à long terme mais l'utilisation prolongée du CYC a été associée à un taux significatif d'effets secondaires, notamment d'aménorrhées et d'infections. Le CYC entraîne dans quelques études une augmentation de la mortalité par rapport à un traitement par corticoïde seul ou corticoïde associé à l'azathioprine. Ceci a poussé certains auteurs à trouver une alternative au traitement long par CYC. [86]

- *Mécanisme d'action :*

Le CYC fait partie de la classe des agents alkylants, entravant la réplication de l'ADN par la formation de liaisons entre bases puriques et pyrimidiques. Appartenant à la famille des moutardes azotées, il agit après transformation dans l'organisme, préférentiellement sur les lymphocytes B et sur la production d'auto-anticorps ce qui l'a conduit à être utilisé dans le LES.

- *Effets indésirables :*

Les toxicités principales sont digestifs (nausées, vomissements et possible ulcération), hématologiques avec une neutropénie réversible et une lymphopénie quasi-constante, un risque élevé d'infections (notamment zostériennes, parasitaire pulmonaire, et infections à cytomégalovirus), un risque d'aménorrhée définitive, une oncogénèse et une toxicité vésicale qui se manifeste par une hématurie pouvant parfois engager le pronostic vital. Ce risque de toxicité vésicale a été nettement diminué par le changement de la forme d'administration de l'orale vers l'intraveineuse mais aussi par l'utilisation de MESNA (2-mercaptoéthanesulfonate de sodium) comme antioxydant limitant les effets toxiques du CYC

- *Grossesse et allaitement :*

En clinique, quelques cas de malformations (anomalies de membres, craniosténoses, dysmorphies faciales) ont été rapportés après exposition au 1er trimestre, même lorsque le cyclophosphamide était utilisé comme immunosuppresseur. En fin de grossesse, quelques cas d'anémie, voire de pancytopénie ont été rapportés. Il existe également un risque théorique de toxicité cardiaque (troubles du rythme, insuffisance cardiaque). Il est donc conseillé, chaque fois que cela est possible, de programmer la naissance, au moins 3 semaines après la dernière cure, et de réaliser une surveillance néonatale (en particulier hématologique et cardiaque). En raison du passage du cyclophosphamide dans le lait maternel et de la survenue possible d'effets indésirables graves pour le nouveau-né, l'allaitement est contre-indiqué. [87]

Selon Eular-ERA EDTA et Kdigo plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être proposés:

- Par voie IV 500 mg toutes les 2 semaines pendant 3 mois (6 injections) (schéma type EURO-LUPUS)
- Par voie IV de 0,5 à 0,8 g/m² de surface corporelle (à adapter selon le nadir leucocytaire, la fonction rénale et l'âge) toutes les 4 semaines pendant 6 mois (schéma type NIH court).
- Le schéma EURO-LUPUS permet de limiter la dose cumulée de cyclophosphamide et doit être préféré en l'absence d'éléments de gravité pouvant justifier le schéma NIH.
- La forme orale du Cyclophosphamide n'est plus qu'exceptionnellement utilisée (formes réfractaires) du fait de sa toxicité (fortes doses cumulées).

2.2.2 Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un immunosuppresseur qui a l'avantage d'inhiber sélectivement et de façon réversible la prolifération lymphocytaire sans néphrotoxicité, trouve de plus en plus son indication dans la prise en charge des néphropathies lupiques. Il est utilisé comme agent permettant une épargne cortisonique et/ou un meilleur contrôle des formes réfractaires à mauvais pronostic rénal [88]

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un inhibiteur de la synthèse de novo des purines. En plus de son effet immunosuppresseur, le MMF inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires comme dans les lésions vasculaires associées aux phénomènes de rejet, mais aussi la prolifération et la différenciation myofibroblastique impliquées dans la genèse des lésions de fibrose tissulaire [89]

Vue la variabilité intra et inter individuelle de sa pharmacocinétique, il est conseillé au début du traitement de contrôler les concentrations plasmatiques de son métabolite actif, l'acide mycophénolique. L'utilisation de MMF n'est pas recommandée pendant la grossesse et doit être réservée aux situations dans lesquelles aucune autre alternative thérapeutique adaptée n'est disponible. Il est contre-indiqué chez la femme allaitante du fait d'éventuelles réactions indésirables sévères chez l'enfant allaité.

Dans l'ensemble, il s'agit d'un médicament relativement bien toléré dont les effets indésirables sont dominés par des diarrhées et des infections qui ne nécessitent que rarement l'arrêt du traitement.

La dose de MMF recommandée à atteindre est de 3 g/j en deux prises chez l'adulte, pendant 6 mois. La dose utilisée en pratique se situe le plus souvent entre 2 et 3 grammes/jour.

L'acide mycophénolique sodique (Myfortic©) (1 cp de 500 mg de Cellcept© = 1 cp de 360 mg de Myfortic©) est également disponible, les données sont cependant très limitées.

L'équivalence pharmacocinétique de ses génériques avec le Cellcept© n'a pas été définitivement affirmée.

Plusieurs études prospectives ont suggéré que le MMF était équivalent au CYC en traitement d'attaque [90-91]. L'étude la plus importante a été l'étude internationale ALMS1 qui comprenait 370 patients présentant une GN lupique : 68 % des patients présentaient une GN lupique classe IV±V, 16 % une classe III± V et 16 % une classe V [92]. Le premier groupe « expérimental » recevait du MMF à la dose cible de 3 g/j pendant 6 mois, le groupe « traitement de référence » recevait des bolus de CYC mensuels pendant 6 mois selon le schéma « NIH court ». Les deux groupes recevaient une corticothérapie orale. Le critère de jugement principal était la réduction du ratio protéinurie/créatininurie en dessous de 3 ou d'au moins 50%, associée à la stabilisation ou l'amélioration de la fonction rénale à 6 mois. L'obtention d'une rémission complète à 6 mois faisait partie des critères de jugement secondaires. À 6 mois, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour le critère de jugement principal (56,4 % dans le groupe MMF l'ont atteint versus 53,9 % dans le groupe CYC) et les critères secondaires. L'incidence des effets secondaires en particulier infectieux était comparable entre les deux groupes.

2.2.3 Le rituximab

Le rituximab peut être utilisé en 3^{ème} intention au cours du traitement d'attaque. Même si une étude contrôlée n'a pas démontré l'intérêt de son adjonction à un traitement par corticoïdes et MMF, l'expérience tend à montrer son intérêt chez certains patients difficiles à traiter, en association aux stéroïdes et/ou aux immunosuppresseurs. Le recours au rituximab doit alors se faire après avis d'un centre de référence, d'un centre de compétences ou d'un centre expert.

La posologie est de 375 mg/m² de surface corporelle à J1, J8, J15, J22, ou 1 g à J1 et J15 [93]

le RTX a été testé en ajout aux stéroïdes et au MMF comme traitement d'induction de la GN proliférative dans l'étude internationale LUNAR dans l'hypothèse qu'il pourrait améliorer le taux de rémission de l'association MMF corticoïdes [94] Les patients ($n = 144$) atteints de GN lupique classe III ou IV active étaient randomisés pour recevoir deux injections de 1 g de RTX à 15 jours d'intervalle à l'initiation du traitement d'attaque puis à 6 mois, tous les patients recevant par ailleurs du MMF à 3 g/j et des stéroïdes. Il n'y avait pas de différence significative pour l'obtention de la rémission complète ou partielle après 1 an. Plus récemment, Moroni et al. ont mené une étude ouverte observationnelle comparant RTX, MMF et CYC en traitement d'attaque de la GN proliférative chez 54 patients en majorité caucasiens [95]. En plus des stéroïdes, le RTX était évalué en remplacement (et non pas en addition comme dans LUNAR) du MMF ou du CYC : 17 patients recevaient deux injections de 1 g de RTX à 15 jours d'intervalle, 17 patients recevaient du MMF à la dose de 2-2,5 g/j et 20 patients recevaient du CYC selon Euro-Lupus. Un traitement

d'entretien était ensuite introduit par MMF, AZA ou CsA selon le choix du clinicien. À 1 an, la rémission complète était atteinte chez 70,6 % des patients du groupe RTX, chez 52,9 % des patients du groupe MMF et chez 63,1 % des patients du groupe CYC. Les patients du groupe RTX avaient plus d'antécédent de rechute et avaient reçu plus de traitement immunosuppresseur antérieurement. Cette étude a de nombreuses limites : le caractère non randomisé rendant difficile la comparaison des groupes, faible effectif et durée de suivi courte. Enfin, en remplacement des corticoïdes dans le traitement d'induction, le rituximab associé au MMF pourrait avoir un intérêt, cela devra être démontré par une étude contrôlée RITUXILUP [96].

2.2.4 Azathioprine

L'azathioprine (Aza) est un dérivé nitro-imidazol de la 6 Mercapto-Purine (6MP), appartenant la classe des anti-métabolites. En bloquant la biosynthèse des purines, il empêche la prolifération des cellules participant à la réponse immune.

Il ne s'agit pas d'un traitement utilisé dans les poussées graves mais peut être considéré, soit comme un agent de relais après un traitement d'induction par CYC, soit comme un produit permettant une épargne cortisonique dans certains LES rebelles mais non viscéraux, soit enfin comme un immunosuppresseur de substitution chez la femme enceinte [97]. Au faite, dans la NL, la grossesse constitue une indication de switch vers Aza, la description des effets tératogènes du mycophénolate [98] justifie cette pratique, qui fait l'objet de recommandations spécifiques [99].

Le remplacement doit être effectué avant la conception qui dans le meilleur des cas doit donc être programmée et encadrée [100]. Il est en général utilisé à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour par voie orale [101]. Les risques de cytopénie et d'infections figurent en tête de liste de ses effets indésirables.

2.2.5 Inhibiteurs de la calcinéurine : tacrolimus et ciclosporine

Selon HAS : Le tacrolimus (ou la ciclosporine) pourrait être proposé dans des cas difficiles, en association avec des stéroïdes +/- le MMF. Sa validité au long cours doit être montrée puisqu'on ne sait pas si les succès observés à court terme dans des essais contrôlés sont à porter au crédit de son effet immunosuppresseur et/ou de son effet antiprotéinurique indépendant de son effet immunosuppresseur, puisque le risque de rechute à son arrêt n'est pas évalué et puisqu'il s'agit d'un potentiel néphrotoxique.

2.2.6 Échanges plasmatiques :

Une étude contrôlée dédiée, menée par le groupe coopératif américain, n'a pas montré de bénéfice à l'adjonction d'échanges plasmatiques à l'association corticoïdes et CYC [102]

3. Indications :

La classe histologique joue un rôle central dans le choix du protocole thérapeutique.

3.1 Classe I :

Le diagnostic de cette classe repose exclusivement sur la PBR, les données cliniques et biologiques ne permettent pas de la déceler (absence de symptômes en faveur d'une atteinte rénale), donc le protocole établis sera lié aux manifestations extra-rénales du LES. L'apparition d'un taux significatif de

protéinurie, un syndrome néphrotique ou une hématurie microscopique oriente vers une cause sans rapport avec l'atteinte glomérulaire, ou évoque une transformation histologique, dans ce cas une PBR de contrôle est préconisé.

3.2 Classe II :

Cette classe ne relève que d'un traitement symptomatique ; antiprotéinurique et antihypertenseur ou d'un traitement ciblant une manifestation extra-rénale. Dans le cas d'une augmentation de la protéinurie $\geq 1\text{g}/24\text{h}$ et/ou une altération de la fonction rénale non attribuable à des facteurs fonctionnels, un traitement corticoïde est initié (0.5 à 1 mg/kg/J) accompagné ou non (en fonction de l'état du patient et le choix du clinicien) d'un traitement immunosuppresseur (MMF ou AZA) pendant 6 à 12 mois comme épargnant cortisonique.

3.3 Classe III (A et A/C) et IV (A et A/C)

Ce sont les formes les plus sévères. Il faut obtenir la rémission de la glomérulonéphrite par un traitement d'induction ajouté au traitement de fond du lupus. Cette phase dure de 3 à 6 mois. Les définitions de la rémission rénale sont multiples et controversées. On considère schématiquement que la rémission est obtenue cliniquement lorsque la fonction rénale est restée stable ou revenue à sa valeur basale, lorsque la protéinurie a décru d'au moins 50% ou disparu ($<0,5\text{ g/g}$). La rémission doit être amorcée au plus tard 2 à 3 mois après le début du traitement et obtenue le plus tôt possible dans les 12 mois qui suivent le début du traitement.

L'élément pronostique majeur de la réponse rénale est la diminution de la protéinurie, idéalement dans l'année suivant le début du traitement. L'hématurie n'a pas de valeur pronostique.

La corrélation entre les paramètres biologiques et l'analyse histologique est mauvaise. En cas de doute sur l'obtention de la rémission, il faut refaire une biopsie rénale pour l'affirmer ou l'infirmier.

Le traitement d'induction est relayé par un traitement d'entretien (donné en plus du traitement de fond) dont l'objectif est la prévention des rechutes.

a-Traitement d'induction :

- Aux patients ayant des facteurs de gravité (insuffisance rénale aiguë, race noire) un schéma d'induction du type « NIH court » est proposé

- Aux autres patients, un schéma d'induction du type Euro-Lupus est proposé

- Si le mycophénolate est utilisé comme traitement d'induction ; la dose administrée est de 1g/j pour le mycophénolate mophétil ou 720 mg pour mycophénolate de sodium gastro-résistant. Cette dose sera augmenté jusqu'à un plateau de 2- 3 g/j pour mycophénolate mophétil ou 1440-1880 mg pour mycophénolate de sodium (la dose est répartie en 2 à 3 prises journalière)

- Le RTX a été testé en ajout aux stéroïdes et au MMF comme traitement d'induction de la GN proliférative dans l'étude internationale LUNAR dans l'hypothèse qu'il avaient une insuffisance rénale lors de l'initiation du traitement contre 64 % dans l'étude de Boumpas). Ces données permettent de conclure qu'il est possible de restreindre l'usage du CYC à 3 g selon le schéma Euro-Lupus chez les Caucasiens sans insuffisance rénale sévère. Chez les sujets ayant des critères de mauvais pronostic, particulièrement ceux de race noire et/ou se présentant avec une insuffisance rénale en rapport avec la glomérulonéphrite lupique, la validité de ce schéma thérapeutique n'est pas définitivement établie.

Tableau 5: Traitement d'attaque de la glomérulonéphrite lupique proliférative

Traitement d'attaque de la glomérulonéphrite lupique proliférative

	<i>Schéma thérapeutique</i>			
	<i>NIH</i>	<i>Euro-Lupus</i>	<i>MMF</i>	<i>CYC oral</i>
Stéroïdes à fortes doses associés à	CYC i.v. 0,5 à 1 g/m ² mensuel pendant 6 mois	CYC i.v. 500 mg bimensuel pendant 3 mois	MMF 3 g/j	CYC oral 1-1,5 mg/kg/j (maximum 150 mg/j) pendant 2 à 4 mois
Bénéfices démontrés (ERC)	Oui	Oui	Oui mais pas d'évaluation à long terme	Oui
Bénéfices dans les formes sévères (ERC)	Oui	Non testé	Non testé	Non testé
Commentaires	Efficace pour toutes les ethnies	Efficace chez les Caucasiens. Peu de données contrôlées pour les autres ethnies	Résultats observés pour toutes les ethnies Coûteux	Efficace chez toutes les ethnies. Peu coûteux Effets indésirables car dose cumulée élevée

ERC : essai randomisé contrôlé ; NIH : National Institut of Health ; MMF : mycophénolate mofétil ; CYC : cyclophosphamide ; i.v. : intraveineuse.

b-Traitement d'entretien :

-Un traitement d'entretien est nécessaire pour les glomérulonéphrites lupiques prolifératives avec signes d'activité histologique (glomérulonéphrites de classe III ou IV A +/-C +/-V de la classification de l'ISN/RPS 2003) dans le but de prévenir les rechutes (près de 35% des patients traités par corticoïdes et immunosuppresseurs auront au moins une rechute rénale avec un risque plus élevé dans les années qui suivent le traitement d'attaque).

On peut énoncer les règles suivantes :

- Le traitement d'entretien est nécessaire dès la fin du traitement d'induction.
- Il n'y a aujourd'hui plus d'indication pour le cyclophosphamide en traitement d'entretien.

- Le MMF (cellcept©) est efficace (voire plus efficace que l'azathioprine selon l'étude ALMS2), sa posologie doit être entre 500 mg matin et soir et 1g matin et soir (on débute le traitement d'entretien en atteignant progressivement 1 g matin et soir et l'on peut réduire ensuite annuellement, moins de 500 mg par prise étant probablement futile). Le MMF est incompatible avec la grossesse.
- L'azathioprine (Imurel©) est efficace (autant que le MMF selon l'étude MAINTAIN). Il est initié à 2mg/kg/j en une prise, et peut être réduit annuellement et progressivement à 1mg/kg/j. Il est compatible avec la grossesse.
- Le mycophénolate sodique (Myfortic©) n'a pas fait l'objet d'étude spécifique au cours du lupus rénal. Son utilisation comme traitement d'entretien peut parfois être discutée et fondée sur sa similarité d'action avec le MMF. Il est incompatible avec la grossesse.
- Le rituximab n'a pour l'instant pas été validé en entretien.
- Le traitement d'entretien doit être maintenu 2 à 3 ans au minimum. Au-delà, sa poursuite est probablement efficace pour réduire le risque de rechute mais le rapport bénéfice (prévention des rechutes) / risque (effets indésirables) n'est actuellement pas établi (étude en cours). Il faut probablement poursuivre bien au-delà de 3 ans chez les patients à risque élevé de rechutes (antécédents de rechutes, situation à risque de rechute telles une grossesse en cours ou souhaitée, sexe masculin, début pédiatrique du lupus...).

Tableau 6: Traitement d'entretien de la glomérulonéphrite active

	<i>Schéma thérapeutique (étude)</i>		
	<i>ALMS 2</i>	<i>MAINTAIN</i>	<i>CORE Study</i>
Molécule	MMF	MMF ou AZA	CsA
Bénéfices démontrés (ERC)	Oui	Oui	Oui
Résultats	MMF > AZA	MMF = AZA	CsA = AZA
Commentaires	Efficace pour toutes les ethnies, étude la plus puissante	Patients majoritairement caucasiens	Absence de comparaison au traitement de référence qu'est le MMF

ERC : essai randomisé contrôlé ; ALMS : Aspreva Lupus Management Study ; MMF : mycophénolate mofétil ; AZA : azathioprine ; CsA : ciclosporine. Les schémas thérapeutiques comprennent tous des stéroïdes à faible dose.

3-4 classe V pure, ou de classe IIIc+V ou de classe IVc+V

Il ne faut traiter que les formes cliniques à risque de développer des complications, soit uniquement en cas de :

- Syndrome néphrotique
- Ou protéinurie $\geq 2\text{g}/24$ heures ($\geq 2\text{g/g}$ de créatininurie)
- Et/ou progression d'une insuffisance rénale sans autre cause que la glomérulonéphrite classe V pure.

Recommandations EULAR/ERA-EDTA et KDIGO pour le traitement de la glomérulonéphrite lupique extramembraneuse (classe V)

Le groupe European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/EDTA) recommande en 1^{re} intention du fait d'un profil de tolérance favorable le mycophénolate mofétil dans la glomérulonéphrite (GN) classe V^[1]. Au contraire, les recommandations Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) proposent le cyclophosphamide ou la ciclosporine en 1^{re} intention dans la GN classe V^[2].

3-5 classe VI

Aucun traitement supplémentaire spécifique du lupus n'est nécessaire. Le traitement de la maladie rénale chronique doit être institué ou poursuivi.

3-6 Traitement du lupus réfractaire:

Le lupus rénal réfractaire est défini par l'absence de réponse au traitement (absence de rémission complète ou partielle). Dans cette situation, il est recommandé de traiter les patients résistants au CYC par MMF et inversement [103, 104]. En cas d'échec de ces traitements, le RTX est en général proposé, en notant que son efficacité à long terme et sa toxicité ne sont pas définies [103, 104].

- **Patients résistants au CYC** : Des données issues de petites séries suggèrent que le MMF peut être efficace chez les rares patients résistants au CYC. Ainsi, la série de Dooley étudiait 12 malades résistants ou rechutant après traitement par CYC : 13 mois après le traitement par MMF, la protéinurie diminuait, le sédiment urinaire se normalisait chez la moitié des malades et la fonction rénale était stable ou s'améliorait chez dix malades [105].

- **Patients résistants au MMF** : il n'y a pas véritablement d'étude mesurant l'efficacité du CYC chez les patients résistants au MMF. Néanmoins, le MMF et le CYC étant les seuls traitements ayant fait la démonstration de leur efficacité dans des essais randomisés contrôlés, il paraît licite de proposer un traitement par CYC chez ces patients.

- **RTX chez les patients résistants au CYC et au MMF** : les résultats favorables pour l'utilisation du RTX sont issus d'études observationnelles de faibles effectifs ou de cas rapportés de patients résistants au CYC ou au MMF[106, 107]. La plus grande étude comprenait 22 patients présentant une GN classe III ou IV active résistante au CYC (11 patients), au MMF (12 patients) et à d'autres molécules (AZA, CsA). Le RTX (de 0,5 à 1 g à j1 et j15) était administré en plus du traitement immunosuppresseur en cours chez ces patients. À 3 mois, cinq patients étaient en rémission complète et sept en rémission partielle [106]. Une autre série a rapporté l'expérience chez 20 malades : 15 avec une GN proliférative diffuse et cinq avec une GEM. Dix-huit avaient un lupus rénal en rechute ou réfractaire. Le RTX était administré à la dose de 375 mg/m² par semaine pendant 4 semaines, dix patients ont ensuite reçu du RTX en entretien devant une réapparition de lymphocytes B. À 22 mois de suivi, cinq des 15 patients avec GN diffuse étaient en rémission complète et cinq autres en rémission partielle [108].

- **MMF et TAC** : l'association MMF et TAC pourrait être efficace dans le lupus réfractaire [109, 110]. Dans l'étude observationnelle de Lanata, le TAC était associé au MMF chez 17 malades avec une classe IV et deux malades avec une classe V résistants au MMF. Après 24 mois de suivi, six patients (35 %) avaient une rémission complète et six une rémission partielle [108].

3-7 Traitement des rechutes.

Les rechutes sont associées à la survenue de l'insuffisance rénale par la constitution de lésions chroniques comme l'ont démontré les études avec biopsies répétées [111, 112]. Leur facteur de risque le plus important est l'échec de mise en rémission complète [113].

En cas de rechute suite à une première rémission complète, il est licite de proposer les mêmes traitements d'attaque et d'entretien qui avaient permis d'obtenir cette rémission [104]. Cette situation doit faire discuter un défaut d'observance du traitement d'entretien qui peut être détecté par des taux sériques d'hydroxychloroquine très bas [114]. En cas de rechute suite à une rémission partielle, il faut probablement proposer un schéma thérapeutique

alternatif à celui ayant permis la rémission partielle. Si la reprise d'un traitement par CYC expose le patient à une dose cumulée trop importante, il est recommandé d'entreprendre un traitement par MMF [104].

4-Traitement non immunologique

4-1 Les mesures hygiéno-diététique et de prévention

- *Hygiéno-diététique :*

Adaptation diététique en cas de corticothérapie. Pas d'unanimité sur le régime alimentaire optimal à prescrire en association à une corticothérapie. Cette prescription doit dépendre des caractéristiques propres du patient (âge, risque de diabète...) et de la corticothérapie prescrite (posologie, durée)

- o Encourager une augmentation de l'activité physique d'entretien de façon adaptée.

- o Encourager une alimentation saine et équilibrée. [115]

- ***De prévention :***

- Importance des règles d'hygiène en cas de traitement immunosuppresseur (sensibilisation au calendrier vaccinal, éviction contacts potentiels aux virus...).

- L'éviction du tabac (facteur de risque cardiovasculaire mais aussi interférence avec l'efficacité du Plaquenil© et augmentation de l'activité du lupus).

- **Importance des risques de l'exposition solaire :**

Préconisation de l'évitement de l'exposition directe ou indirecte, de la fréquentation des lieux où la réverbération est forte, comme au bord de mer, en haute montagne, des sorties et de l'exposition aux heures les plus chaudes, soit entre 12h et 16h, où le rayonnement ultraviolets (UV) est maximal.

Photoprotection indispensable (même sous un temps nuageux et /ou brumeux et/ou un parasol) par :

Tenue vestimentaire adaptée (coton, manches longues, chapeau à large bord, traité anti UV, couleur foncée, lunettes avec filtre anti UVA/UVB...)

Écran solaire indice 50 anti-UVA et UVB en application cutanée 30 minutes avant l'exposition, à renouveler toutes les 2 heures et après chaque baignade [115]

4.2. Antipaludéens de synthèse

Le principal mécanisme d'action des APS dans le lupus se fait via l'inhibition des Toll-likereceptors (TLR) comme cela a été démontré récemment [116].

L'utilisation dans la NL est très recommandée puisque ce dernier participe à la protection du rein et reste une thérapeutique essentielle dans le traitement de différentes manifestations du lupus telle que les atteintes cutanées et les douleurs articulaires.

L'étude récente LUMINA a montré que les patients déjà traité par l'hydroxychloroquine, avaient moins de risque de développer une dégradation rapide de la fonction rénale. [117]

La plupart des auteurs et des experts maintiennent aujourd'hui les antipaludéens de synthèse pendant la grossesse. L'hydroxychloroquine pourrait aussi réduire le risque de BAV congénital (Blocs auriculo-ventriculaires aigus congénital) chez les femmes ayant des anticorps anti-SSA/Ro

Il est recommandé pour l'hydroxychloroquine de ne pas dépasser la posologie de 6,5 mg/kg/j de poids idéal. Pour la chloroquine, il est recommandé de ne pas dépasser la posologie de 3,5 mg à 4,5 mg/kg de poids idéal.

Les dernières recommandations pour la surveillance ophtalmologique des antipaludéens de synthèse se sont simplifiées [118]. La surveillance repose sur :

- l'examen ophtalmologique avec fond d'œil,
- associé à un champ visuel central automatisé,
- et si possible à un examen complémentaire objectif de la fonction maculaire : électrorétinogramme multifocal (mfERG) et/ou la tomographie par cohérence optique de type Spectral Domain (OCT-SD), et/ou des clichés du fond d'œil en auto-fluorescence. [119]

4.3. Antihypertenseur

Des mesures de néphroprotection doivent être appliquées chez les patients qui souffrent de NL. Il faut surveiller régulièrement la tension artérielle à domicile et adapter le traitement antihypertenseur de manière à obtenir des chiffres tensionnels $\leq 130/80$.

On encouragera fortement la restriction sodée (< 2 g/jour). Il est assez fréquent chez les patients qui prennent des doses élevées de corticostéroïdes de présenter une hypertension d'origine volémique. Souvent, la tension artérielle ne sera maîtrisée d'une manière optimale que lorsque la dose de corticothérapie aura été réduite, de sorte que le médecin ne doit pas tenter de ramener nécessairement les chiffres tensionnels aux valeurs ciblées.

Entre temps, étant donné qu'il s'agit d'une hypertension d'origine volémique par suite d'une rétention sodée induite par les corticostéroïdes, une restriction du sodium alimentaire et les diurétiques thiazidiques peuvent être très utiles. Pour le traitement de la tension artérielle et la gestion globale du profil de d'exercices physiques [120].

4.4 Anti-protéinurique

Une protéinurie persistante peut contribuer à l'aggravation de la fonction rénale et l'évolution vers l'IRC. Même si on n'a officiellement établi aucun seuil de protéinurie à partir duquel on doit instaurer le traitement antiprotéinurique dans la NL, il est raisonnable de commencer ce type d'agent si la protéinurie est supérieur à 0,5 g/jour. Il faut utiliser des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ou sartans (ARA II). Aucune de ces deux classes d'agents ne s'est révélée supérieure à l'autre chez les patients atteints de lupus. [121]

4.5. Autres traitement associés

La présence d'une néphropathie au cours d'un lupus, accroît encore plus un certain nombre de risques inhérents à la maladie elle-même ou au traitement immunosuppresseur.

Les infections doivent être traitées par des antibiotiques adaptés selon l'antibiogramme. Il convient aussi de rechercher et de traiter la surcharge pondérale et le diabète (déclenchés ou aggravés par la corticothérapie).

La dyslipidémie chronique (souvent favorisée par un syndrome néphrotique persistant), proposer un antiagrégant plaquettaire chez les patients aux multiples facteurs de risque cardiovasculaires ou un anticoagulant chez ceux qui présentent un syndrome des antiphospholipides ou un syndrome néphrotique sévère (albuminémie < 20 g/l), essentiellement dans le cadre des glomérulonéphrites extra membraneuses lupiques.

Il faut souvent prévenir l'ostéopénie par une supplémentation vitaminocalcique et traiter l'ostéoporose par des bisphosphonates.

L'étidronate à 400 mg (Didronel®) et le risédronate à 5mg (Actonel®) ont l'AMM dans la prévention de la perte osseuse en cas de corticothérapie supérieure à trois mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg par jour d'équivalent-prednisone. L'étidronate doit être pris en cures de 14 jours par trimestre en cas de facteurs de risque d'ostéoporose associés, d'antécédents de fracture ou de tassement après un traumatisme minime ou en cas d'ostéopénie densitométrique.[122]

Enfin une contraception mécanique ou orale (microprogestatifs) doit être instauré pour éviter toutes grossesses qui risque d'aggraver la NL et augmente les risque de pertes fœtales.

IX- ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

La néphropathie lupique conduit à l'insuffisance rénale terminale dans 10 à 15 % des cas, et ceci malgré les progrès thérapeutiques de ces dernières décennies [123]. Le pronostic dépend en grande partie du type histologique : les GN de classe I ou II sont d'excellent pronostic alors que les classes VI révèlent déjà une néphropathie très évoluée, responsable le plus souvent d'une insuffisance rénale terminale ou préterminale, peu accessible à un traitement spécifique. Quant aux GN extra-membraneuses pures (classe V), la survie rénale est bonne à court terme (>90% à dix ans) mais probablement beaucoup moins rassurante à distance (50% à 20 ans selon certains auteurs). Les classes prolifératives (III et IV) sont celles qui ont le moins bon pronostic, avec seulement 40 à 60 % de patients qui n'ont pas atteint le stade de la dialyse au bout de dix ans de suivi [124].

Le pronostic rénal n'est pas le même dans tous les groupes ethniques [125]. L'évolution est clairement plus défavorable chez les patients noirs ou d'origine latino-américaine [126].

Cette prédisposition ethnique a également été retrouvée dans d'autres études [127,128], corrélée également avec le niveau socioéconomique moyen des populations étudiées. La gravité de la maladie rénale dans la population noire américaine semble en partie expliquée par certains facteurs génétiques tels que le polymorphisme du récepteur Fc-gamma-RIIa. L'interprétation des résultats issus des grandes séries nord-américaines doit prendre en considération le fait que les conditions de vie et de prise en charge médicale ne sont pas les mêmes pour ces populations en comparaison avec la population des patients caucasiens [129].

L'évolution néphrologique dépend également, en grande partie, de la réponse initiale au traitement immunosuppresseur. La mise en rémission complète (disparition de la protéinurie et de l'hématurie, stabilisation de la créatinine), voire même la rémission partielle (diminution de plus de 50 % de la protéinurie et augmentation de la créatinine < 25 %) s'accompagnent d'une amélioration du devenir rénal à long terme [130]. Dans l'étude EuroLupus, la diminution de la protéinurie à moins de 1 g/L au bout du sixième mois du traitement était le meilleur marqueur pronostique pour la fonction rénale [131]. Quand la néphropathie lupique aboutit malgré le traitement à une insuffisance rénale terminale, l'évolutivité du lupus tend à diminuer. Les taux de survie en hémodialyse sont satisfaisants, les récurrences de néphropathie lupique après transplantation sont exceptionnelles [132] La Transplantation ne doit être proposée qu'à 12 mois après une maladie lupique jugée inactive.

Tableau 7 : Pronostic selon la classification de la NL

Classification de la néphropathie lupique (ISN/RPS-2003)

Classe	Fce (%)	Lésions	Pronostic	Traitement
1	-	0	Excellent	Non
2	-	Dépôts mésangiaux	Excellent	Non
3	25	Prolifération focale (<50% des glomérules)	Sérieux	Parfois
4	50	Prolifération diffuse (>50% des glomérules)	Grave [°]	Oui : prednisone + cyclophosphamide ou azathioprine ou mycophénolate
5	10	Dépôts extramembraneux	Assez bon	Non codifié/progression lente
6	15	>90% glomérules détruits	Mauvais	Non/préparer dialyse ou greffe

[°]25% destruction rénale à 5 ans



Objectifs



- Analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et histologiques de la néphropathie lupique au sein du service de néphrologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat.
- Evaluation des modalités thérapeutique ainsi que des aspects évolutifs.
- Revue de la littérature concernant la prise en charge de la néphropathie lupique.



Matériels et Méthodes



C'est une étude rétrospective regroupant les différents cas de néphropathie lupique suivi dans le service de néphrologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat

1. Critères d'inclusion :

Les patients retenus répondent aux critères corrigés de l'American Rheumatism Association (ARA) et aux critères du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) pour le diagnostic du lupus.

L'atteinte rénale a été retenue sur la présence des critères de l'international society of nephrology (ISN) [133]:

- protéinurie persistante supérieure à 0,5 g/l.
- et/ou la présence d'éléments figurés de sang dans le sédiment urinaire.
- la confirmation histologique de l'atteinte rénale par Ponction Biopsie Rénale à l'admission.

Les patients présentant un lupus sans atteinte rénale ont été exclus

2. Modalités d'exploration :

Ce travail a été réalisé sur des dossiers médicaux des patients atteints de néphropathie lupique. Le recueil des paramètres a été réparti sur des fiches d'exploitations préétablies (**annexe 1**). Pour chaque patient cette fiche comporte les paramètres suivants:

2-1 Les données démographiques :

- Le sexe
- L'origine
- La couverture sociale
- Durée de la maladie
- Le délai d'apparition de l'atteinte rénale par rapport au lupus
- L'Atteinte rénale inaugurale ou coexistence au lupus

2-2 Manifestations cliniques:

- Rénales
- Extra-rénales

2-3 Signes biologiques:

- non spécifiques
- Spécifiques

2-4 La ponction biopsie rénale

La biopsie rénale a été pratiquée chez tous les patients. Cette biopsie a été réalisée après repérage échographique par voie transcutanée sous anesthésie locale. Tous les prélèvements obtenus ont fait l'objet d'une étude histologique conventionnelle par microscopie optique et immunofluorescence par le même anatomopathologiste.

2.5 Traitement:

Les indications thérapeutiques ont été basées sur les données histologiques.

2-6 Evolution et complications

Les critères d'évaluation de l'atteinte rénale sous traitement ont été:

- la protéinurie des 24 heures
- fonction rénale par dosage de la créatinémie

Résultats



Nous avons retenu 57 cas de néphropathie lupique

Les données recueillies ont été saisies sur le logiciel SPSS 26.

1. Données épidémiologiques :

1.1 Le sexe :

Notre série comporte 48 femmes soit 84% et 9 hommes soit 16%.

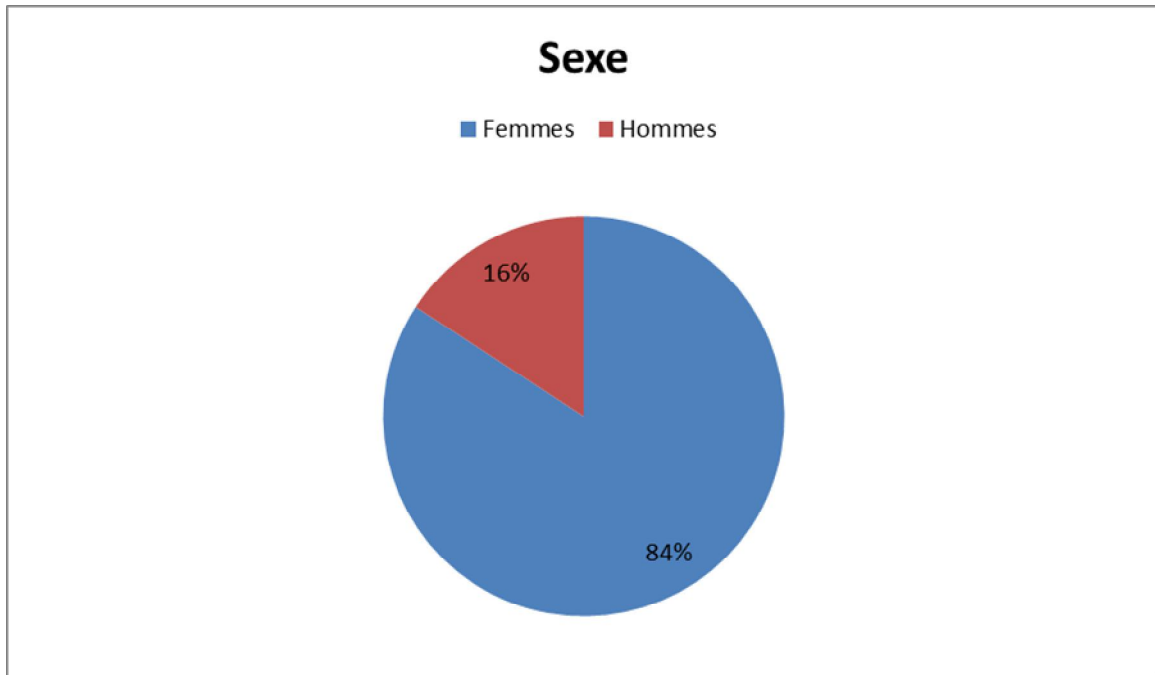


Figure 18: Répartition des patients selon le sexe

1.2 L'âge :

Dans notre série les tranches d'âge de 30 à 40 ans et de 20 à 30ans représentent respectivement 31,57% et 29,82% de l'ensemble des patients, la tranche d'âge située entre 40 et 50 ans représente 14,04% des patients, alors que seulement 5,26% des patients ont un âge supérieur à 50ans et 19,29% ont un âge inférieur à 18ans.

Dans notre série la moyenne d'âge des patients est de 32,39 ans avec des extrêmes allant de 13 à 72ans.

Tableau 8: Répartition des patients par tranche d'âge

Age	Effectif	Pourcentage
Inférieur à 20 ans	11	19,29%
Entre 20 ans et 30 ans	17	29,82%
Entre 30 ans et 40 ans	18	31,57%
Entre 40 ans et 50 ans	8	14,04%
Supérieur à 50 ans	3	5,26%

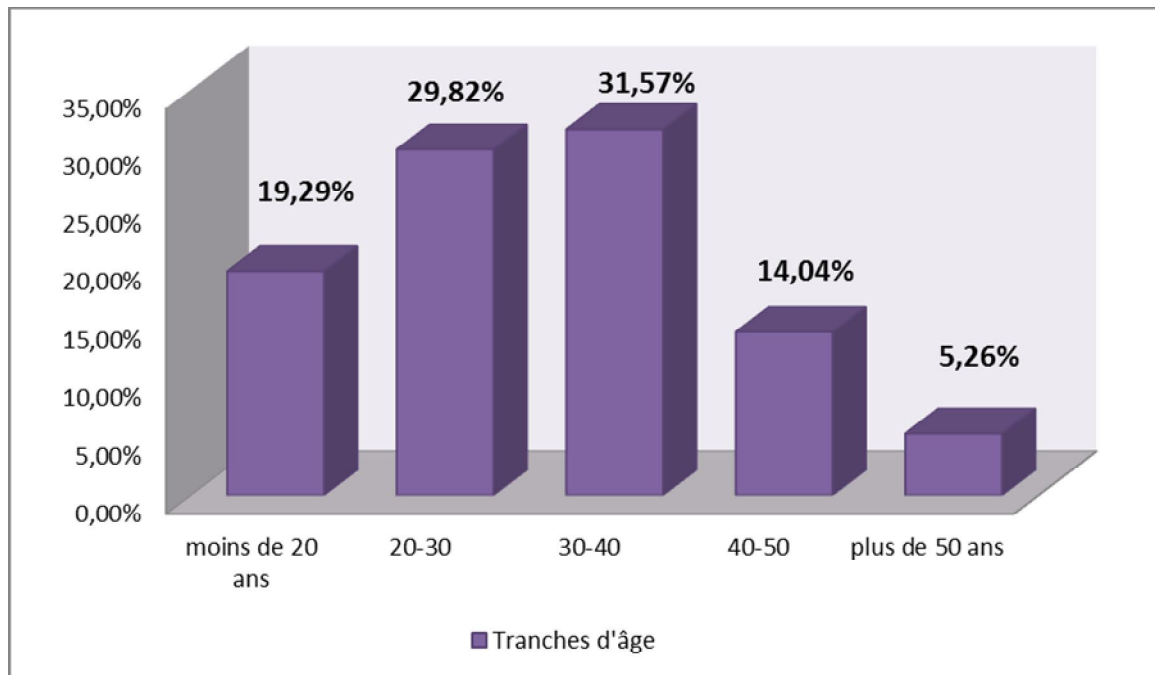


Figure 19: Répartition des patients par tranches d'âge

1.3 Répartition géographique :

La prévalence de la Néphropathie Lupique est plus élevée à la région Ouest du Maroc 47 % suivie de la région Sud 19% puis la région Est 18% et enfin la région Nord 16%

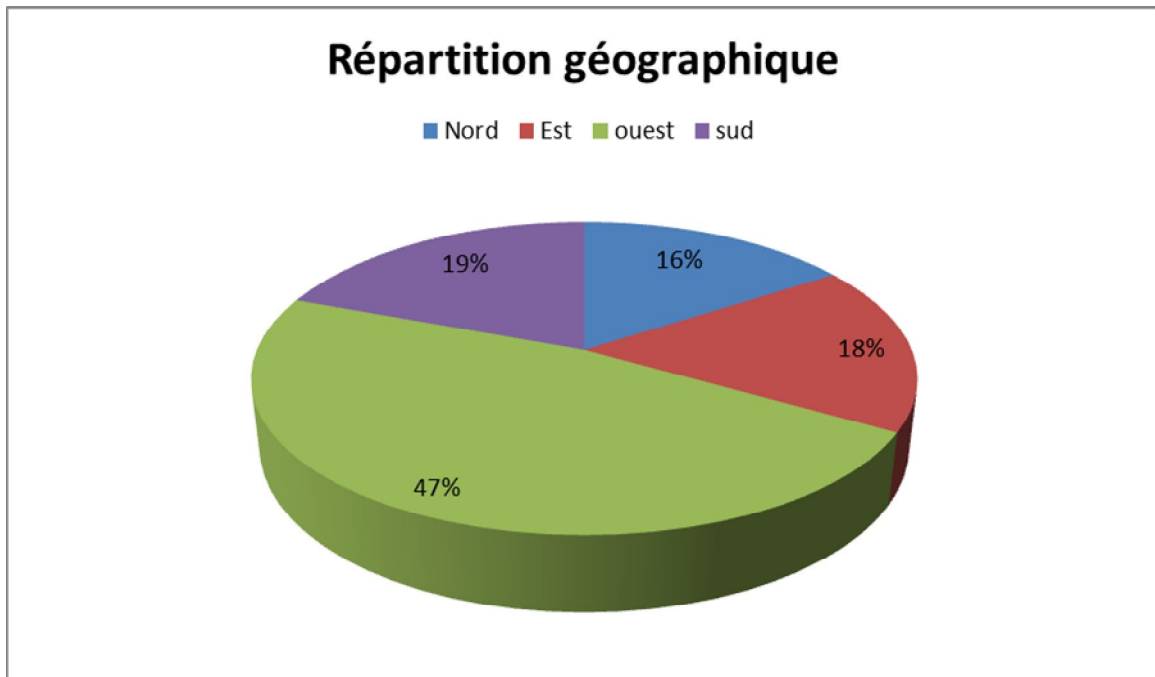


Figure 20: Répartition géographique des patients lupiques au Maroc

2. Données cliniques

2.1 Délais d'apparition de la néphropathie lupique

40 % des patients ont présenté la Néphropathie lupique au moment du diagnostic du LED et 60 % des cas de NL est apparue ultérieurement au cours de l'évolution de la maladie lupique.

Le délai moyen de la survenue « ultérieure » de NL est de 3,3 ans (écart-type de 3,8)

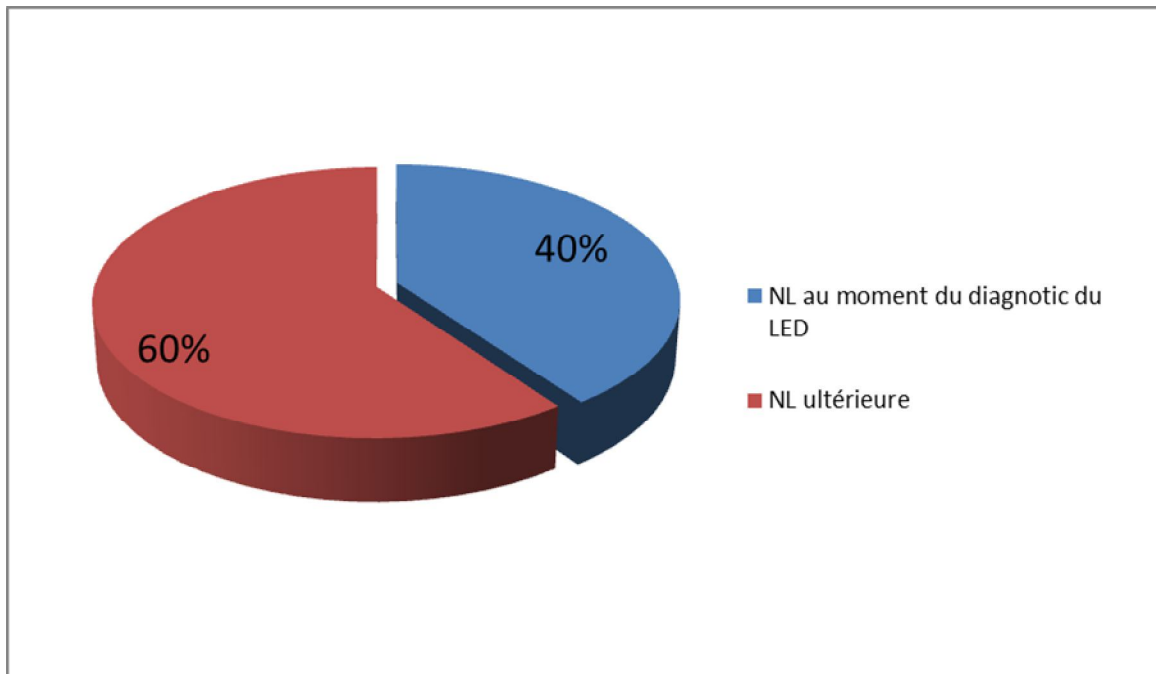


Figure 21: Répartition des cas en fonction du délai d'apparition de la NL

2.2 Les tropismes du lupus

Tableau 9: Les tropismes du lupus chez nos patients

Tropisme	Pourcentage (%)
Cutanéo-muqueux	68,4%
Articulaire	82,4%
Rénale	100%
Neurologique et psychiatrique	15,8%
Pleuro-pulmonaire	12,3%
Cardiaque	19,3%
Hématologique	86%
Immunologique	88%

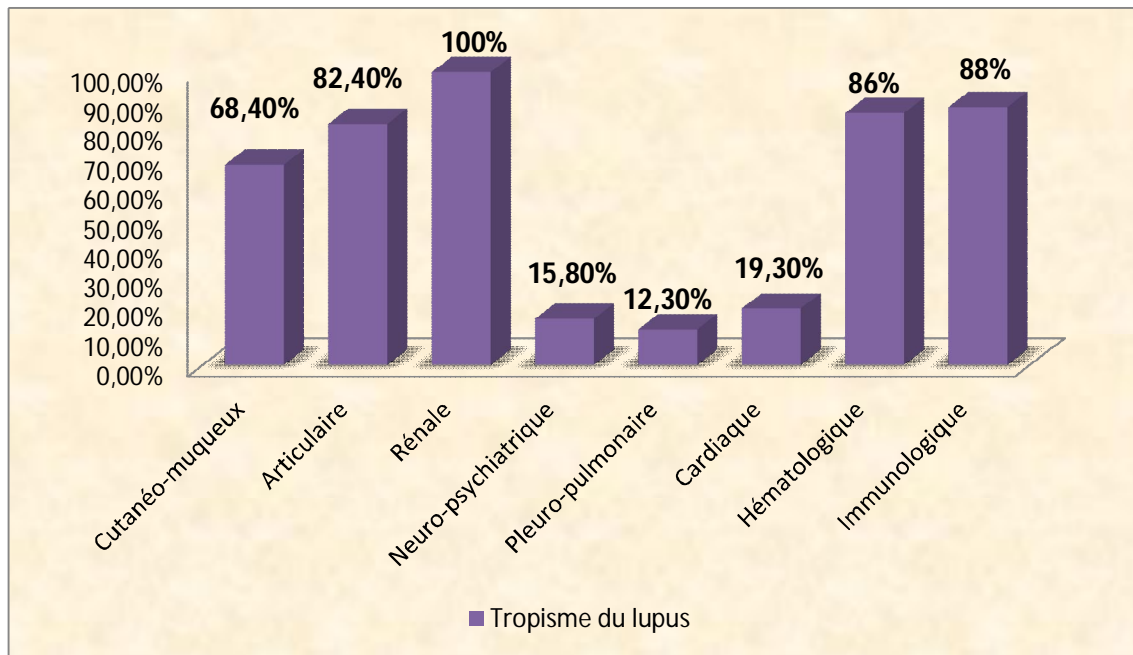


Figure 22: Répartition des cas selon le tropisme du lupus

2.3. Manifestations extra-rénales

2.3.1 Score D'ACR

Tous nos patients ont au moins 4 critères d'ACR.

Tableau 10: Fréquence des manifestations extra-rénales

	Effectif	Pourcentage
Rash malaire	28	49,1%
Lupus discoïde	15	26,3%
Photosensibilité	23	40,4%
Ulcérations orales ou nasopharyngées	10	17,5%
Arthrites	49	86%
Pleurésie ou péricardite	13	22,8%
Convulsions ou psychose	6	10,5%
Atteinte hématologique	52	91,2%
titre anormal AAN	50	87,7%
perturbations immunologiques	50	87,7%

L'atteinte hématologique domine les critères de l'ACR avec un taux de 91,2% suivie par l'atteinte immunologique (AAN et perturbations immunologiques) avec un taux de 87,7% et enfin l'atteinte articulaire avec un taux de 86%

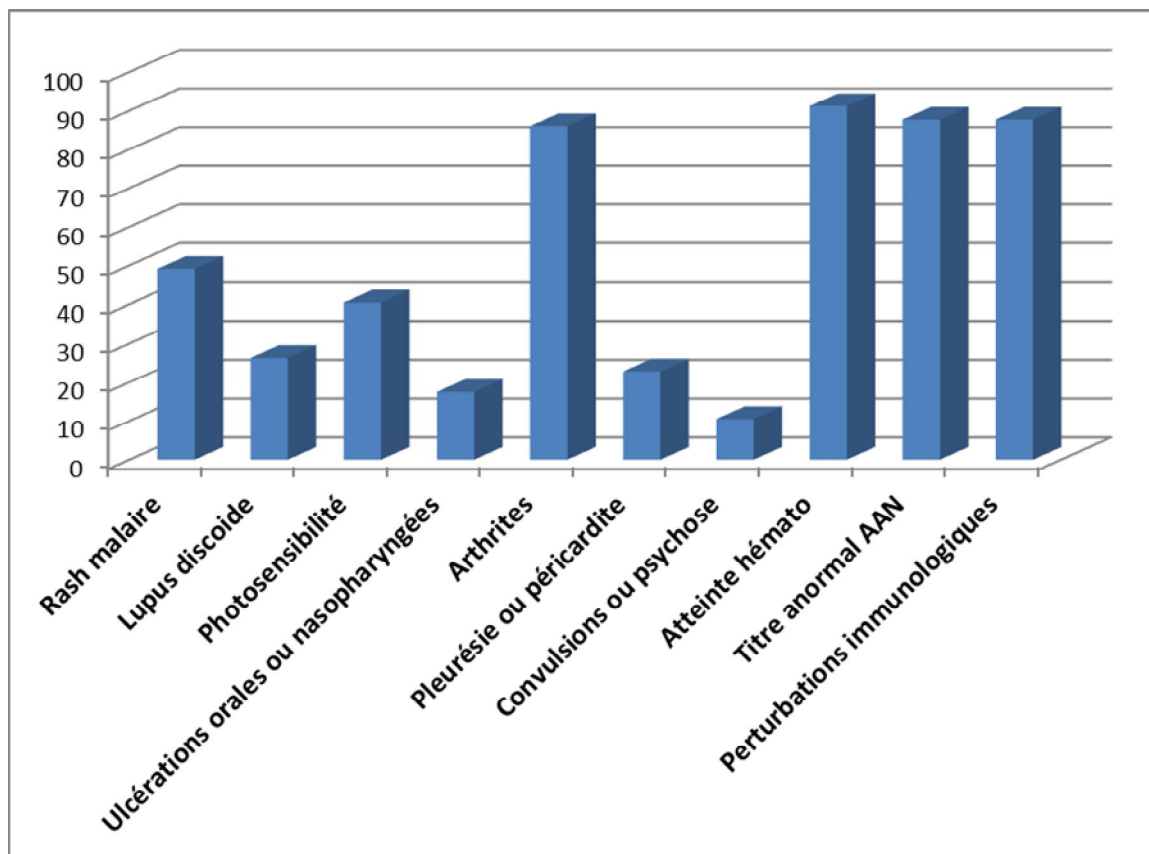


Figure 23: Répartition des cas selon les atteintes extra-rénales

2.4. Atteintes rénales

Tableau 11: Fréquence des signes rénaux

	Effectif	Pourcentage
Hématurie	51	89,5%
Leucocyturie	23	40,4%
Protéinurie	57	100 %
Syndrome néphrotique	28	49,1 %
Syndrome œdémateux	17	29,8 %
HTA	19	33,4 %
Insuffisance rénale	27	47,3 %

- Ces mesures concernent le diagnostic initial de la NL.
- 100% des patients ont une protéinurie positive à la bandelette urinaire
- 89,5% des patients présentent de façon concomitante à la protéinurie une hématurie et 40,4% une Leucocyturie.
- 49,1% de nos patients présentaient un syndrome néphrotique.

L'hypertension était présente chez 33,4% de nos patients au moment du diagnostic.

- Les mesures des taux sériques de créatinine montrent une insuffisance rénale (modérée ou sévère) chez 47,3% des patients.

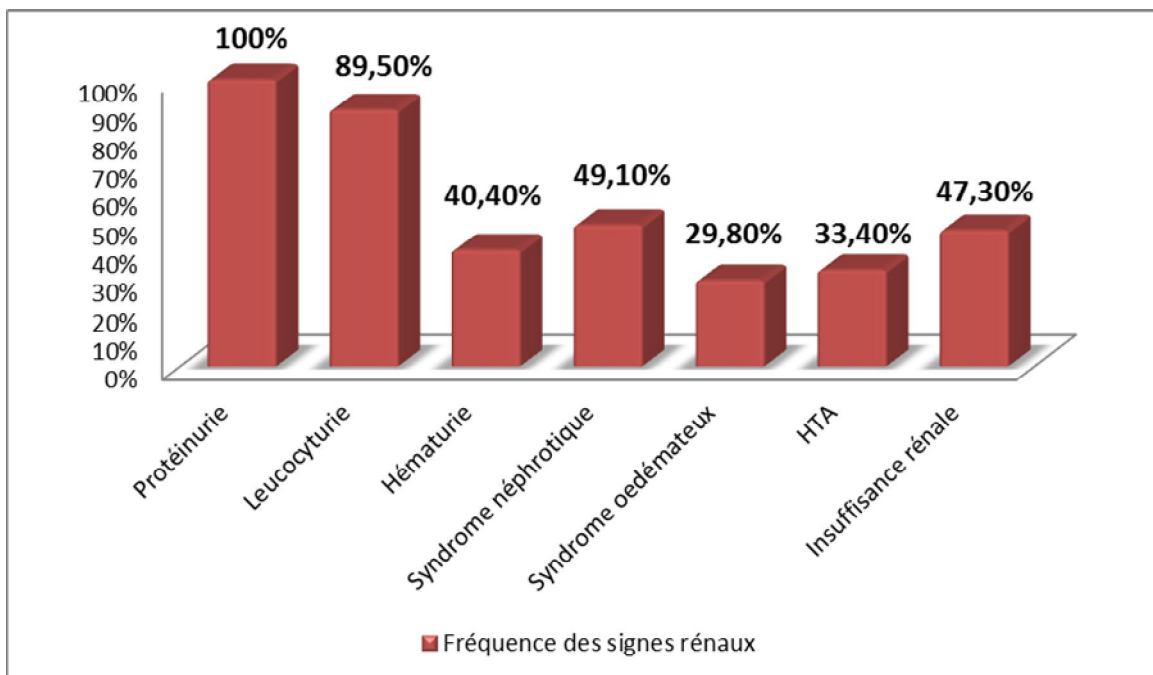


Figure 24: Répartition de la fréquence des signes rénaux

3. Données biologiques

3.1 Tableau biologique rénal

a- Protéinurie

Tableau 12: Quantification de la protéinurie des 24 heures

	Effectif	Pourcentage
< 500 mg	4	7,3 %
0,5 – 1 g	5	9,1%
1 – 3 g	22	40%
>3 g	24	41,8%

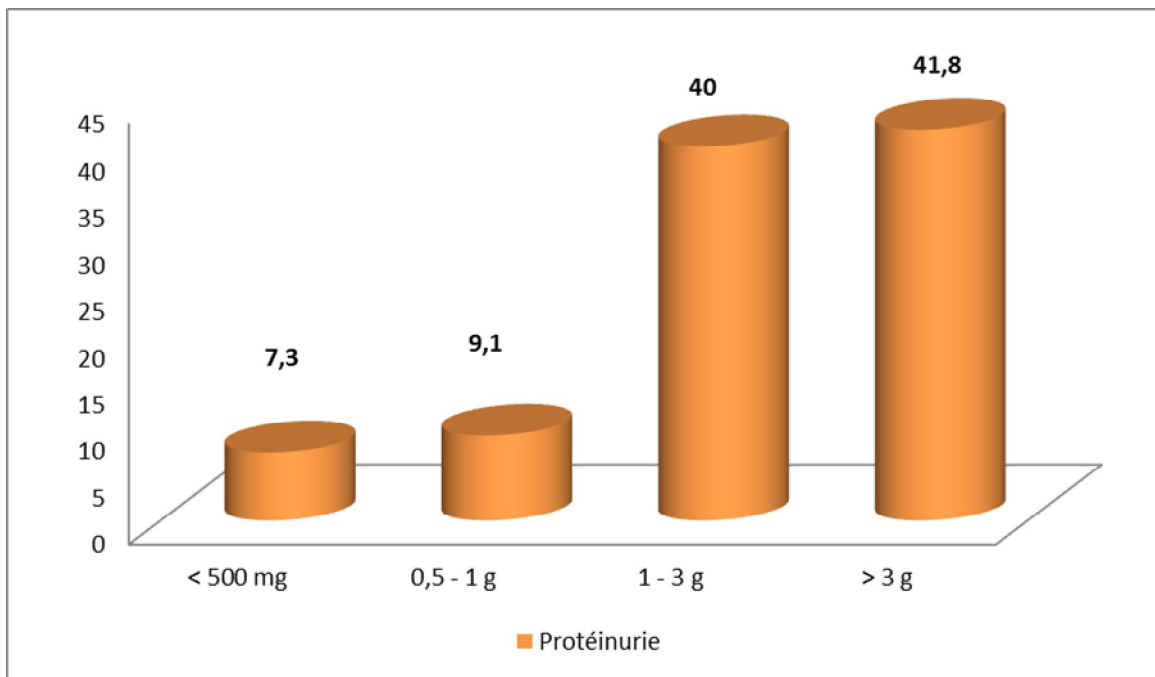


Figure 25: Quantification de la protéinurie de 24h chez nos patients

La protéinurie des 24 heures a été quantifiée chez les patients qui ont une protéinurie positive à la bandelette urinaire. La moyenne de protéinurie des 24 heures de nos patients est de 3,26 g/ 24 heures avec un écart type de 2,3.

b- Autres paramètres

La créatininémie moyenne des patients lupiques était de $20,25 \pm 19,85$ mg/l avec un débit de filtration glomérulaire moyen de $67,32 \pm 45,4$ ml/min/1,73 m². 27 d'entre eux soit 47,3 % présentaient une insuffisance rénale.

Le taux de protidémie et d'albuminémie moyen estimé respectivement à $57,07 \pm 13,92$ g/l et $27,42 \pm 9,17$ g/l

Tableau 13: Profil biologique des patients lupiques

Paramètres étudiés	Moyenne± écart- type
Urée (g/L)	$0,72 \pm 0,62$
Créatininémie (mg/L)	$20,25 \pm 19,85$
Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1,73m ²)	$67,32 \pm 45,40$
Protidémie (g/L)	$57,07 \pm 13,92$
Albuminémie (g/L)	$27,42 \pm 9,17$

3-2 Le profil hématologique :

Pour ce qui est de l'atteinte hématologique, l'anémie était retrouvée chez 15 patients, la leucopénie chez 11 malades, et la lymphopénie ainsi que la thrombopénie étaient notées chez 4 patients

Tableau 14: Profil hématologique des patients lupiques

Paramètres étudiés	Moyenne± écart- type
Hémoglobine g/dl	9,97 ± 2,28
GB/mm ³	5310± 2834
PNN/mm ³	3484 ± 2332
Lymphocytes/mm ³	1258 ± 717
Plaquettes/mm ³	208000± 72942

3-3 Le profil immunologique :

Tableau 15: Fréquence des anticorps retrouvés

	Effectif	Pourcentage
Ac anti DNA	50	87,7%
AAN	48	84,2%
Ac anti SSa	17	29,8%
Ac anti SSB	13	22,8%
Ac anti RNP	8	14%
Ac anti sm	10	17,5%
Ac anti phospholipides	10	17,5%
C3 consommé	54	94,7%
C4 consommé	53	93%

L'anomalie immunologique la plus rencontrée dans notre série est la présence des anticorps anti DNA chez 50 malades lupiques avec atteinte rénale soit (87,7%), les anti nucléaires étaient positifs chez 48 patients (84,2%), et une baisse du complément sérique était notée chez 54 malades soit (97,4%).

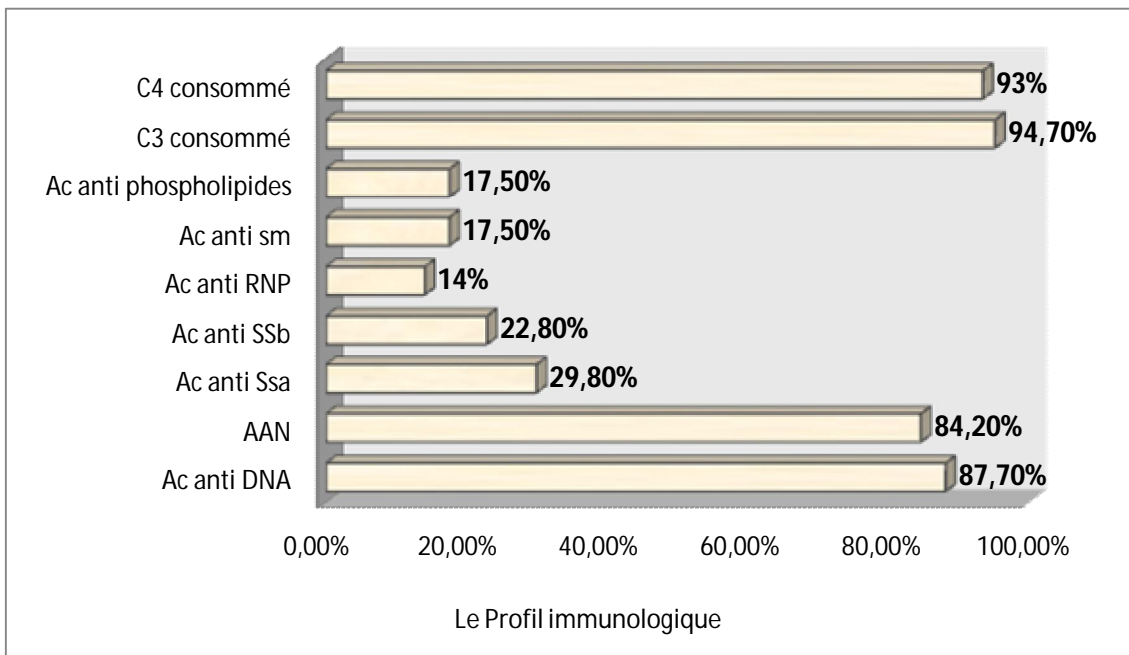


Figure 26: Fréquence des anticorps retrouvés chez les patients lupiques

4-Données Histologiques :

L'étude histologique en microscopie optique des lésions a porté sur des fragments biopsiques fixés et colorés, en exprimant les lésions histologiques glomérulaires selon la classification de ISN/RNP 2003

La majorité des malades (45,6%) avait une classe IV, suivie des classe III 15% puis la classe II et V (8,8%)

9 patients avaient une classe IV ou III + V soit 15,8%

Tableau 16: Résultats de la PBR

Classe histologique	Effectif	Pourcentage
Classe I	1	1,8%
Classe II	5	8,8%
Classe III	10	15%
Classe IV	26	45,6%
Classe V	5	8,8%
Classe VI	1	1,8%
Classe IV ou III + V	9	15,8%

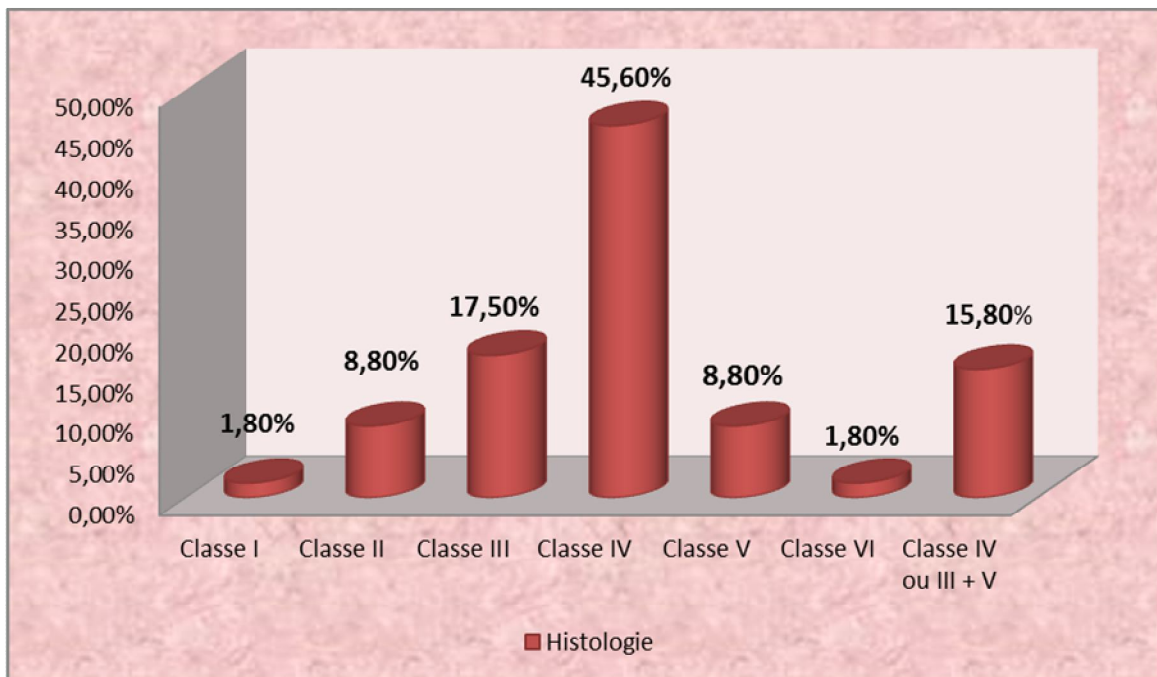


Figure 27: Résultat de la PBR

5-Les caractéristiques clinico-biologiques selon le type histologiques:

5.1-Le profil clinique selon le type histologique :

L'âge du diagnostic du lupus érythémateux aigu disséminé ainsi que celui du diagnostic de la néphropathie lupique étaient plus jeune dans les formes prolifératives. Les malades souffrant de la classe VI étaient plus hypertendus que les autres classes (Tableau:17).

Tableau 17: Les caractéristiques cliniques des malades selon le type histologique

	I	II	III	IV	V	VI	IV ou III + V
Nb des patients	1	5	10	26	5	1	9
Age	72	26,6±13	40,9±13	28±9	30±4	17	33±15
Durée de la maladie (années)	12	4±3	7,2±7,5	6,5±5,5	4±3	13	8±6
Délaï de NL (années)	20	1,6±1,9	3,2±4,3	3,31±3	1	1	3±3
Sexe	1F/0H	3F/2H	7F/3H	23F/3H	5F/0H	1F/0H	9F/0H
HTA	-	17%	43%	43%	41%	100%	57%
Tropisme neuro-psychiatrique	0%	0%	20%	12%	0%	100%	33%
Tropisme cutané	100%	60%	60%	73%	60%	0%	78%
Tropisme cardiaque	0%	20%	30%	19%	0%	100%	11%
Tropisme pleuro-pulmonaire	0%	20%	0%	12%	0%	0	33%
Tropisme rénale	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Tropisme articulaire	100%	80%	60%	88%	100%	0%	89%
Tropisme hématologique	0%	100%	80%	85%	100%	100%	89%
Tropisme Immunologique	100%	80%	90%	96%	100%	0%	89%

5-2 Le profil biologique selon le type histologique :

L'analyse des paramètres biologiques chez les malades avec une néphropathie lupique est représentée dans le (tableau 18).

Tableau 18: Les caractéristiques biologiques des malades selon le type histologique :

	I	II	III	IV	V	VI	IV ou III + V
Nb des patients	1	5	10	26	5	1	9
Urée	1,09	0,58±0,5	0,7±0,5	0,72±0,5	0,4±0,3	0,46	1±0,8
Créatinine	31	16±18	18±21	17±13	10±2	7,3	31±29
Clairance	16	97±22	68±37	65±51	78±22	<15	55±53
Albumine	20	31±5	25±17	26±10	26±4	42	27
Protidémie	42	58±17	57±16	58±14	54±5	71	54±12
Protéinurie de 24h	0,4	2,5±1,8	2,1±1,6	3,1±2	7±3	4,8	3,3±2
CRP	10	31	14±23	8±10	4±4	1	15±15
Hb	8	11,9±2,9	9,9±1,7	9,7±2,3	11±0,8	6,6	10±1,5
GB	8300	7400±6000	5500±3000	5100±2300	5000±1000	6500	3000±1500
PNN	5400	4080 ± 2100	3400 ± 2400	3500 ± 2700	3480 ± 1500	1800	2400 ± 1500
Lymphocytes	3700	1200 ± 600	1200 ± 580	1200 ± 750	1500 ± 750	400	870 ± 300
Plaquettes	35000 0	150000 ± 50000	22000 ± 75000	210000±70000	250000 ± 110000	20300 0	180000±200000
AAN	0%	80%	90%	96%	100%	0%	89%
Anti DNA	0%	80%	90%	96%	100%	0%	89%

6. Index d'activité et de chronicité :

6.1 Index d'activité :

L'analyse anatomopathologique a permis de classer les résultats de la PBR selon leurs index d'activité. Ainsi 26% de nos malades biopsiés avaient un index d'activité coté à 3 suivi du 2,4 et 5 notés respectivement chez 21%,14% et 14% des patients (Figure: 28)

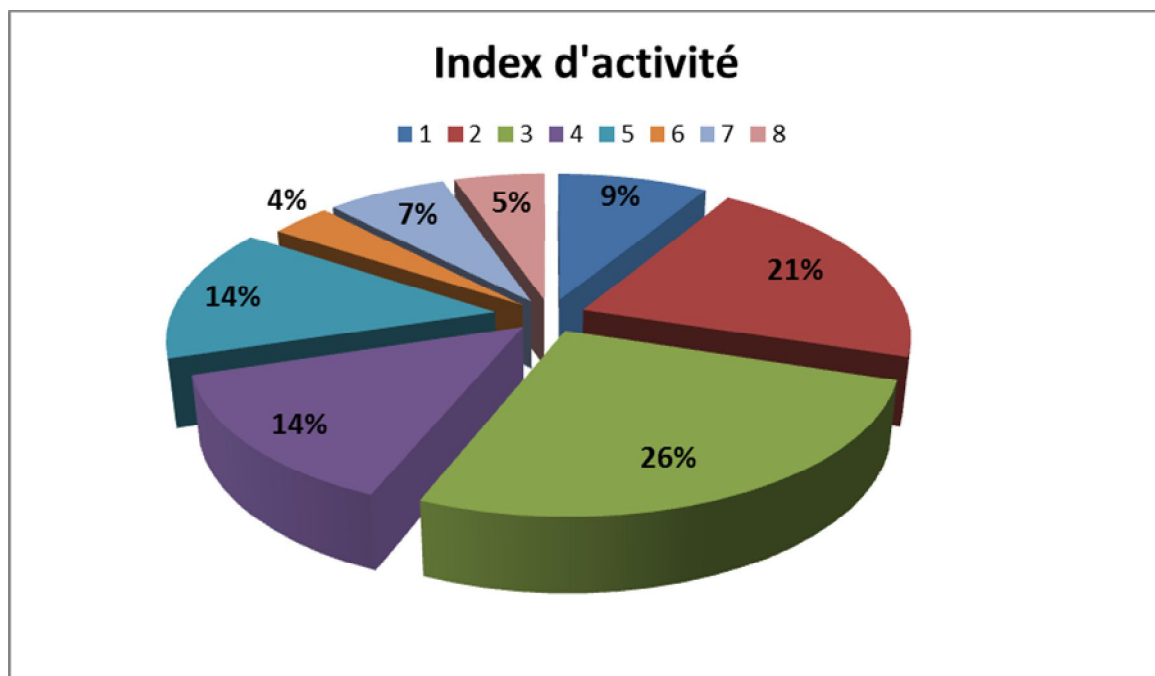


Figure 28: la répartition de l'index d'activité au cours de la NL

6-2 INDEX de chronicité

29,8% des patients qui ont bénéficié de la PBR avaient un index de chronicité coté à 2, 19,3% avaient un index de chronicité coté à 1 et 19,3% avaient un index de chronicité coté à 4 (Figure 29)

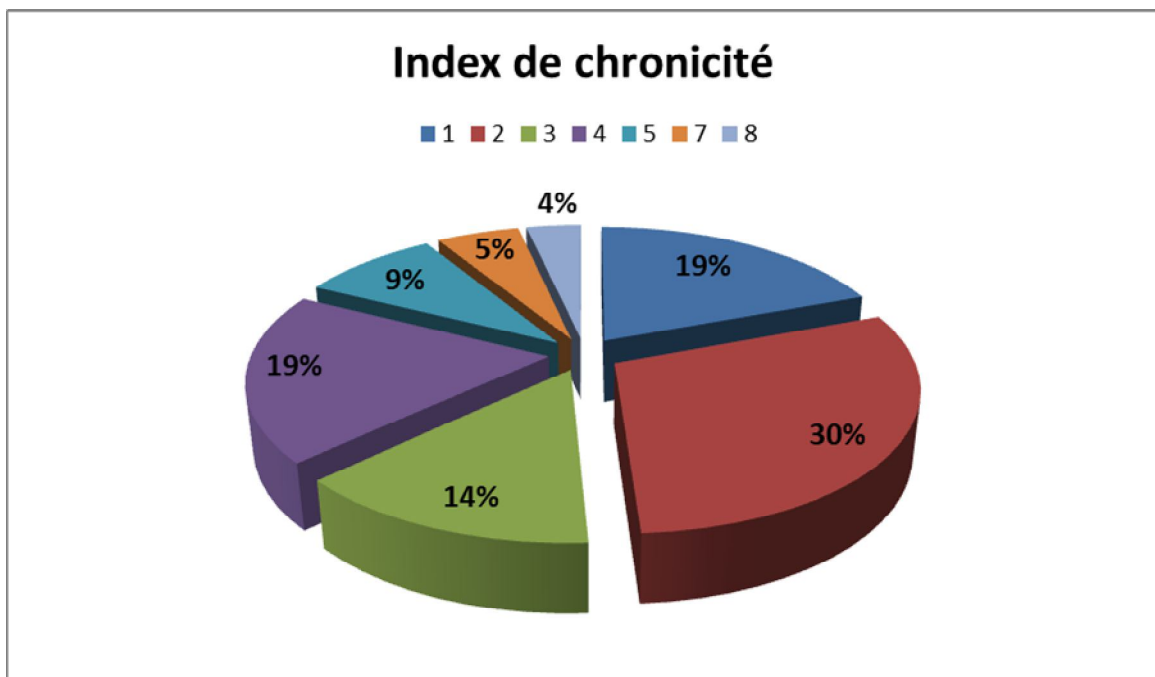


Figure 29: la répartition de l'index de chronicité au cours de la NL

7- Traitement:

Les indications thérapeutiques chez les patients de notre série dépendaient des résultats histologiques de la PBR et des différents facteurs pronostiques associées. Les patients présentant une glomérulonéphrite proliférative classe III et classe IV de la classification de l’OMS ont reçu un traitement d’induction suivi d’un traitement d’entretien ou de maintien de la rémission.

7-1 Traitement d’induction:

Le traitement d’induction comprenait:

- Un bolus de méthylprédnisolone à la dose de 15 mg/kg/j pendant 03 jours suivi d’une corticothérapie orale à la dose de 1mg/kg/j de prédnisone pendant 4 à 6 semaines, puis dégression progressive à raison de 0,1 ou 0,2mg/Kg toute 1 à 2 semaines pour atteindre la dose de 0,10 à 0,2 mg/Kg/j au bout de 3 mois. Ce schéma a été pratiqué chez tous nos patients

- Cyclophosphamide par voie intraveineuse de manière séquentielle:

bolus de cyclophosphamide selon le protocole NIH court à savoir: Cyclophosphamide à raison de 700mg/m² par perfusion et par mois pendant 06 mois, ce schéma a été pratiqué dans 15 cas soit 26,3%

-Mycophénolate mofétil (Cellcept) à une dose entre 2 et 3g/j administré progressivement pour atteindre 3g au bout du 4ème jour, ce schéma a été pratiqué chez 42 patients soit 73,7%

7-2 Traitement d’entretien:

Tous les patients de notre série ont reçu un traitement d’entretien pendant une durée moyenne de 75±31 mois, ce traitement associait à une corticothérapie à faible dose (5 à 10mg/j d’équivalent prédnisone) Mycophénolate mofétil dans 51 cas soit 89,5% à la dose de 2g/j et l’Azathioprine à la dose de 2mg/kg/j dans 06 cas soit 10,5%

7.3 Traitements associés:

Tous nos patients ont reçu un traitement à visé anti protéinique à base d'IEC et/ou ARA 2 et d'une supplémentation vitamino-calorique associée à la corticothérapie à savoir: régime hypocholestérolémiant pauvre en sel et en sucres et normo protidique.

Tableau 19: Traitement associés chez les patients lupiques

	Effectif	Pourcentage
Antiagrégant plaquettaire	41	71,9%
Antiprotéinurique	57	100%
Hydroxychloroquine	43	75,4%
Statines	35	61,4%
Calcium	56	98,2%
Vit D	56	98,2%
Biphosphonates	1	1,8%

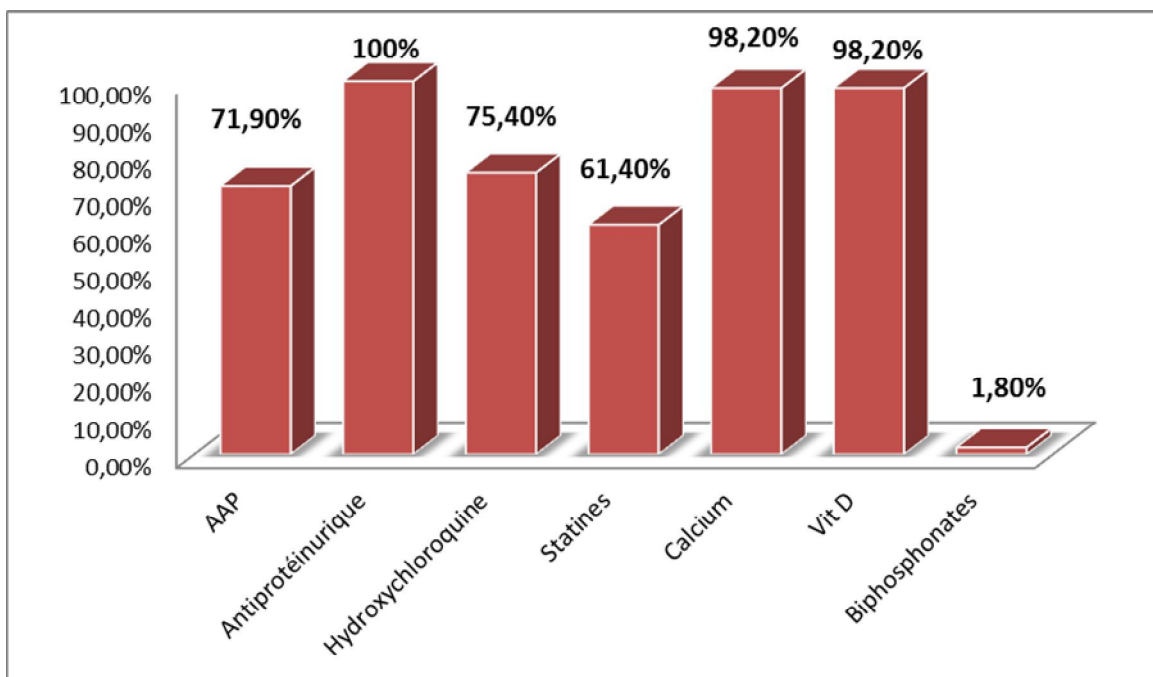


Figure 30 : Traitements associés chez les patients lupiques

8-Evolution :

Tableau 20: Evolution après traitement

Evolution	Effectif	Pourcentage
Rémission complète	25	43,9%
Rémission partielle	19	33,3%
Aggravation de la fonction rénale	5	8,8%
IRC	3	5,3%
Mise en hémodialyse	3	5,3%
Décès	2	3,5%

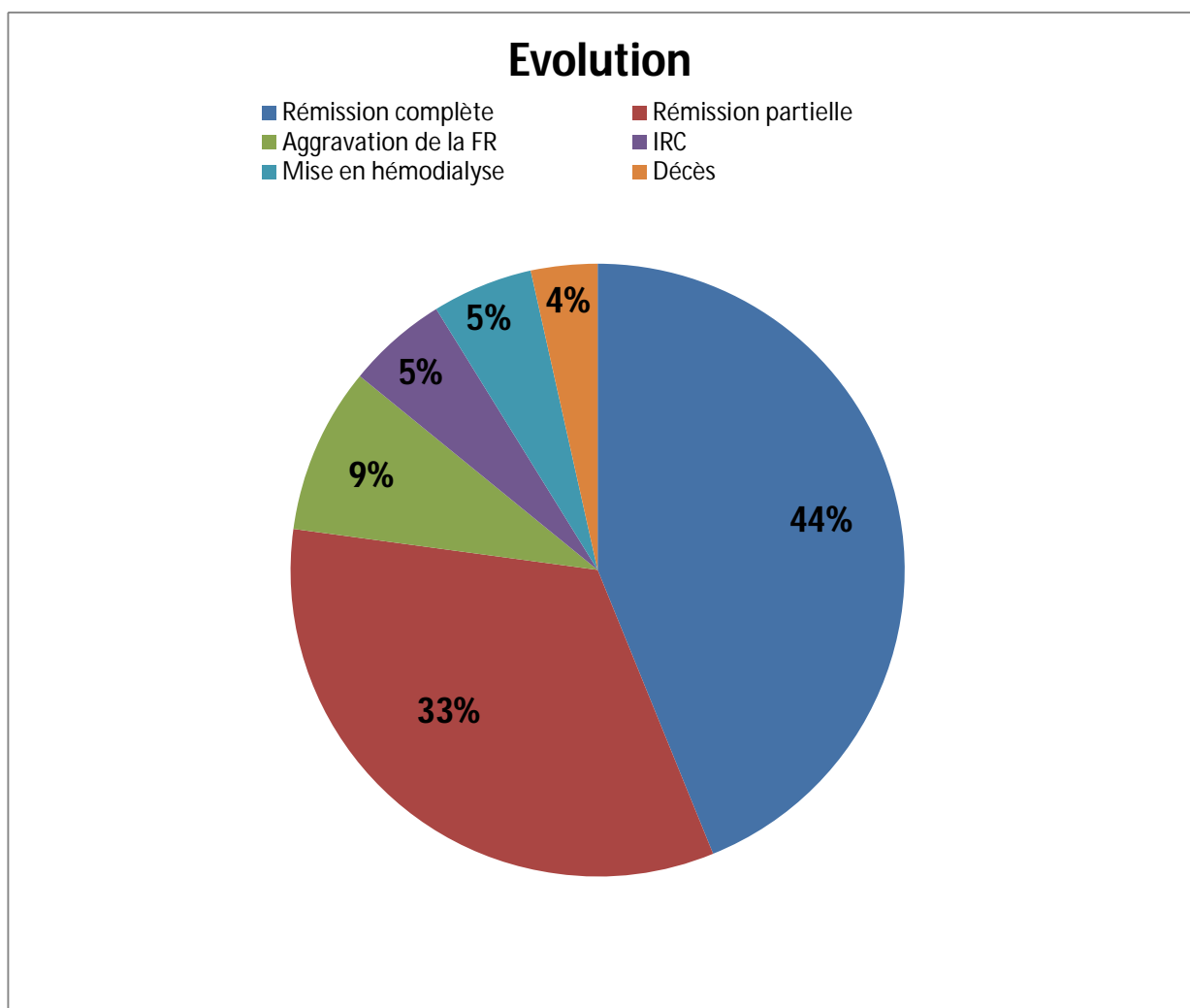


Figure 30 : Répartition des cas selon l'évolution

En analysant les 2 paramètres biologiques primordiaux au cours de la néphropathie lupique au moment du diagnostic de l'atteinte rénale et au cours du dernier suivi (consultation ou hospitalisation), nous avons constaté que la créatininémie est presque stable. Alors que la protéinurie de 24h moyenne s'est nettement améliorée, passée de $3,2\pm 2,3\text{g}/24\text{h}$ à $0,95\pm 1,7\text{g}/24\text{h}$ (Tableau: 21).

Tableau 21: Evolution des paramètres biologiques

Paramètres	Au moment du diagnostic	A 24 mois
Créatinémie	$20,25\pm 1,9$	$18\pm 1,7$
Protéinurie	$3,2\pm 2,3$	$0,95\pm 1,7$

9. Les facteurs prédictifs d'une atteinte rénale au cours du lupus :

9.1 Les facteurs prédictifs cliniques:

En analyse univariée; nous avons trouvé que la durée de maladie du lupus érythémateux aigu disséminé et la présence d'une HTA étaient significativement associées à une atteinte rénale. Par ailleurs ni la différence de sexe ni la présence d'une hématurie et leucocyturie n'étaient associés de façon significative à la survenue de l'atteinte rénale (Tableau:22)

Tableau 22: Les facteurs prédictifs cliniques d'une atteinte rénale au cours du lupus

	Pas d'insuffisance rénale (N=33)	Insuffisance rénale (N=24)	P
Age	30,4±13	34,5±13	0,25
Durée de la maladie (années)	4±5	8±6	0,008
Délai d'apparition de la maladie rénale	2,8±3	3,5±4,3	0,51
HTA	18%	36%	0,05
Sexe	28F/5H	20F/4H	0,9
Hématurie	87,9%	91%	0,7
Leucocyturie	45,5%	33,3%	0,5

9.2 Les facteurs prédictifs biologiques:

En analysant les paramètres biologiques entre les deux groupes étudiés dans notre série, on a constaté que la présence d'anémie ainsi que la positivité des anticorps anti nucléaires et anti DNA étaient des facteurs prédictifs d'une atteinte rénale lors de la maladie lupique dans notre série.

Par ailleurs ni les perturbations hématologiques ou immunologiques En'étaient liées à l'atteinte rénale au cours du lupus (Tableau:23)

Tableau 23 : Les facteurs prédictifs biologiques d'une atteinte rénale au cours du lupus

Paramètres	Pas d'IR	IR	P
Nb de cas	33	24	-
Urée	0,4 ± 0,4	1,12 ± 0,6	<0,001
Créatinine	8 ± 2	36 ± 21	<0,001
Clairance	98 ± 30	21 ± 14	<0,001
Albuminémie	27 ± 8	26 ± 10	0,61
Protidémie	58 ± 13	55 ± 14	0,5
Protéinurie de 24h	3,1 ± 2,4	34 ± 2,2	0,7
CRP	14 ± 20	20 ± 9,1	0,3
Hb	10,8 ± 2,3	8,7 ± 1,4	<0,001
GB	4909 ± 2000	5800 ± 3800	0,2
PNN	3100 ± 1400	3900 ± 3100	0,2
Lymphocytes	1325 ± 600	1000 ± 750	0,4
Plaquette	196000 ± 61000	225000 ± 85000	0,15
AAN	97%	79,2%	0,03
Ac anti DNA	97%	79%	0,03
C3, C4 consommés	93,9%	87,5%	0,4

10. Les facteurs predictifs d'une atteinte proliferative Au cours de la nephroapthie lupique:

10.1 Les facteurs prédictifs cliniques:

Les facteurs prédictifs cliniques d'une néphropathie lupique proliférative dans notre série étaient : le Délai d'apparition de la néphropathie lupique. Alors que la différence de sexe, l'existence d'une hypertension artérielle, l'atteinte rénale inaugurale, l'existence d'une hématurie et une leucocyturie n'ont pas influencé le risque de développer une atteinte rénale proliférative au cours du lupus érythémateux aigu disséminé (Tableau:24).

Tableau 24: Les facteurs prédictifs cliniques d'une néphropathie lupique proliférative

	NL non proliférative N=13	NL proliférative N=44	P
Age	31±15	32±12	0,8
Durée de la maladie	5±4	7±6	0,2
Délai d'apparition de la maladie rénale	1,3±1,3	4±4	0,04
Sexe	10F/3H 21%	38F%6H 79%	0,4
HTA	28,6%	39,1%	0,2
Hématurie	22%	78%	0,5
Leucocyturie	17%	83%	0,4

10.2 Les facteurs prédictifs biologiques :

En comparant les données biologiques entre deux catégories de malades : Ceux ayant développés une néphropathie lupique proliférative, et ceux avec une atteinte rénale non proliférative ; il apparaît que les chiffres élevés des AAN, Ac anti DNA et une consommation de C3, C4 étaient liées d'une façon significative au risque de développer une Néphropathie lupique proliférative (Tableau:25).

Tableau 25: Les facteurs prédictifs biologiques d'une néphropathie lupique proliférative

Paramètres	NL non proliférative N=13	NL proliférative N=44	P
Urée	0,6±0,5	0,75±0,6	0,5
Créatinine	19±20	20±20	0,8
Clairance	76±32	65±48	0,5
Albumine	30±9	26±9	0,1
Protides	58±14	56±14	0,7
Protéinurie/24h	4,1±3	3±2	0,1
CRP	15±22	11±15	0,5
Hb	10,5±2,6	9,8±2,1	0,48
GB	6500±3700	4200±2400	0,07
PNN	3800±1500	3300±2500	0,5
Lymphocytes	1453±800	1200±664	0,2
Plaquettes	214.10 ³ ±92.10 ³	200.10 ³ ±67.10 ³	0,7
AAN	15%	85%	0,001
Anti DNA	18%	82%	0,02
Consommation C ₂ ,C ₃	17%	83%	0,01

11. Facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution de la Néphropathie

lupique :

Nous avons identifié deux groupes de patients lupiques en suivant leur évolution : ceux avec une rémission rénale qu'elle soit totale ou partielle, et un deuxième groupe ayant eu une aggravation de la fonction rénale.

11.1 Facteurs cliniques :

Le développement d'une atteinte rénale comme premier signe révélateur du lupus était le principal paramètre associé à une mauvaise évolution de la néphropathie lupique (Tableau:26).

Tableau 26: Les facteurs prédictifs cliniques d'une mauvaise réponse rénale:

Paramètres	Rémission	Aggravation de la FR	P
Age	32 ± 14	30 ± 9	0,6
Sexe	36F/8H	12F/1H	0,36
Durée de la maladie	5,6 ± 4,9	9,5 ± 7	0,03
Délai d'apparition de la NL	3 ± 4	1 ± 0,5	0,02
HTA	26,5%	42,9%	0,1
Hématurie	78%	22%	0,6
Leucocyturie	77%	23%	0,5

11.2 Facteurs biologiques :

La présence d'une insuffisance rénale avec des chiffres élevés de la créatinine plasmatiques étaient corrélés à une mauvaise évolution rénale au cours de la néphropathie lupique. Par ailleurs ni les perturbations hématologiques ni immunologiques n'étaient liées à ce risque (Tableau:27).

Tableau 27: Les facteurs prédictifs biologiques d'une mauvaise réponse rénale:

Paramètres étudiés	Rémission (N=44)	Aggravation de la FR (N=13)	P
Urée	0,6 ± 0,5	1,85 ± 0,8	0,03
Créat	16 ± 15	34 ± 25	0,003
Clairance	75 ± 39	43 ± 42	0,01
IR	58%	42%	0,005
Protidémie	58 ± 14	53 ± 10	0,3
Albuminémie	28 ± 9	25 ± 9	0,3
Protéinurie de 24h	9,2 ± 2,3	3,5 ± 2,5	0,6
Anémie	9,9 ± 2,3	10,1 ± 1,9	0,7
Leucopénie	5400 ± 2800	5000 ± 2900	0,6
Thrombopénie	215.10 ³ ± 75.10 ³	190.10 ³ ± 62.10 ³	0,3
Complément bas	77%	23%	0,8
AAN	76%	24%	0,5
Ac anti DNA	76%	24%	0,7

12. Les facteurs prédictifs histologiques et thérapeutiques d'une mauvaise réponse :

En étudiant la forme histologique de la néphropathie lupique (proliférative ou non proliférative) ainsi que le protocole thérapeutique administré, nous avons déduit que le seul facteur prédictif de mauvaise évolution est la néphropathie lupique proliférative alors que les autres paramètres ont un P statiquement non significatif

Tableau 28: Les facteurs prédictifs histologiques et thérapeutiques d'une mauvaise réponse rénale:

Paramètres étudiés	Rémission	Aggravation de la FR	P
Atteinte proliférative	72%	23%	0,001
Non proliférative	92%	8%	0,2
MMF attaque (N=47)	81%	8%	0,2
Endoxan attaque (N=10)	66%	34%	0,3
MMF entretien (N=47)	75%	25%	0,6
Endoxan entretien (N=4)	100%	0%	0,5
Imurel entretien (N=6)	100%	0%	0,3



I. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES:

1. Le sexe

La prédominance féminine dans le LES est bien établie, cela peut être expliqué par plusieurs facteurs génétiques et hormonaux. D'ailleurs, la maladie est plus sévère à l'âge de procréation avec une régression à la ménopause comme cela a été témoigné par plusieurs études sur plusieurs ethnies. Dans notre série les femmes représentent 84% de l'effectif globale.

Tableau 29: 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 [136]	Kinshasa	22	100%	22,5
Neumann [137]	-	150	91%	26,2
Shayakul [138]	Thaïlande	569	90,5%	28
Le Thi Huong [139]	-	180	81,6%	27
Mok-CC [140]	Hong Kong	183	85,2%	-
Brugos et al [141]	Hongrie	117	91,4%	31,9
Constans [142]	France	61	81,9%	33
Donadio [143]	-	439	77,6%	33,5
Beji et al [144]	Tunisie	211	92,4%	35
Taharboucht [145]	Algérie	49	95,9%	30
Moutawakil [134]	Casablanca	40	95%	30
El ouardighi [146]	Fès	34	94,1%	33,45
Notre étude	Rabat	57	84%	32,39

2- L'âge

La néphropathie lupique peut toucher tous les tranches d'âge, dans notre série la moyenne d'âge étant de 32,39 ans avec une nette prédominance des tranches d'âge 30-40ans et 20-30ans.

II. ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES:

1. Manifestations extra-rénales:

Les manifestations extra-rénales du LES sont dominées en terme de fréquence par les manifestations ostéo-articulaires selon différentes études suivie de l'atteinte cutanée. Dans notre série l'atteinte articulaire représente la manifestation plus fréquente, elle a été retrouvée dans 82,4% des cas, suivie de l'atteinte cutanée présentant 68,4% des cas. Les manifestations cardiaques ont été observées dans 19,3% des cas.

2. Les manifestations rénales:

La néphropathie lupique peut être asymptomatique, découverte dans ce cas par une PBR systématique. La protéinurie avec ou sans anomalies du sédiment urinaire sont les signes les plus fréquentes d'une atteinte rénale lupique.

2.1. La protéinurie:

C'est la manifestation la plus fréquente d'une NL, observée dans 100% des cas [154], d'abondance variable, elle ne peut exister qu'à l'état de trace, ou encore massive réalisant un syndrome néphrotique

Dans notre série la protéinurie a été retrouvée chez tous les patients, environ 1/2 des patients avaient un syndrome néphrotique.

2.2. Anomalies du sédiment urinaire:

L'hématurie microscopique est une anomalie fréquente au cours de la NL, elle représente un signe d'activité témoin du degré de prolifération cellulaire. Dans notre série elle a été observée dans 89,5% des cas, une Leucocyturie a été observée dans 40,4% cas.

2.3. L'insuffisance rénale:

Une insuffisance rénale modérée inaugurale a été observée chez 30% de nos patients et terminale dans 17,3% des cas.

2.4. HTA:

Une hypertension artérielle a été observée chez 33,4% des patients de notre série.

Quels sont les premiers paramètres et indicateurs pouvons-nous retenir de notre série?

- Une prédominance franche de la femme jeune.
- L'atteinte rénale était présente et diagnostiquée au cours de la première poussée chez 40% des malades, dans les autres cas elle est survenue au cours des trois premières années d'évolution.
- la NL a été diagnostiquée au stade d'insuffisance rénale terminale dans 11 cas.
- L'atteinte rénale était associée dans tous les cas à d'autres manifestations systémiques dominées par l'atteinte cutanée et articulaire.

Tableau 30 : Fréquence des manifestations rénales (en dehors de la protéinurie) au cours des néphropathies lupiques selon les différents auteurs.

Auteurs et références	Syndrome néphrotique en %	Hématurie en %	HTA en %	Insuffisance rénale en %
Cameron [135] et revue de littérature	45 à 65	80	15 à 50	40 à 80
Beji et al [144]	47,7	75,36	32,36	51,6
Taharboucht [145]	10	18	2	8
Mokoli [136]	54,5	59,1	22,7	40,9
Shayakul [138]	43,6	-	32,4	58
Donadio [144]	-	-	46	57
Moutawakil [134]	45	57,4	40	80
El Ouardighi [146]	47,1	76,4	29,41	35,3
Notre étude	49,1	89,5	33,4	47,3

III. ASPECTS IMMUNOLOGIQUES:

1. Anticorps antinucléaires et anti-DNA:

Les anticorps anti DNA ont été retrouvés chez 87,7% des patients de notre série. Les anticorps antinucléaire ont été retrouvés dans 84,2% des cas. Indépendamment de leur valeur diagnostique, les AC anti-DNA semblent avoir une évolution parallèle à la néphropathie lupique. Ces Ac augmentent bien avant l'atteinte rénale et leur taux s'abaisse au moment des rémissions [147]. Un dédoublement du taux des anticorps anti-DNA en moins de deux mois est considéré comme un élément annonciateur d'une poussée de la NL [148]. De la même manière, la persistance d'un taux élevé de ces Ac en dépit d'un traitement augmente le risque de rechute, alors qu'une réduction de leur taux de 50% diminue le risque de rechute de 50%. [147]

2. Complément:

Le dosage de la fraction C3 et C4 du complément a été réalisé chez tous nos patients qui ont été abaissées respectivement dans 94,7% et 93% des cas.

Tableau 31: Fréquences des auto-anticorps et des abaissements du taux de C3 et C4 au cours de la néphropathie lupique dans différents pays (%)

Auto Ac	AAN	ADNn	Sm	SSA	SSB	RNP	APL	C3 bas	C4 bas
Bahrein[149]	100	84,1	18,2	4,5	4,5	11,4	15,9	84,1	84,1
Tunisie [150]	94,9	82,5	-	-	-	-	37,5	84,4	75,5
Chine [151]	95,4	61,5	22,4	59,3	17,6	33	-	-	-
Espagne [152]	-	84	7	27	7	9	45	55	54
Colombie [153]	98	66	40	44	14	48	43	38	49
Maroc [154]	-	67,5	-	-	-	-	67,9	71,3	67,5
Notre étude	84,2	87,7	17,5	29,8	22,8	14	17,5	94,7	93

IV. ASPECTS HISTOLOGIQUES:

La PBR a été réalisée chez tous nos patients, elle a été pratiquée par voie percutanée après repérage échographique. La lecture a été faite en microscopie optique et IF. Les GN prolifératives étaient les plus fréquentes avec 45,6% de GN classe IV et 17,5% classe III. Nos résultats vont dans le sens de ce qui est décrit dans la littérature à savoir une prédominance des lésions prolifératives.

Tableau 32: Comparaison avec les résultats histologique des différentes séries

Population	Nb de PBR	Classe I (%)	Classe II (%)	Classe III (%)	Classe IV (%)	Classe V (%)	Classe VI (%)
Egypte [155]	148	7,4	10,8	37,8	20,9	19,6	3,4
Kuwait [156]	11	-	6	54	40	-	-
UAE [157]	38	-	27	36	27	9	-
Tunisie [158]	95	3	7	37	31	21	-
Algérie [159]	82	-	35	25	30	8,5	-
Afro-américains [160]	26	19	27	23	46	-	-
Europe [161]	270	5	24	25	32	13	-
Chine [162]	70	1,4	20	21,4	41	13	-
Espagne [163]	63	5	24	25	32	13	-
France [164]	33	-	3	33	48	15	-
London [165]	243	-	21	25	37	17	-
Notre étude	57	1,8	8,8	17,5	45,6	8,8	1,8

. Les caractéristiques clinico-biologiques selon le type histologique:

Le tableau Clinique et biologique au cours de la néphropathie lupique varie selon la classe histologique, les formes prolifératives restent les plus pourvoyeuses de manifestations sévères. Le tableau est une comparaison de nos résultats, à une étude récente réalisée par Franco [156]

Tableau 33: Comparaison des paramètres clinico-biologiques selon la classe anatomopathologique de la néphropathie lupique.

		I	II	III	IV	V	VI	IV ou III + V
Femme	C.Franco [156] (N=67)	-	100%	100%	80%	91.67%	100%	-
	Notre série	100 %	60%	70%	88,4%	100%	100%	100%
HTA	C.Franco [156]	-	83,3%	50%	74,2%	91,6%	100%	-
	Notre série	-	17%	43%	43%	41%	100%	57%
Créatininémie (mg/l)	C.Franco [156]	-	25±20	41±66	58±57	9±4	15±4	-
	Notre série	31	16±18	18±21	17±13	10±2	7,3	31±29
Albuminémie (g/l)	C.Franco [63]	-	23±6	22±7	18±6	2±8	24	-
	Notre série	20	31±5	25±17	26±10	26±4	42	27

VI. TRAITEMENT

Le pronostic de la NL s'est nettement amélioré ces dernières années, pour des raisons multiples dont les plus importantes sont : l'avènement des immunosuppresseurs, l'affinement thérapeutique, l'amélioration du traitement symptomatique, et la prévention et le traitement des complications iatrogènes. Cependant il n'existe pas à l'heure actuelle aucun traitement radicale ni du lupus ni de la néphropathie lupique.

1. Corticothérapie

Elle constitue le traitement de première intention du LES. Cette corticothérapie est classiquement débutée par voie intraveineuse sous forme de bolus de méthylprednisolone relayée par une corticothérapie orale.

Dans notre étude des bolus de méthylprednisone sont administrés pendant 3 jours chez tous les patients. Le relai par prednisone (voie orale) à la posologie de 1 mg/kg/j est donné à 100% des patients.

La posologie de 1mg/kg/j représente la formule standardisée du protocole NIH.

2. Les immunosuppresseurs:

2-1 Traitement d'induction

Les immunosuppresseurs sont largement prescrits dans le traitement de la NL. Les indications reposent sur les données histologiques et le choix de la molécule est orienté par les résultats des différents essais thérapeutiques (NIH, Euro-Lupus, ASLM). Le traitement des glomérulonéphrites lupiques prolifératives (classe III ou IV) repose sur l'association des corticoïdes aux immunosuppresseurs.

a. CYCLOPHOSPHAMIDE

Le protocole du NIH largement utilisé dans les années 80 et le début des années 90 utilise le cyclophosphamide en deux phases :

- Une phase d'induction utilisant le CYC en perfusions mensuelles durant 6 mois ;
- une phase d'entretien utilisant toujours le CYC en perfusions trimestrielles sur une durée totale de deux ans.

Le protocole « Euro-Lupus nephritis trial » [166] utilise toujours le CYC en perfusion de 500 mg toutes les deux semaines en six bolus associés aux corticoïdes.

Dans notre étude, L'endoxan a été utilisé chez 26,3% des patients sous protocole NIH court et il a été indiqué essentiellement devant la sévérité du tableau, la race noire , la non disponibilité du MMF

Même si c'est résultats restent insuffisante pour évaluer l'efficacité de l'Euro lupus dans notre série, nous tenons à rappeler que les travaux qui ont aboutis a ce protocole ont inclue des patients caucasoides ayant une NL peu sévère avec une fréquence faible d'insuffisance rénale à l'admission. Ainsi, il peut paraître difficile d'extrapoler les données de l'Euro-Lupus Trial à des patients présentant de multiples récives de néphropathie lupique ou une insuffisance rénale plus marquée.

Le CYC est utilisé dans notre série surtout chez les patients avec NL stade III et IV.

b. MYCOPHENOLATE MOPHETIL

Le médicament qui est en train d'émerger comme une alternative possible et acceptable au CYC est le mycophénolate mofétil (MMF). Les résultats d'une étude récente multicentrique « ALMS study » montrent une « non infériorité » du schéma MMF par rapport à un schéma CYC mensuel et confirme la meilleur tolérance du MMF utilisé comme traitement d'attaque [168]. Malgré la forme sévère et la survenue de l'atteinte rénale chez une population méditerranéenne la corticothérapie + MMF dans notre étude suggère une bonne évolution avec un taux de rémission complète

2-2. Le traitement d'entretien

L'objectif du traitement de la NL est double : le premier est l'obtention de la rémission de la NL par un traitement d'induction, le deuxième objectif consiste à éviter les rechutes par un traitement d'entretien.

Dans notre série le traitement d'entretien a montré une preuve d'efficacité dans le maintien de la rémission

Le traitement d'entretien classiquement utilisait dans la NL était le CYC. Le MMF prend une place grandissante dans le traitement d'entretien de la néphropathie lupique. Cela repose essentiellement sur l'étude de Contreras publiée en 2004 [169] qui a démontré la supériorité du MMF ou AZA par rapport au CYC dans le traitement d'entretien.

Dans notre étude, 51 patients ont bénéficié d'un traitement d'entretien par le MMF soit 89,5% et 6 patients ont bénéficié d'un traitement d'entretien par l'AZA soit 10,5%.

L'étude récente « ALMS Study » dans sa deuxième phase qui a incluse 227 patients en phase de rémission montre une supériorité du MMF par rapport à l'AZA. Elle montre aussi que les meilleurs résultats sont obtenus chez les patients ayant reçu le CYC comme traitement d'induction puis le MMF comme traitement d'entretien [170].

3. Traitement associé

3.1 Les antipaludéens de synthèse

Les antipaludéens de synthèse APS sont largement prescrits dans le traitement du LES. Ils sont efficaces sur les lésions cutanéomuqueuses, ils préviennent les rechutes, ils ont une activité anti thrombotique et antidéminéralisante [171].

75,4% de nos patients ont bénéficié de ces médicaments. Cependant, nous n'avons pas pu affirmer leur rôle préventif dans la survenue de la NL chez des patients lupiques qui étaient déjà sous APS avant l'installation de l'atteinte rénale.

Une étude rétrospective espagnole [172] menée sur 206 patients avec NL, montre que le traitement par APS est faiblement associé à l'insuffisance rénale terminale, les complications thrombotiques, les défaillances cardiaques, les infections et le décès.

L'étude prospective « LUMINA » [173] montre que les patients traités par l'hydroxychloroquine font moins d'atteinte rénale.

3.2 Les IEC et les ARAII

Dans notre série, 100% des malades étaient sous IEC. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peuvent être utilisés à la fois comme traitement antihypertenseur et antiprotéinurique. Certains auteurs les préfèrent par rapport aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [174].

Un contrôle optimal de la pression artérielle ralentit la progression vers la maladie rénale chronique, et réduit également le risque de maladies cardiovasculaires les lésions tubulo-interstitiel et la protéinurie [175].

3.3 Calcium et vitamine D

Un traitement vitaminocalcique dans un but préventif de l'ostéoporose est prescrit de façon systématique pour tous nos malades.

Les biphosphonates n'ont pas été prescrites

VII. EVOLUTION

L'intérêt d'une rémission est souligné par plusieurs études :

- L'étude de Korbet a montré que la survie du patient et la survie rénale à 5-10 ans sont corrélées à l'obtention d'une rémission de la néphropathie [176]. -
- L'étude EUROLUPUS TRIAL, a démontré aussi qu'une rémission de la néphropathie à six mois (définie par une baisse de la créatininémie et de la protéinurie en dessous d'un gramme par 24 heures) était l'un des meilleurs éléments prédictifs de l'évolution à long terme de la maladie rénale [177].

Le taux de survie à 5 ans chez des patients ayant une néphropathie lupique s'est nettement amélioré au fil des années, il est passé de 50% en 1960 à 80% en 1990 [178]. Cette amélioration est due au diagnostic précoce, à la rapidité de la prise en charge et à l'utilisation accrue d'immunosuppresseurs en association avec les corticoïdes.

Dans notre étude l'évolution était comme suit :

- Rémission complète chez 25 patients (43,9%) patients
- Rémission partielle chez 19 patients (33,3%) patients
- Aggravation de la FR chez 5 patients (8,8%)
- Une insuffisance rénale chronique a été noté chez 3 patients soit 5,3%
- Une mise en hémodialyse chez 3 patients (5,5%)
- Nous avons noté des décès chez 3,5% des cas

Nos résultats sont comparables à ceux de nos voisins tunisiens, qui rapportent un taux de rémission de 55,3%, complet chez 31,9% patients et incomplet chez 23,4% dans une étude menée sur 211 patients avec NL et suivis durant 103 mois [179].

En Angleterre, Conteras [180] rapporte un taux d'insuffisance rénale terminale de 10,2%, proche de celui retrouvé dans notre étude.

VIII. LES FACTEURS PREDICTIFS D'UNE ATTEINTE RENALE AU COURS DU LUPUS :

L'atteinte rénale du lupus est à la fois une des manifestations les plus communes de cette maladie systémique, mais aussi l'une des plus sévères, pesant de façon significative sur le pronostic fonctionnel et vital des patients.

Différentes études ont étudiés les facteurs influençant la survenue de l'atteinte rénale au cours de la maladie lupique. Dans notre série la durée de la maladie de LED, la présence d'une HTA ainsi que la présence d'une anémie et des anticorps anti-nucléaires et anti DNA étaient significativement liés à l'évolution vers l'atteinte rénale lors de la maladie lupique. Dans d'autres études les patients ayant des anticorps anti DNA étaient plus susceptibles de développer une atteinte rénale au cours du lupus [181,182]. Les anti DNA semblent avoir un rôle important dans l'expression de la maladie, certaines études expérimentales ont démontré le lien direct entre ces anticorps et l'atteinte rénale [183,184], mais aussi ils peuvent induire des dépôts immuns glomérulaires chez les souris [185]. Le taux des anticorps anti DNA tend à croître parallèlement à la sévérité de la maladie rénale [186]. Cette corrélation a été largement démontrée dans différentes populations : caucasienne [187], afro-caribéenne [188], et asiatique [189]. Une étude pakistanaise a montré la contribution significative de la photosensibilité dans l'évolution vers l'atteinte rénale [190], ce résultat est discordant avec d'autres études qui indiquent que les patients ayant une atteinte rénale lupique avaient plus d'alopecie et d'ulcération buccale que ceux sans néphropathie lupique, mais ils avaient moins d'arthrite, d'éruption faciale lupique, et de phénomène de Raynaud [191]. D'autres travaux n'ont pas révélé de lien entre les manifestations cliniques extra-rénales et l'évolution vers la

néphropathie lupique [192,193]. Cette discordance dans les résultats entre les séries peut être due à une variabilité dans la prédisposition génétique, la réponse aux mécanismes déclenchant, et la différence dans l'environnement [181].

Certains centres ont impliqué le sexe masculin et l'âge jeune du diagnostic du lupus dans la genèse de la néphropathie lupique [194].

IX. LES FACTEURS PREDICTIFS D'UNE ATTEINTE PROLIFERATIVE AU COURS DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE:

La néphropathie lupique proliférative est souvent liée à une insuffisance rénale chronique terminale aussi bien dans notre série que dans d'autres études [195]. La maladie rénale survient habituellement chez 5 à 25% des cas de néphropathie lupique proliférative dans 5 ans selon le nombre de glomérules atteints [196].

La baisse du taux du complément est fréquemment observée avec les formes prolifératives de la néphropathie lupique [197], Yang a suggéré deux propositions pour ce lien : la déficience génétique et la baisse du taux plasmatique de la protéine C4 dans la population caucasienne [198]. Une étude prospective récente réalisée par Moroni a noté une baisse du taux

plasmatique du C3 et C4 respectivement dans 80 et 77% des 228 patients atteints de néphropathie lupique. Dans cette série il a constaté qu'un taux normal de C3 et C4 a une valeur prédictive négative pour développer une atteinte proliférative [199]. Dans notre série l'apparition précoce de la néphropathie lupique, ainsi que des taux élevés de la créatininémie, d'AAN

et d'Ac anti DNA étaient liés à la forme proliférative de la néphropathie lupique ainsi d'une consommation de C3 et C4

XI. LES FACTEURS PREDICTIFS D'UNE MAUVAISE EVOLUTION RENALE :

Dans notre étude le délai précoce d'atteinte rénale, la néphropathie lupique inaugurale, des chiffres élevés de la créatinine plasmatique, ainsi que la forme proliférative étaient corrélés à une mauvaise réponse rénale.

Différentes études ont confirmé la fréquence élevée et la gravité de la néphropathie lupique chez les hommes atteints de lupus contrairement aux femmes [200], mais cela n'était pas noté dans notre étude probablement vu le nombre d'hommes qui était très réduit (5 hommes) pour avoir une différence statistiquement validée.

Alarcon a noté une faible réponse rénale au protocole thérapeutique avec un taux de mortalité plus élevé chez les hispaniques et les afro-américains contrairement aux caucasiens [201]. Korbet a conclu, en étudiant une population de néphropathie lupique sévère, que les patients de race noire avaient plus de forme agressive avec une aggravation rapide de la fonction

rénale [202]. D'autres travaux ont incriminé des facteurs génétiques [203], mais aussi le niveau socioéconomique bas [204] dans la mauvaise évolution de la néphropathie lupique. Plusieurs facteurs biologiques de mauvais pronostic rénale ont été décrits, Austin a rapporté : l'anémie, une créatininémie élevée, et une baisse du complément sérique [205]. L'hypocomplémentémie était également décrite par Alder [206], Rabbani [207], et Malaviya [208].

D'autres études ont incriminé : le délai court entre la découverte du lupus et de la néphropathie lupique, l'HTA, le syndrome néphrotique, la thrombocytose, l'insuffisance rénale initiale, les anticorps anti DNA, la classe VI, la fibrose interstitielle, et l'indice d'activité >9 [209, 210, 211].



Conclusion



L'atteinte rénale du lupus est à la fois une des manifestations les plus communes de cette maladie systémique, mais aussi l'une des plus sévères, pesant de façon significative sur le pronostic fonctionnel et vital des patients.

La ponction biopsie rénale doit être réalisée devant toute suspicion d'atteinte rénale dans la maladie lupique.

Au cours des deux dernières décennies, le pronostic des néphropathies lupiques s'est nettement amélioré, depuis plus de dix ans, l'ensemble des équipes cherche à définir les traitements efficaces exposants à moins d'effets secondaires.

La prise en charge dite « non spécifique » des problèmes associés aux néphropathies lupiques et à ses traitements est un élément essentiel du pronostic fonctionnel et vital à long terme.



Résumés



RESUME

Titre: Néphropathie lupique: Profil épidémiologique, clinique, histologique, évolutif et thérapeutique: A propos de 57 cas

Auteur: Samia Dag-dag

Rapporteur: Pr Kabbaj Driss **Co-rapporteur:** Pr Dina Ibrahim Montasser

Mots clés: Néphropathie lupique - Protéïnurie- Classe histologique- Immunosuppresseur

L'atteinte rénale est l'une des manifestations les plus graves du lupus, sa fréquence est estimée à 60%. A travers une étude rétrospective portant sur 57 patients, ayant une néphropathie lupique, suivis au sein du service de Néphrologie de l'hôpital militaire Mohammed V de Rabat, durant une période allant de 12 ans, nous avons constaté les caractéristiques suivantes:

Ils s'agissaient de 48 femmes et 9 hommes, avec un âge moyen de $32,39 \pm 13,2$ ans, cliniquement il y avait une HTA dans 33,4% des cas, l'examen biologique a révélé une hématurie dans 89,5% des cas, un syndrome néphrotique dans 49,1% des cas et une insuffisance rénale dans 47,3% des cas. À l'examen histologique, la classe III et IV étaient prédominantes avec presque 50% de classe IV.

Tous nos patients ont reçu un traitement immunosuppresseur à base de MMF dans 73,7% des cas ou Cyclophosphamide (Endoxan) protocole NIH court dans 26,3% des cas avec un traitement d'entretien à base de MMF dans 89,5% des cas et d'AZA dans 10,5% des cas

L'évolution était marquée par une rémission complète dans 43,9% des cas, une rémission partielle dans 33,3% des cas, une aggravation de la fonction rénale dans 8,8% des cas, une mise en hémodialyse dans 5,3% des cas et le décès dans 3,5% des cas.

Malgré la sévérité des lésions histologiques, on a pu avoir une réponse clinique satisfaisante avec le MMF.

ABSTRACT

Title: Lupus nephritis: Epidemiological, clinical, histological, evolutionary and therapeutic profile: About 57 cases

Author: Samia Dag-dag

Reporter: Pr Kabbaj Driss **Co-reporter:** Pr Dina Ibrahim Montasser

Key words: Lupus nephritis- Proteinuria - Histological class immunosuppressive

Kidney damage is one of the most serious manifestations of lupus; its frequency is estimated at 60%. Through a retrospective study of 57 patients with lupus nephropathy, followed in the Nephrology department of the Mohammed V military hospital in Rabat, for a period ranging from 12 years, we found the following characteristics:

They were 48 women and 9 men, with an average age of 32.39 ± 13.2 years, clinically there was hypertension in 33.4% of cases, the biological examination revealed hematuria in 89, 5% of cases, nephrotic syndrome in 49.1% of cases and renal failure in 47.3% of cases. On histological examination, class III and IV were predominant with almost 50% of class IV.

All our patients received MMF-based immunosuppressive therapy in 73.7% of cases or Cyclophosphamide (Endoxan) NIH protocol short in 26.3% of cases with MMF-based maintenance therapy in 89.5% of cases and AZA in 10.5% of cases

The course was marked by complete remission in 43.9% of cases, partial remission in 33.3% of cases, worsening of renal function in 8.8% of cases, hemodialysis in 5.3 % of cases and death in 3.5% of cases.

Despite the severity of the histological lesions, it was possible to have a satisfactory clinical response with MMF.

ملخص

العنوان: اعتلال الكلية الذئبي: الحالة الوبائية والسريرية والنسجية والتقدمية والعلاجية: حوالي 57 حالة

المؤلف: سامية دكدك

المؤطر: الأستاذ ادريس قباج **المؤطر المشارك:** الأستاذة دينة ابراهيم منتصر

المفردات الرئيسية: اعتلال الكلية الذئب - بروتينية- طبقة نسيجية- مثبطات المناعة

تلف الكلى هو واحد من أخطر مظاهر مرض الذئبة ، ويقدر تردده بنسبة 60 ٪. من خلال دراسة بأثر رجعي على 57 مريضاً يعانون من اعتلال الكلية الذئبة ، متبوعة في قسم أمراض الكلى في مستشفى محمد الخامس العسكري في الرباط ، لمدة تتراوح بين 12 سنة ، وجدنا الخصائص التالية:

كانوا 48 امرأة و 9 رجال ، مع متوسط عمر 32.39 ± 13.2 سنة ، سريريا كان هناك ارتفاع ضغط الدم في 33.4 ٪ من الحالات ، وكشف الفحص البيولوجي ببيلة دموية في 89 ، 5 ٪ من الحالات ، متلازمة الكلوية في 49.1 ٪ من الحالات والفشل الكلوي في 47.3 ٪ من الحالات. على الفحص النسيجي، كانت الفئة الثالثة والرابعة هي الغالبة مع ما يقرب من 50 ٪ من الدرجة الرابعة.

تلقى جميع مرضانا اعلاج المثبط للمناعة القائم على ميكوفينولات موفتيل في 73,7 ٪ من الحالات أو سيكلوفوسفاميد بروتكول قصير في 26,3 ٪ من الحالات مع علاج الصيانة المستندة بال ميكوفينولات موفتيل في 89,5 ٪ من الحالات وازاثيوبرين في 10,5 ٪ من الحالات.

تميز التطور بمغفرة كاملة في 43.9 ٪ من الحالات ، مغفرة جزئية في 33.3 ٪ من الحالات ، وتفاقم وظائف الكلى في 8.8 ٪ من الحالات ، غسيل الكلى في 5.3 ٪ من الحالات والموت في 3.5 ٪ من الحالات.

على الرغم من شدة الآفات النسيجية ، تم الحصول على استجابة سريرية مرضية مع ميكوفينولات موفتيل.



Annexes



Annexe 1: Fiche d'exploitation

Fiche d'exploitation de la néphropathie lupique

1. Nom : numéro dossier :
2. Age
3. Durée de la maladie :
4. Région du maroc
Nord : Est : OUEST : Sud
5. Intervalle d'apparition de la maladie rénale
6. Tropisme

Tropisme	Oui	non
Neurologique et psychiatrique		
Cutanéo-muqueux		
Cardiaque		
Pleuro-pulmonaire		
Rénale		
Articulaire		
Hématologique		
Immunologique		

7. Paramètres biologiques

<u>Uree</u>	
<u>Cratinine</u>	
<u>Clairance</u>	
<u>Albumine</u>	
<u>Protidemie</u>	
<u>Protéinurie de 24h</u>	
<u>Crp</u>	
<u>Hb</u>	
<u>GB</u>	
<u>PNN</u>	
<u>Lymphocytes</u>	
<u>Plaquettes</u>	

8. Critères de SLICC : total

CRITÈRES CLINIQUES

1. Lupus cutané aigu:
2. Lupus cutané chronique :
3. Ulcères buccaux
4. Alopécie non cicatricielle
5. Synovite de plus de deux articulations,
6. Séroites
7. Atteinte rénale
8. Atteinte neurologique
9. Anémie hémolytique
10. Leucopénie OU Lymphopénie
11. Thrombopénie

CRITÈRES IMMUNOLOGIQUES

1. Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire
2. Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire
3. ac anti Sm
4. Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par :
 - Présence d'un anticoagulant circulant
 - Sérologie syphilitique faussement positive (VDRL positif, TPHA négatif)
 - Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort
 - Anticorps anti- β 2-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM)
5. Diminution du complément
 - C3 bas
 - C4 bas
 - CH50 bas
6. Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique)

Le patient peut être classé comme atteint de lupus systémique s'il rassemble 4 critères ou plus (au moins 1 critère clinique et au moins un critère biologique) ou s'il a une atteinte rénale prouvée par biopsie en faveur du lupus avec présence d'anticorps anti-nucléaire ou d'anticorps anti-ADN.

9. critères ARA : totales

1. Rash malaire
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées
5. Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées

par une douleur, un gonflement ou un épanchement

6. Pleurésie ou péricardite

7. Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie

8. Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique)

9. Atteinte hématologique :

Anémie hémolytique, ou

Leucopénie < 4 000/ μ l constatée à 2 reprises, ou

Lymphopénie < 1 500/ μ l constatée à 2 reprises, ou

Thrombopénie < 100 000/ μ l, en l'absence de drogues cytopéniantes

10. Titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices)

11. Perturbations immunologiques :

Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-Sm, ou présence d'anticorps

antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois

ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anticardioline en IgG ou IgM

La présence d'au moins 4 des 11 critères « de classification » proposés par l'ACR permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité et une spécificité de 96 %.

10. Atteinte rénale :

a. Hématurie

b. Leucocyturie

c. Proteinurie

* < 500mg : * 0,5-1g * 1-3g * > 3g

* syndrome néphrotique

* HTA

* Sd oedémateux

11. Bilan immunologique :

Ac anti DNA	
AAN	
Anti SSa	
Anti SSB	
Anti RNP	
Anti sm	
Ac anti phospholipides	
C 3	
C4	

12. Néphropathie lupique

NL classe I	
NL classe II	
NL classe III	
NL classe IV	
NL classe V	
NL classe VI	

13. Maladie de système associée

Gougerot sjogren

Sclerodermie

Maladie caelique

Syndrome des antiphospholipides

14. Traitement

a. Attaque

*Cellcept : oui non

*Endoxan : tous les 15j ou mensuelle

b. Entretien

Cellecept imurel endoxan

c. Traitement adjuvant

Traitement adjuvant	Oui	non
Antiagrégant plaquettaire		
Antiprotéinurique		
Hydroxocloquine		
Statines		
Calcium élément		
Vitamine D		
Biphosphonates		

15. Evolution

*Rémission complète

*Rémission partielle

*Aggravation de la fonction rénale

*Insuffisance rénale chronique

*Passage en dialyse



Bibliographie



- [1] **Meyer O.** Lupus érythémateux disséminé. EMC-Rhumatologie Orthopédie 2005 ; 2 : 1–32
- [2] **Annales de Dermatologie et de Vénérologie**
Volume 142, n° S2
pages 167-173 (juin 2015)
- [3] **Imran TF, Yick F, Verma S, Estiverne C, Ogbonnaya-Odor C, Thiruvarudsothy S, et al.** Lupus nephritis: an update. Clin Exp Nephrol 2016;20:1–13.
- [4] **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 1 000 patients. *Medicine* 2003;**82**:299.
- [5] **Kasitanon N, Magder LS, Petri M.** Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 2006; **85**:147.
- [6] **To CH, Petri M.** Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2005 **52**:4003.

- [7] **Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, et al.**

Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum* 2013;**65**:753.

- [8] **Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED.**

Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008;**152**:550–6.

- [9] **Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, Huizinga TW, Isenberg D, Cebecauer L, et al.**

Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:412–5.

- [10] **Patel M, Clarke A, Bruce I.**

The prevalence and incidence of biopsyproven lupus nephritis in the UK. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:2263–9.

- [11] **Blum A, Rubinow A, Galun E.**

Predominance of renal involvement in male patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1991;**9**:206–7.

- [12] **Le ThiHuong D, Papo T, Beaufils H.**
Renal involvement in systemic lupus erythematosus: a study of 180 patients from a single center. *Medicine* 1999;**78**:148–66.
- [13] **Bastian HM, Roseman JM, McGwin Jr G, Alarcón GS, Friedman AW, Fessler BJ, et al**
Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002;**11**:152.
- [14] **Hopkinson ND, Jenkinson C, Muir KR, Doherty M, Powell RJ. Racial group,** socioeconomic status, and the development of persistent proteinuria in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000;**59**: 116–9.
- [15] **Burling F, Ng J, Thein H.**
Ethnic, clinical and immunological factors in systemic lupus erythematosus and the development of lupus nephritis: results from a multi-ethnic New Zealand cohort. *Lupus* 2007;**15**: 830–7.
- [16] **Alarco'n GS, Bastian HM, Beasley TM, Roseman JM, Tan FK, Fessler BJ, et al.**
Systemic lupus erythematosus in a multi-ethnic cohort (LUMINA) XXXII: contributions of admixture and socioeconomic status to renal involvement. *Lupus* 2006;**15**:26–31

- [17] **I. Ségalen, Y. Renaudineau, S. Hillion, C. Hanrotel, Y. Le Meur, P. Youinou.** Quels auto anticorps pour le diagnostic et le suivi de la néphropathie lupique ?. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2011;26, 113—117
- [18] **Rahman A, Isenberg DA.** Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358(9):929-39.
- [19] **Crow MK.** Collaboration, genetic associations, and lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358(9):956-61.
- [20] **Grootscholten C, Van Bruggen MC, Van der Pijl JW, De Jong EM, Ligtenberg G, Derksen RH, et al.** Deposition of nucleosomal antigens (histones and DNA) in the epidermal basement membrane in human lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1355—62.
- [21] **Mageed RA, Zack DJ.** Cross-reactivity and pathogenicity of anti-DNA autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11:783—6.
- [22] **D’Andrea DM, Coupaye-Gerard B, Kleyman TR, Foster MH, Madaio MP.** Lupus autoantibodies interact directly with distinct glomerular and vascular cell surface antigens. *Kidney Int* 1996;49:1214—21.
- [23] **Budhai L, Oh K, Davidson A.** An in vitro assay for detection of glomerular binding IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1996;98:1585—93.
- [24] **Alexandre Karras.** Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé *Presse Médicale.* 2012; 41: 260–266

- [25] **A. Mathiana, L. Arnauda, Z. Amoura**, Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *La Revue de médecine interne* xxx (2013) xxx–xxx ; in press.
- [26] **M.C. Hochberg**,
Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* **40** (1997), p. 1725
- [27] **M. Petri**,
Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus, *Rheum Dis Clin North Am* 31 (2005), pp. 245-254
- [28] **B. Wang, D.D. Gladman and M.B. Urowitz**, Fatigue in lupus is not correlated with disease activity, *J Rheumatol* 25 (1998), pp. 892-895.
- [29] **CEDEF**. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. *Annales dermatologie et de vénéréologie* (2012) 139, A102—A111
- [30] **Pittau E, Tinti A, Martini L, Bogliolo A, Perpignano G**. Systemic lupus erythematosus with pitting oedema of the distal lower limbs. *Br J Rheumatol*, 1998.
- [31] **O. Lidove, P Cacoub** ; Lupus érythémateux aigu disséminé : Diagnostic, évolution, principes du traitement. *La Revue Du Praticien* 2000 ; 50 : 1839p

- [32] **Jennifer M et al.** Lupus arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 23 (2009) 495–506
- [33] Manuel Cuen de néphrologie 8^e édition 2018 chapitre 12 Item 190 pp : 186-187
- [34] **Rober G Lahita.** Systemic Lupus Erythematosus , 2004.
- [35] **Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD.** Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo ClinProc*, 1999; 74: 275–84.
- [36] **C. Aranow and E.M. Ginzler,**
Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus, *Lupus* 9 (2000), pp. 166-169
- [37] **I.N. Bruce, D.D. Gladman and M.B. Urowitz,**
Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus, *Rheumc Dis Clin North Am* 26 (2000), pp. 257-278.
- [38] **S. Manzi, E.N. Meilahn, J.E. Rairie, C.G. Conte, T.A. Medsger Jr and L. Jansen-McWilliams et al.,**
Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study, *Am J Epidemiol* 145 (1997), pp. 408-415
- [39] **Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD.** Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo ClinProc*, 1999; 74: 275–84.

- [40] **M.R. Zamora, M.L. Warner, R. Tuder and M.I. Schwarz,**
Diffuse alveolar haemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival and outcome, *Medicine* 76 (1997), pp. 192-202
- [41] **S. Branger, N. Schleinitz, S. Gayet, V. Veit, G. Kaplanski and M. Badier et al.,** Le syndrome des poumons rétractés et les maladies auto-immunes, *Rev Med Interne* 25 (2004), pp. 83-90.
- [42] **E.K. Li and L.S. Tam,**
Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical association and survival in 18 patients, *J Rheumatol* 26 (1999), pp. 1923-1929
- [43] **S.M. Sultan, Y. Ioannou and D.A. Isenberg,**
A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus, *Rheumatol* 38 (1999), pp. 917-932.
- [44] **G. Perlemuter, S. Chaussade, B. Wechsler, P. Cacoub, M. Dapoigny and A. Kahan et al.,**
Chronic intestinal pseudoobstruction in systemic lupus erythematosus, *Gut* 43 (1998), pp. 117-122.
- [45] **S.I. Kokori, J.P. Ioannidis, M. Voulgarelis, A.G. Tzioufas and H.M. Moutsopoulos,** Autoimmune haemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus,
Am J Med 108 (2000), pp. 198-204

- [46] **F. Musio, E.M. Bohen, C.M. Yuan and P.G. Welch,**
Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus, *Semin Arthritis Rheum* 28 (1998), pp. 1-19.
- [47] **] F. Fusio, E.M. Bohen, C.M. Yuan and P.G. Welch,**
Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus, *Semin Arthritis Rheum* 28 (1998), pp. 1-9.
- [48] **E. Somers, L.S. Magder and M. Petri,**
Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus,
J Rheumatol 29 (2002), pp. 2531-2536
- [49] **CANONNE S.** 2001. De la clinique à la biologie de la maladie lupique.
Thèse : Immunologie : CHRU de Lille.
- [50] **D.H. Solomon, A.J. Kavanaugh and Schur PH and the American College of Rheumatology ad hoc Committee on immunologic testing guidelines,**
Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing, *Arthritis Rheum* 47 (2002), pp. 434-444.
- [51] **E.M. Tan, T.E. Feltkamp, J.S. Smolen, B. Butcher, R. Dawkins and M.J. Fritzler et al.,**
Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals, *Arthritis Rheum* 40 (1997), pp. 1601-1611

- [52] **G. Schett, G. Steiner and J.S. Smolen,**
Nuclear antigen histone H1 is primarily involved in lupus erythematosus cell formation, *Arthritis Rheum* 41 (1998), pp. 1446-1455
- [53] **A.F. Kavanaugh, Solomon DH and the American College of Rheumatology ad hoc Committee on immunologic testing guidelines.**
Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests, *Arthritis Rheum* 47 (2002), pp. 546-555.
- [54] **E.M. Tan, J.S. Smolen, J.S. McDougal, B.T. Butcher, D. Conn and R. Dawkins et al.,**
A critical evaluation of enzyme immune assays for detection of antinuclear autoantibodies of defined specificities. I. Precision, sensitivity and specificity, *Arthritis Rheum* 42 (1999), pp. 455-464
- [55] **G. Morozzi, F. Bellisai, A. Simpatico, G. Pucci, M.R. Bacarelli and V. Campanella et al.,**
Comparison of different methods for the detection of anti-Ro/SSA antibodies in connective tissue diseases, *Clin Exp Rheumatol* 18 (2000), pp. 729-731

- [56] **N. Pourmand, S. Blomberg, L. Ronnblom, A. Karlsson-Parra and I. Pettersson, Wahrenherlenius M.**
Ro 52 kD autoantibodies are detected in a subset of ANA-negative sera, *Scand J Rheumatol* 29 (2000), pp. 116-123.
- [57] **M.R. Arbuckle, M.T. McClain, M.V. Rubertone, R.H. Scofield, G.J. Dennis and J.A. James et al.,**
Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 349 (2003), pp. 1526-1533
- [58] **R. Cervera, O. Vinas, M. Ramos-Casals, J. Font, M. Garcia-Carrasco and A. Siso et al.,**
Anti-chromatin antibodies in systemic lupus erythematosus: a useful marker for lupus nephropathy, *Ann Rheum Dis* 62 (2003), pp. 431-434.
- [59] **J.A. Simon, J. Cabiedes, E. Ortiz, J. Alocer-Varela and J. Sanchez-Guerrero,**
Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus of recent onset. Potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker,
Rheumatol 43 (2004), pp. 220-224
- [60] **C. Johanet, C. Andre, J. Sibia, A. Baquey, F. Oksman and M. San Marco et al.,**
Signification clinique des anticorps antiribosomes, *Rev Med Interne* 21 (2000), pp. 510-516

- [61] **R.K. Vakkalanka, C. Woo, K.A. Kirou, M. Koshy, D. Berger and M.K. Crow**, Elevated levels and functional capacity of soluble CD40 ligand in systemic lupus erythematosus sera, *Arthritis Rheum* 42 (1999), pp. 871-881
- [62] **P. Blanco, A.K. Palucka, M. Gill, V. Pascual and J. Banchereau**, Induction of dendritic cell differentiation by IFN α in systemic lupus erythematosus, *Science* 294 (2001), pp. 1540-1543
- [63] **M.K. Crow**, Interferon- α : a new target for therapy in systemic lupus erythematosus , *Arthritis Rheum* 48 (2003), pp. 2396-2401
- [64] **E.C. Baechler, F.M. Batliwalla, G. Karypis, P.M. Gaffney, W.A. Ortmann and K.J. Espe et al.**, Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus, *Proc Natl Acad Sci USA* 100 (2003), pp. 2610-2615
- [65] **Niaudet P.**Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires. EMC Pédiatrie 2005; 2 : 12–30
- [66] **O’Callaghan CA.** Manifestations rénales des maladies auto-immunes systémiques : diagnostic et traitement. Néphrologie & Thérapeutique 2 (2006) 140–151

- [67] **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.
- [68] **Alexandre Karras.** Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé *Presse Médicale*. 2012; 41: 260–266
- [69] **Niaudet P.** Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires. *EMC Pédiatrie* 2005; 2 : 12–30
- [70] **J.-C. PIETTE, C. FRANCÈS.** Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. *Ann Dermatol Venereol* 2002 ; 129 :2S106-2S112
- [71] **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) 8-1
- [72] **D.C. Mendelssohn and E.H. Cole,**
Outcomes of percutaneous kidney biopsy, including those of solitary native kidneys, *Am J Kidney Dis* 26 (1995), pp. 580-585

- .
- [73] **A. Kumar, M.J. Mitchell, S. Aggarwal, D.B. Fraser and A.A. Trillo,**
Ultrasonography-directed native renal biopsy: comparison of an automated biopsy device with a needle system, *Can Assoc Radiol J* 43 (1992), pp. 359-363.
- [74] **A. Kumar, M.J. Mitchell, S. Aggarwal, D.B. Fraser and A.A. Trillo,**
Ultrasonography-directed native renal biopsy: comparison of an automated biopsy device with a needle system, *Can Assoc Radiol J* 43 (1992), pp. 359-363.
- [75] **J.J. Weening, V. D'Agati, M.M. Schwartz, S.V. Seshan, C.E. Alpers and G.B. Appel et al.,**
The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited, *J. Am. Soc. Nephrol.* 15 (2004), pp. 241-250
- [76] **E. Daugas, D. Nochy, L.T. Huong du, P. Duhaut, H. Beaufils and V. Caudwell et al.,** Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus, *J Am Soc Nephrol* 13 (2002), pp. 42-52
- [77] **B. Godeau. Lupus et syndrome des antiphospholipides: Actualités thérapeutiques.** *Réanimation* 15 (2006) 245-252.
- [78] **A. Somogyi, O. Bletry.** Le syndrome des antiphospholipides : aspects cliniques et thérapeutiques. Cahier de formation biologie médicale N 22 octobre 2001, pp : 11_32.

- [79] **Daugas E, Nochy D, Huong DLT, Duhaut P, Beaufiles H, et al.** Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:42–52.
- [80] **M. Dekeyser et al.** Le syndrome des antiphospholipides en néphrologie. Atteinte rénale et aspects pratiques de la prise en charge. *Néphrologie & Thérapeutique* 10 (2014) 1–9.
- [81] **E. Hachulla, L. Darnige, J. Arvieux.** Syndrome des antiphospholipides. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-022-C-10, 2007.
- [82] **B. Godeau. Lupus et syndrome des antiphospholipides: actualités thérapeutiques.** *Réanimation* 15 (2006) 245-252.
- [83] **L. Monassier.** Les anti-inflammatoires stéroïdiens. *Pharmacologie Clinique DCEM3 2005/2006* Faculté de Médecine de Strasbourg.
- [84] **H. Dussauze et al.** Corticothérapie systémique et risque infectieux. *La Revue de médecine interne* 28 (2007) 841–851
- [85] **J. Kuhn, G. Prévost.** Comment gérer l'arrêt d'une corticothérapie ? *Presse Med.* 2014; 43: 453–459
- [86] **Fadi Fakhouri, Philippe Lesavre.** Traitements actuels des néphropathies lupiques. *Revue du Rhumatisme* 74 (2007) 759–764
- [87] VIDAL PROFESSIONNEL 2012

- [88] **Zhu B, Chen N, Lin Y, et al.** Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1933–42.
- [89] **Buratti S, Szer IS, Spencer CH, Bartosh S, Reiff A.** Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:2103–8.
- [90] **Walsh M, James M, Jayne D, Tonelli M, Manns BJ, Hemmelgarn BR.** Mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:968.
- [91] **Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C.** Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219–28.
- [92] **Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D.** Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103–12.
- [93] **Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA.** Rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus*. 2009 Aug;18(9):767–76
- [94] **Rovin BH, Furie R, Latinis K.** Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64:121526.

- [95] **Moroni G, Raffiotta F, Trezzi B, Giglio E, Mezzina N, Del Papa N, et al.** Rituximab vs mycophenolate and vs cyclophosphamide pulses for induction therapy of active lupus nephritis: a clinical observational study. *Rheumatology* 2014; **53**:1570–7.
- [96] **Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, et al.** Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013;**72**:1280–6.
- [97] **Fu YF, Liu GL.** Mycophenolate mofetil therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine. *ClinNephrol*2001;**55**:318 21.
- [98] **LIPSKY JJ.** Mycophenolate mofetil. *Lancet*, 1996, 348, 1357-1359.
- [99] **EUROPEAN MYCOPHENOLATE MOFETIL STUDY GROUP.** Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*, 1995, 345, 1321-1325.
- [100] **GREGORY CR, PRATT RE, HUIE P et al.** Effects of treatment with cyclosporine, FK506, rapamycin, mycophenolic acid or desoxyspergualin on vascular muscle proliferation in vitro and in vivo. *Transplant Proc*, 1993, 25, 770-771.

- [101] **MOHACSI PJ, TULLER D, HULLIGER B et al.** Different inhibitory effects of immunosuppressive drugs on human and rat aortic smooth muscle and endothelial cell proliferation stimulated by platelet derived growth factor or endothelial cell growth factor. *J Heart Lung Transplant*, 1997, 16, 484-492.
- [102] **Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM.** A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. The Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992;**326**:1373–9.
- [103] **Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al.** Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:1771–82.
- [104] **KDIGO.** KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int [suppl]* 2012;**2**:209.
- [105] **Dooley MA, Cosio FG, Nachman PH.** Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999;**10**:833–9.

- [106] **Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O.** Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006;**8**:R83.
- [107] **Camous L, Melander C, Vallet M.** Complete remission of lupus nephritis with rituximab and steroids for induction and rituximab alone for maintenance therapy. *Am J Kidney Dis* 2008;**52**:346–9.
- [108] **Melander C, Sallée M, Trolliet P.** Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;**4**:579–84.
- [109] **Cortés-Hernández J, Torres-Salido MT, Medrano AS.** Long-term outcomes-mycophenolate mofetil treatment for lupus nephritis with addition of tacrolimus for resistant cases. *Nephrol Dial Transplant* 2010;**25**:3939–44.
- [110] **Lanata CM, Mahmood T, Fine DM, Petri M.** Combination therapy of mycophenolate mofetil and tacrolimus in lupus nephritis. *Lupus* 2010;**19**:935–41.

- [111] **Grootscholten C, Bajema IM, Florquin S.** Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007;**56**:924–7.
- [112] **Gunnarsson I, Sundelin B, Heimbürger M.** Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis-predictive role of serum C1q and albuminuria. *J Rheumatol* 2002;**29**:693–9.
- [113] **Chan TM, Tse KC, Tang CS, Lai KN, Li FK.** Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005;**14**:265.
- [114] **Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaître O, Francès C, Le Guern V, Lioté F, et al.** Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis* 2013;**72**:1786–92.

- [115] Pr Zahir AMOURA, Pr Eric HACHULLA, Dr Véronique LE GUERN
Lupus en 100 questions page 54
- [116] **LafyatisR** , **York M** , **Marshak-Rothstein A**. Antimalarial agents :
closing the gate on Toll-like receptors ? *Arthritis Rheum*, 2006 ; 54 :
30-68
- [117] **Pons-Estel GJ**, **Alarcon GS**, **McGwin G**, **et al**, LUMINA Study
Group. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in
patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort.
Arthritis Rheum 2009;61:830-9.
- [118] **Marmor M F**, **KellnerU** , **Lai TY et al**. American Academy of
Ophthalmology. Revised recommendations on screening for
chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*,
2011 ; 118 : 415-422.
- [119] **E. HACHULLA** Traitement du lupus érythémateux systémique en
2012 en-dehors du syndrome des antiphospholipides. *Le dossier lupus :*
actualité 2012
- [120] **eich HN**, **Gladman DD**, **Urowitz MB et coll**. Persistent proteinuria
and dyslipidemia increase the risk of progressive chronic kidney
disease in lupus erythematosus. *Kidney Int* 2011; 79(8):914-20.
- [121] **Kitamura N**, **Matsukawa Y**, **Takei M**, **Sawada S**. Antiproteinuric
effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and an angiotensin
II receptor blocker in patients with lupus nephritis. *The Journal of
international medical research. J Int Med Res* 2009; 37(3):892-8.

- [122] **HACHULLA E et HATRON P-Y.** Lupus érythémateux aigu disséminé. Dans *Détection des maladies systémiques auto-immunes.* : Elsevier Masson, 2006, p. 49-61.
- [123] **Cameron JS.** Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413–24.
- [124] **Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, Queffeuilou G, Piette JC, Isnard-Bagnis C et al.** Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(10):1771-8.
- [125] **SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD.** Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000;35(5):904-14.
- [126] **Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ.** Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(1):244-54.
- [127] **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(10):2039-46.
- [128] **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.

- [129] **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.
- [130] **Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ.** Collaborative Study Group. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):46-53.
- [131] **Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG et al.** Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term follow-up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(12):3934- 40.
- [132]. **J.-C. PIETTE, C. FRANCÈS.** Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:2S106-2S112
- [133] **Zabaleter LM et al.**
Further description of early silent lupus nephritis. *Lupus* 2006; 15: 845-851
- [134] **Moutawakil El Ouadghiri. A.**
Les néphropathies lupiques à propos de 40 cas. Thèse médecine Casablanca n°183. 1997

[

135] Cameron JS,

Lupus nephritis, J Am Soc Nephrol 1999;10:413-24

[136] 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, Clinique Universitaires de Kinshasa (2009).

[137] 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 a single center. Semin arthritis rheum 1995; 25:47-55.

[138] Shayakul C, Ong- AJ- Yoothl, Chirawong P, Malassit P.

Lupus nephritis in Thailand: clinicopathologic findings and outcome in 596 patients. Am J Kidney Dis. 1995; 26:300-7

[139] Le Thi Huong DU, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A, Godeau P, Piette JC.

Renal involvement in systemic lupus erythematosus. Medecine 1999; 78:148-66.

[140] Mok CC, Wong RW, Lau CS.

Lupus nephritis in southern Chinese patients: clinicopathologic findings and long term outcome. Am J Kidney Dis 1999; 34:315-23.

[141] 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) Blackweel Publishing Ltd. Scandinavian Journal of Immunology 64, 433-437.

[142] 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.

[143] Donadio JV JR, Hart GM, Bergstralh EJ, Holleyke.

Pronostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinico-pathologic study. Lupus 1995 ; 4:109-15.

[144] 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.

[145] 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 Arzki Kehal El Biar, Alger, Algérie. Communications affichées / La Revue de médecine interne xxx (2008) S1-S125.

- [146] **El Ouardighi Lamiae.**
Les néphropathies lupiques à propos de 34 cas.
Thèse médecine Fès n°0--. 2010.
- [147] **Y. Renaudineau, E. Renaudineau, Y. Le Meur, A. Chauveau, P. Youinou.**
Intérêt des nouveaux examens sérologiques pour la néphropathie lupique. *Immunoanalyse et biologie spécialisée* (2008) 23 ; 137-142.
- [148] **Boustma 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.
- [149] **Eman M. Immunological Aspects of Biopsy-Proven Lupus Nephritis in Bahraini Patients with Systemic Lupus Erythematosus.** *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24(6):1271-179.
- [150] **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.
- [151] **Mansu Sui.** Simultaneous Positivity for Anti-DNA, Anti-Nucleosome and Anti-Histone Antibodies is a Marker for More Severe Lupus Nephritis. *J Clin Immunol* (2013) 33:378 387
- [152] **J.Font et Al** Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *Q J Med*2001 ; 94 :19-26.

- [153] **Juan-Manuel A et Al** . Lupus Nephritis in Colombians: Contrasts and Comparisons with Other Populations. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2011) 40:199–207.
- [154] **I. Haddiya et Al** Features and outcomes of lupus nephritis in Morocco: analysis of 114 patients. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2013 :6 249258
- [155] **Al Atta HM, Al Ahmed YH, Chandani AU**. Serological markers in Arabs with lupus nephritis. *Lupus*. 1998;7:198–201.
- [156] **Al-Jarallah K, Al Awadi A, Siddiqui H, et al**. Systemic lupus erythematosus in Kuwait hospital based study. *Lupus*. 1998;7:434–438.
- [157] **Qayyum A, Nagy AA**. Immuno-histological changes in lupus nephritis in female patients: a four-year study.
- [158] **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.
- [159] **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.
- [160] **54. Molina JF, Molina J, Garcia C, Gharavi AE, Wilson WA, Espinoza LR**. Ethnic differences in the clinical expression of systemic lupus erythematosus: a comparative study between African-Americans and Latin Americans. *Lupus* 1997 ; 6:63-7.

- [161] **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 1,000 patients. *Medicine* 2003;82:299–308
- [162] **Chu SJ, Chang DM, Kuo SY, et al.** Lupus nephritis: an analysis of 70 cases. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei* 1994; 53:27-36.
- [163] **J.Font et Al** Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *Q J Med* 2001 ; 94 :19-26.
- [164] **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.
- [165] **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.
- [166] Franco C, Yoo W, Franco D, Xu Z.
Predictors of End Stage Renal Disease in African Americans with Lupus Nephritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2010;68(4):251-6.
- [167] **Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al.** Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose in intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121–31.

- [168] **Illei GG, Austin HA, Crane M, et al.** Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001 ; 135:248-57.
- [169] **Appel GB et al Aspreva Lupus Management Study Group.** Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009 May;20(5):1103-12.
- [170] **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.
- [171] **Mary Anne Dooley and al .** Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365:1886-1895
- [172] **COSTEDOAT-CHALUMEAU N, LEROUX G, AMOURA Z, et al.** Hydroxychloroquine dans le traitement du lupus: le renouveau. *La Revue de Médecine Interne*, 2008, vol. 29, n° 9, p. 735-737.
- [173] **Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, et al.** Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus* 2008;17:281-8.

- [174] **Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Mcgwin G, et al, LUMINA Study Group.** Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61:830-9.
- [175] **Guillermo Ruiz-Irastorza et al.** Diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Nefrologia*2012;32(Suppl.1):1-35.
- [176] **Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, et al.** Renin angiotensin system blockage and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155:791-805.
- [177] **Elena Gonzalo.** Clinicopathologic correlations of renal microthrombosis and inflammatory markers in proliferative lupus nephritis. *Gonzalo et al. Arthritis Research & Therapy* 2012, 14:R126
- [178] **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.
- [179] **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.

- [180] **Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P, et al.** Sequentialtherapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971–80.
- [181] **Satirapoj B, Wongchinsri J, Youngprang N, Laonapaporn B, Thongdee C, Lapkittichareonchai S, Patumanond J.**
Predictors of Renal Involvement in Patients with Systemic Lupus Erythe-matosus. *Asian Pacific Journal of Allergy And Immunology* (2007) 25: 17-25.
- [182] **Petri M.**
Hopkins Lupus Cohort. 1999 update.
Rheum Dis Clin North Am 2000; 26: 199-213.
- [183] **Dang H, Harbeck RJ.**
The in vivo and in vitro glomerular deposition of isolated anti-double-stranded-DNA antibodies in NZB/W mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1984; 30: 265–78.
- [184] **Koffler D, Schur PH, Kunkel HG.**
Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 1967; 126: 607–23.
- [185] **Vargas MT, Gustilo K, D’Andrea DM, Kalluri R, Foster MH, Madaio MP.**
Structural features of nephritogenic lupus autoantibodies. *Methods* 1997; 11: 62–9.

[186] Julian T, Uramoto, W. Michael O' Fallon.

A Comparative Study of the Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus in Caucasians in Rochester, Minnesota, and Chinese in Singapore, From 1980 to 1992. *Arthritis Care & Research* 2001;45:494-500.

[187] Neumann K , Wallace DJ, Azen C, Nessim C, Fichman M, Metzger AL.

Lupus in the 1980s: III. Influence of clinical variables, biopsy, and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at a single center.

Semin Arthritis Rheum 1995;25:47-55.

[188] Swaak AJ, Huysen V, Nossent JC, Smeenk RJ.

Antinuclear antibody profiles in relation to specific disease manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1990;9:82-94.

[189] Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J.

Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single center. II. Predictor variables for mortality. *J Rheumatol* 1995;22:1265-70.

- [190] **Satirapoj B, Wongchinsri J, Youngprang N, Laonapaporn B, Thongdee C, Lapkittichareonchai S, Patumanond J.**

Predictors of Renal Involvement in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Asian Pacific Journal of Allergy And Immunology* (2007) 25: 17-25.

- [191] **Wallace DH, Hahn BH. Dubois' lupus erythematosus, 4th edition.**
Baltimore: Lea & Febiger;1993.

- [192] **Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE.**

Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994; 45: 544-50.

- [193] **Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM, Cox MB, Klinenberg JR, Forouzes S.**

Lupus nephritis. Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. *Am J Med* 1982; 72: 209-20.

- [194] **Petri M.**

Epidemiology of systemic lupus erythematosus.

Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16: 847-58.

- [195] **Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, Yarborra CH.**

Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy. *Arthritis and Rheumatism* 2002;40:995–1002.

- [196] **Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL, Lewis EJ.**
The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int.* 1987 Aug;32(2):274-9.
- [197] **Franco C, Yoo W, Franco D, Xu Z.**
Predictors of End Stage Renal Disease in African Americans with Lupus Nephritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2010;68(4):251-6.
- [198] **Yang Y, Hebert LA, Chung EK.**
Caucasian patients with systemic lupus erythematosus (SLE) nephritis have low C4A gene copy numbers and low plasma C4 protein levels. *Molecular Immunology.* 2007 Jan;44(1-3):261.
- [199] **Moroni G, Radice A, Giammarresi G.**
Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6 year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):234-7
- [200] **Specker C, Becker A, Lakomek HJ, Bach D, Grabensee B.** Systemic lupus erythematosus in men—a different prognosis? *Z Rheumatol* 1994; 53:339–45.
- [201] **Alarcon GS, McGwin G Jr, Bastian HM.**
Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII (correction of VIII). Predictors of early mortality in the LUMINAL cohort. LUMINA Study group. *Arthritis Rheum.* 2001 Apr;45(2):191-202.

- [202] **Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ.** Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *Am Soc Nephrol.* 2007 Jan;18(1):244-54.
- [203] **Al-Attia HM, Al Ahmed YH, Chandani AU.** Serological markers in Arabs with lupus nephritis. *Lupus* 1998;7:198-201.
- [204] **Contreras G, Lenz O, Pardo V.** Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int.* 2006 May;69(10):1846-51.
- [205] **Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE.**
Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int.* 1994 Feb;45(2):544-50.
- [206] **Adler M, Chambers S, Edwards C.** An assessment of renal failure in an SLE cohort with special reference to ethnicity, over a 25 year period. *Rheumatology.* 2006 Sept;45(9):1144-7.
- [207] **Rabbani M.A, Tahir M.H, Siddiqui B.K, Ahmad B, A Shamim A, Ahmed Shah S.M, Ahmad A.**
Renal Involvement in Systemic Lupus Erythematosus in Pakistan. *J Pak Med Assoc.* August 2005 : Vol. 55, No. 8 :328-32.
- [208] **Malaviya AN, Chandrasekaren AN, Kumar A, Shamar PN.** Systemic lupus erythematosus in India. *Lupus* 1997;6:690–700.
- [209] **Chrysochou C, Randhawa H, Reeve R, Waldek S, Wood G, O'Donoghue D.** Determinants of renal functional outcome in lupus nephritis: a single centre retrospective study. *Q J Med* 2008;101:313-6.

[210] Le Thi Huong D, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A.

Renal involvement in systemic lupus erythematosus: a study of 180 patients from a single center. *Medicine* 1999;78:148–66.

[211] MacGowan JR, Ellis S, Griffiths M, Isenberg DA. Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999. *Rheumatology* 2002;41:981–7.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 17

سنة : 2020

اعتلال الكلية الذئبي : الحالة الوبائية والسريرية والنسجية والتقدمية والعلاجية بصدد 57 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيدة سامية دكدك

المردادة في 10 شتنبر 1994 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : اعتلال الكلية الذئبي؛ بروتينية؛ طبقة نسيجية؛ مثبطات المناعة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة	السيدة لبنى بنعمر
مشرف	أستاذة في أمراض الكلي
مساعد مشرف	السيد أدريس القباج
عضو	أستاذ في أمراض الكلي
عضو	السيدة دينا ابراهيم منتصر
	أستاذة في أمراض الكلي
	السيد يوسف سكاش
	أستاذ في الطب الباطني
	السيد توفيق عاطف
	أستاذ في أمراض الكلي