



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2021

Thèse N°170

Néphropathie lupique : Expérience du service de Médecine interne à l'hôpital Militaire Avicenne-Marrakech

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/10/2021

PAR

Mm.Asri Khadija

Née Le 31 JANVIER 1992 à YOUSSEFIA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Néphropathie lupique – Ponction biopsie rénale – Classification – Traitement

JURY

Mr. M.ZYANI

PRESIDENT

Professeur de Médecine Interne

Mr. S.KADDOURI

RAPPORTEUR

Professeur de Médecine Interne

Mr. H. QACIF

Professeur de Médecine Interne

Mr. N.ZEMRAOUI

Professeur De Néphrologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ
عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي ۖ إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي
مِنَ الْمُسْلِمِينَ





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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

DoyensHonoraires

: Pr. BadieAzzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUY YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

:Mr. AzzeddineEL HOUDAIGUI

Professeursdel'enseignementsupérieur

NometPrénom	Spécialité	NometPrénom	Spécialité
ABKARIImad	Traumato-orthopédie	ESSAADOUNILamiaa	Médecineinterne
ABOUELHASSANTaoufik	Anésthésie-réanimation	FADILIWafaa	Néphrologie
ABOUCHADIAbdeljalil	Stomatologieetchirmaxillofaciale	FAKHIRBouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOULFALAHAbderrahim	Gynécologie-obstétrique	FOURAIJIKarima	Chirurgiepédiatrique
ABOUSSAIRNisrine	Génétique	GHANNANEHoussine	Neurochirurgie
ADALIImane	Psychiatrie	GHOUNDALEOmar	Urologie
ADMOUBrahim	Immunologie	HACHIMIAbdelhamid	Réanimationmédicale
AGHOUTANEEIMouhtadi	Chirurgiepédiatrique	HAJJIIbtissam	Ophtalmologie
AISSAOUIYounes	Anesthésie-réanimation	HAROUKaram	Gynécologie-obstétrique
AITAMEURMustapha	HématologieBiologique	HOCAROuafa	Dermatologie
AITBENALISaid	Neurochirurgie	JALALHicham	Radiologie
AITBENKADDOURYassir	Gynécologie-obstétrique	KAMILIEI OuafiElAouni	Chirurgiepédiatrique
AIT-SABIImane	Pédiatrie	KHALLOUKIMohammed	Anesthésie-réanimation
ALJSoumaya	Radiologie	KHATOURIALi	Cardiologie

AMALSaid	Dermatologie	KHOUCHANIMouna	Radiothérapie
----------	--------------	----------------	---------------

AMINEMohamed	Epidémiologie-clinique	KISSANINajib	Neurologie
AMMARHaddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATIKhadija	Gastro-entérologie
AMROLamyae	Pneumo-phtisiologie	KRIETMohamed	Ophtalmologie
ANIBAKhalid	Neurochirurgie	LAGHMARIMehdi	Neurochirurgie
ARSALANELamiae	Microbiologie-Virologie	LAKMICHIMohamedAmine	Urologie
ASMOUKIHamid	Gynécologie-obstétrique	LAOUADInass	Néphrologie
ATMANEEIMehdi	Radiologie	LOUHABNisrine	Neurologie
BAIZRIHicham	Endocrinologie et maladiesmétaboliques	LOUZIAbdelouahed	Chirurgie-générale
BASRAOUIDounia	Radiologie	MADHARSiMohamed	Traumato-orthopédie
BASSIRAhlam	Gynécologie-obstétrique	MANOUDIFatiha	Psychiatrie
BELBARAKARhizlane	Oncologiemédicale	MANSOURINadia	Stomatologieetchi rumaxillofaciale
BELKHOUAhlam	Rhumatologie	MAOULAININEFadl mrabihrabou	Pédiatrie(Neonatologie)
BENDRISSLaila	Cardiologie	MATRANEAboubakr	Médecinenucléaire
BENALIAbdeslam	Psychiatrie	MOUAFFAKYoussef	Anesthésie-réanimation
BENCHAMKHAYassine	Chirurgieréparatrice etplastique	MOUDOUNISaid Mohammed	Urologie
BENELKHAIATBENOMARRidouan	Chirurgie-générale	MOUFIDKamal	Urologie
BENHIMAMohamedAmine	Traumatologie-orthopédie	MOUTAJRedouane	Parasitologie
BENJILALILaila	Médecineinterne	MOUTAOUAKILAbdeljalil	Ophtalmologie
BENZAROUELDounia	Cardiologie	MSOUGGARYassine	Chirurgiethoracique
BOUCHENTOUFRachid	Pneumo-phtisiologie	NAJEBYoussef	Traumato-orthopédie
BOUKHANNILahcen	Gynécologie-obstétrique	NARJISSYoussef	Chirurgiegénérale
BOUKHIRAAbderrahman	Biochimie-chimie	NEJMIHicham	Anesthésie-réanimation
BOUMZEBRADrissi	ChirurgieCardio-Vasculaire	NIAMANERadouane	Rhumatologie
BOURRAHOUATAicha	Pédiatrie	OUALIIDRISSIMariem	Radiologie
BOURROUSMonir	Pédiatrie	OUBAHASofia	Physiologie
BOUSKRAOUIMohammed	Pédiatrie	OULADSAIADMohamed	Chirurgiepédiatrique
CHAFIKRachid	Traumato-orthopédie	QACIFHassan	Médecineinterne

CHAKOURMohamed	HématologieBiologique	QAMOussyoussef	Anesthésie-réanimation
CHELLAKSaliha	Biochimie-chimie	RABBANIKhalid	Chirurgiegénérale

CHERIFIDRISSIELGANOUNI Najat	Radiologie	RADANoureddine	Pédiatrie
CHOULLIMohamedKhaled	Neuropharmacologie	RAISHanane	Anatomiepathologique
DAHAMIZakaria	Urologie	RAJIAbdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISSGhizlane	Pédiatrie	ROCHDIYoussef	Oto-rhino-laryngologie
ELADIBAhmedRhassane	Anesthésie-réanimation	SAMKAOUIMohamedAbde nasser	Anesthésie-réanimation
ELAMRANIMoulayDriss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
ELANSARINawal	Endocrinologieet maladiesmétaboliques	SARFIsmail	Urologie
ELBARNIRachid	Chirurgie-générale	SORAANabila	Microbiologie-Virologie
ELBOUCHTIlmane	Rhumatologie	SOUMMANIAbderraouf	Gynécologie-obstétrique
ELBOUIHIMohamed	Stomatologieetchirmaxillo faciale	TASSINoura	Maladiesinfectieuses
ELFEZZAZI Redouane	Chirurgiepédiatrique	TAZIMohamedIllias	Hématologie-clinique
ELHAOURYHanane	Traumato-orthopédie	YOUNOUSSaid	Anesthésie-réanimation
ELHATTAOUMustapha	Cardiologie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
ELHOUDZIJamila	Pédiatrie	ZAHLANEMouna	Médecineinterne
ELIDRISSISLITINENadia	Pédiatrie	ZAOUISanaa	Pharmacologie
ELKARIMISaloua	Cardiologie	ZIADIAmra	Anesthésie-réanimation
ELKHAYARIMina	Réanimationmédicale	ZOUHAIRSaid	Microbiologie
ELMGHARITABIBGhizlane	Endocrinologie et maladiesmétaboliques	ZYANIMohammed	Médecineinterne
ELFIKRIAbdelghani	Radiologie		

ProfesseursAgrégés

NometPrénom	Spécialité	NometPrénom	Spécialité
ABIRBadreddine	Stomatologie etChirurgiemaxillofaciale	GHAZIMirieme	Rhumatologie
ADARMOUCHLatifa	MédecineCommunautaire(m édecine préventive,santépubliqueet hygiène)	HAZMIRIFatimaEzzahra	Histologie- embryologiecytogénéti que
AITBATAHARSalma	Pneumo-phtisiologie	IHBIBANefatima	MaladiesInfectieuses
ARABIHafid	Médecine physique etréadaptationfonctionnelle	KADDOURISaid	Médecineinterne
ARSALANEAdil	ChirurgieThoracique	LAHKIMMohammed	Chirurgiegénérale
BELBACHIRAnass	Anatomie-pathologique	LAKOUICHMIMohamme d	Stomatologie et Chirurgiemaxillofaciale

BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MARGADO Omar	Traumatologie – orthopédie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo – phtisiologie	MLIHATOUATI Moham med	Oto – Rhino – Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto – Rhino – Laryngologie	SEDDIK Rachid	Anesthésie – Réanimation
ELHAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio – vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ELKAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ELKHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
ELMEZOUARIE Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZEMRAOUINadir	Néphrologie
ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZIDANEMoulay Abdelf ettah	Chirurgie thoracique
FAKHRI Anass	Histologie – embryologie cytogénétique		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Pédopsychiatrie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ABALLANajoua	Chirurgie pédiatrique	FASSIFIHRIMohamed jawad	Chirurgie générale
ABDEL FETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio – organique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardiovasculaire	FENNANEHicham	Chirurgie Thoracique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	HAJJIFouad	Urologie
AITERRAMI Adil	Gastro – entérologie	HAMMISalah Eddine	Médecine interne
AKKAR Rachid	Gastro – entérologie	Hammoune Nabil	Radiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto – rhino – laryngologie	HAZIMERaja	Immunologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	JALLAL Hamid	Cardiologie
ARROBA dil	Chirurgie réparatrice et plastique	JANAHHicham	Pneumo – phtisiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAFFINTIMahmoud Amine	Psychiatrie
AZAMIMohamed Amine	Anatomie pathologique	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale	LAHMINI Widad	Pédiatrie

BAALLALHassan	Neurochirurgie	LALYAIssam	Radiothérapie
BABAHicham	Chirurgie générale	LAMRANIHANChasmae	Microbiologie-virologie
BELARBIMarouane	Néphrologie	LOQMANSouad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIHHatim	Neurochirurgie	MAOUJOUDOmar	Néphrologie
BELGHMAIDISarah	Ophtalmologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BELLASRISalah	Radiologie	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDIMohcine	Microbiologie-Virologie
BENCHAFAlIlias	Oto-rhino-laryngologie	MOUGUIAHmed	Rhumatologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIHHouda	Pédiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	NASSIMSABAHTaoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUTAKIOU TE Badr	Radiologie	OUERIAGLINABIHFadoua	Psychiatrie
CHAHBIZakaria	Maladies infectieuses	OUMERZOUKJawad	Neurologie
CHEGGOURMouna	Biochimie	RAGGABI Amine	Neurologie
CHETOUIA Abdelkhalek	Cardiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHETTATIMariam	Néphrologie	REBAHI Houssam	Anesthésie-Réanimation
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RHEZALIManal	Anesthésie-réanimation
DOUIREKFouzia	Anesthésie-réanimation	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL-AKHIRIMohammed	Oto-rhino-laryngologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
ELAMIRIMyAhmed	Chimie de Coordination bio- organique	SALLAHIHicham	Traumatologie-orthopédie
ELFADLIMohammed	Oncologie médicale	SAYAGHSanae	Hématologie
ELFAKIRIKarima	Pédiatrie	SBAAIMohammed	Parasitologie-mycologie
ELGAMRANIYounes	Gastro-entérologie	SBAI Asma	Informatique
ELHAKKOUNIAwatif	Parasitologie-mycologie	SEBBANIMajda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELJADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques	SIRBOURachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELKHASSOUIAmine	Chirurgie pédiatrique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	WARDAKarima	Microbiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	YAHYA OUIHicham	Hématologie
ELJAMILIMohammed	Cardiologie	ZBITOUMohamed Anas	Cardiologie
ELOUARDIYoussef	Anesthésie-réanimation	ZOUI TABtissam	Radiologie
EL-QADIRY Rabiy	Pédiatrie	ZOUI ZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire

LISTE ARRÊTÉE LE 23/06/2021







Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse...

A ma chère Maman Sameri Halima,

*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 .*

*Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma
profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et
tes sacrifices.*

*Tu avais des rêves mais tu l'as souvent abandonné pour me permettre de vivre les
miens.*

Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher Père Asri Noureddine,

De tous les pères, tu es le meilleur.

*Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta
persévérance et perfectionnisme. Tu as toujours été là pour moi, tu ne m'as jamais
dit non, tu as toujours cru en moi. Pour tout ce que tu as fais et tu fais toujours
pour moi, je veux te remercier d'être un aussi bon père dont je suis si fier.*

En témoignage de brut d'années de sacrifices, de sollicitudes, d'encouragement.

*Pourriez-vous trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous de vos
efforts.*

En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves.

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon
profond amour.*

Puisse Dieu vous préserve et vous procurer santé et bonheur.

C'est grâce à vous deux que je suis médecin aujourd'hui

A mon cher mari Ismail Toumi

Pour l'amour et l'affection qui nous unissent.

Je ne saurais exprimer ma profonde reconnaissance pour le soutien continu dont tu as toujours fait preuve.

Tu m'as toujours encouragé, incité à faire de mon mieux, ton soutien m'a permis de réaliser le rêve tant attendu.

Je te dédie ce travail avec mes vœux de réussite, de prospérité et de bonheur.

Je prie Dieu le tout puissant de préserver notre attachement mutuel, et d'exaucer tout nos rêves.

A mon amour mon petit-fils zaynibrahim ,

Mon petit bout de chou, Tu es ma plus belle histoire d'amour. Dès que je pose le regard sur toi, je sais pourquoi j'existe. Je t'aime très fort.

A ma chère sœur Loubna Asri ,

Merci de si bien accomplir ton rôle.

Merci d'être là quand ça ne va pas. Merci de me prêter ton épaule quand j'en ai de besoin. Merci d'apaiser mes pleurs peu importe la situation, tu as toujours les mots qu'il faut et tu sais reconnaître les moments où j'ai simplement besoin d'une oreille attentive pour m'écouter.

Merci d'être capable de me brasser quand j'ai besoin d'être réveillée et de me donner le petit coup de pied au derrière dont j'ai besoin pour continuer d'avancer

Merci de me suivre et de m'encourager dans mes études et dans mes rêves les plus fous; tu me fais toujours sentir que tu es derrière moi , merci d'être là pour moi , sache que je te promets de toujours être là pour toi en retour.

A mes chères sœurs Btissam Asri, Farah Asri et Malak Asri ,

A tous les sentiments chers et éternels que j'ai pour vous. Merci d'avoir été pour moi des amies, des complices avant d'être des sœurs.

Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous, ni ma gratitude et ma reconnaissance envers vos immenses encouragements durant toutes mes années de mes études, vous avez toujours été présents à mes côtés pour me consoler quand il le fallait.

Trouvez dans ce travail, mon estime et amour. Que dieu vous procure bonheur, santé et grand succès.

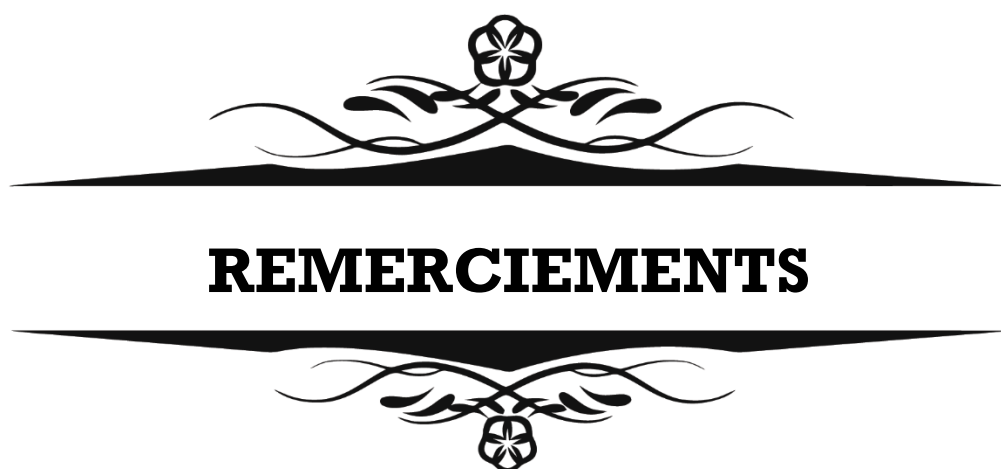
A ma belle mère Keltoumjaafari ,

Ton âme nous a quittés comme si c'était hier, nos cœurs seront toujours avec toi.

Que ton âme repose en paix.

A ma grande famille : ASRI et SAMERI ;

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre encouragement. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.



Je remercie tous les membres du jury d'avoir bien voulu donner de leur temps pour lire ce travail.

**NOTRE MAÎTRE, PRÉSIDENT DE THÈSE MONSIEUR LE
PROFESSEUR ZYANI, PROFESSEUR DE MEDECINE INTERNE :**

Qui m'a fait l'honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse. J'ai eu le privilège de profiter de votre enseignement, et j'espère être digne de votre confiance. Vous êtes l'exemple du professeur, toujours présent, et à l'écoute, Merci de m'accepter comme thésard dans votre service. C'est avec énormément de joie de vivre ce grand jour à votre présence. Que ces lignes puissent témoigner de mon grand respect, ma très haute considération et ma profonde reconnaissance.

**A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE : MONSIEUR LE
PROFESSEUR KADDOURI, PROFESSEUR DE MEDECINE
INTERNE**

Je vous remercie pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. J'ai eu un grand plaisir à travailler sous votre direction. J'ai eu auprès de vous le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Votre amabilité, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles m'inspirent une admiration et un grand respect. J'espère que j'étais digne de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR LE
PROFESSEUR QACIF, PROFESSEUR DE MEDECINE INTERNE :**

Votre présence parmi le jury de cette thèse m'a honoré. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre modestie et votre gentillesse, qui sont de grands atouts à côté de votre rigueur scientifique. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde reconnaissance et de mes respectueux sentiments.

**A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE MONSIEUR LE
PROFESSEUR ZEMRAOUI, PROFESSEUR DE NEPHROLOGIE:**

Qui m'a fait l'honneur en siégeant parmi le jury de cette thèse, et de participer dans la réalisation de ce modeste travail. La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail signe une grande courtoisie. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.



LISTE DES TABLEUX

Tableau 1: Répartition des cas selon la tranche d'âge

Tableau 2 : les différentes atteintes constituant un motif d'admission

Tableau 3: manifestations rénales à l'admission

Tableau 4 : Atteintes extra rénales a l'admission

Tableau 5 : Profil immunologique de nos patients

Tableau 6 : Confrontation clinicobiologique et histologique

Tableau 7 : Répartition des cas selon la posologie du méthylprédnisolone

Tableau 8 : Répartition des cas selon les protocoles de cyclophosphamide

Tableau 9 : Confrontation histo- thérapeutique

Tableau 10 : Répartition des cas selon le traitement associé

Tableau 11 : syndromes glomérulaires observés au cours d'un lupus

Tableau 12 : Les différentes présentations clinico-biologiques de la néphropathie lupique

Tableau 13: Complications des biopsies rénales

tableau 14 : Les principales contre-indications sont présentées

Tableau 15: Incidence des principaux anticorps antinucléaires et anticytoplasmes au cours du lupus érythémateux systémique

Tableau 16: Protocole HAS de la corticothérapie Protocole Kdigo 2012

Tableau 17 : Traitement d'attaque de la glomérulonéphrite lupique proliférative

Tableau 18: Traitement d'entretien de la glomérulonéphrite active

Tableau 19 : Pronostic selon la classification de la NL

Tableau 20 : Recommandations de la société Espagnole de néphrologie pour le suivi de la néphropathie lupique

Tableau 21 : Forces et faiblesses du BILAG et du SLEDAI.

Tableau 22: La prévalence de la néphropathie lupique dans différentes série de la littérature

Tableau 23 Répartition des patients selon le sexe et l'âge dans différentes séries.

Tableau 24 : Fréquence des manifestations rénales (en dehors de la protéinurie) au cours des néphropathies lupiques selon différents auteurs

Tableau 25 : Fréquence des signes extrarénaux selon les auteurs

Tableau 26 : Fréquences des auto-anticorps et des abaissements du taux de C3 et C4 au cours de la néphropathie lupique dans différents pays (%)

Tableau 27: Comparaison avec les résultats histologique des différentes séries

Tableau 28 : Facteurs associés à un mauvais pronostic rénal



Abréviations



LES	: Lupus érythémateux systémique
LED	: Lupus érythémateux disséminé
NL	: Néphropathie lupique
MRC	: Maladie rénale chronique
AAN	: Anticorps Anti Nucléaires ;
AAP	: Anti AggrégantPlaquettaire ;
Ac	: Anticorps ;
ACR	: American College of Rheumatology ;
ADN	: Acide désoxyribonucléique ;
Ag	: Antigène ;
AHA	: Anémie Hémolytique Auto-immune ;
AINS	: Anti inflammatoires non stéroïdiens ;
APRIL	: A Prolifération Inducing Ligand ;
APS	: Antipaludéens de synthèse ;
ARA2	: Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2 ;

ARN : Acideribonucléique ;

AVK : Anti Vitamine K ;

AZA : Azathioprine ;

BAFF : B cell Activity Factor of the TNF Family ;

BCMA : B Cell Maturation Antigen ;

BCR : récepteur du lymphocyte B ;

BICLA : BILAG-based Combined Lupus Assessment ;

BILAG : British Isles Lupus Assessment Group index ;

BLyS : B Lymphocyte Stimulator ;

CD : Cellule dendritique ;

CD40 : Cluster of differentiation 40 Ligand ;

CDp : Cellule dendritique plasmacytoïde ;

CI : Complexes immuns ;

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée ;

CKD-EPI : ChronicKidneyDisease-Epidemiology Collaboration ;

CRP : Protéine C réactive ;

CTLA4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 ;

CYC : Cyclophosphamide ;

DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé ;

ECBU : Examen cyto-bactériologique des urines ;

ECLAM : European Consensus Lupus Activity Measurement ;

EDTA : EuropeanDialysis and Transplant Association ;

Elisa : Enzyme linkedimmunosorbentassay ;

ETT : Echo Trans Thoracique ;

EULAR : EUropean League Against Rheumatism ;

FcγRIIa : récepteur pour le fragment Fc gamma IIa ;

GN : Glomérulonéphrite ;;

HEp-2 : Human epithelial cell line type 2

HMG : High Mobility Group ;

ICN : Inhibiteur des calcineurines ;

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de conversion ;

IFNα : Interféron alpha ;

IFNγ : Interféron gamma ;

IgA : Immunoglobuline A ;

IgG : Immunoglobuline G ;

IgM : Immunoglobuline M ;

IL-17 : Interleukine-17 ;

IRT : Insuffisance rénale terminale

ISN : International Society of Nephrology ;

LAI : Lupus Activity Index ;

Ly : Lymphocytes ;

MAT : Microangiopathies thrombotiques ;

MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1 ;

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease ;

MMF : Mycophénolate Mofétil ;

NIH : National Institute of Health ;

NL : Néphropathie lupique

OMS : Organisation Mondiale de la santé ;

PAS : Periodic Acid Schiff ;

PBR : Ponction Biopsie Rénale ;

PCNA : Proliferating cell nuclear antigen ;

PN : Polynucléaire neutrophile ;

RNP : Ribonucléoprotéines ;

RPN : Renal Pathology Society ;

RTX : Rituximab ;

SAM : Syndrome d'activation macrophagique ;

SAPL : Syndrome des antiphospholipides ;

SLAM : Systemic Lupus Erythematosus Activity Measure ;

SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

SLICC : Systemic Lupus International Collaborating Clinics ;

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone ;

SRI : SLE Responder Index ;

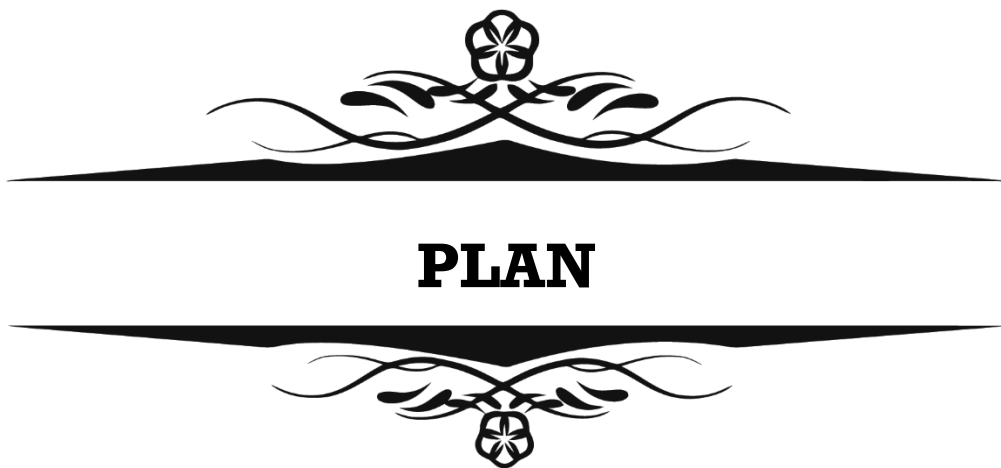
TCR : récepteur du lymphocyte T ;

Th17 : Lymphocyte T auxiliaire 17

TLR : récepteur de type Toll ;

TWEAK : Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis

VS : Vitesse de sédimentation ;



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. Type d'étude	5
1. Lieu de l'étude	5
2. Population cible	5
II. Méthodologie	5
1. Les données sociodémographiques	6
2. Données cliniques	6
3. Données para-cliniques	6
4. Traitement	8
5. Evolution	9
III. Saisie des données et analyse statistique	9
IV. Considérations éthiques	9
RESULTATS	10
I. Caractéristiques sociodémographiqu	11
1. Prévalence et incidence	11
2. Sexe	12
3. Age	12
4. Répartition géographique	14
5. Répartition selon la profession	14
II. Admission de nos patients	15
III. Antécédents de nos patients	18
IV. Données cliniques	19
V. Données biologiques	24
VI. Profil immunologiques	27
VII. Données radiologiques	28
VIII. Données histologiques	28
IX. Confrontation clinico-biologique et histologique	29
X. Traitement	30
XI. Evolution	34
DUSCUSSION	36
I. Etude Théorique :	37

1. Définition :	37
2. Historique :	38
3. Données épidémiologiques :	39
4. Rappel anatomique du glomérule rénal :	42
5. Rappel histologique du glomérule rénal sain :	44
6. Physiopathologie :	47
7. Lésions glomérulaires et leurs classifications:	62
8. Les manifestations rénales du lupus :	80
A. Manifestations clinico- biologiques de la néphropathie lupique :	80
B. Ponction biopsie rénale :	84
C. Corrélations anatomo-cliniques :	97
D. Place des nouveaux biomarqueurs	98
II. Manifestations cliniques et biologiques extra rénales du lupus érythémateux systémique :	101
1. Manifestations dermatologiques:	101
a) le lupus cutané aigu	102
b) le lupus cutané subaigu :	104
c) le lupus chronique :	105
2. Manifestations rhumatologiques	108
3. Manifestations pleuro-pulmonaires:	112
4. Manifestations neurologiques et psychiatriques:	113
5. Manifestations cardiaques et vasculaires:	114
6. Autres manifestations :	117
6.1 Modification des organes lymphoïdes	117
6.2 Manifestations digestives et hépatiques	117
6.3 Les atteintes oculaires	117
7. Manifestations biologiques	118
A. Examens non spécifiques:	118
B. Examens spécifiques:	121
8. Formes cliniques particulières : SAPL	126
III. DIAGNOSTIC POSITIF :	128
1. Diagnostic positif du lupus érythémateux disséminé :	128
2. Diagnostic positif de la néphropathie lupique :	130
IV. TRAITEMENT :	132
1. Corticoïdes :	133
2. Immunosuppresseurs	136
3. Traitement néphroprotecteur :	150
4. Indications :	153
5. Les mesures hygiéno-diététique et de prévention :	165
6. Évolution et pronostic	166
V. ÉVALUATION THÉRAPEUTIQUE	168
1. Suivi biologique	168
2. Évaluation sur des critères cliniques : Les principaux scores du lupus :	171
VI. Discussion des résultats	175

1. Données épidémiologiques	175
2. Données cliniques et biologiques	179
3. Données anatomopathologiques	189
4. Traitement	189
5. Pronostic	192
CONCLUSION	199
RESUMES	205
ANNEXES	212
BIBLIOGRAPHIE	229



INTRODUCTION



Le lupus érythémateux aigu systémique est une maladie auto-immune inflammatoire protéiforme rare due à un dérèglement du système immunitaire. Elle est caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'acide désoxyribonucléique (ADN).

LES est caractérisé par des manifestations très polymorphes sur le plan clinique ; il peut être responsable d'une atteinte cutanée, articulaire, rénale, hématologique, cardiaque ou neurologique etc.

La néphropathie lupique est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves du lupus érythémateux systémique (LES) survenant dans 50 à 80 % des patients lupiques.

Elle est définie par la présence d'une protéinurie supérieure à 0,5g/24h et/ou la présence d'anomalies du sédiment urinaire.

L'hypertension artérielle et le syndrome néphrotique sont volontiers présents dans les formes sévères.

Ces éléments cliniques, consolidées par les données immunologiques sont très évocateurs de la néphropathie lupique, mais seule la biopsie rénale permettra d'en préciser la sévérité, la classe histologique et le pronostic. La biopsie rénale est formellement indiquée dès les premiers signes de néphropathie, elle est indispensable pour évaluer les indications thérapeutiques et le pronostic puisqu'il y a une assez bonne corrélation anatomo-clinique évolutive.

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

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

La réponse de la néphropathie lupique aux différents traitements varie d'un patient à un autre, sous l'influence de plusieurs facteurs pronostics. Le but de ce travail est de déterminer ces facteurs à travers l'étude des différentes caractéristiques thérapeutiques, cliniques, immunologiques, biologiques et sociodémographiques.



MATÉRIELS ET MÉTHODES



I. Type d'étude

Notre travail est une étude rétrospective et descriptive, sur une période de 10ans, allant de Janvier 2010 à Aout 2020 au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech.

1. Lieu de l'étude

Les patients de l'étude ont été pris en charge et suivi au sein du service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech.

2. Population cible

2.1. Critères d'inclusion :

Les patients retenus dans cette étude sont des adultes et qui répondent aux critères corrigés de l'American Rheumatism Association (ARA) pour le diagnostic du lupus. La néphropathie lupique a été retenue sur base des critères de l'International Society of Nephrology (ISN) et The Renal Pathology Society à savoir :

La présence d'une protéinurie persistante supérieure à 0,5 g/24h.

Patients ayant un aspect de histologique compatible avec une néphropathie lupique .

2.2. Critères d'exclusion :

Patients ne répondant pas aux critères de l'ACR 1997 ;

La présence d'une protéinurie minime inférieure à 0,5 g/24h ;

Les patients présentant un lupus sans atteinte rénale ;

Patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitables.

II. Méthodologie

Les données cliniques et para-cliniques ont été recueillies à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie (**annexe I**) mentionnant les paramètres suivants :

1. Les données sociodémographiques

- o Age à l'hospitalisation
- o Sexe
- o Origine : rural ; urbain ; semi urbain .
- o Profession
- o statut matrimonial.

2. Données cliniques

- o Antécédents personnels et familiaux de maladie lupique, ou autre pathologierhumatisme ou auto-immune.
- o Caractéristiques cliniques des patients :

- **Manifestations rénales :**

Protéinurie, syndrome néphrotique, anomalies du sédiment urinaire et hypertension artérielle.

- **Manifestations extra rénales :**

Éruption malaire en ailes de papillon, éruption de lupus discoïde, photosensibilité, ulcération buccales ou nasopharyngées, polyarthrite non érosives, pleurésie, péricardite, convulsion ou psychose, atteinte hématologique, syndrome de raynaud, syndrome des antiphospholipides .

3. Données para-cliniques

3.1. Bilan biologique général :

✓ *Bilan inflammatoire :*

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

- VS
- CRP
- Electrophorèse des protéines

✓ **Bilan hémostase :**

- TCA

✓ **Hémogramme :**

✓ **Bilan rénal :**

- Urée et créatinine :
 - ❖ l'insuffisance rénale est définie par une clairance de créatinine < 60 ml/min calculée selon la formule de Cockcroft et Gault :
$$(140 - \text{l'âge}) * \text{le poids (kg)} * F / 7,2 * \text{créatinémie (mg/l)}$$
$$F = 1 \text{ pour l'homme et } 0,85 \text{ chez la femme.}$$
- Protéinurie de 24h :
 - ❖ la protéinurie est considérée comme positive si son débit est supérieur ou égale à 0,5g/24h, elle est néphrotique si elle est $> 3\text{g}/24\text{h}$ avec albuminémie $< 30\text{g/l}$.
- Examen direct du sédiment urinaire à la recherche (hématurie – leucocyturie – cylindres)

✓ **Bilan immunologique :**

- Anticorps antinucléaires (AAN) ;
- Anticorps (Ac) anti-chromatine : anti-ADN (natif), anti-nucléosomes et anti
 - histones;

- Ac anti-antigènes nucléaires solubles ou extractibles (anti-ENA):
 - ❖ selon la prescription des médecins incluant SSa, SSb et les anti-Sm peu sensibles mais spécifiques du LED.
- Ac antiphospholipides ; anti prothrombines, anti cardiolipines, et anti bêta glycoprotéines ; d'anticoagulants circulants.
- Fractions C3 et C4 du complément sérique :
 - ❖ L'hypocomplémentémie est définie par une fraction C3 du complément sérique $< 0,8 \text{ g/l}$ et/ou une fraction C4 $< 0,10 \text{ g/l}$.
- Autres

3.2. La ponction biopsie rénale :

- ✓ L'indication de la biopsie rénale se pose devant toute suspicion d'atteinte rénale lors de la maladie lupique afin de préciser :
 - ❖ le type histologique de glomérulonéphrite lupique ;
 - ❖ et l'identification précise des autres lésions rénales notamment tubulaire, interstitielle et vasculaire .

3.3. Imagerie

- ✓ Echographie rénale

4. Le traitement

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

5. Evolution

- ✓ Les critères d'évaluation de l'atteinte rénale sont :
 - ❖ Le débit de la protéinurie des 24 heures.
 - ❖ La fonction rénale par dosage de la créatinine sanguine (mg/l).

- ✓ L'évolution des patients est définie comme suit :
 - ❖ Rémission complète : annulation de la protéinurie avec une fonction rénale normale.
 - ❖ Rémission incomplète : baisse de la protéinurie < 2g/24 h avec une amélioration de la fonction rénale.
 - ❖ Pas de rémission : exclue des deux premiers cas.
 - ❖ Aggravation : aggravation de la protéinurie et / ou de la fonction rénale.

III. Saisie des données et analyse statistique

Par les logiciels Word 2007 et Excel 2007

IV. Considérations éthiques

La collecte des données cliniques a été effectuée dans le respect de l'anonymat et de la confidentialité des patients.



Notre étude concerne 21 cas de néphropathies lupiques colligés au service de médecine interne HMA Avicenne deMARRAKECH durant une période de 10 ans allant de Janvier 2010 à Aout 2020.

I. Caractères sociodémographiques

1. Prévalence et incidence

Nous avons exploité 61 dossiers médicaux de patients lupiques, 21 parmi eux ont une atteinte rénale, soit une prévalence de 34 ,4 %.

Sur les 21 patients atteints de NL durant une période de 10 ans (figure 1), nous avons constaté une chute du nombre de nouveaux cas annuel en 2012 et 2013 puis une nette ascension tout au long des années, avec deux pics en 2014 et en 2019.

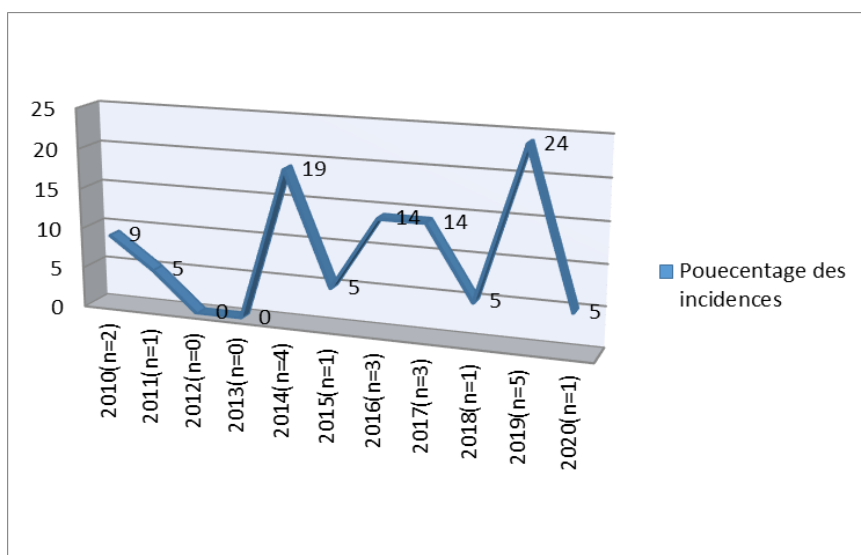


Figure 1 : Incidence annuelle des nouveaux cas de néphropathie lupique

2. Sexe

Notre série comprend 16 femmes (76 %) et 5 hommes (24 %) avec un sexe ratio femme/homme de 3 / 1 (**figure 2**).

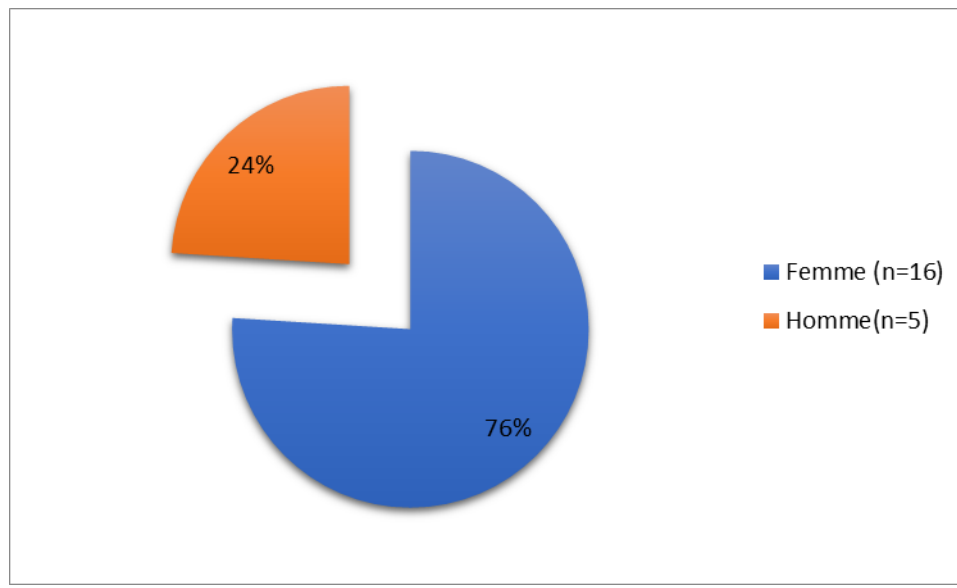


Figure 2 : Répartition des cas selon le sexe

3. Age

L'âge moyen de nos patients lors de la découverte de la néphropathie lupique est de 34 ,8 ans , avec des extrêmes allant de 18 ans à 57 ans.

Chez les hommes, la moyenne d'âge de survenue de la maladie est de 42 ,2 ans avec des extrêmes de 28 et 57 ans, alors que chez les femmes elle est de 32 ,5 ans avec des extrêmes de 18 et 55 ans.

Nos avons étudié la répartition de nos patients selon 5 tranches d'âge (**tableau 1 et figure 3**). Dans 29 % des cas (n= 6), les patients étaient âgés entre 20 et 30 ans.

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

Age	Total	Hommes	Femmes	Pourcentage n= 21
Age ≤20 ans	3	0	3	14 %
20 < âge ≤30 ans	6	1	5	29 %
30 < âge ≤40 ans	5	1	4	24 %
40 < âge ≤50 ans	4	2	2	19 %
Age > 50 ans	3	1	2	14 %

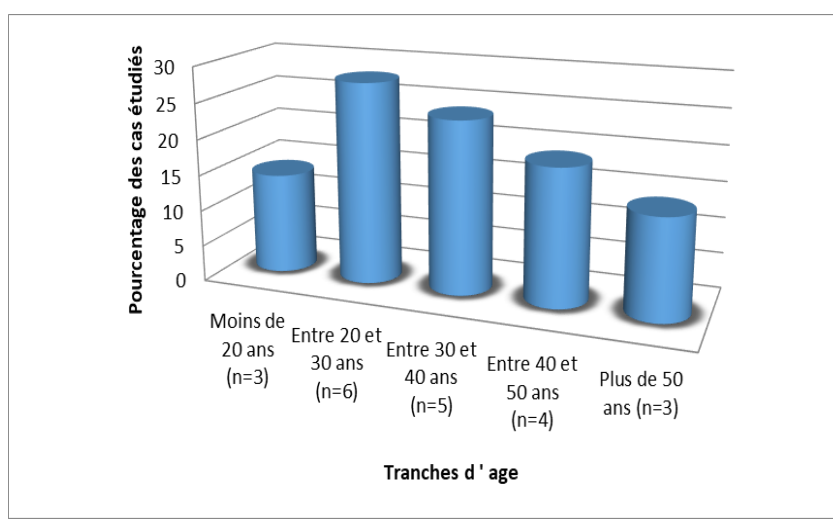


Figure 3 : Répartition des cas selon les tranches d'âge

4. Répartition géographique

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

Nous avons recensé une majorité de 81 % de cas originaire d'un milieu urbain (n= 17), 5 % sont originaire d'un milieu rural (n= 1), et 14 % d'un milieu semi urbain (n= 3).

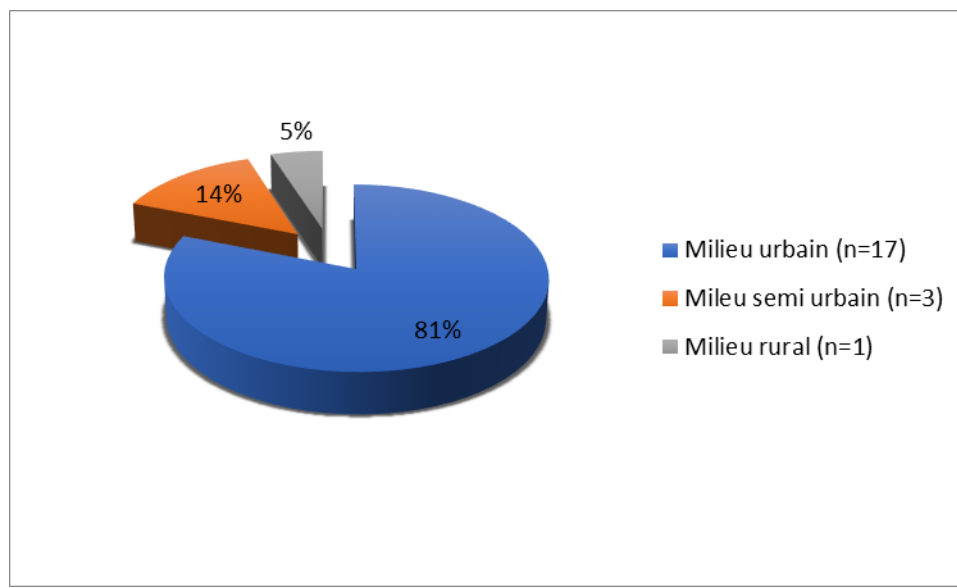


Figure 4 : Répartition des cas selon le milieu d'origine

5. Répartition selon la profession

Nous nous sommes intéressé au profil professionnel de nos patients, ainsi dans notre série 24 % (n= 5) de nos patients ont une profession, et 76 % (n= 16) n'en ont pas (figure 5).

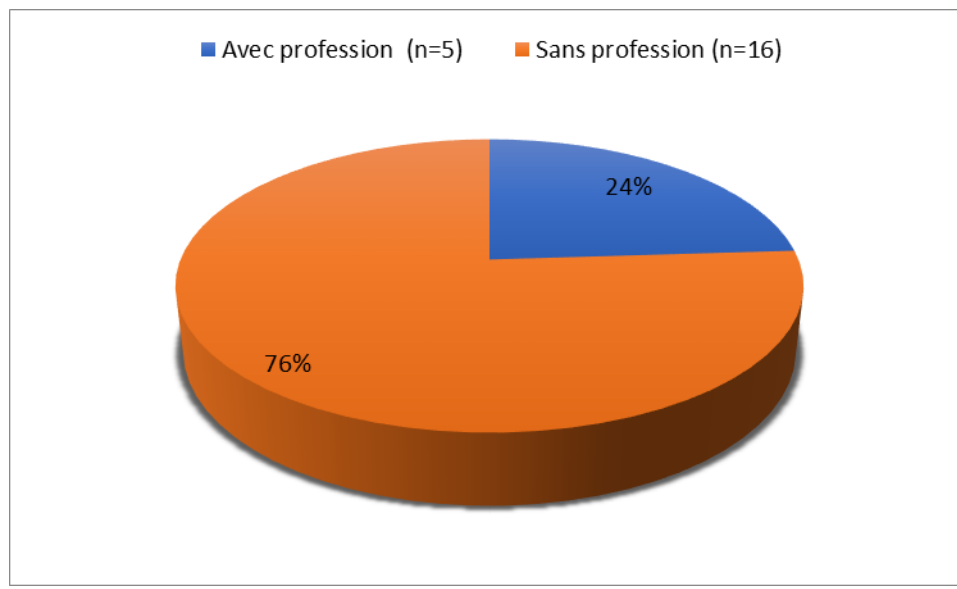


Figure 5 : Répartition des cas selon leur profession

II. Admission de nos patients

1. Délai de consultation

Le délai de consultation par rapport à l'apparition des signes cliniques est en moyen de 6 mois , avec 1 patiente admise 15 jours après l'apparition du premier symptôme et 4 patientes admise dans les 12 mois et plus suivant le début de la symptomatologie.

2. Mode d'admission

Plus que la moitié de nos patients, soit 90 % (n= 19) sont admis au service de Médecine interne par le biais de la consultation, soit directement ou envoyés par des médecins exerçant dans le secteur privé, et 10 % (n=2) est transféré en Médecine interne à partir d'autres services de l'hôpital HMA notamment le service de gastro-entérologie , néphrologie et le service de cardiologie , rappelant le polymorphisme des manifestations cliniques inaugurales du LED et la prise en charge multidisciplinaire des maladies de système.

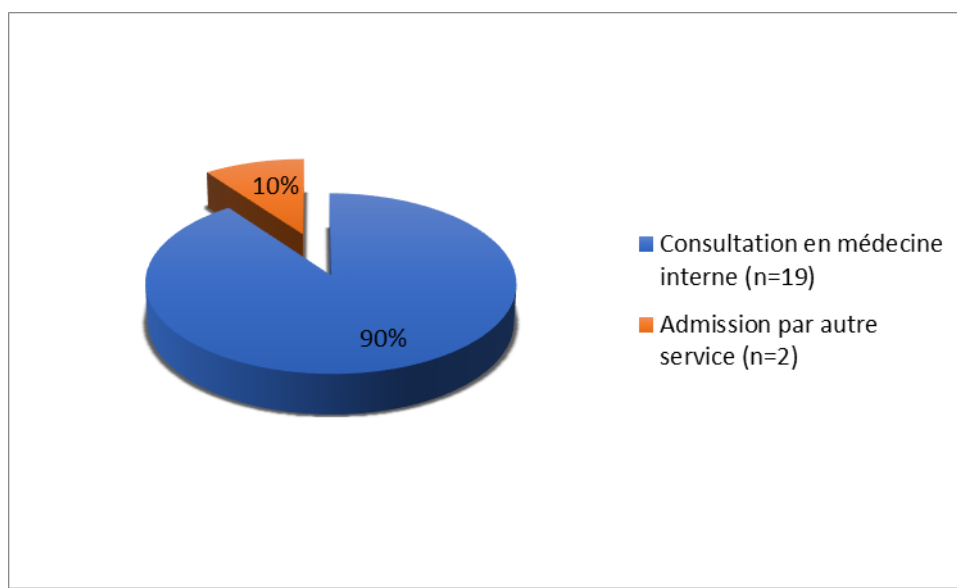


Figure 6 : Mode d'admission de nos patients

3. Motifs d'admission

Les motifs d'admission sont aussi nombreux que les différentes atteintes observées au cours du lupus érythémateux disséminé. Ils sont résumés dans le (**tableau 2**) et illustrés dans la (**figure 7**) , en tête du fils on trouve les poly arthralgies représentant ainsi 75 % des motifs de consultations, suivis des érythèmes du visage retrouvés dans 55 % des cas.

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

	Pourcentage %	Effectifs
Œdèmes des membres inférieurs	47,62	10
Poly arthralgies	76,19	16
Erythème du visage	52,38	11
Bouffissures du visage	33,33	7
Dyspnée	23,81	5
Syndrome oedémateux généralisé	19,05	4
Signes d'HTA	14,29	3
Adénopathies	9,52	2
Dysurie	0	0
Syndrome anémique	52,38	11
Hémoptysie	4,76	1
Diarrhée chronique	4,76	1
Aménorrhée secondaire	9,52	2

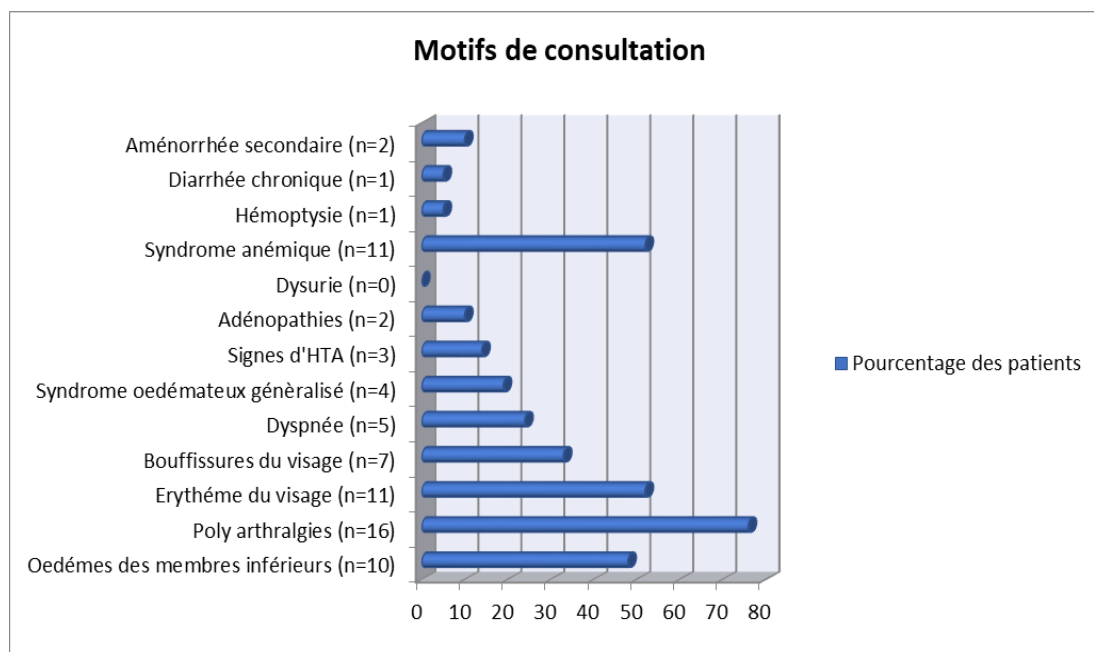


Figure 7 : Répartition des cas selon le motif de consultation

III. Antécédents de nos patients

Une patiente était ménopausée avant l'atteinte lupique, soit 6,25 % des femmes.

Trois de nos patients, soit 15 % des cas (n=3), ont l'hypertension artérielle, ainsi que 3 cas de Sd de gougerotjogren soit (15 %) .

Deux cas (10 %) de dysthyroïdie ont été retrouvés de type thyroïdite auto-immune dans un cas (5%) sous Lévothyrox .

Un Sd de raynaud a été retrouvé chez 2 de nos patients (10%).cinq cas soit (24 %) de Sd des antiphospholipide , 1 cas(5 %) de méningite bactérienne, mono névrite , pangastrite ainsi qu 1 cas d ulcère bulbaire .

Un cas de thrombose veineuse de la veine saphène associée a une thrombophlébite de la veine fémorale ont été retrouvée chez la même patiente .

Une notion de tabagisme chronique sévère il y a deux ans est retrouvée chez 2 patients (10 % des cas), 2 patients ont une allergie à la pénicilline (10 %), ainsi qu'une notion fausse couche est retrouvée chez 2 patientes (12,5 des femmes). Aussi une notion d'aménorrhée secondaire a été retrouvée chez deux patientes (12,5% des femmes).

5 de nos patients étaient opérés pour étiologies diverses .

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

IV. Données cliniques

Chez 12 de nos patients (57 %), la néphropathie lupique a fait partie du tableau du LED au moment de son diagnostic, et chez 9 patients (43 %) elle s'est manifestée ultérieurement avec un délai moyen de survenue de 48 mois , avec des extrêmes de 24 mois et 10 ans (**figure 8**).

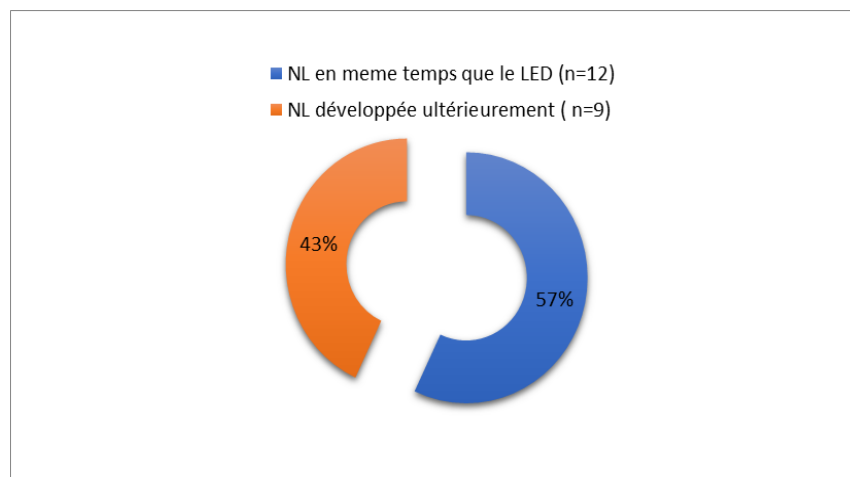


Figure 8 : Répartition des cas en fonction du délai d'apparition de la NL

1. Les signes généraux

La fièvre est présente au moment du diagnostic chez 20 % des patients (n=4), elle est plus fréquente chez les hommes où elle est retrouvée à 25 % contre 18,75 % des femmes .

La grande majorité de nos patients 40 % sont tachypnéiques au moment de l'admission et 35 % sont tachycardiques .

L'asthénie est rapportée chez 70 % des patients (n= 14), ainsi qu'une notion d'amaigrissement qui touche 55 % (n=11) des cas.

2. Manifestations rénales

A leur admission, 4 de nos patients (19 %) sont hypertendus, avec une pression artérielle systolique en moyenne de 155 mmHg (des extrêmes de 140 et 180 mmHg), et diastolique en moyenne de 96mmHg (des extrêmes de 90 et 110 mmHg).

Tous nos patients ont eu une protéinurie positive, le syndrome néphrotique est retrouvé dans 43 % des cas (n=9) dont 7 sont impures (78 %), et 2 sont pures (22 %) (Figure 9).

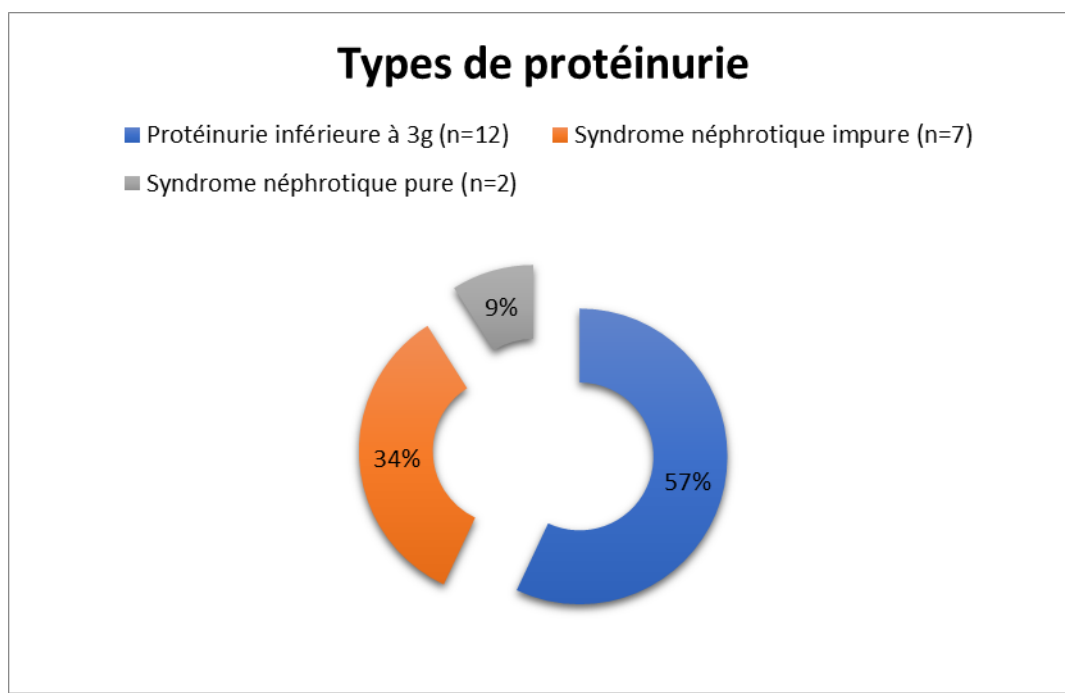


Figure 9 : Répartition des cas selon le type de protéinurie

Des anomalies du sédiment urinaire ont concerné la moitié de nos patients (52 %) ; une hématurie est retrouvée chez 9 patients (43 %), une leucocyturie chez 7 (33,33 %) et les cylindres hématiques chez 1 patient (5 %).

Une insuffisance rénale a été retrouvée dans 38 % des cas, soient 8 de nos patients.
(Tableau 3) : résumé des manifestations rénales)

Tableau III : manifestations rénales à l'admission

Atteinte rénale	Effectif des patients	Pourcentage %
HTA	4	19
Syndrome œdémateux	6	29
Anomalies du sédiment urinaire	11	52
Protéinurie	21	100
Syndrome néphrotique	9	43
Insuffisance rénale	8	38

3. Manifestations extra rénales

Tous les patients ont au moins quatre critères de l'American Rheumatism Association (ARA) et une néphropathie lupique prouvée histologiquement. Les atteintes extra-rénales sont résumées dans le (**tableau 4**) et représentées selon leurs pourcentages dans la (**figure 10**). Les patients ont tous eu une atteinte multisystémique au cours de l'évolution de leur maladie. Le nombre moyen d'atteinte est de 3,5 avec des extrêmes de 2 à 6.

Tableau IV : Atteintes extra rénales a l'admission

Néphropathie lupique : Expérience du service de Médecine interne à l'hôpital Militaire Avicenne-Marrakech

Type d'atteinte	Effectif des patients	pourcentage
Articulaire	18	86
Cutanée	15	71
Immunologique	20	90
Hématologique	16	76
Pleurésie ou Péricardite	6	29
Ulcérations buccales	0	0
Neurologique	2	10

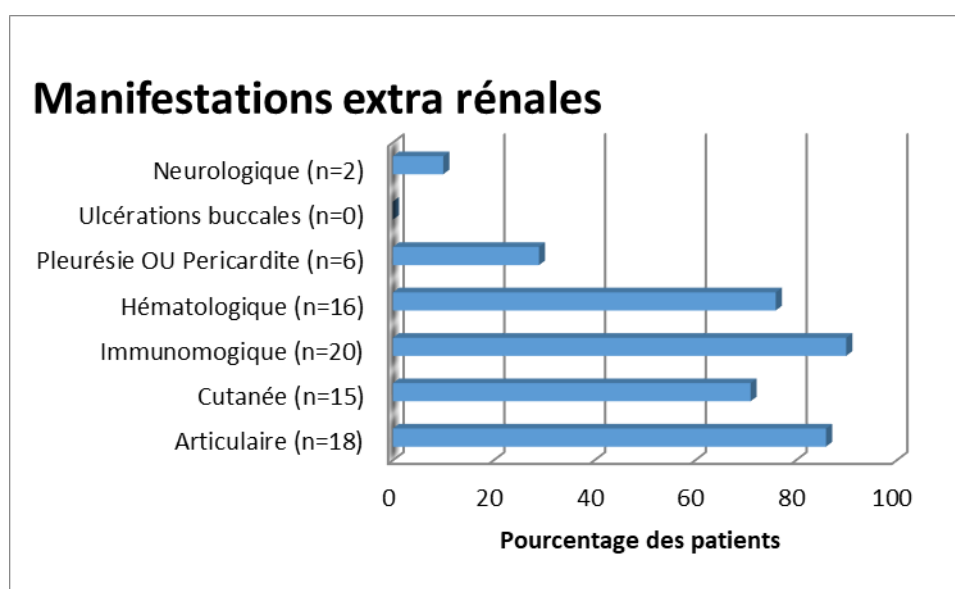


Figure 10 : Répartition des cas selon les atteintes extrarénales

Les atteintes extra rénales sont dominées par l'atteinte immunologique (90 %) suivis de l'atteinte articulaire (86 %), l'atteinte hématologique avec un pourcentage de (76 %).

Puis en quatrième position vient l'atteinte cutanée exprimée par l'éruption en ail de papillon (71%).

Pour ce qui est de l'atteinte hématologique, l'anémie est retrouvée chez 16 de nos patients (76 %), la lymphopénie chez 5 patients (24 %), la leucopénie chez 3 patients (14 %) et la thrombopénie chez 4 patients (19 %) (**Figure 11**).

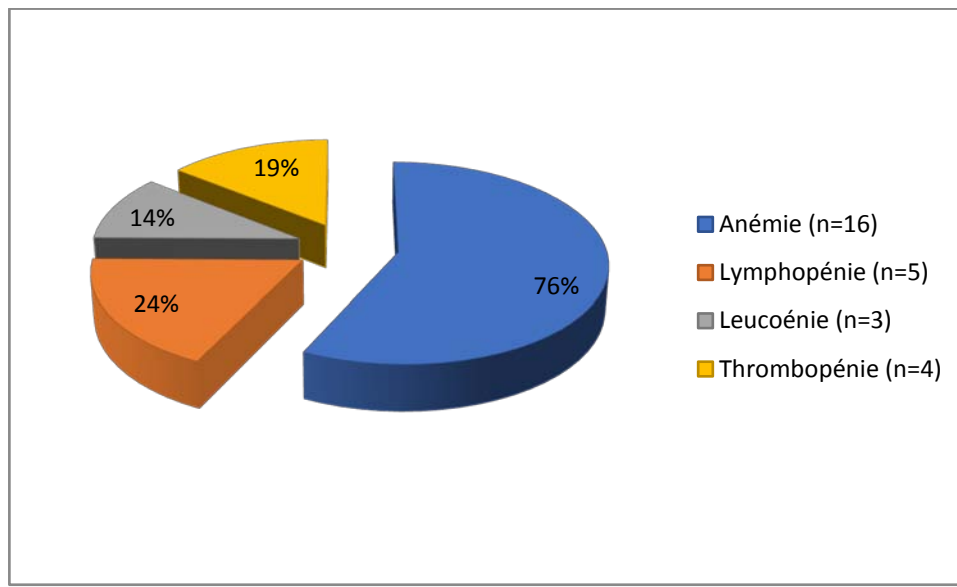


Figure 11 : Répartition des cas selon l'atteinte hématologique

V. Données biologiques

La vitesse de sédimentation ainsi que la CRP ont été calculées chez tous nos patients. La VS était supérieur à 15 mm à la première heure dans 62 % des cas (n=13) contre une CRP augmentée chez 57 % des patients (n= 12).

L'électrophorèse des protéines plasmatiques a montré une hyper-alpha2 globulinémie chez 29 % des patients (n= 6), une hypergammaglobulinémie dans 33 % des cas (n= 7), une hyper alpha 1 globulinémie dans 5 cas (24 %), ainsi qu'une hypo albuminémie chez 48 % des patients (n= 10) (**Figure 12**), on note aussi une hypo beta 1 globulinémie dans 1 cas (5 %) .

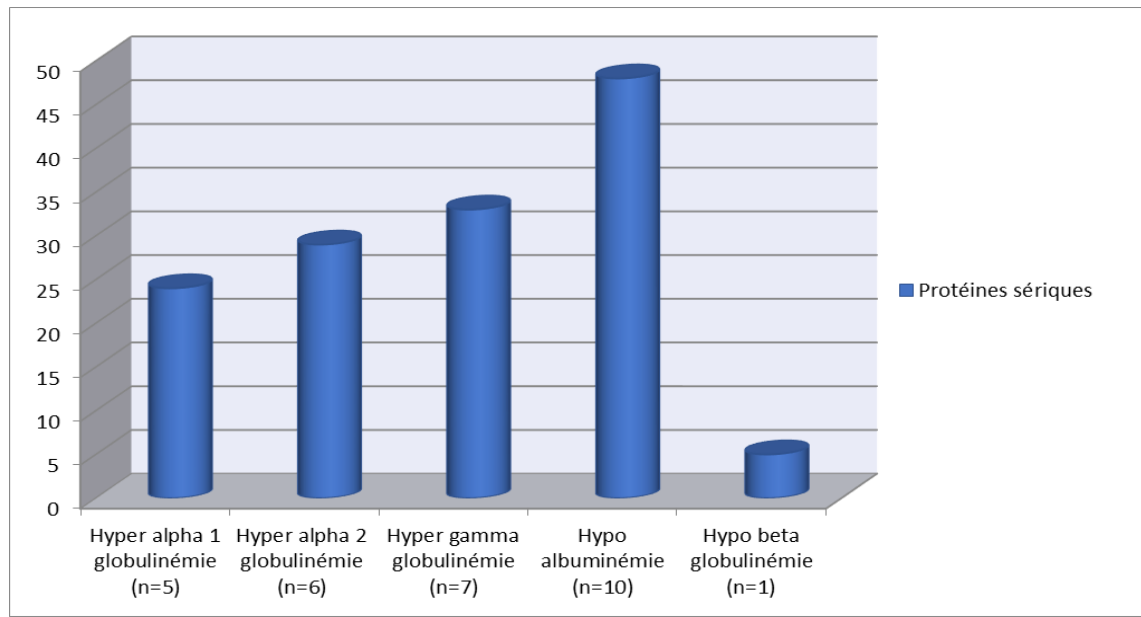


Figure12 : Résultats de l'électrophorèse des protéines

L'examen cyto bactériologique des urines a été réalisé à l'admission chez tous nos patients montrant une infection urinaire chez 19 % des cas (n= 4).

L'urée est supérieure à 0,5 g/l (8 mmol/l) chez 5 patients (24 %), la créatinémie est supérieur à 14 mg/l (soit 124 ymol/l) chez 6 patients (29 %).

L'insuffisance rénale définie dans notre série par le calcul de la clairance de la créatinine est retrouvée initialement chez 7 patients (33 %), dont 14 % (n=3) ont une insuffisance rénale modérée,

9,4 % (n=2) ont une insuffisance rénale légère et 9,4 % (n=2) ont une insuffisance rénale sévère (Figure 13).

Le temps de Céphaline activée était allongé chez 23,8 % (n=5) de nos patients.

L'ionogramme a été mesuré chez tous nos patients :

- La natrémie et la kaliémie ont été mesurées chez tous nos patients. montrant successivement une diminution de la première chez 1 (4,7%) contre une élévation de la deuxième a été notée chez 3 patients (14,2 %).
- L'acide urique a été mesuré chez 14 (66 %) de nos patients avec une élévation dans 6 cas (43 %).
- La protidémie a été mesurée chez tous nos patients montrant une diminution chez 10 patients (47,6%).
- Les réserves alcalines ont été mesurées chez tous nos patients avec une diminution dans 4 cas (19 %).

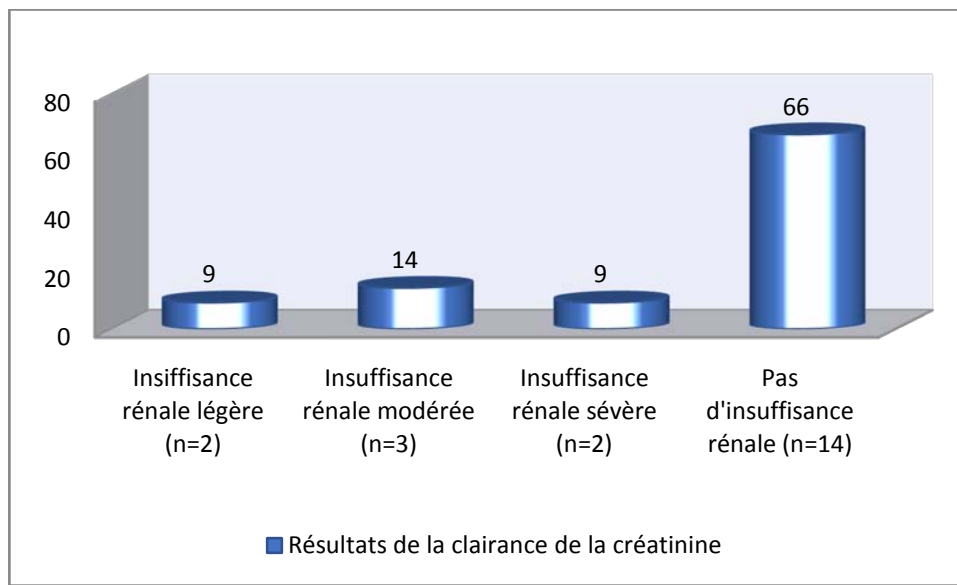


Figure 13: Répartition des cas selon les résultats de la clairance de la créatinine

VI. Profil immunologique

La recherche d'AAN a été réalisée chez tous nos patients et positive chez 19 patients soit 90 % des cas.

Les anticorps anti DNA natifs sont retrouvés chez 15 patients soit 71% des cas de notre série.

Le complément a été mesuré chez 18 de nos patients qui objective une baisse de la fraction C3 du complément sérique chez 6 patients (33 %), contre une baisse de la fraction C4 chez 4 cas (22 %).

La recherche des anticoagulants circulants a été faite chez 12 de nos patients, se révélant positif dans 5 cas (42 %).

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

Tableau VI : Profil immunologique de nos patients

	Nombre fait	Nombre positif	Pourcentage %
AAN	21	19	90
Anti DNA natifs	21	15	71
Baisse de la fraction C3	18	6	33
Baisse de la fraction C4	18	4	22
ACC	12	5	42
Anti histones	9	2	22
Anti Sm	15	8	47
Anti SSa	17	11	59
Anti SSb	16	7	38
Anti nucléosomes	9	5	56

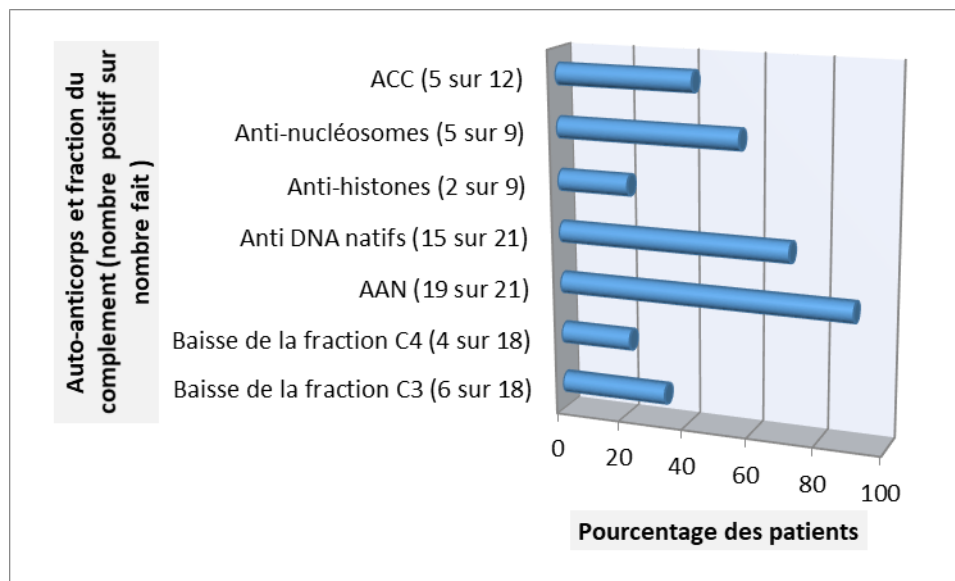


Figure 14 : Répartition des cas selon leur profil immunologique

VII. Données radiologiques

Une échographie rénale a été réalisée chez tous nos patients s'avérant normale dans 95 % des cas (n= 20), un syndrome de jonction pyélourétérale (JPU) gauche est observée chez un seul patient (5 %) .

VIII. Données histologiques

Une ponction biopsie rénale a été réalisée chez tout nos patients (100%) . Les glomérulonéphrites GN type III sont les plus fréquentes représentant 48 % des cas (n= 10) touchant 40 % le sexe masculin(n=2), les GN type IV sont retrouvées dans 24 % des cas (n=5), les GN type II et V chacune retrouvée respectivement dans 24 % des cas (n=5) , 5 % (n=1) et pour la GN type I n'a pas été notée dans notre série figure 15

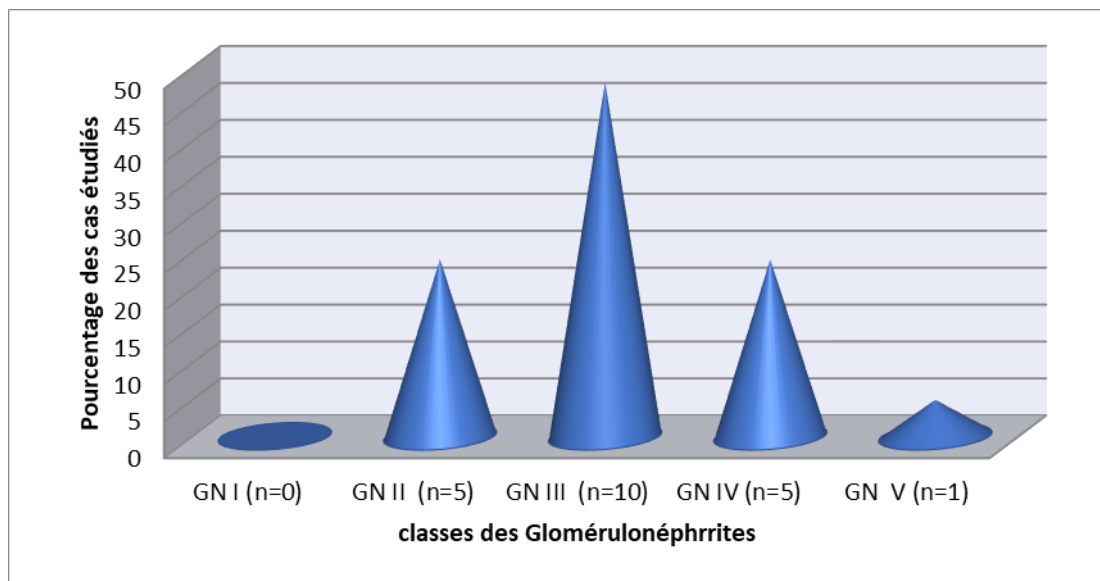


Figure 15 : Répartition des cas selon leur atteinte glomérulaire

Les autres atteintes anatomopathologiques n'ont été précisées que dans 13 cas ;

- Une atteinte tubulo-interstitielle est caractérisée par la présence d'un infiltrat et/ou une fibrose interstitielle, une atrophie et/ou une nécrose tubulaire chez, respectivement chez 10 patients (77 %), et 6 patients (46 %).
- La vascularite a été retrouvée chez un seul patient (n =1) soit 8% .

IX. Confrontation clinico-biologique et histologique

En confrontant les données clinicobiologiques et histologiques (tableau 6), nous avons trouvé un syndrome néphrotique dans 80% (n=4/5) des classes IV, 40 % (n=2/5) des classes II, 30 % (n=3/10) des classes III .

L'insuffisance rénale a été notée dans 100% des cas (n=1/1) de la classe V , 40% des cas (n=4/10) de la classe III, 40% des cas (n=2/5) de la classe II et 20% des cas (n=1/5) de la classe IV.

L'HTA est fréquente chez les classes IV avec 40% de fréquence (n=2/5), et 40% (n=2/5) chez les classes II.

SAPL a été noté dans 50% des cas (n=5/10) de la classe III .

Tableau VI : Confrontation clinicobiologique et histologique

	GN I	GN II	GN III	GN IV	GN V
Syndrome néphrotique	0	40	30	80	0
Insuffisance rénale	0	40	40	20	100
Hypertension artérielle	0	40	0	40	0
SAPL	0	0	50	0	0

X. Traitement

1. Traitement d'induction :

Dans notre série, le traitement immunosuppresseur d'attaque repose sur une série de 3 bolus de méthylprédnisolone (MP) pendant 3 jours à la dose de 15 mg/kg/jr relayée par la corticothérapie orale à la dose de 1mg/kg/jr puis régression progressive pour atteindre la dose de 0,3mg/kg/j après le 6 ème mois, et des bolus de cyclophosphamide (CYC) selon protocole "EURO-LUPUS"(500 mg IV CYC toutes les 2 semaines pour 6 doses) ou le protocole "NIH" (500 - 1000mg/m² IV CYC tous les mois pour 6 doses) à adapter selon le nadir leucocytaire, la fonction rénale et l'âge. Ce dernier traitement dépend de la classe de l'atteinte glomérulaire. On peut aussi administrer leMycophénolatemofétil (MMF) comme traitement inducteur pendant 6 mois en cas d'intolérance aux CYC.

Tous nos patients ont reçu de la corticothérapie avec des posologies différentes. (tableau 7)

**Tableau VII : Répartition des cas selon la posologie du
méthylprédnisolone**

Protocole	Effectifs	Pourcentage
Bolus méthylprédnisolone 15 mg/kg/j pdt 3j+prédnisone 1mg/kg/j pdt 1 mois puis régression progressive 0.3mg/kg/ja M6	12	57%
Bolus de méthylprédnisolone 12,5 mg/kg/j pdt 3jr+prédnisone 1mg/kg/j pdt 1 mois puis régression progressive 0.3mg/kg/jr a M6	2	10%
Bolus de méthylprédnisolone 7.5 mg/kg/j pdt 3j+prédnisone 1mg/kg/j pdt 1 mois puis régression progressive 0.3mg/kg/ja M6	7	33%

Le cyclophosphamide a été associé à la corticothérapie chez 13 patients (62 %), dont les protocoles sont résumés dans le **tableau 8**.

Tableau VIII : Répartition des cas selon les protocoles de cyclophosphamide

Protocoles	NIH 6 cures mensuelles d'Endoxan 600mg/m2/ cure	Euro–Lupus 6 cures d'Endoxan 500 mg IV tous les 15 jours pdt 3 mois
Effectif	8	5
Pourcentage	62%	38%

Le CYC a été administré chez des patients ayant une GN proliférative initialement (classe III et IV) dans 80 % des cas (n= 12/15). (Tableau 9)

Tableau IX : Confrontation histo- thérapeutique

Classe	Effectif total	Cyclophosphamide		Mycophénolatemofétil		Corticoïdes 100% de nos patients
		reçu	Pourcentage	Reçu	Pourcentage	
GN I	0	0	0%	0	0%	0
GN II	5	1	20%	4	80%	5
GN III	10	8	80%	2	20%	10
GN IV	5	4	80%	1	20%	5
GN V	1	0	0%	1	100%	1

2. Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien assuré, pendant une durée moyenne de 18 mois, par une corticothérapie à faible dose 0,1mg/kg/j que tous nos patients ont pris, associée à l'une des trois molécules proposées aux malades dont le choix repose essentiellement sur leurs moyens financiers :

- ❖ Les bolus injectables trimestriels de CYC a la dose de 1g IV / cure : 3 cas (14 %)
- ❖ L'azathioprine (AZA) a la dose de 1,5 à 3mg/kg/j : 2 cas (10 %)
- ❖ Mycophénolatemofétil (MMF) : 16 cas (76 %).

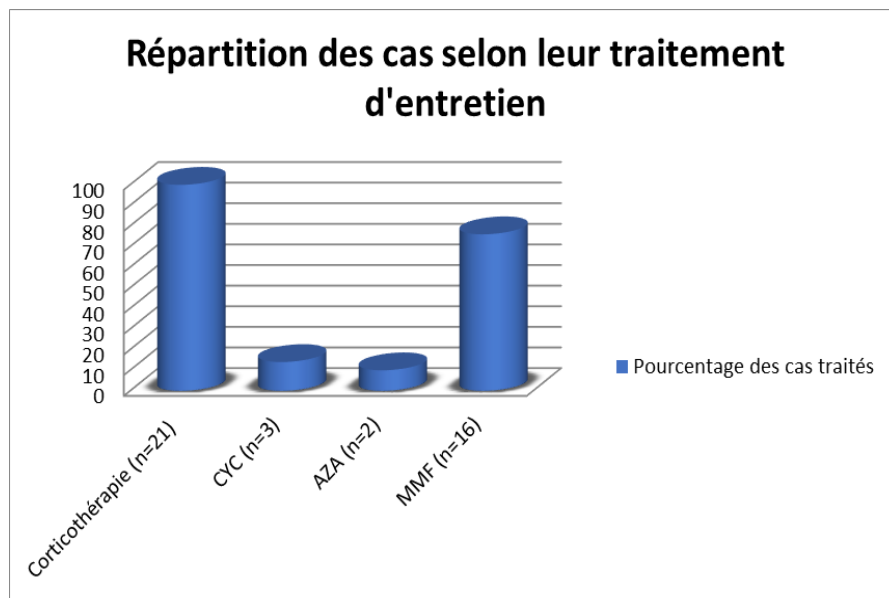


Figure 16 : Répartition des cas selon leur traitement d'entretien

3. Traitement associé

Nos patients reçoivent en plus du traitement de la NL d'autres médicaments. Les antipaludéens de synthèse sont prescrits chez 19 patients soit (90%) dont l'atteinte rénale était accompagnée par une atteinte cutanée évoluée.

Un traitement antihypertenseur, dans le but de diminuer les chiffres tensoriels ou à visée antiprotéïnurique, a été administré à 5 de nos patients (24 %).

Un traitement par statine a été administré chez 2 patients (10 %), ainsi qu'un traitement par anticoagulant qui a concerné 8 de nos patients (38 %).

Tableau X : Répartition des cas selon le traitement associé

	APS	IEC	Statine	Anticoagulant
Effectif	19	5	2	8
Pourcentage	90%	24%	10%	38%

XI. Evolution

Nous rapportons donc seulement l'évolution et les complications observées à court terme.

Tous nos patients suivis régulièrement au service de médecine interne à ce jour.

L'évolution a été marquée par une rémission complète dans 57 % des cas (n= 12), une rémission incomplète dans 29 % des cas (n=6) et une absence de rémission dans 14 % des cas (n=3) .

Les complications du traitement immunosuppresseur, sont dominées par les complications métaboliques, diabète inaugural cortico-induit notées dans 4 cas (19 %) suivis par les infections uro-génitales notées dans 3 cas (14 %) et un cas de rétinopathie toxique suite a la prise d'APS (4,7 %) .

Au cours de l'évolution, 1 de nos patients a évolué vers une insuffisance rénale terminale (12,5 %), des rechutes ont été également notées, chez 3 malades soit 14 % des cas

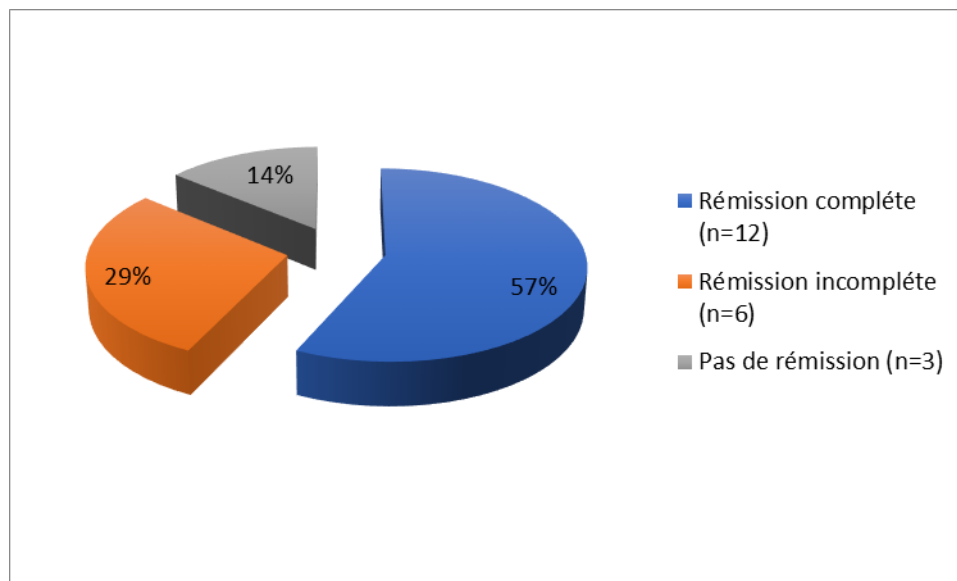


Figure 17 : répartition des cas selon leur évolution

DISCUSSION

I. Etude Théorique :

1. Définition :

Le lupus érythémateux systémique (LED), est une maladie chronique et particulièrement invalidante. Son évolution est faite de poussées entrecoupées de phases de rémission. Affection aux symptômes multiples, elle se déclare le plus souvent par des manifestations cutanées ou articulaires, mais elle peut toucher n'importe quel organe. [1].

La maladie est composée d'une phase asymptomatique pouvant durer plusieurs années pendant laquelle des auto-anticorps se développent [1].

L'atteinte rénale est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves du lupus érythémateux systémique (LES) conditionnant en grande partie le pronostic. Elle réalise en général un tableau de néphropathie glomérulaire de sévérité variable allant de la forme asymptomatique jusqu'à l'insuffisance rénale. [2]

Les lésions histologiques sont très polymorphes, et la ponction biopsie rénale (PBR) reste cruciale pour le choix des modalités thérapeutiques et prédire un pronostic rénal. [3]

La généralisation de la ponction biopsie rénale (PBR) et l'utilisation des immunosuppresseurs ont permis, ces dernières années l'amélioration du pronostic des patients. [3]

2. Historique :

Le terme de lupus signifie « loup » en latin. Ce terme a été utilisé pour caractériser diverses affections de la peau dont les marques font penser à des morsures de loup. En effet, les premières descriptions de la maladie lupique remontent au début du XIXe siècle par Bielt et son élève Cazenave, dermatologues parisiens, sous la forme de manifestations dermatologiques. Kaposi, à Vienne à la fin du XIXe siècle on s'aperçoit que certains lupus pouvaient se compliquer de manifestations viscérales diffuses et le terme de lupus érythémateux systémique vient se substituer à celui de lupus érythémateux disséminé. Grâce au développement de nos connaissances en immunologie, on démontrera à la fin du XXe siècle que la maladie lupique est une maladie auto-immune. 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. [4] Ces tests immunologiques ont été développés qui permettent un diagnostic précis du lupus systémique. D'autre part, les connaissances acquises de l'étiologie de la maladie vont permettre la mise en oeuvre de thérapies ciblées de plus en plus efficaces. En 1935, on isole la cortisone qui sera utilisée pour le traitement du lupus. A partir de 1952, on utilise les immunomodulateurs comme la cyclophosphamide, le mycophénolate, l'azathioprine, puis les monoclonaux comme le rituximab. En 1956, c'est l'introduction du plaquenil encore largement utilisé de nos jours. D'autres thérapies sont en cours de développement [5].

3. Données épidémiologiques :

3.1 Épidémiologie du lupus :

Le lupus érythémateux systémique « LES » est décrit plus sévère au sein de certains groupes ethniques, tels que les noirs afro-américains ou les hispaniques, pour des raisons possiblement génétiques et socio-économiques [6].

Au niveau mondial : L'incidence et la prévalence du LED à travers le monde sont comprises respectivement entre 1 et 5 pour 100 000 et entre 20 et 150 pour 100 000 personnes. Le LED est plus répandu chez les femmes que chez les hommes dans tous les groupes d'âge et toutes les populations ; le rapport femme / homme est le plus élevé en âge de procréer, entre 8: 1 et 15: 1, et le plus bas chez les enfants pré pubères, à environ 4: 3 [7]. Le début de la pathologie avant 18 ans concerne 20 % des cas et le lupus pédiatrique est souvent plus sévère. Entre 40% et 70% des enfants atteints de LED développent une néphropathie lupique soit 10% à 30 % plus élevée que dans la population adulte [8].

3.2 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 inexpliquée de la créatinémie) ; au cours du suivi, 28 % des patients développeront une néphropathie lupique [9]. 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 µmol/l) dans l'année suivant le diagnostic de lupus était de 32 % . 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 [10].

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 %) [11].

Aux États-Unis, la fréquence plus élevée de la NL chez les populations noires persiste après ajustement pour tenir compte de facteurs socio-économiques. De plus, les patients noirs et hispaniques atteints de LED développent la NL plus tôt et ont des résultats pires que ceux des patients blancs atteints de LED, y compris le décès et l'IRT [12].

L'évolution plus agressive de la maladie chez les individus noirs pourrait être le résultat d'une incidence plus élevée de la NL proliférante diffuse ou de la présence de caractéristiques plus à risque dans la même classe histologique de la NL par rapport aux individus blancs [13.14]. Ces différences peuvent être dues à une prédisposition génétique car certains génotypes et autoanticorps «à haut risque» sont plus fréquents chez les patients noirs [15.16]. Les individus noirs sont également plus susceptibles d'avoir des anticorps positifs anti-Ro, anti-Sm et anti-RNP, qui sont fortement associés à la NL [17]

La Néphropathie lupique est un facteur de risque majeur de morbidité et de mortalité dans le LED et 10% des patients atteints d'une NL développeront une insuffisance rénale terminale [18].

Les patients atteints de NL ont également un taux de mortalité standardisé plus élevé et décèdent plus tôt que les patients atteints de LED sans NL [19].

Au Maroc :

La prévalence de l'atteinte rénale dans les séries marocaines est plus importante. La néphropathie était notée chez 34,2% des patients dans la série du service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. Dans une autre étude au CHU de Rabat [20] sur une cohorte de 440 patients lupiques, l'atteinte rénale était retrouvée chez 45,9 % des cas, avec une prédominance des classes prolifératives (47.8%).

3.3 Facteurs épidémiologiques de risque et de gravité de néphropathie lupique :

Les différentes études épidémiologiques ont permis de définir et identifier les facteurs prédictifs de l'apparition 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 [13, 14]. Ainsi qu'un âge jeune de survenue est réputé être un facteur de gravité [15]. Ces mêmes auteurs rapportent que l'âge < 33 ans, le sexe masculin sont des facteurs de risque d'atteinte rénale précoce [15]. une forte prévalence de l'atteinte rénale chez les patients lupiques de sexe masculin est retrouvé dans l'étude de Le Thi Huong sur la population française [16].

Il est également admis que l'origine ethnique constitue un déterminant de la survenue de l'atteinte rénale [17]. 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 [17]. D'autres facteurs démographiques, sérologiques, cliniques, génétiques et socioéconomiques ont été décrits comme facteurs de risque de néphropathie lupique .

4. Rappel anatomique du glomérule rénal : [22].

Le glomérule normal chez l'adulte mesure 150 à 250 µm (Fig. 18). Dans le glomérule, la membrane basale du capillaire délimite deux espaces : l'un situé en dedans, appelé espace endocapillaire ou endomembraneux ; l'autre situé en dehors, appelé espace extracapillaire ou extramembraneux. Le premier correspond au compartiment sanguin et le second au compartiment urinaire du glomérule. L'espace endocapillaire comprend une partie centrale correspondant au mésangium et une partie périphérique correspondant aux anses capillaires. Le mésangium est constitué de cellules (trois à cinq cellules par aire mésangiale) et d'une matrice conjonctive. L'espace extracapillaire comprend les podocytes qui recouvrent les anses capillaires, la chambre urinaire, les cellules épithéliales pariétales et la capsule de Bowman. La membrane basale glomérulaire (MBG) se situe entre les podocytes et les cellules endothéliales et entre les podocytes et le mésangium.

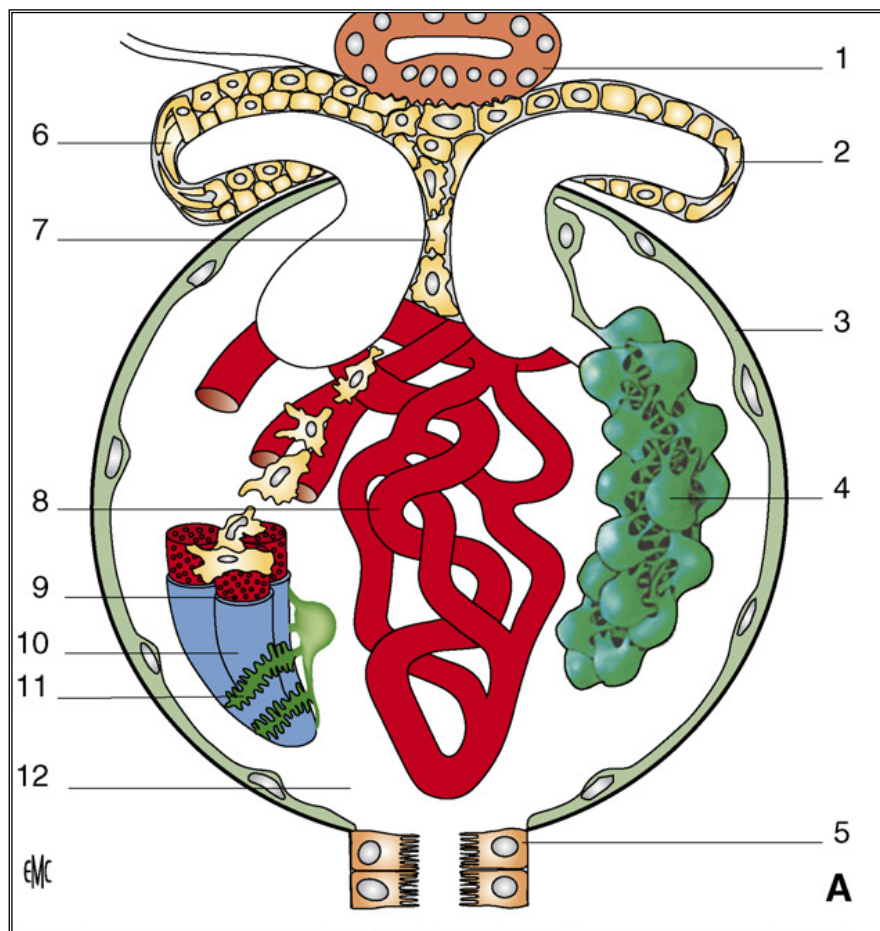


Figure 18 : Glomérule normal : Schéma d'un glomérule normal

- ✓ Montrant l'espace urinaire et sanguin séparés par la membrane
- ✓ Basale glomérulaire (MBG). 1 : macula densa ; 2 : artériole
- ✓ Efférente ; 3 : capsule de Bowman ; 4 : podocytes ; 5 : tube
- ✓ Contourne' proximal ; 6 : artériole afférente ; 7 : mésangium ; 8 :
- ✓ Capillaires glomérulaires ; 9 : cellules endothéliales ; 10 : MBG ;
- ✓ 11 : pédicelles ; 12 : chambre urinaire. [22].

5. Rappel histologique du glomérule rénal sain : [22] [23].

Chaque néphron reçoit le sang par une artériole afférente (subdivision terminale de l'artère rénale), qui forme un peloton vasculaire appelé glomérule. Le sang repart ensuite par une artériole efférente (*Fig. 19A*). Les cellules endothéliales de ce glomérule présentent un cytoplasme fenestré et l'endothélium est recouvert d'un glycocalyx dense. Il filtre sélectivement le sang. Le glomérule est enveloppé par la capsule de Bowman, l'ensemble constituant le corpuscule rénal.

Le versant externe de cette capsule est constitué d'un épithélium pariétal qui fait face à un épithélium viscéral, composé de cellules originales – les podocytes – qui déterminent en grande partie la capacité de filtration de cet organe. Chez l'adulte, on compte entre 500 et 600 podocytes par corpuscule. Ils possèdent des pédicelles enchevêtrés les uns dans les autres, ne laissant qu'un espace de 40 nm entre eux, et sont recouverts de molécules spécialisées dans l'adhérence cellulaire (podocine, néphrine, etc.). Cet espace constitue ce que l'on nomme le diaphragme de fente (*Fig.19B, C et 20*). Ces podocytes sont doués de très nombreuses propriétés. Ils ont en effet des propriétés de cellules présentatrices d'antigènes, d'endocytose, de contraction (*via* l'actine du cytosquelette), d'adhérence à la membrane basale glomérulaire (en particulier par les intégrines $\alpha 3\beta 1$ et $\alpha v\beta 3$), de filtration sélective des molécules au niveau du diaphragme de fente, selon leur charge et leur taille (les protéines de masses moléculaires supérieures à 65–68 000 daltons – comme l'albumine – sont en effet arrêtées).

Les podocytes sont ancrés, *via* leurs pédicelles, dans la membrane basale des glomérules, synthétisée par les podocytes eux-mêmes (collagène IV sous-unités $\alpha 3,4,5$ disposé au centre de cette membrane) et par les cellules endothéliales (collagène IV sous-unités $\alpha 1,2$ disposé du côté endothélial de la basale). Cette structure est associée à d'autres molécules, comme les protéoglycanes, qui lui confèrent des propriétés anioniques responsables de la sélectivité de charge lors de la filtration rénale. Le filtrat glomérulaire passe ainsi, à partir du sang artériel, au travers de l'ensemble de ces tissus, et atteint la chambre urinaire, délimitée par la capsule de

Bowman. On parle alors d'urine primitive (*Fig.19A,B*). Un tissu de soutien, appelé mésangium, constitué de cellules mésangiales, tapisse l'intérieur des glomérules. Ces cellules sont capables de se contracter. Elles produisent de la matrice extracellulaire et sont douées de phagocytose. [23].

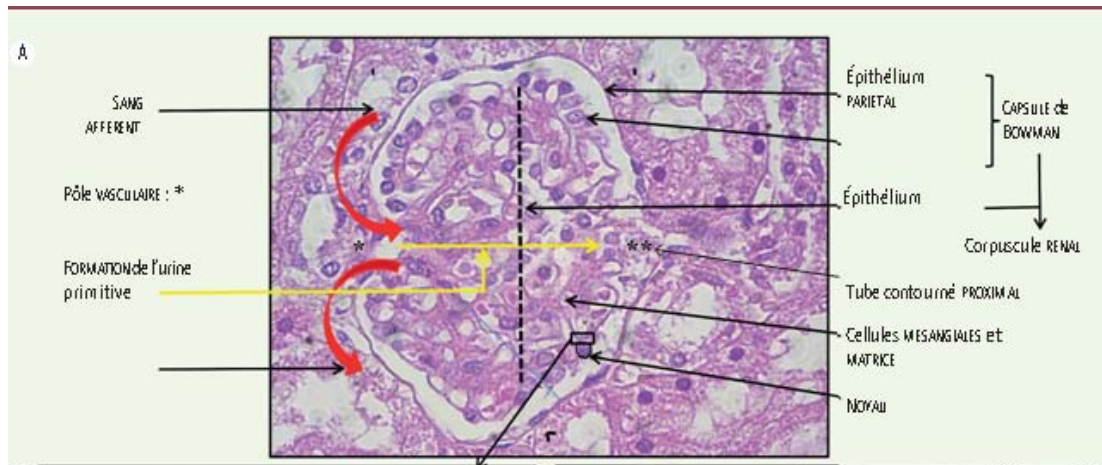


Figure 19. A. Histologie d'un glomérule (GI) sain chez l'homme

(coloration hémalaun/éosine x630). Le sang arrive au GI par l'artériole afférente, il est distribué aux capillaires glomérulaires soutenus par les cellules mésangiales et la matrice qu'elles produisent. Le cytoplasme fenestré des cellules endothéliales des capillaires est orienté vers la membrane basale glomérulaire (MBG) localisée directement à leur contact. Les podocytes reposent sur cette MBG.

L'ultrafiltration du sang à travers ces différentes barrières donne naissance à l'urine primitive déversée dans l'espace urinaire et recueillie au pôle tubulaire à l'opposé du pôle vasculaire. L'ultrafiltrat sera évacué par le tube contourné proximal. Le sang quitte le GI par l'artériole efférente [23].

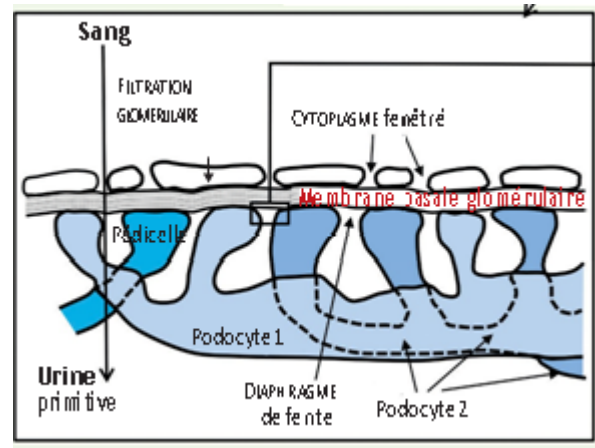


Figure 19 : B Les pédicules enchevêtrés des podocytes de l'épithélium viscéral de la capsule de Bowman sont en contact avec la MBG et délimitent entre eux l'espace de filtration ou diaphragme de fente. L'autre versant de la MBG est tapissé par l'endothélium du GI qui limite l'interface sanguine. [23].

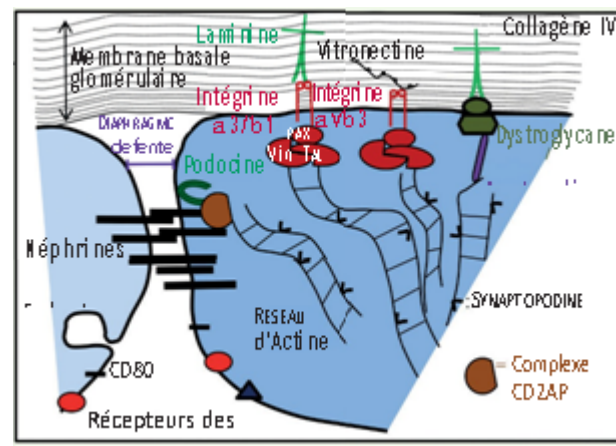


Figure 19 : C. Représentation de quelques molécules qui interviennent au niveau du diaphragme de fente et de la surface basale des podocytes. [23].

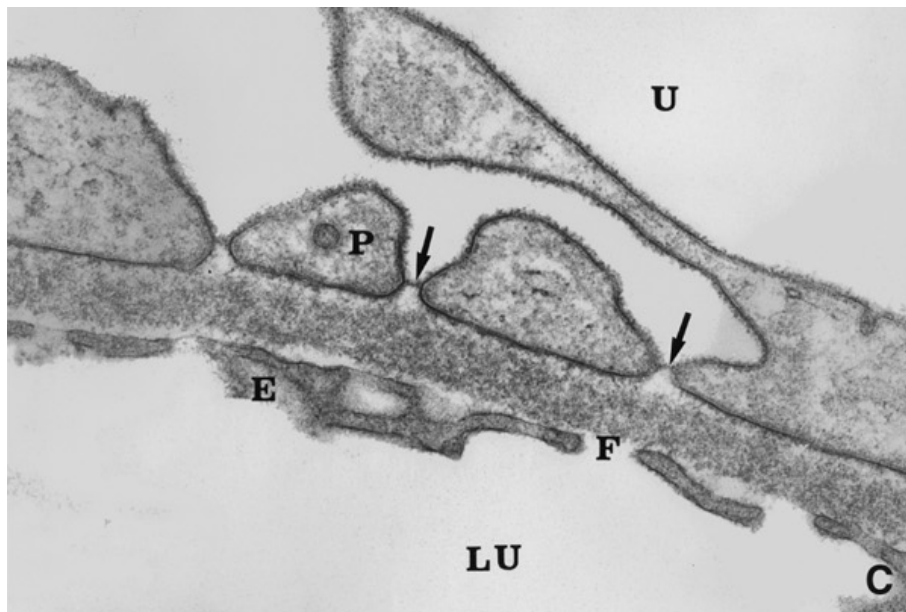


Figure 20 : Barrière de filtration glomérulaire en microscopie électronique. LU : lumière capillaire ; E : cellule endothéliale ; F : fenêtrure endothéliale ; P : pédicelle ; U : chambre urinaire[22].

6. Physiopathologie :

6.1 Physiopathologie du LED :

6.1.1 Généralités :

Le lupus érythémateux systémique, ou lupus érythémateux disséminé (LED), est une maladie chronique et particulièrement invalidante et considéré comme un model de la maladie auto-immune aux multiples aspects, son étiologie exacte reste inconnue mais se caractérise par une importante production d'auto anticorps et de complexes immuns ,elle fait probablement intervenir des interactions complexes entre des facteurs hormonaux, génétiques et des facteurs d'environnement . En effet, la première crise survient généralement à l'issue d'un événement particulier (stress, exposition au soleil, grossesse, infection virale, prise de médicaments...). [3] [4].

Il est aujourd'hui bien établi que le LES est une maladie dite complexe, résultant de l'interaction de plusieurs facteurs génétiques avec des facteurs environnementaux. Plusieurs éléments plaident en faveur d'une forte contribution de facteurs génétiques dans le déterminisme de la maladie. L'existence d'une agrégation familiale, avec un risque accru de LES chez les apparentés du premier degré, constitue un premier argument indirect d'un fond de susceptibilité génétique. Ainsi, 10 à 12 % des malades ont un apparenté du premier degré atteint. Le taux de concordance (proportion de second jumeau atteint quand le premier est malade) constitue un argument de poids en faveur d'une composante génétique. Ce taux varie de 24 % à 56 % chez les jumeaux monozygotes alors qu'il n'est que de 2 % à 4 % chez les jumeaux dizygotes . on estime ainsi que l'héritabilité du LES, qui représente le poids de la composante génétique dans le déterminisme d'une maladie, est de 66 % [24].

À ce jour, les nombreuses études d'association cas-témoins portant sur le génome entier ou genome-wide association studies (GWAS) ont permis l'identification d'une trentaine de loci de susceptibilité génétique. [24].

Les études de prévalence et d'incidence du lupus érythémateux ont révélé des disparités majeures au sein de populations génétiquement liées, témoignant de l'importance des facteurs environnementaux, sociodémographiques et culturels dans la genèse de la maladie [24]. Les facteurs exogènes les plus communément identifiés sont les agents infectieux, les médicaments et le rayonnement ultraviolet. Les facteurs hormonaux constituent le facteur endogène prédominant.

6.1.2 Immunopathologie :

oUn dénominateur commun: les anticorps antinucléaires

La présence d'auto-anticorps antinucléaires est quasi constante chez les patients atteints d'un LS. Ces Ac peuvent être dirigés contre :

- la chromatine et ses constituants : Ac anti-ADN natif (ADNn) et anti-ADN simple brin (ADNsb), Ac anti-ARN, anti-histone et antinucléosome ;
- certains antigènes nucléaires solubles : Ac anti-Sm, anti-U1-RNP, anti-SSA et anti-SSB.

Les auto-anticorps caractéristiques et spécifiques du LS ont une haute affinité pour l'ADN natif. Ils sont d'isotype G et comportent de nombreuses mutations somatiques, signatures indirectes d'une activation lymphocytaire B sous influence d'un antigène (Ag) et de lymphocytes T [25].

D'autres auto-Ac peuvent être trouvés chez les patients. Il s'agit par exemple d'Ac anti-ribosome, d'Ac reconnaissant des molécules de surface des cellules hématopoïétiques (Ac anti-plaquettes ou anti-globules rouges), des facteurs du complément (Ac antiC1q) et des protéines du cytosquelette (Ac anti--actinine). Les Ac anti-phospholipides et anti-2 glycoprotéine 1 sont associés aux thromboses vasculaires.

oRôle des cellules apoptotique dans la pathogénie du lupus systémique

L'apoptose est une mort cellulaire programmée qui s'effectue par le morcellement de la chromatine et la fragmentation de la cellule en corps apoptotiques . En condition physiologique, une clairance est régulée par un système phagocytaire efficace. [26]

Par conséquent, l'apoptose est le processus clé dans l'étiologie du lupus érythémateux systémique. Une apoptose anormale ou une clairance défectueuse des corps apoptotiques par

les macrophages induisent, d'une part, l'activation des récepteurs de type Toll (TLR) et des récepteurs pour le fragment Fc des IgG avec la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL8) par les macrophages et les cellules dendritiques (Fig. 21) et, d'autre part, l'augmentation de la présentation par les cellules dendritiques d'auto-Ag apoptotiques avec l'activation de lymphocytes B et T auto-réactifs [28] .

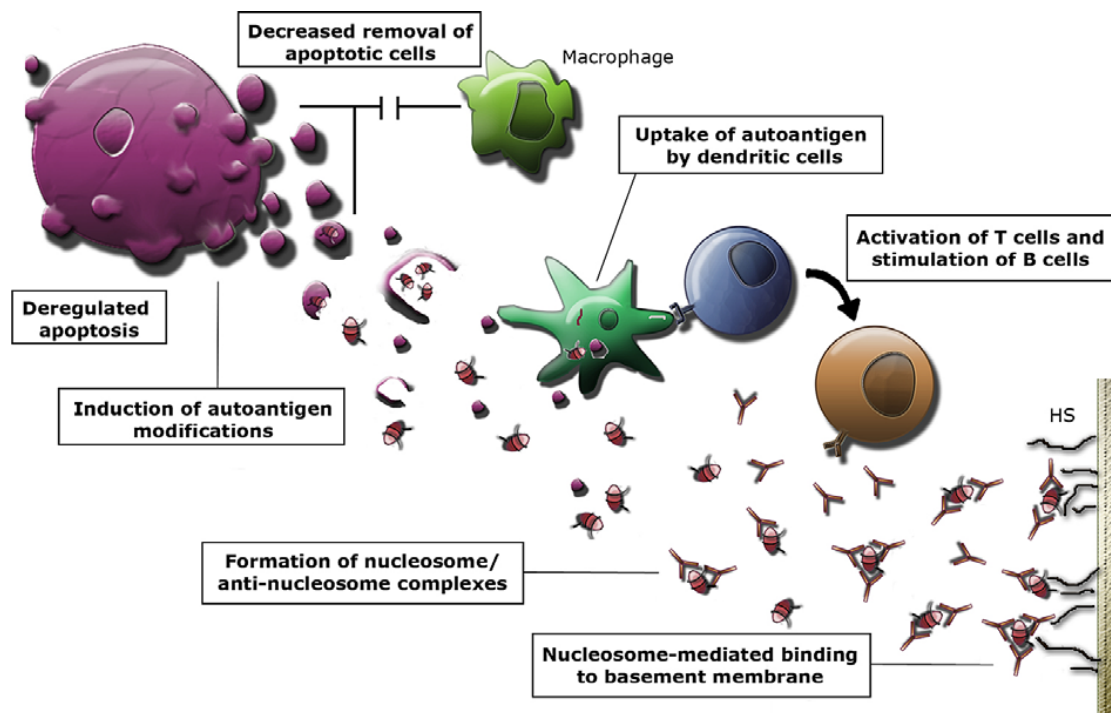


Figure. 21. Hypothèse générale dans la genèse du LED . [28]

L'apoptose dérégulée et/ou l'élimination insuffisante des cellules/bulles apoptotiques entraînent la libération de chromatine (modifiée) dans la circulation. Cela conduit à l'activation des cellules présentatrices d'antigène, des lymphocytes T et formation de complexes immuns pathogènes .

oLe rôle central des lymphocytes B :(figure 22)

Une des caractéristiques centrales du lupus, est l'hyperactivation des lymphocytes B [27]. Cette activation est polyclonale .

L'excès d'auto-Ag initie l'activation des lymphocytes B, mais pour que l'activation soit optimale, les lymphocytes B doivent recevoir des stimulations supplémentaires. Ces stimulations sont présentes en excès dans le lupus et, en conséquence, les lymphocytes B sont constamment exposés à la pression de facteurs induisant leur activation et leur différenciation en cellules productrices d'Ac. Ces facteurs de co-stimulation sont apportés par les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4 auxiliaires ainsi que :

- le ligand de CD40, soluble ou membranaire.
- Les cytokines qui contrôlent et amplifient l'activation des lymphocytes B : BLyS (B-Lymphocyte Stimulator), IL-4, IL-10, IL-15, TGF, IFN, IL-6, IL-17, IL-21 ;
- Les TLR7 et 9. [25].

Les causes de l'hyperactivation des lymphocytes B sont multiples. L'existence de signaux qui favorisent l'activation et la différenciation des lymphocytes B, aboutit à l'augmentation des plasmocytes et des plasmablastes.

L'activation lymphocytaire B est facilitée dans le lupus par :

- Un seuil d'activation des lymphocytes B intrinsèquement plus bas. Ce phénomène pouvant être expliqué par la baisse d'expression des récepteurs inhibiteurs Fc gamma IIB [29];
- Le nombre important de lymphocytes B naïfs auto-réactifs antinucléaires ayant échappé aux mécanismes de tolérance centrale et périphérique .

La contribution des lymphocytes B à la physiopathologie de la maladie ne se limite pas qu'à la sécrétion des auto-Ac. Les lymphocytes B sont également des cellules présentatrices d'Ag, beaucoup moins efficaces que les cellules dendritiques, mais beaucoup plus nombreuses. Ils sécrètent différentes cytokines et chimiokines telles que l'IL-4, l'IL-6, l'IL-10, le TNF et les lymphotoxines alpha et beta. Leur déplétion in vivo chez l'animal prévient le développement du lupus. Ils sont une des cibles privilégiées des biothérapies. [25].

oLes lymphocytes T contrôlent la réaction auto-immune :(figure22)

Les lymphocytes T participent à l'initiation et au maintien de l'inflammation dans le LS. L'existence de lymphocytes T autoréactifs dans le LS a été rapportée à plusieurs reprises. Les lymphocytes T ont plusieurs autres particularités dans le LS : les lymphocytes T CD4 et CD8 du LS ont un phénotype de cellule activée, notamment chez les patients avec une maladie active ; ils infiltrent les tissus et sont résistant à l'anergie et à l'apoptose, probablement à cause de la surexpression de la cyclo-oxygénase-2 [27].

Les lymphocytes T produisent moins d'IL-2, ce qui pourrait diminuer la mort cellulaire induite par l'activation et favoriser ainsi la survie des lymphocytes T auto-réactifs.

Les lymphocytes T CD8 ont un phénotype de cellule effectrice différenciée avec l'augmentation d'expression du HLA de classe 2 et des molécules de cytotoxicité [30]. Ces cellules cytotoxiques pourraient induire des lésions tissulaires et augmenter le nombre de corps apoptotiques.

Les lymphocytes T CD4 exercent un rôle pathogène par le biais d'une activité auxiliaire sur les lymphocytes B et T CD8 et par la sécrétion de différentes cytokines effectrices ou régulatrices (IFN et IL-17) [27,31]. À ce titre, il a été clairement démontré que l'IL-17 agissait de façon synergique avec BlyS pour augmenter la survie, l'activation, la prolifération des lymphocytes B et leur différenciation en cellules productrices d'Ac dans le LS [32].

D'autres sous-populations de lymphocytes sont impliquées. Les lymphocytes NK produisent de grande quantité d'IFN notamment quand la maladie est active [33]. La diminution du nombre de lymphocytes T régulateurs pourrait favoriser l'auto-immunité [34].

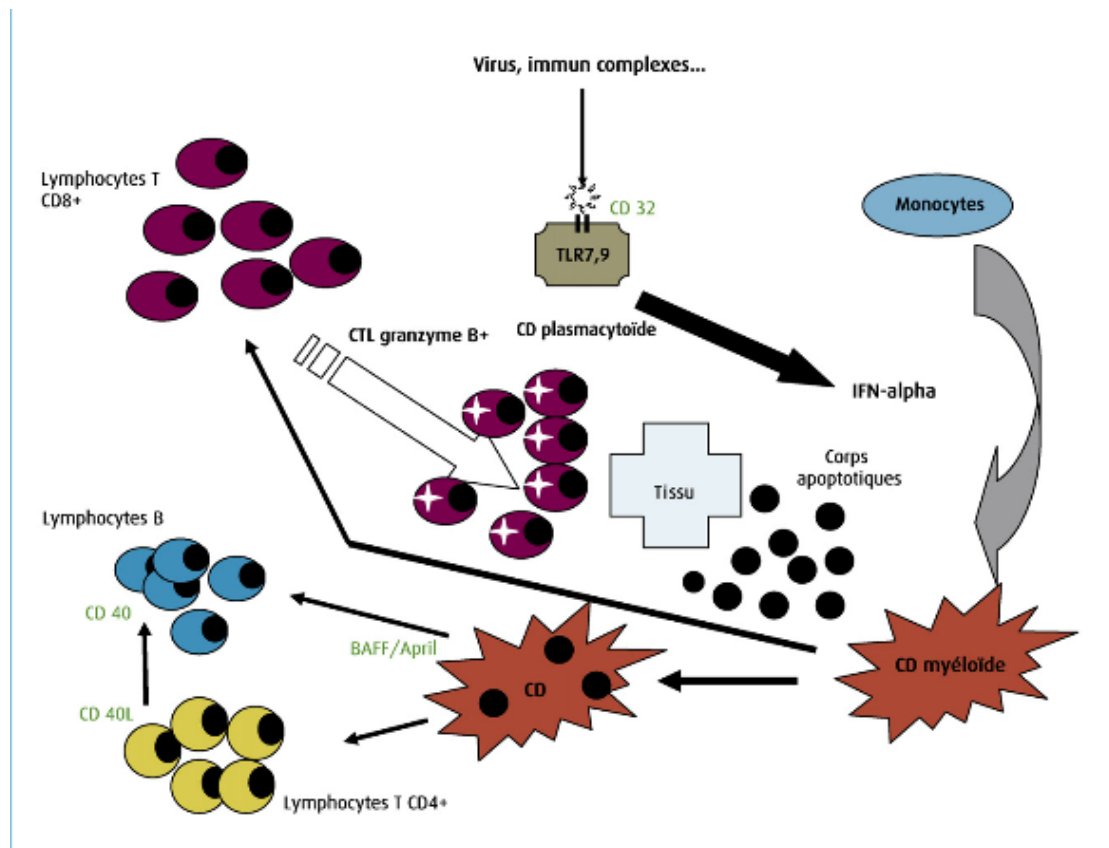


Figure 22 :Le rôle des lymphocytes T et B dans la pathogénie du lupus[35]

oLes cellules dendritiques sont à l'origine de la rupture de tolérance périphérique et de la sécrétion d'IFN :

Les cellules dendritiques (CD) sont des cellules présentatrices d'antigènes qui, sous leur forme immature, contrôlent la tolérance périphérique et qui, sous leur forme activée et mature, déclenchent l'activation des lymphocytes.

Dans le LS, les monocytes acquièrent, de façon anormale, des fonctions de cellules dendritiques activées et matures. Ils exercent une pression activatrice constante sur les lymphocytes T et la présentation excessive d'auto-Ag peut alors induire l'activation de lymphocytes T autoréactifs[36].

L'activation et la différenciation des monocytes dans le LS est secondaire à la surexpression d'IFN [36]. Elle est également facilitée par les interactions CD40/CD40 ligand et les complexes immuns qui activent TLR9 [37]. Les CD participent également à l'activation des lymphocytes B.

Une sous-population de cellules dendritiques, les cellules dendritiques plasmacytoïdes (CDp), principales productrices d'interféron de type I, serait l'une des sources majeures d'IFN dans le lupus [36]. Plusieurs stimuli des CDp ont été identifiés dans le LS :

L'activation du récepteur Fc IIA et de TLR7 ou TLR9 par les complexes immuns ou l'activation de TLR9 par un virus, comme l'EBV par exemple [38].

oLe rôle pléiomorphe des cytokines et chimiokines :

Cytokines sont clés dans la physiopathologie du LS. Il s'agit en particulier des IFN et , de l'IL-10, de BlyS et CCL2. Ces cytokines sont toutes présentes en excès chez les patients et sont, ou ont été, la cible de biothérapies.

L'IFN est la cytokine clé de la réaction auto-immune du lupus. Le rôle pathogène de l'IFN dans le LS est suspecté depuis presque 40 ans . Il existe des preuves indirectes d'une surexpression d'IFN chez 95 % des enfants et 70 % des adultes atteints de LS [39].

L'IF a un rôle physiopathologique très proche de celui de l'IFN. L'IFN active les cellules dendritiques et les lymphocytes T et B et NK [40]. Il joue un rôle majeur dans l'activation, la prolifération, la différenciation et la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B [41].

BLyS est une cytokine membre de la superfamille du TNF qui peut se fixer sur trois récepteurs (TACI, BCMA et BAFF-R). BLyS a un rôle important dans la survie et la sélection des lymphocytes B immatures ainsi que dans l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production de plasmoblastes et de plasmocytes.

Les données connues sur l'effet du BLyS dans le lupus humain ont clairement montré que BLyS jouait un rôle important dans la pathogénie du lupus [42].

CCL2 est une chimiokine fortement impliquée dans le recrutement et l'activation des leucocytes dans les atteintes rénales et cérébrales du LS [43]. L'IL-10 et l'IL-21 qui ont un rôle central dans la différenciation plasmocytaire sont surexprimées dans le LS.

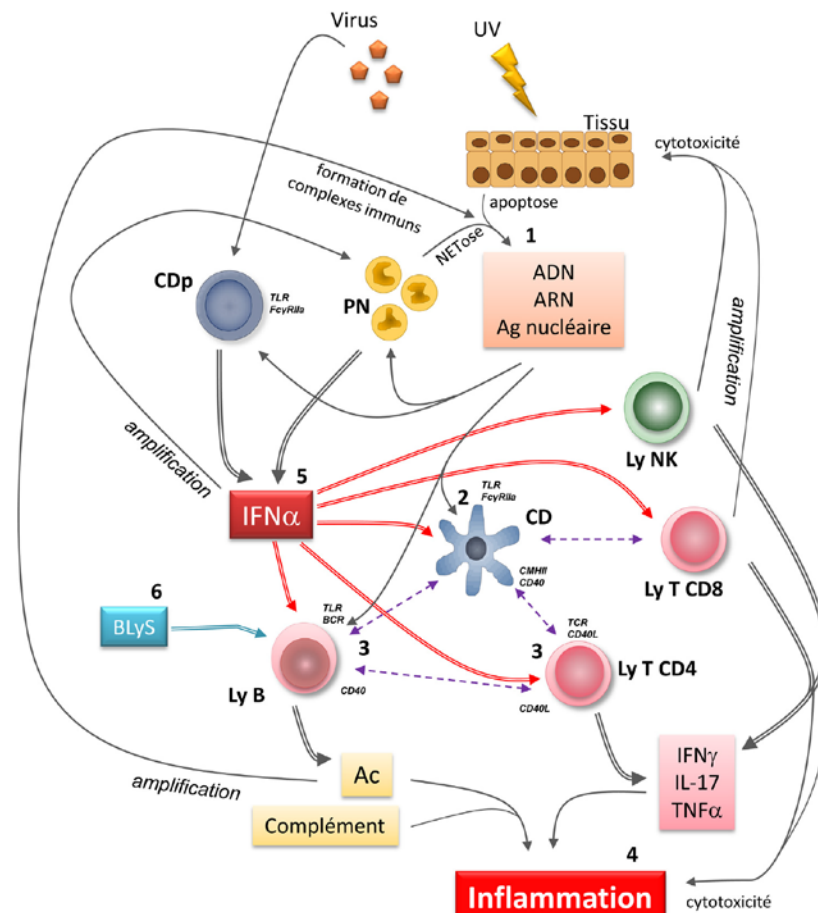


Figure 23. Physiopathologie du lupus systémique. [25].

(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 ; (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 co-stimulation ; (4) le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokine et la cytototoxicité 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. NET : neutrophil extracellular trap ; CD : cellule dendritique ; CDp : cellule dendritique plasmacytoïde ; Ly : lymphocytes ; PN : polynucléaire neutrophile ; TLR : récepteur de type Toll ; BCR : récepteur du lymphocyte B ; TCR : récepteur du lymphocyte T ; Fc γ R1a : récepteur pour le fragment Fc gamma 1a ; BLYS : B-Lymphocyte Stimulator ; IFN α : interféron alpha ; IFN γ : interféron gamma ; IL-17 : interleukine-17 ; TNF α : tumornecrosis factor alpha ; Ac : anticorps.

6.2 Physiopathologie de la néphrite lupique :

Cette affection est caractérisée par une efflorescence d'autoanticorps (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 .

Les mécanismes impliqués dans la genèse des lésions histologiques rénales restent aujourd'hui encore l'objet de controverses. Ceci réside en grande partie dans le fait que les lésions élémentaires de la néphropathie lupique sont extrêmement polymorphes.

Néanmoins, on reconnaît aujourd'hui trois types de mécanismes possibles : les dépôts intrarénaux (essentiellement glomérulaires), de complexes-immuns circulants ; l'attaque rénale par des autoanticorps reconnaissant des antigènes rénaux ou des antigènes circulants qui se sont fixés sur les parois glomérulaires ou vasculaires ; les microthromboses vasculaires résultant de la présence d'anticorps antiphospholipides . [44].

L'étiologie intrarénales de la néphrite lupique implique la liaison d'anticorps à plusieurs auto-antigènes intrarénaux plutôt que le dépôt de complexes immuns circulants. [45]. De nombreux facteurs immunologiques et non immunologiques différents contribuent à l'expression de la néphrite lupique, un grand nombre de preuves suggèrent que la production d'anticorps anti-ADN et la formation de dépôts immuns glomérulaires sont des événements initiaux importants dans la pathogenèse de la maladie .

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 par inhibition de méthyl-transférases (en étant hypométhylé par exemple), un processus qui améliore le démasquage des acides nucléiques endogènes et l'activation de TLR7

et TLR9 [45]. Enfin, des auto Ag 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 autoréactifs et pro-inflammatoires par cet afflux d'auto-Ag et surtout une production importante d'auto-Ac (l'auto-anticorps polyclonal réponse menant au diagnostic caractéristique de LN) par des lymphocytes B stimulés de façon excessive [45] .

Les auto-Ac exercent leur pathogénicité par trois mécanismes, 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 [25].(fig. 24). Le deuxième processus repose sur la théorie de l'Ag « planté » que les auto-Ac prennent pour cible glomérulaire (Fig.25) Enfin, une réaction croisée entre un auto- Ac et un constituant du glomérule rénal, tels l' α -actinine 4, héparane sulfate ou la laminine, lance la cascade immunitaire qui fait intervenir le C1q qui dès lors devenu immunogène, il peut susciter la production d'auto-Ac antiC1q . Le C1q alors fixé sur l'auto-Ac est reconnu par l'anti-C1q, ce qui amplifie le processus inflammatoire (Fig. 26). LesAc anti-C1q ne suffisent pas à induire une NL. En effet, l'injection de ces auto-Ac à la souris ne provoque pas de glomérulopathie [46]. Ils ne sont pathogènes qu'en présence d'Ac contre une cible glomérulaire comme l' actinine, la laminine ou les nucléosomes. [47].

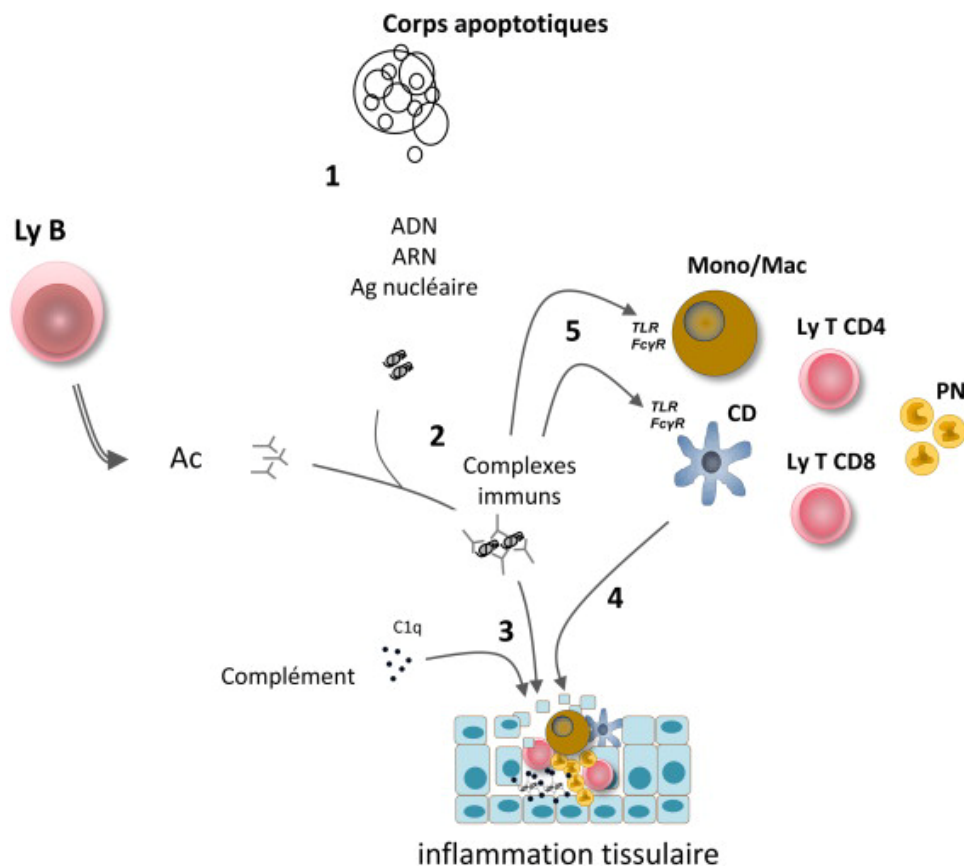


Figure 24 : Les complexes immuns initient les lésions tissulaires [25].

- (1) une apoptose anormale ou excessive et/ou une diminution de la clairance des corps apoptotiques induisent l'accumulation d'auto-Ag apoptotiques ;
 - (2) les auto-Ac se fixent aux auto-Ag dans la circulation ou dans les tissus pour former des complexes immuns (CI) ;
 - (3) les CI activent la voie classique du complément (C1q) ;
 - (4) la cascade du complément libère des facteurs chimiotactiques qui recrutent les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques et les lymphocytes qui induisent l'inflammation tissulaire ;
 - (5) les CI activent les macrophages et les cellules dendritiques par le biais des récepteurs de type Toll et des récepteurs pour le fragment Fc des IgG avec la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF IL-8).
- Ac : anticorps ; CD : cellule dendritique ; Ly : lymphocyte ; PN : polynucléaire neutrophile ; Mono/Mac : monocyte/macrophage.

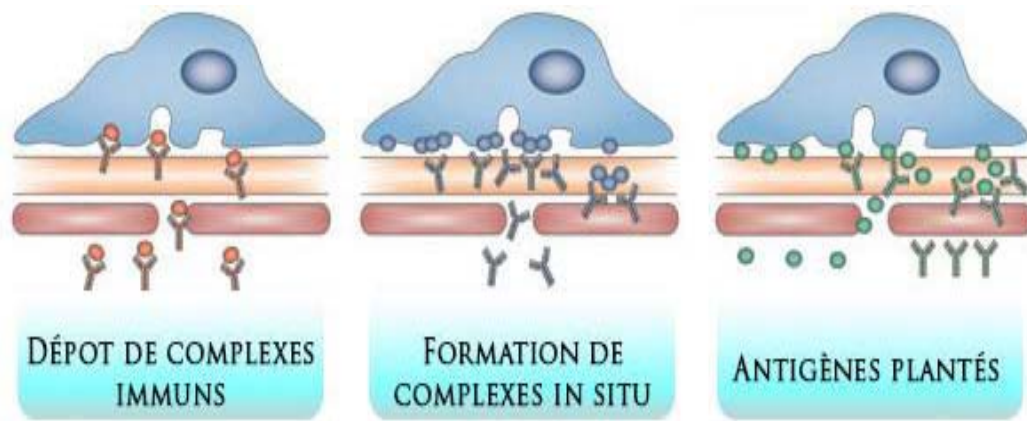


Figure 25 : Formation de complexes immuns au cours de la néphropathie lupique[25].

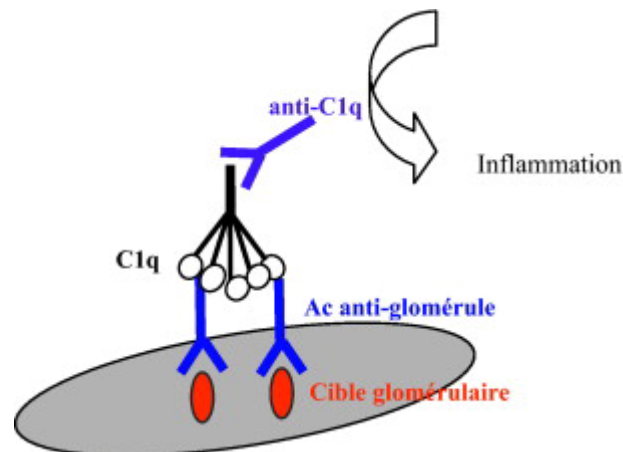


Figure 26 : Les anticorps (Ac) anti-C1q ne se fixent pas directement sur les reins. Après fixation directe des Ac sur le rein, la fraction C1q du complément est activée et peut recruter les Ac anti-C1q. Ce processus amplifie le phénomène inflammatoire.[46].

La néphrite lupique est induite par les anticorps qui reconnaissent et se lient aux nucléosomes dans les glomérules affectés (la reconnaissance homologue c'est-à-dire après l'exposition de leurs structures cibles homologues pour que les anticorps réactifs avec les nucléosomes exercent leur effet pathogène) [48]. En effet Un autre modèle indique que le potentiel néphritogène des anticorps anti-ADN db / anti-chromatine s'exerce parce que les anticorps ciblent les fragments de chromatine extracellulaires dans les glomérules [49]. une vaste série d'études élégantes du groupe (Pedersen et al) explorant la pathogenèse du LN ; chez les souris sujettes du lupus développent d'Ac anti-dsDNA qui se localisent dans les glomérules commençant par une légère prolifération mésangiale, aboutissant à une néphrite membranoproliférative avec dépôt de complexes immuns et suscitent une inflammation . La progression de la maladie dans ce modèle est attribuée à une perte d'activité rénale de la DNase I [50].

La néphrite a été étudiée plus en détail par Jacob et al. en utilisant une souris déficiente en dnase I. L'absence de l'enzyme a entraîné des titres plus élevés d'Ac dirigés contre les nucléosomes, par contre les souris n'avaient pas réussi à développer les titres Ac anti-dsDNA élevés. [50]. De plus, comme l'ont noté Pedersen et al . Des tentatives antérieures de sauvetage par administration exogène de DNase I ont donné des résultats contradictoires [50]. De même dans une autre étude l'injection de DNase I chez les souris n'a pas affecté le développement ou la progression de la néphrite lupique [49].

7. Lésions glomérulaires et leurs classifications :

a) Lésions glomérulaire :

Les lésions histologiques sont très polymorphes. Il existe différents types de lésions élémentaires glomérulaires dans la néphropathie lupique et se distinguent grâce à la biopsie rénale qui constitue un élément cruciale pour les indications thérapeutiques et le pronostic puisqu'il y a une assez bonne corrélation anatomo-clinique évolutive.

Au niveau rénal, les complexes immuns vont se déposer au niveau du mésangium et dans les compartiments sous-endothéliaux et sous-épithéliaux du glomérule. Ces compartiments se situent à proximité de la membrane basale glomérulaire et donc en communication avec l'espace vasculaire. Cette communication engendre l'activation de la voie classique du complément et de toute la cascade inflammatoire qui en découle (cytokines chemotactiques, anaphylatoxines, neutrophiles, monocytes etc). La réaction inflammatoire va se manifester au niveau histologique soit par une glomérulonéphrite proliférative ou une glomérulonéphrite non proliférative.

En MO, de nombreuses associations de lésions élémentaires sont généralement évocatrices du diagnostic, notamment, les dépôts sous-endothéliaux d'immunoglobulines et de complément [51]. Lorsqu'ils sont intenses, ces dépôts peuvent épaissir et rigidifier la paroi capillaire glomérulaire (anses « fil de fer » ou « wireloops »)

(fig.27) , ou les dépôts extra membraneux sur le versant externe de la paroi glomérulaire d'IgG / C3 le plus souvent soit sous forme de dépôts réguliers ou en « chapeaux de gendarme » humps(fig.28) [22] .

On peut trouver un aspect de glomérulonéphrite proliférative mésangiale et/ou endocapillaire avec atteinte hétérogène selon les glomérules (fig.29) [22].

Aussi l'aspect de glomérulonéphrite extra- membraneuse avec prolifération endocapillaire et dépôts endomembraneux associés peuvent être observé (fig.30). En dehors de ces aspects évocateurs, les présentations de GNL en MO sont très variées. [52]

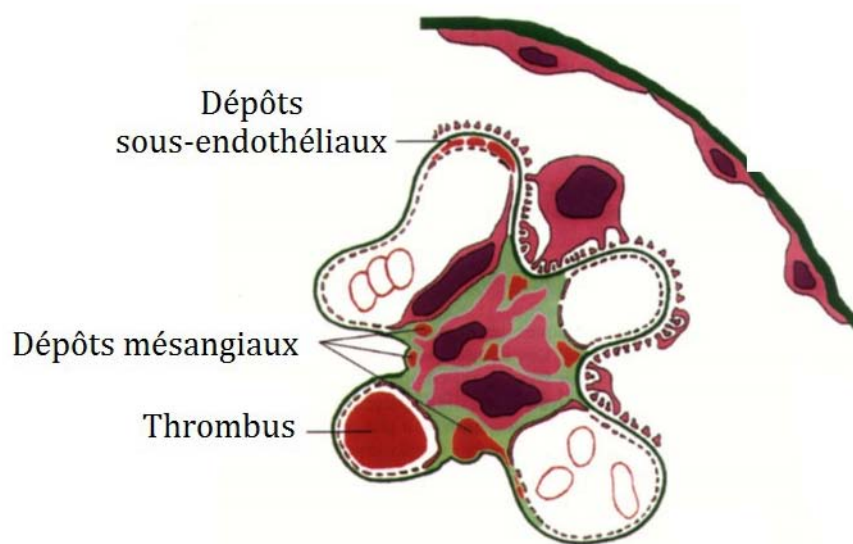


Figure 27 : Dépôts endomembraneux : [52]

- sous endothéliaux : entre la MB et les cellules endothéliales, en virgule (en « coup d'ongle ») ou en croissant de lune.
- Mésangiaux
- intracapillaires : thrombi

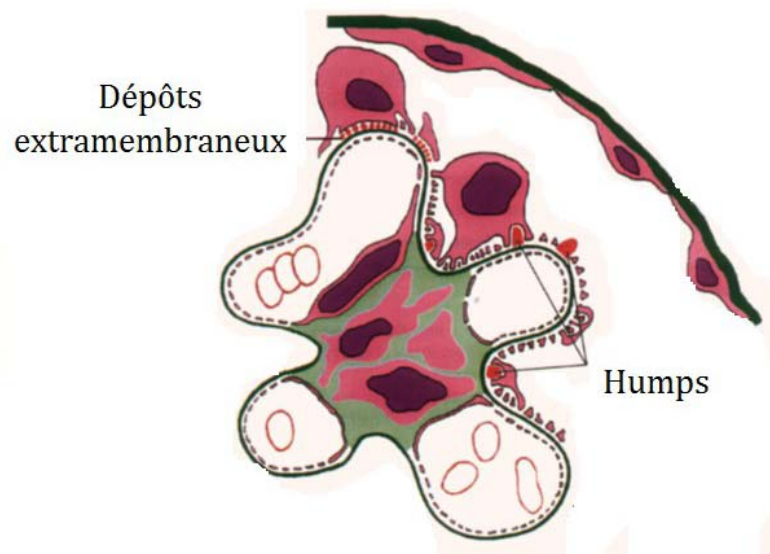


Figure 28 : Dépôts extramembraneux : Depotsreguliers / Humps.[52]

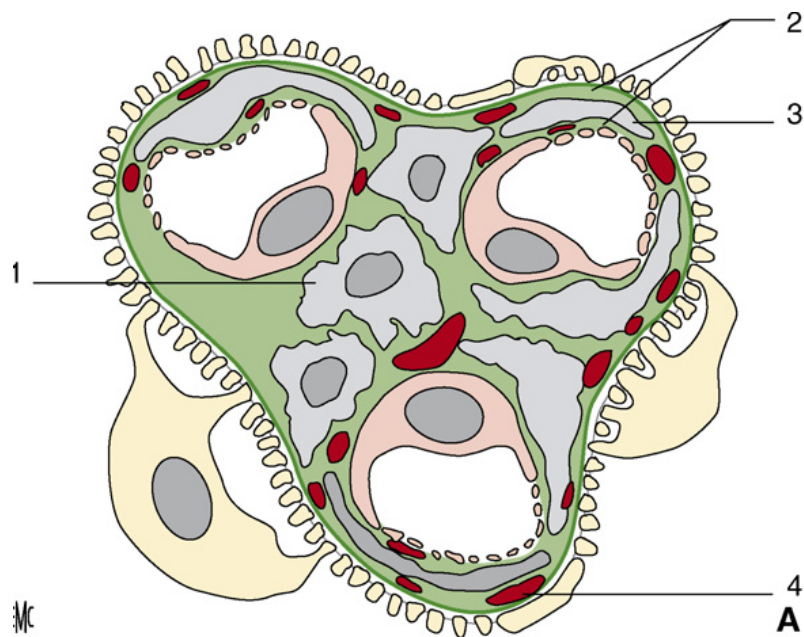


Figure 29 : Glomérulonéphrite membranoproliférative. [22]

(A). Schéma détaillant les lésions rencontrées dans une glomérulonéphrite membranoproliférative de type I. (1) : prolifération cellulaire mésangiale. (2) aspect en double contour . (3) du au glissement mésangial et dépôts endomembraneux (4).

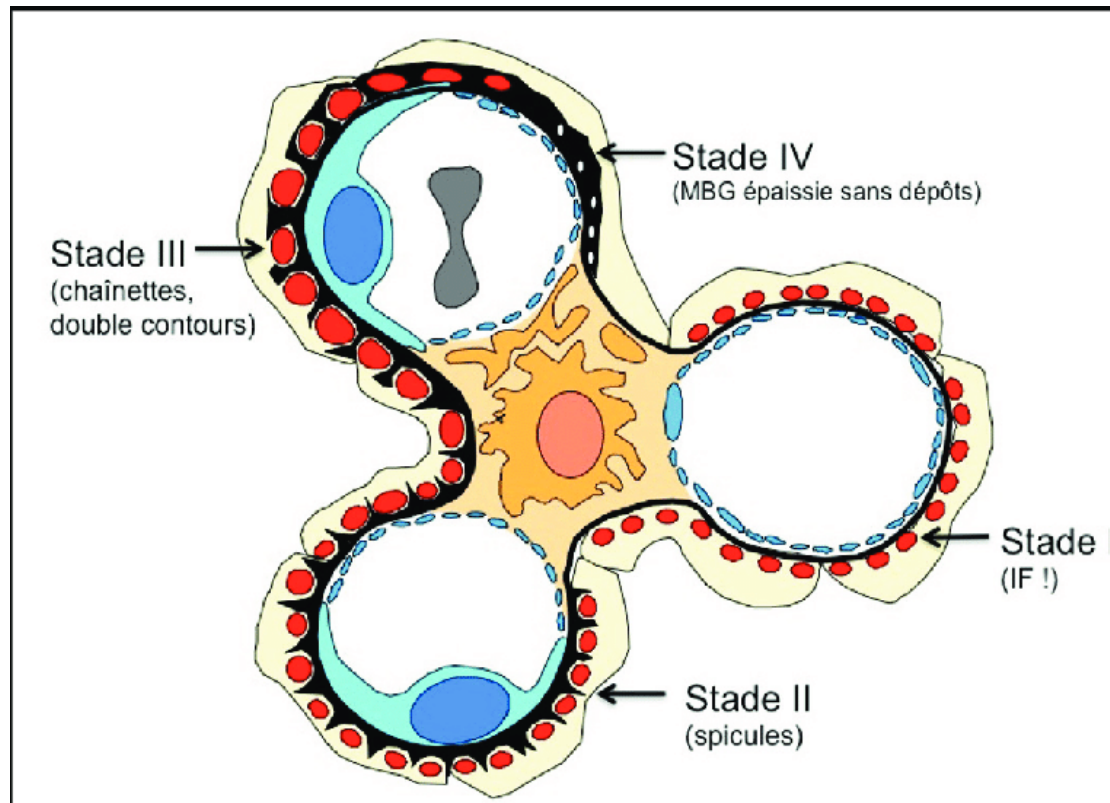


Figure 30 Glomérulopathie extramembraneuse. [52]

Stade 1 : en MO pas d'anomalies de la MBG. En IF dépôts fins de type granuleux .

Stade 2 : en MO tous les glomérules ont un épaissement diffus et régulier des MBG avec formation d'excroissances dénommées spicules (spikes).

Stade 3 : les dépôts extra-membranaires sont entièrement recouverts par le matériel membranaire et se trouvent au sein d'une nouvelle MBG nettement épaissie.

Stade 4 : les glomérules ont des parois capillaires épaissies avec des lésions fibreuses segmentaires .

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 des cellules inflammatoires), la classe V est secondaire à l'atteinte épithéliale ou podocytaire. [53] (fig.31)



Figure 31 : Dessins illustrant les caractéristiques ultrastructurales d'un seul capillaire glomérulaire affecté par la glomérulonéphrite lupique. [53]

Classe I dépôts immunitaires mésangiaux (noirs) mais sans hypercellularité mésangiale (rouge) ou afflux de leucocytes.

Classe II dépôts immunitaires mésangial avec hypercellularité des cellules mésangiales mais pas d'afflux de leucocytes. et

Classe V dépôts immunitaires sous-épithéliaux mais pas d'afflux de leucocytes.

Classe III / IV (à droite) dépôts immunitaires mésangial et capillaire avec afflux de leucocytes.

Classe III / IV (au milieu) dépôts immunitaires sur la paroi capillaire sous-endothéliale et mésangial mais pas d'afflux capillaire de leucocytes (neutrophiles vert foncé et monocytes / macrophages vert clair).

Classe III / IV + V afflux des leucocytes avec dépôts immunitaires sous-épithéliaux et sous-endothéliaux.

La description des différentes variétés histologiques de glomérulonéphrite lupique a été entreprise dès les années 1970, avec une première classification OMS en 1974. Depuis cette date plusieurs modifications ont été apportées. Une a été proposée très récemment selon la classification de l'ISN/ RPS 2003 (International Society of Nephrology)/RPS (Renal Pathology Society) qui définit selon les anomalies visibles six classes de glomérulonéphrite lupique (GNL), toujours calquée sur la classique classification de l'OMS. (Annexe 2)[54]. Elle regroupe dans la classe IV une partie des classes III de l'ancienne classification de l'OMS (Organisation

mondiale de la santé) lorsque plus de 50 % des glomérules examinés présentent des signes de prolifération, avec deux catégories selon que la surface des glomérules examinés comporte une prolifération cellulaire inférieure (IV-S, segmentaire) ou supérieure (IV-G, globale) à 50 %. [54] [55].

Les lésions histologiques sont essentiellement glomérulaires, des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires sont également observées au cours de la maladie rénale . [54].

1.1. Classe I (NL mésangiale minime) : (fig. 44)

Elle se définit par une accumulation mésangiale de complexes immuns détectés en IF ou en microscopie électronique, sans anomalie en MO. (Fig. 32)

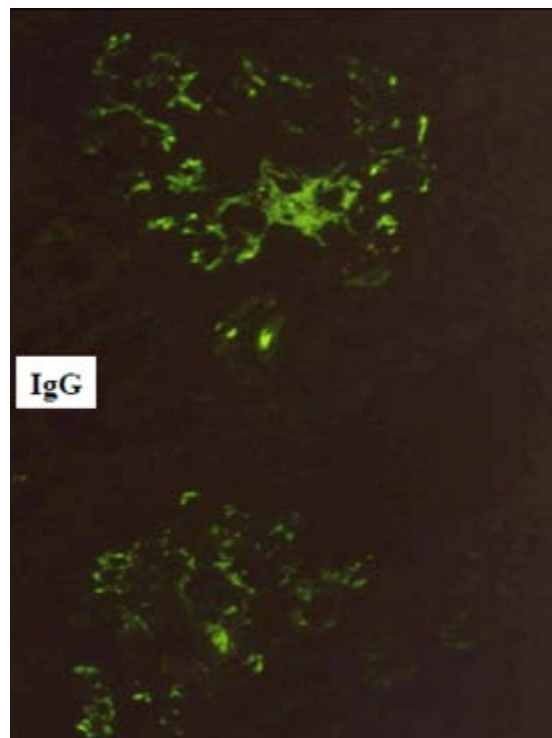


Figure 32: NL classe I. en Immunofluorescence. Dépôt mésangial d'IgG. [54]

1.2. Classe II (NL proliférative mésangiale) : [54] (fig. 44)

Elle est caractérisée par une hypercellularité mésangiale qui s'ajoute à l'accumulation mésangiale de complexes immuns. Quelques rares dépôts immuns sous endothéliaux peuvent être vus en IF ou en microscopie électronique mais ils ne doivent pas être visibles en MO.

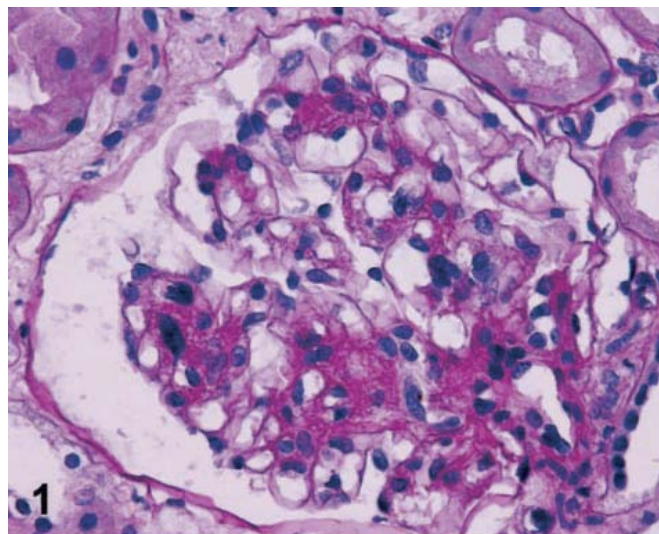


Figure 33: NL classe II. MO. Hypercellularité mésangiale moyenne. [54]

1.3. Classe III (NL focale intéressant moins de 50 % des glomérules) : [54] (fig. 46)

Elle est caractérisée par des lésions prolifératives endocapillaires segmentaires (lésions intéressant moins de la moitié du flocculus) ou des lésions glomérulaires cicatricielles touchant moins de 50% des glomérules, en association avec des dépôts sous endothéliaux de complexes immuns.

Des altérations mésangiales (dépôts de complexes immuns ou prolifération de cellules mésangiales) focales (touchant plus de 50% des glomérules) peuvent être rencontrées mais les atteintes mésangiales diffuses sont très rares.

Enfin, les lésions d'activité et de chronicité doivent être prises en compte.

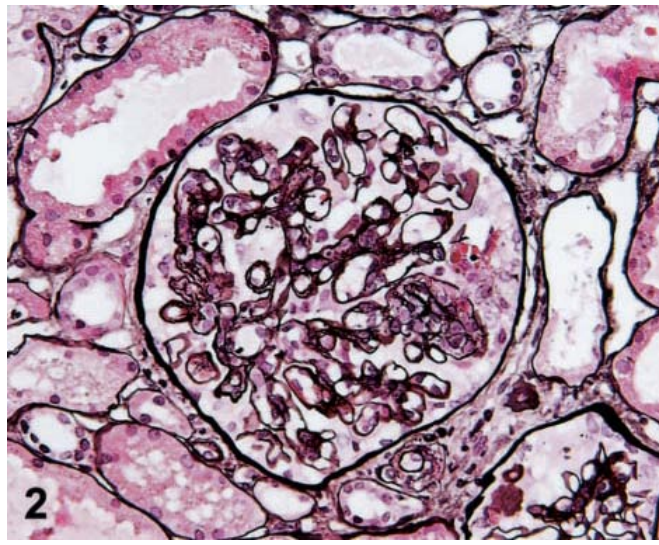


Figure 34: NL class III (A). MO. Prolifération endocapillaire avec Hypercellularité mésangiale
Light micrograph showing a glomerulus with segmental endocapillary hypercellularity, mesangial
hypercellularity, capillary wall thickening and early segmental capillary

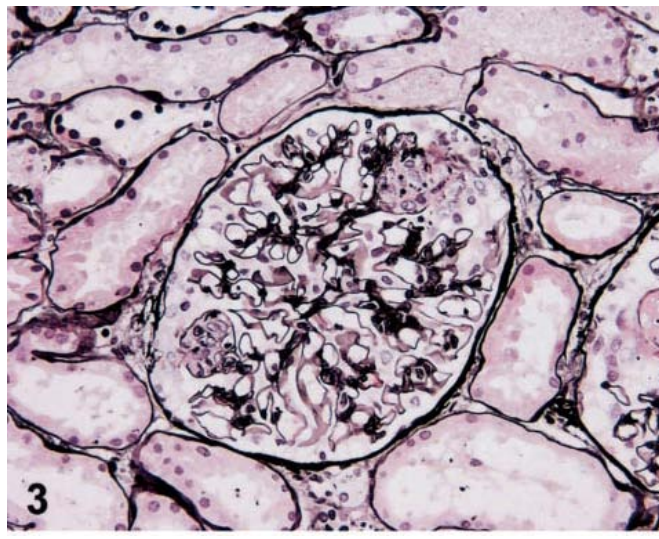


Figure 35 : Lupus nephritis class III (A). Light micrograph showing a glomerulus with
segmental capillary necrosis with sparing of the remainder of the capillary tuft, a vasculitis-like
lesion

1.4. Classe IV (NL diffuse intéressant au moins 50% des glomérules) : [54], [56]. (Fig. 45)

Elle est aussi caractérisée par des lésions prolifératives endocapillaires ou des lésions glomérulaires cicatricielles touchant au moins 50% des glomérules, en association avec des dépôts sous endothéliaux de complexes immuns.

Ces lésions peuvent être segmentaires ou globales (lésions intéressant plus de la moitié du flocculus). Il est donc décrit des NL diffuses segmentaires (IV-S plus de 50% des glomérules ont des lésions segmentaires) et des NL diffuses globales (IV-G plus de 50% des glomérules ont des lésions globales).

Les lésions d'activité et de chronicité doivent être aussi prises en compte.

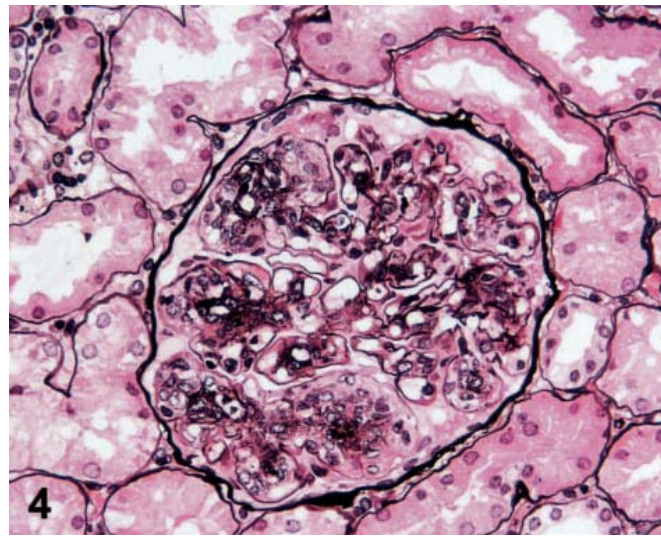


Figure 36: Lupus nephritis class IV-G (A). Light micrograph showing a glomerulus with global involvement of endocapillary and mesangial hypercellularity and matrix expansion, influx of leukocytes, and occasional double contours

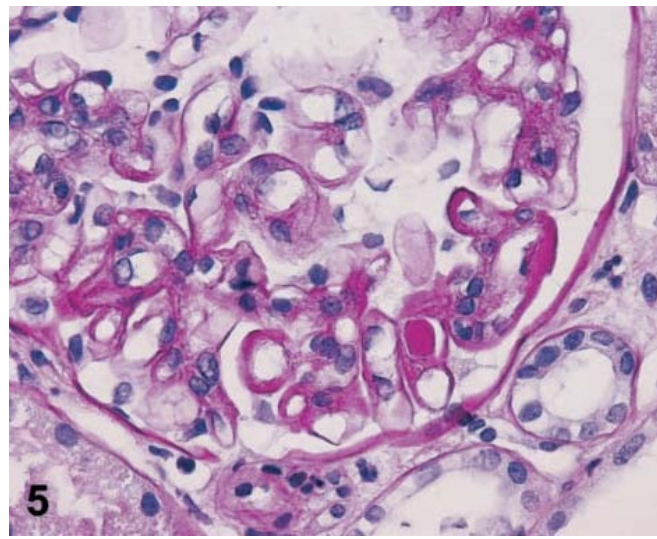


Figure 37: Lupus nephritis class IV-S (A). Segment of a glomerulus showing endocapillary hypercellularity, capillary wall double contours, wireloop lesions and hyaline thrombi

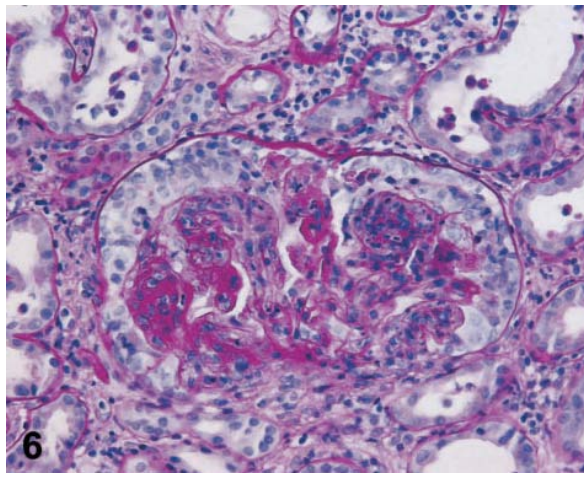


Figure 38: Lupus nephritis class IV-G (A/C).

Light micrograph of a glomerulus showing global severe endo- and extracapillary proliferation, wireloop lesions, leukocyte influx, apoptotic bodies, capillary necrosis, and mesangial expansion with hypercellularity and matrix expansion; marked interstitial inflammatory infiltration

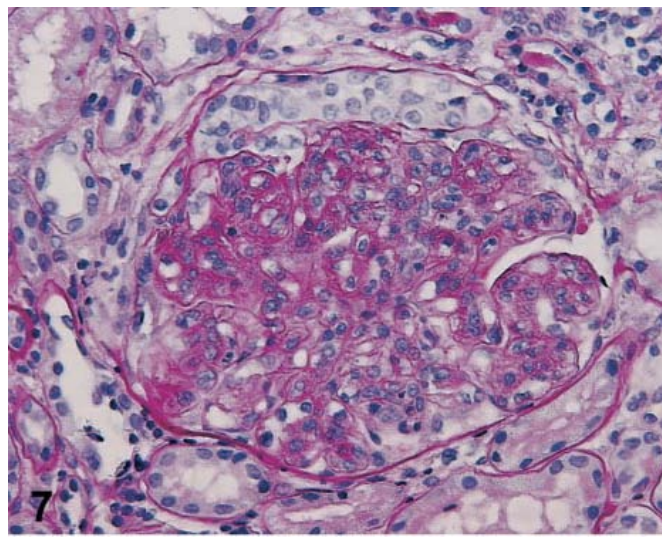


Figure 39 : Lupus nephritis class IV-G (A/C). Glomerulus with global endocapillary proliferation, leukocyte influx, and apoptotic bodies, double contours, crescent formation tubular transformation, early sclerosis, and disruption of Bowman's capsule

1.5. Classe V : [54] (fig. 44)

Il s'agit d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse, avec des dépôts immuns sous-épithéliaux granuleux continus segmentaires ou globaux. Des dépôts de complexes immuns mésangiaux sont souvent présents. Des dépôts sous endothéliaux peuvent être distingués en IF ou en microscopie électronique. S'ils sont vus en MO, le diagnostic de la NL sera un diagnostic combiné associant les classes III ou IV à la classe V.(Fig. 40).

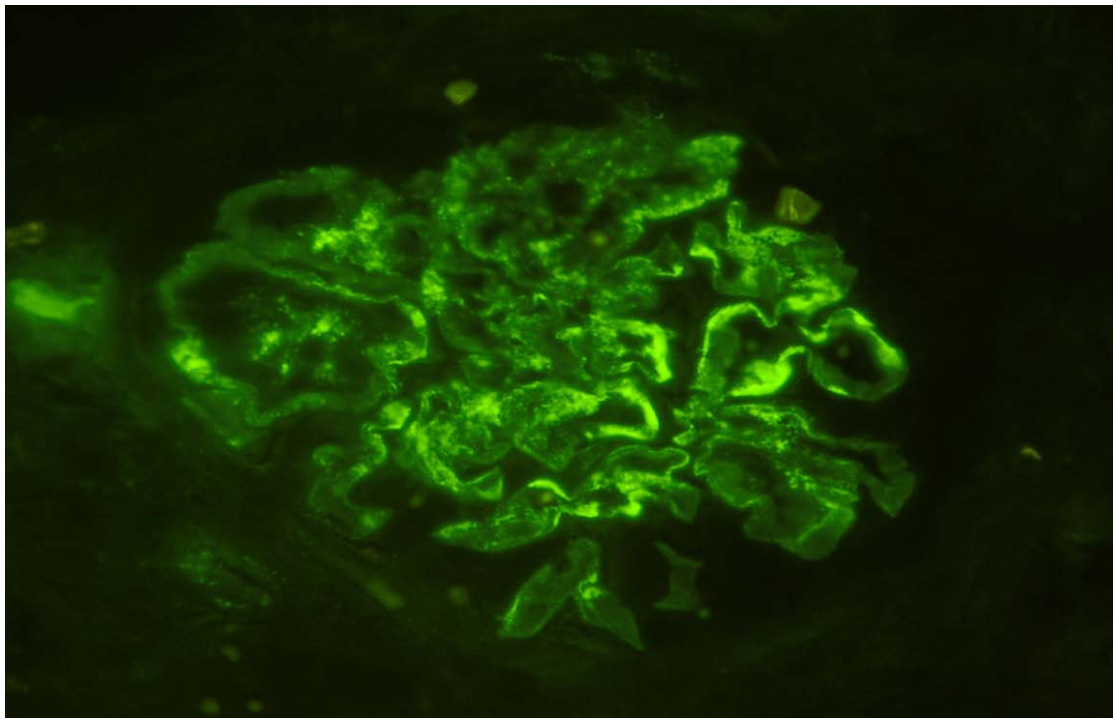


Figure 40 : Très abondants dépôts sous-endothéliaux d'IgA en immunofluorescence avec quelques dépôts éparses sous-épithéliaux (= extra-membraneux)

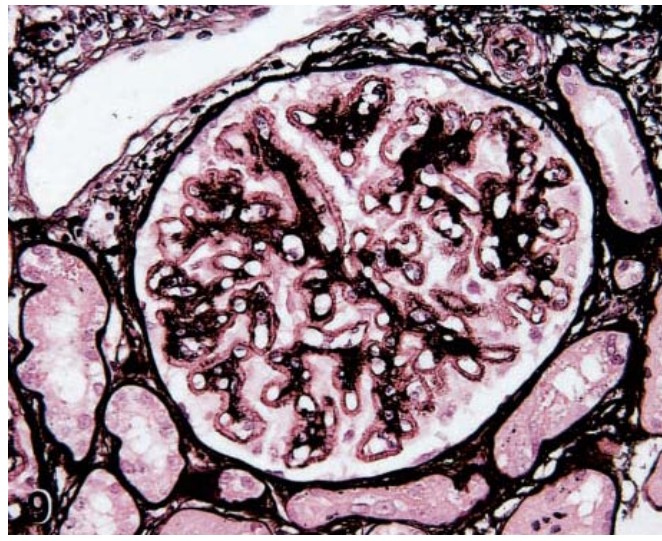


Figure 41 : Lupus nephritis class V. Glomerulus with advanced-stage lupus membranous nephropathy characterized by massive subepithelial accumulation of immune deposits (immunofluorescence: full house) and interdigitating spike formation (methenamine silver).

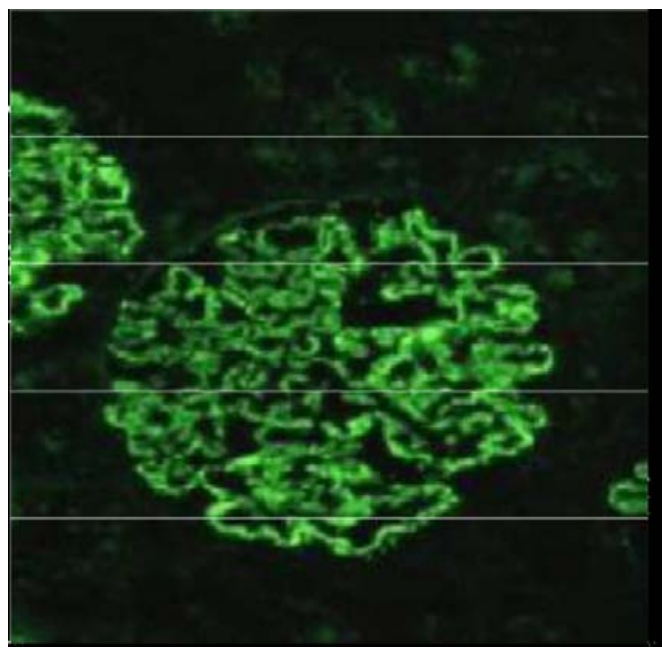


Figure 42: Lupus nephritis class V. Glomerulus with advanced stage lupus membranous nephropathy characterized by massive subepithelial accumulation of immune deposits (IF, full house) and interdigitating spike formation hypercellularity and matrix expansion; marked interstitial inflammatory infiltration

1.6. Classe VI : [54]

Elle est définie par la présence de plus de 90% de glomérules scléreux traduisant l'évolution ultime d'une NL non contrôlée.

Le passage entre différentes classes est très classique. Le plus commun est le passage d'une classe IV à une classe II ou V après un traitement immunosuppresseur bien conduit. Mais deux poussées lupiques séparées par un intervalle de plusieurs années peuvent se présenter

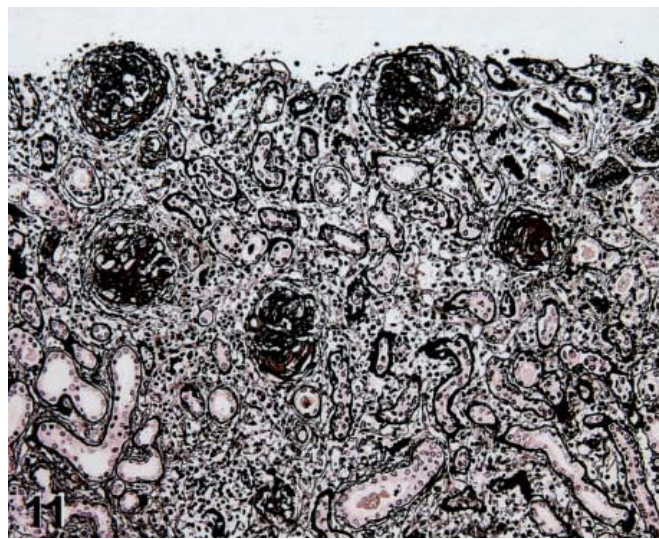


Figure 43 : Lupus nephritis class VI. Renal cortex showing almost diffuse, global glomerular sclerosis accompanied by interstitial fibrosis, mononuclear inflammatory infiltrates, and vascular sclerosis (methenamine silver).

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

Ces index sont calculés à partir d'un score semi quantitatif de chacune des lésions élémentaires mentionnées dans (**annexe 3**) [53]. Les lésions actives sont celles qui sont susceptibles d'une régression sous traitement.

Cette classification tient compte de huit lésions élémentaires

- ♣ Les croissants épithéliaux
- ♣ La nécrose fibrinoïde
- ♣ La prolifération endocapillaire
- ♣ Le caryorrhexis ou fragmentation nucléaire
- ♣ Les thrombi
- ♣ Les dépôts fibrinoïdes endomembraneux (wireloop)
- ♣ Les infiltrats leucocytaires glomérulaires
- ♣ Les infiltrats mononucléaires interstitiels

Chaque lésion élémentaire est cotée de 0 à 3 : 0 quand la lésion est absente, 1 si elle est minime, 2 si modérée, et 3 si la lésion élémentaire est importante. Un score supérieur à 12 est corrélé à une évolution défavorable de la néphropathie, en absence de traitement.

La chronicité est évaluée parallèlement. Les indices de chronicité sont les lésions de sclérose.

En dehors de l'atteinte glomérulaire, il existe autres formes d'atteinte rénale au cours du lupus : la néphrite tubulo-interstitielle, l'atteinte vasculaire, les lésions rénales au cours du lupus induit.

L'existence d'une néphrite tubulo-interstitielle et des lésions vasculaires sont corrélées à un mauvais pronostic.

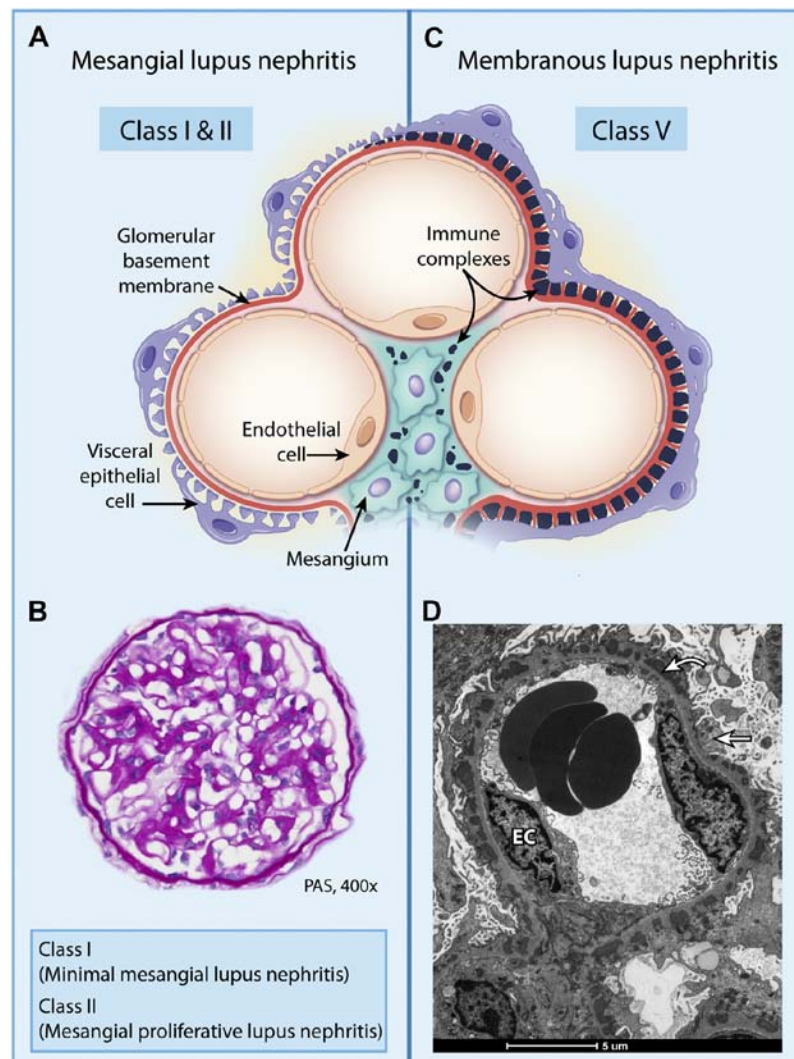


Figure 44 : Caractéristiques histopathologiques de la néphrite lupique non proliférative.

[57].

A : Glomérules histologiquement normaux avec dépôt de complexes immuns mésangial.

B : Hypercellularité mésangiale légèrement.

C : Glomérulonéphrite lupique membraneuse : Dépôt de complexe immuns le long de la membrane basale glomérulaire avec atteintes de cellules épithéliales .

D : Flèche en courbe : densité électronique épi-membranaire a intra membranaire .

Flèche droite : effacement des pieds des podocytes .

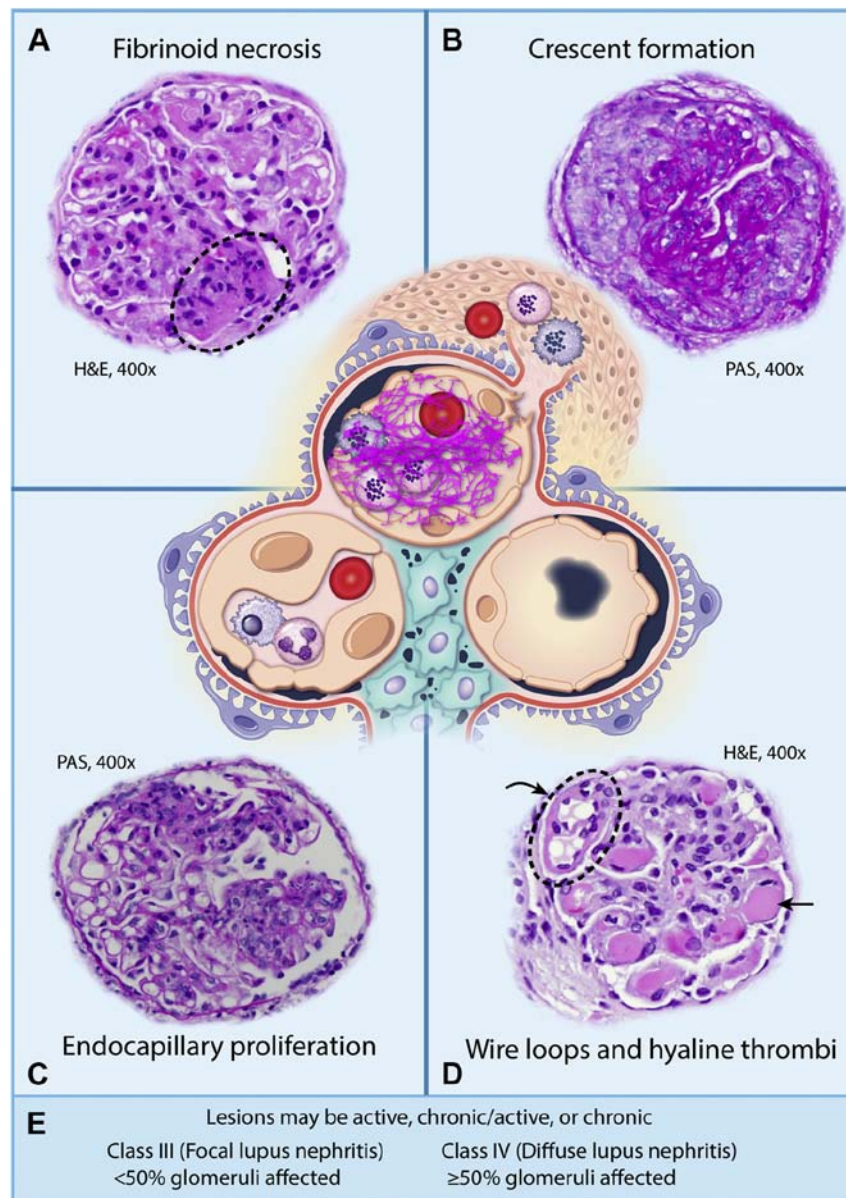


Figure 45 : Caractéristiques histopathologiques de la LN proliférative [57].

- A : Nécrose fibrinoïde .
- B : Croissants extra capillaires .
- C : Prolifération endocapillaire
- D : **Wire loops** (flèche droite)
- E : Proportion des glomérules atteints .

b) Les lésions tubulaires : [58]

La néphrite tubulo-interstitielle se manifeste sous forme d'infiltrat inflammatoire avec ou sans dépôts le long de la membrane basale tubulaire. Ces lésions sont indépendamment corrélées à la présence d'une hypertension et/ou une élévation de la créatinine.

La fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire peuvent se voir dans la NL et sont considérées comme des indices de chronicité.

c) Les lésions vasculaires : [59] [60]

La lésion la plus fréquente est le dépôt de complexes immuns sur la paroi des artérioles. Il s'agit d'IgG, d'IgM, d'IgA et de complément qui sont retrouvés sur la membrane basale ou sous l'endothélium sans autres lésions associées.

La néphropathie du syndrome des anticorps antiphospholipides (NAPL) est retrouvée sur environ 30 % des biopsies de NL . La NAPL qu'elle soit aiguë ou chronique est une néphropathie vasculaire vaso-occlusive qui aboutit à la formation d'infarctus intra-rénaux. Cette NAPL s'ajoute aux autres lésions de la NL et aggrave le pronostic de ces patients.

Des lésions de microangiopathie thrombotique sont décrites dans 0.5 à 4 % des LEAS .la biopsie rénale retrouve des thrombi typiques dans les artérioles et les capillaires glomérulaires.
[54] .

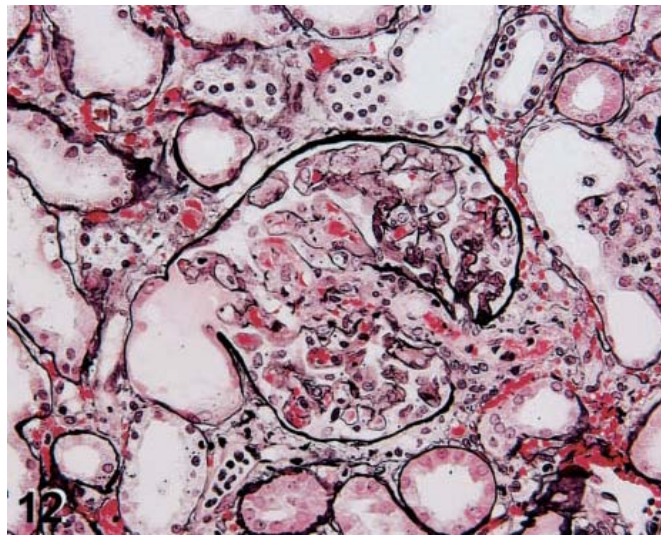


Figure 46 :Thrombotic microangiopathy in a patient with SLE

and circulating anticoagulans. A glomerulus showing severe capillary and arteriolar thrombosis, endothelial cell swelling and necrosis, neutrophil influx, and stasis of erythrocytes

8. Les manifestations rénales du lupus :

A. Manifestations clinico– biologiques de la néphropathie lupique :

L'atteinte rénale du lupus érythémateux systémique peut être à l'origine de toute une série d'anomalies, allant de la protéinurie asymptomatique ou de l'hématurie microscopique avec une fonction rénale normale jusqu'au syndrome néphrotique grave ou à l'insuffisance rénale aiguë. Des altérations modérées peuvent survenir de façon intermittente. Plusieurs tableaux cliniques peuvent être décrits. [61] .

La néphropathie lupique doit être suspectée chez tout patient lupique présentant une protéinurie même minime (supérieure à 0,5 g/24 heures) . la protéinurie reste la manifestation la plus fréquente notée dans 100% des cas, réalisant un syndrome néphrotique (> 3 g/24 heures) dans 45 à 65% des cas. Une hématurie microscopique est présente dans près de 80% des néphropathies lupiques, une insuffisance rénale peut être présente à la phase initiale de la

maladie mais peut survenir dans les années qui suivent chez environ 30 % des patients lupiques parfois peut conduire à l'épuration extrarénale . une anomalie du sédiment urinaire et/ou une hypertension artérielle doit faire rechercher une atteinte rénale [62] . Le clinicien peut néanmoins être confronté à plusieurs situations cliniques révélant une néphropathie lupique (Tableau 11).

Tableau XI : syndromes glomérulaires observés au cours d'un lupus .

Syndrome	Définition
Néphropathie glomérulaire (1 ou plusieurs de ces signes)	- Protéinurie 3g/24h - Hématurie - HTA - Insuffisance rénale
Sd néphrotique impur	- Protéinurie 3,5g/24h - Albuminémie 30g/l - +/- hématurie - +/- insuffisance rénale
Sd néphrétique aigue	Tableau brutal en quelques jours: - OEdèmes - HTA sévère - Protéinurie - Hématurie

L'atteinte rénale n'est pas toujours cliniquement parlante et il faut rechercher des anomalies biologiques devant toute poussée lupique, typique ou non. Le bilan minimal doit comprendre une mesure de la pression artérielle, un dosage de la créatininémie avec calcul du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) par la formule MDRD ou CKD-EPI, un dépistage de l'albuminurie et de l'hématurie par une bandelette urinaire (confirmées par un dosage pondéral de la protéinurie et une recherche d'hématurie ou de cylindres hématiques à l'ECBU). Ce bilan doit être proposé lors de chaque évaluation de la maladie lupique, notamment lors de situations associées à un fort risque de poussée (grossesse, diminution du traitement immunosuppresseur, mauvaise observance au traitement).

Selon les recommandations néphrologiques de ces dernières années, reprises dans les propositions de l'ACR, la protéinurie peut désormais être évaluée par le dosage du ratio protéinurie/créatininurie, effectué sur un échantillon urinaire matinal. Cet examen se révèle tout aussi fiable et beaucoup plus simple à réaliser que le dosage de la protéinurie des 24 heures. En dehors de la GN lupique, responsable d'une protéinurie détectable à la simple bandelette urinaire, il existe d'autres modes de présentation, comme les formes vasculaires (micro-angiopathie thrombotique MAT et syndrome des anti-phospholipides SAPL) ou interstitielles (syndrome de Gougerot-Sjögren), sans oublier les diagnostics différentiels (néphropathies médicamenteuses ou postinfectieuses). [61].

Par ailleurs, il faut signaler l'existence d'atteintes rénales isolées et Inaugurales. Dans 5 % des cas, elle précède parfois de quelques années l'apparition d'un lupus systémique. [61, 62].

D'autre part, de plus en plus d'équipes rapportent l'existence d'un syndrome néphrotique, dans un contexte de LED, en l'absence de prolifération cellulaire et de dépôts d'immunoglobulines au niveau de la membrane basale glomérulaire. Sur le plan histologique, il existerait un effacement des pieds des pédicelles (à la microscopie électronique), avec parfois

des lésions de hyalinose segmentaire et focale mimant un syndrome néphrotique idiopathique [63]. Il s'agit de syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales à attribuer au lupus. Des cas d'amylose rénale AA et de glomérulonéphrites prolifératives mésangiales à IgM ont également été rapportés [64].

Tableau XII : Les différentes présentations clinico-biologiques de la néphropathie lupique [65].

Syndrome	Signes cliniques	Signes biologiques	Pathologie rénale
Syndrome de néphropathie glomérulaire chronique	Symptômes extrarénaux du lupus	Protéinurie non néphrotique (0,5 à 3 g/24 h), hématurie microscopique, insuffisance rénale initialement modeste et parfois hypertension artérielle	GN lupique classe III et IV
Syndrome néphrotique	Syndrome œdémateux, complication thromboembolique	Protéinurie massive (> 3 g/24 h), hypoalbuminémie (< 30 g/L); l'insuffisance rénale et l'hématurie microscopique sont inconstantes	GN lupique classe V (parfois classe III ou IV)
Syndrome de GN rapidement progressive	Symptômes extrarénaux du lupus, vascularite lupique, oligo-anurie dans certain cas	Dégradation rapide de la fonction rénale, hématurie microscopique et protéinurie le plus souvent modeste (1 à 3 g/24 h)	GN lupique classe III (ou IV)
Micro-angiopathie thrombotique (MAT) et SAPL catastrophique	HTA sévère, signes neurologiques, thromboses artérielles ou veineuses	Anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, parfois présence d'anticorps anticardiolipine ou anti-β2GPI ; la protéinurie est parfois minime, tout comme l'hématurie	Lésions de MAT et thromboses artérielles
Néphropathie tubulo-interstitielle	Syndrome sec en rapport avec un syndrome de Gougerot-Sjögren	Protéinurie de faible débit, leucocyturie, présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB	Infiltration cellulaire interstitielle

GN : glomérulonéphrite ; SAPL : syndrome des anti-phospholipides.

B. Ponction biopsie rénale :

La PBR est un examen incontournable dans le diagnostic histologique de la plupart des maladies rénales parenchymateuses. la fréquence exacte de l'atteinte rénale, appréciée par l'existence d'une protéinurie franche, varie entre 40 et 60% dans les différentes séries [66] et [16]. La généralisation des biopsies rénales montre que la fréquence anatomique était plus élevée, 70 à 80% des cas.

Son pronostic et la nécessité d'un traitement spécifique dépendent du type d'atteinte histologique rénale. Chez les patients dont le lupus n'est pas diagnostiqué c'est parfois la biopsie rénale qui amène au diagnostic de lupus en montrant une néphropathie spécifique. Chez les patients dont le lupus est connu et qui présentent des anomalies rénales, l'évaluation clinique et biologique ne permet pas de porter un diagnostic histologique présomptif du fait de l'absence de parallélisme anatomoclinique . Il est donc impératif de réaliser une biopsie rénale en cas d'anomalies telles une protéinurie, une dégradation de la fonction rénale et/ou une hématurie.

1. Techniques de prélèvement:

1.1 Biopsie rénale percutanée:

C'est la méthode de biopsie rénale la plus utilisée et la plus ancienne. Elle 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 (Fig. 49). Les études récentes rapportent un taux de réussite (biopsies diagnostiques) supérieur à 99% et moins de 0,1% de complications vitales [68]. 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 (Fig. 48)a aussi montré sa supériorité par rapport à la technique manuelle « à l'aiguille » [67]. La biopsie

rénale percutanée sous contrôle échographique en temps réel avec pistolet automatique est devenue ainsi la technique de référence.



Figure 47: Pistolet automatique (Bard® Biopty®) pour biopsie rénale percutanée. Aiguille de 16 G à usage unique (Bard® Biopty-Cut®) armée dans le système.

a) Réalisation de biopsie rénale percutanée : [68. 69]

Habituellement, le patient est placé en décubitus ventral sur un plan dur. Après repérage échographique, le point de ponction est choisi de préférence au pôle inférieur du rein gauche, moins mobile que le rein droit et avec un risque moindre de blessure de la veine cave inférieure. Le prélèvement est réalisé après une anesthésie locale à la Xylocaïne par une aiguille Tru-Cut® ou Silverman, ou un pistolet, permettant de prélever une carotte d'environ 1 cm x 1 mm, directement sous capsulaire, renfermant généralement 5 à 30 glomérules.

Il faut Faire au moins 2 biopsies, l'une pour la microscopie optique (fixation immédiate), l'autre pour l'immunofluorescence (transport au laboratoire d'anatomopathologie dans une compresse imbibée de sérum physiologique, pour congélation dans l'azote liquide dans les plus brefs délais).

La surveillance comprend l'examen clinique, l'évaluation de la douleur, de la diurèse et de l'hématurie, et la mesure régulière de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Le repos en décubitus dorsal est recommandé dans les premières 24 heures permettant d'identifier

90 % des complications majeures. Les efforts physiques sont contre-indiqués pendant une semaine.

Il existe d'autres techniques de prélèvement de biopsie rénale : transveineuse et chirurgicale.



Figure 48 : réalisation d'une biopsie rénale transcutanée après repérage échographique du rein gauche.

b) Complication de la PBR percutanée : _____ (68)

Les complications hémorragiques restent la principale cause de complication post-biopsie rénale. Le diagnostic des complications est essentiellement clinique (hématurie, douleurs, hypotension, baisse de l'hématocrite) ou après recherche échographique systématique. Plus de 89 % des complications surviennent dans les 24 heures qui suivent la biopsie rénale dont la

plupart se résolvent spontanément. Toutefois des complications majeures sont rapportées dans 6-7 % des cas . Ce sont des complications cliniquement significatives, nécessitant une intervention thérapeutique (radiologique, chirurgicale ou transfusion de culots globulaires) ou responsables d'une insuffisance rénale aiguë, d'une obstruction, d'une septicémie ou d'un décès.

Une des complications des biopsies rénales révélées par de larges séries est présentée dans le (Tableau 13).

Tableau XIII : Complications des biopsies rénales

	1952-1977 (%)	1990 (%)
Nombre	14 492	2157
Hématome (figure 13)	1	2 (33% par échographie)
Hématurie macroscopique	3	1,5
Fistule artérioveineuse (figure 14)	0,1	0,2 (10% par échodoppler)
Chirurgie	0,3	Aucune
Décès	0,12	Aucun

Les données des années 1952-1977 proviennent de 20 séries incluant 14 492 patients [70] et les données des années 1990 de trois séries incluant 2157 patients . [71.72]



Figure 49: hématome retro péritonéal gauche compliquant une biopsie rénale percutanée gauche.



Figure 50 : artériographie rénale montrant une fistule artérioveineuse compliquant une biopsie rénale percutanée.

c) Contre-indications de la biopsie rénale percutanée:

La plupart des contre-indications des biopsies rénales percutanées sont relatives. Les seules contre-indications absolues sont l'absence de consentement et l'incapacité du patient à coopérer pendant la procédure. Pour les patients sous tutelle et les mineurs, le consentement du tuteur ou des parents doit être requis avant la biopsie.

TableauXIV : Les principales contre-indications sont présentées . (68)

<u>Tableau 3. Contre-indications à la biopsie rénale percutanée.</u>
<i>Absolues:</i>
Absence de consentement
Impossibilité de coopérer pendant la procédure
<i>Relatives:</i>
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

1.2. Biopsie rénale transveineuse:

La biopsie rénale transveineuse est une technique alternative de biopsie rénale développée au cours de la dernière décennie. Elle est réservée aux patients présentant des contre-indications à la biopsie rénale percutanée conventionnelle car les fragments prélevés sont de petite taille, avec une architecture modifiée. L'indication la plus fréquente est celle des coagulopathies non corrigibles ou des patients sous traitement anticoagulant . Elle a utilisé l'expérience des biopsies hépatiques réalisées par voie endovasculaire. La technique de biopsie transveineuse utilise les vaisseaux natifs comme voie d'accès au parenchyme rénal : veine jugulaire interne → veine cave → veine rénale droite. Les avantages théoriques de cette technique sont :

le drainage du saignement se fait principalement par la veine, limitant ainsi l'extravasation extravasculaire ; le trajet de l'aiguille s'éloigne des gros vaisseaux ; le risque moindre de perforation capsulaire.

Le principal désavantage est représenté par la petite taille des échantillons constitués principalement de médullaire et par la difficulté des techniques, ce qui diminue le rendement diagnostique de la technique. La faisabilité de la technique a été démontrée par Mal et al. en 1990. [73]

1.3 Biopsie rénale par voie chirurgicale:

Deux techniques chirurgicales sont décrites : la biopsie rénale « à ciel ouvert » et par laparoscopie. Ces procédures sont théoriquement réservées aux patients présentant des contre-indications à la biopsie rénale par voie percutanée. Leur utilisation est devenue exceptionnelle tenant compte des progrès techniques de la biopsie percutanée et du succès de la biopsie transveineuse.

2. Indication de la ponction biopsie rénale dans la néphropathie lupique :

2.1. Intérêt de la biopsie rénale au cours du lupus :

L'atteinte rénale au cours du LED survient chez environ 60% des patients et reste une cause majeure de morbi-mortalité. L'existence de plusieurs entités histologiques définies par la PBR impose une variation thérapeutique en fonction du type et la gravité des lésions sous-jacentes. [51].

La PBR est presque toujours réalisée chez tous les patients lupiques qui présentent des signes cliniques et/ou biologiques d'atteinte rénale : protéinurie, sédiment urinaire actif, une augmentation de la créatinine ou une dégradation du débit de filtration glomérulaire.

En dehors de la définition des sous-types histologiques, l'intérêt de la PBR au cours du lupus systémique s'impose pour plusieurs autres raisons : [74], [75. 76] .

- La présentation clinique pourrait ne pas refléter la gravité des lésions histologiques notamment chez :
 - Les patients qui présentent un syndrome néphrotique pure et dont le diagnostic d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse reste le plus probable mais chez qui des lésions prolifératives peuvent se révéler au cours de la PBR.
 - Les patients qui présentent un sédiment urinaire actif avec ou sans protéinurie, une fonction rénale normale et sans HTA et dont le diagnostic le plus probable est une prolifération mésangiale focale et minime, mais qui peuvent présenter une forme proliférative à leurs PBR.
 - Les patients qui présentent une IR, un sédiment urinaire actif (hématurie, leucocyturie, cylindres) et une protéinurie néphrotique et dont le diagnostic le plus probable est une prolifération diffuse peuvent présenter des croissants modifiants ainsi la réponse au traitement.

La PBR reste aussi intéressante et nécessaire pour la recherche des lésions tubulo-interstitielles ou vasculaires en particulier les signes de microthrombose associés à la présence des anticorps antiphospholipides.

En dehors des patients connus porteurs de LED avec stigmates d'atteinte rénale, une néphropathie lupique sur une biopsie rénale faite à l'occasion d'une anomalie de la protéinurie, du sédiment urinaire ou de la fonction rénale, peut être inaugurale et permet de poser le diagnostic du lupus surtout devant des sérologies non concluantes.

2.2. Les indications de la PBR : [76. 77].

Les indications de la biopsie rénale restent larges dans le LED, en raison de la discordance fréquente entre la gravité histologique et les signes biologiques qui sont parfois modestes. L'analyse en microscopie électronique est facultative car le diagnostic de NL peut être retenu uniquement sur la MO et L'IF.

On réalise généralement une biopsie rénale chez les patients qui présentent l'une des manifestations cliniques suivantes:

- Une protéinurie supérieure à 500 mg / jour,
- Un sédiment urinaire actif avec hématurie (cinq ou plus de globules rouges par champ à fort grossissement, dont la plupart sont dysmorphiques) et cylindres cellulaires,
- Détérioration de la fonction rénale (IRA).

La PBR doit être réalisée le plus rapidement possible dès que l'indication se présente et elle s'impose en urgence devant une aggravation rapide de la fonction rénale. Un diagnostic et une prise en charge thérapeutique rapides et bien conduits sont associés à un meilleur pronostic indépendamment de la classe thérapeutique.

La répétition de la PBR peut être particulièrement utile dans les formes avec récurrence de la maladie de façon à distinguer les lésions actives, qui nécessiteraient un traitement immunosuppresseur, des lésions fibreuses qui n'en nécessitent pas. Elle s'avère aussi nécessaire à la recherche du passage d'une classe histologique à une autre et dépend du diagnostic établi sur la biopsie initiale.

Des biopsies itératives peuvent permettre de modifier le traitement immunosuppresseur dans les cas où il existe :

- Un syndrome néphrotique persistant malgré un traitement adapté.

- La persistance d'une protéinurie, sa réapparition ou son aggravation malgré un traitement adapté.
- Une élévation inexplicée de la créatinine plasmatique.
- La persistance d'une hématurie microscopique ou sa réapparition malgré un traitement adapté.

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. L'analyse histologique du tissu rénal par microscopie optique couplée aux techniques d'immunofluorescences fera un élément pronostique majeur dont dépendent les choix thérapeutiques ultérieurs.

3. Techniques de laboratoire :

3.1. Microscopie optique :

a) Intérêt de l'examen en MO :

L'examen en MO est généralement la première étape. Elle permet l'étude morphologique et de l'architecture globale du parenchyme rénal et les lésions élémentaires.

L'étude par MO permet de poser le diagnostic de la pathologie sous-jacente en mettant en évidence ses aspects typiques. Elle permet également la classification des lésions histologiques (intérêt pronostique et thérapeutique) et la prévision du pronostic fonctionnel rénal qui est directement corrélé à l'étendue des lésions normales, fibreuses, actives, et chroniques.

b) Préparation du prélèvement :

La carotte destinée à l'étude en MO est placée sur un bristol et mise dans le formol 10% tamponné fixateur pendant 3 à 6 heures. Il s'ensuit une étape de déshydratation, inclusion en

paraffine et enfin le découpage en coupes de 2–3 μm d'épaisseur (4 coupes / lame et environ 20 lames).

Quatre colorations systématiques sont réalisées : Hématéine–Eosine–Safran, Trichrome de Masson, Imprégnations argentiques (Jones) et la coloration de Periodic–Acid–Schiff. D'autres colorations spéciales sont demandées en fonction du contexte : Rouge Congo et Cristal Violet (+ permanganate) à la recherche de dépôts amyloïdes, Orceine à la recherche des proliférations des limitantes élastiques internes, Von Kossa à la recherche des calcifications, Rouge tungstique de Mallory à la recherche de fibrine et l'Huile rouge pour mettre en évidence la présence de lipides.

c) Déroulement de l'examen en MO:

c.1. Analyse au faible grossissement ($\times 100$) :

Cette analyse en faible grossissement permet l'appréciation de la représentativité du prélèvement : la nature du tissu prélevé, la taille du prélèvement, le parenchyme intéressé (la biopsie rénale exclusivement médullaire, ne permet pas de poser un diagnostic de glomérulopathie, les lésions de type hyalinose segmentaire et focale prédominant souvent sur les glomérules juxta-médullaires, l'atrophie corticale focale intéressant le cortex superficiel typique d'un syndrome des anticorps anti-phospholipides), Le nombre de glomérules (une biopsie est classiquement représentative à partir d'un échantillon minimum de 10 glomérules) et la présence d'artères de gros calibre. Le pronostic fonctionnel rénal peut être évalué par l'étude de l'extension des lésions fibreuses.

Les lésions tubulaires peuvent être identifiées avec mise en évidence d'éventuelles lésions de nécrose tubulaire aiguë (les tubes sont de taille normale avec un épithélium aminci responsable de béance des lumières tubulaires).

L'étude de l'interstitium permet la recherche d'infiltrat inflammatoire interstitiel dont l'abondance témoigne de l'activité inflammatoire d'une glomérulopathie ou d'une néphropathie tubulo-interstitielle.

c.2. Analyse au moyen grossissement (x250) :

Permet de préciser la répartition des lésions glomérulaires en évaluant l'aspect et la répartition des lésions glomérulaires : segmentaires ou globales, focales ou diffuses.

Il permet aussi d'apprécier la taille des glomérules, les lésions fibro-hyalines, un éventuel comblement des chambres urinaires ou au contraire des chambres urinaires trop visibles, un aspect hypercellulaire des glomérules, un aspect lobulaire des flocculus et de volumineux dépôts.

c.3. Analyse au fort grossissement (x400) :

Elle permet de rechercher des lésions glomérulaires, tubulaires ou interstitielles qui orientent vers une glomérulopathie ou vers une néphropathie non glomérulaire, de bien préciser leur localisation et leur répartition ainsi le pourcentage de certaines lésions, la présence de croissants, de nécrose fibrinoïde, de thromboses et autres lésions segmentaires actives ou chroniques.

3.2. Immunofluorescence :

L'étude de la biopsie rénale en IF à la recherche de dépôts d'immunoglobulines ou de complément est indispensable au diagnostic de toute glomérulopathie. Elle permet généralement le diagnostic définitif (+/- étiologique) d'une glomérulopathie suspectée sur son aspect morphologique en microscopie optique.

Le fragment destiné à l'immunohistochimie doit être conservé dans une compresse imprégnée de sérum physiologique, et acheminé au laboratoire dans les plus brefs délais pour congélation dès réception dans l'azote liquide.

A partir du tissu congelé, le cryostat permet de réaliser des coupes de 3 µm environ, qui sont généralement fixées à l'acétone ou à l'air avant d'être techniquées en immunohistochimie puis examinées en lumière ultraviolette.

On réalise systématiquement un immunomarquage "direct" par des anticorps polyclonaux dirigés contre : les chaînes lourdes d'immunoglobuline (IgA, IgG et IgM), les fractions du complément (C3, C4, C1q), le fibrinogène et l'albumine. Plus rarement, on réalise un immunomarquage "indirect" par des anticorps monoclonaux murins en première couche, révélés par l'application d'un deuxième anticorps de souris conjugué au fluorochrome. Ces anticorps monoclonaux reconnaissent notamment : Les chaînes légères, les sous-classes d'IgG (IgG1, 2, 3, 4) ou les chaînes alpha du collagène IV.

3.3. Techniques immuno-enzymatiques :

Il s'agit d'utiliser des anticorps marqués par des enzymes (notamment la peroxidase) afin d'identifier une protéine spécifique.

C. Corrélations anatomo-cliniques :

Chaque classe de la néphropathie lupique correspond à une certaine gravité des manifestations cliniques et biologiques (78). La corrélation n'est cependant pas parfaite.

La classe I ne donne pas de symptomatologie rénale clinique ou biologique en général. Quand il y en a, il s'agit d'une faible protéinurie ou d'une hématurie microscopique.

La classe II donne lieu à des anomalies urinaires dans un tiers des cas. Il s'agit aussi de faible protéinurie et d'hématurie microscopique (79) et la fonction rénale reste normale. Pour ces deux classes, le risque de progression de la néphropathie est faible.

La classe III donne constamment une protéinurie souvent modérée. On peut avoir un véritable syndrome néphrotique chez 30% des patients (78). La présence d'hématurie et de leucocyturie témoigne de l'activité des lésions. L'expression clinique et le pronostic dépendent surtout de l'étendue des lésions. Quand moins de 20 % des glomérules présentent des lésions segmentaires, l'évolution vers l'insuffisance rénale au bout de cinq ans ne dépasse pas 5 % des patients. Par contre, le tableau clinique réalise un syndrome néphrotique avec hypertension artérielle et éventuellement une insuffisance rénale modérée quand plus de 40% des glomérules présentent une prolifération cellulaire, une nécrose, et des dépôts sous endothéliaux (80). A ce moment, le pronostic de la glomérulonéphrite segmentaire et focale rejoint celui de la glomérulonéphrite proliférative diffuse. Cette catégorie représente un tiers des cas de la classe III.

La néphropathie de classe IV présente toujours une hématurie et une leucocyturie en plus de la protéinurie. Quand cette protéinurie atteint 3g par 24h, cela réalise alors un syndrome néphrotique impur, forme d'expression de 60 % des néphropathies de cette classe. Une hypertension artérielle s'ajoute au tableau clinique dans 40 % des cas, et l'insuffisance rénale est fréquente (78). Le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale est élevé si un traitement adéquat n'est pas institué rapidement (79).

Les néphropathies de classe V se manifestent par une importante protéinurie, réalisant un syndrome néphrotique dans 50 % des cas, associée ou non à une hématurie microscopique. Dans cette classe, l'insuffisance rénale est rare, et concerne la classe VB. La classe VI correspond à un tableau d'insuffisance rénale chronique

D. Place des Nouveaux biomarqueurs :

Les risques inhérents à la réalisation de biopsies rénales parfois répétées chez un même patient poussent à développer des méthodes diagnostiques non invasives (biomarqueurs). Outre les signes cliniques habituels (protéinurie, anomalie du sédiment urinaire, baisse du débit de filtration glomérulaire), les anomalies immunologiques le plus souvent associées aux néphropathies sont une consommation du complément par la voie classique (C4 et C3 abaissés) et la présence d'anticorps anti-ADN double brin. Néanmoins, la valeur prédictive de ces critères est insuffisante pour juger de l'activité rénale de la maladie. De nouveaux biomarqueurs se développent avec des résultats très prometteurs, mais nécessitent d'être validés sur de larges cohortes. Nous en citons ici quelques uns :

- Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) : protéine impliquée dans le recrutement des monocytes et participe à l'inflammation dans la glomérulonéphrite (GN) lupique. Des études transversales menées chez l'homme montrent que le taux urinaire de MCP-1 est plus élevé chez les patients présentant une GN lupique active, en comparaison à des patients atteints de lupus sans atteinte rénale ou à des patients présentant une GN lupique avec des lésions chroniques ou à des sujets sains. Enfin, le suivi longitudinal de MCP-1 montre qu'une élévation de son taux urinaire précède la rechute d'une GN lupique active et que le traitement de la GN lorsqu'il est efficace permet une baisse de MCP-1 dans les urines [81].
- Neutrophilgelatinase-associated lipocalin (NGAL) : son expression augmente dans l'insuffisance rénale aiguë et dans diverses agressions inflammatoires, ischémiques ou infectieuses. Plusieurs études transversales suggèrent que le taux urinaire de NGAL est plus élevé chez les patients présentant une GN lupique active comparés à des patients atteints de lupus sans atteinte rénale, à des patients présentant une GN lupique avec des lésions chroniques ou à des sujets sains [82].

- Tumornecrosis factor (TNF)-like weakinducer of apoptosis (TWEAK) : l'expression de TWEAK et de son récepteur Fn14 est augmentée dans le tissu rénal des patients porteurs de GN lupique. Des études transversales complétées par des études longitudinales (d'effectif faible) montrent que le taux urinaire de TWEAK est augmenté chez les patients porteurs d'une GN lupique active comparés aux patients lupiques sans atteinte rénale, souffrant de rhumatisme inflammatoire ou d'autres maladies rénales [83].
- Anticorps anti-C1q : Des études transversales ont montré que les anticorps anti-C1q sont présents chez 20 à 44 % des patients lupiques et leur titre est associé à l'activité de la maladie lupique en général et de la GN lupique en particulier [84].
- Les Ac anti- α actinine : L' α -actinine 4 est une protéine de 100 kDa se liant à l'actine présente à la surface des cellules mésangiales et sur les podocytes du glomérule rénal. Cette protéine favorise la survenue d'une néphropathie. En effet, les cellules mésangiales de certaines souris lupiques l'expriment exagérément . Pire, une NL peut être induite chez une souris normale par l'injection d' α -actinine. Cette manoeuvre fait apparaître des Ac anti-actinine, des Ac anti-ADN et des Ac anti-nucléosomes [85].

II. Manifestations cliniques et biologiques extra rénales du lupus érythémateux systémique :

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, dans une étude transversale une enquête auprès de 119 patients lupique a été réalisée en utilisant l'échelle de gravité de la fatigue (FSS) pour évaluer la gravité de la fatigue, les résultats ont révélé que le score FSS des patients atteints de LED était supérieur à celui des témoins sains. [86].

1. Manifestations dermatologiques :

L'atteinte cutanée du visage a donné son nom à la maladie. Les lésions cutanées peuvent être spécifiques du fait d'une histologie évocatrice de lupus, ailleurs non spécifiques (lésions vasculaires et autres manifestations). [87].

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 [87].

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

Trois grands types des lésions dermatologiques observées au cours du lupus.

1.1 Lésions spécifiques:

a) le lupus cutané aigu:

Les lésions du lupus érythémateux aigu sont caractérisées cliniquement par un aspect érythémateux, plus ou moins œdémateuses, ou squameuses plus rarement papuleux, l'aspect classique caractéristique du lupus est « l'érythème en ailes de papillon » situées principalement sur les joues et le nez en vespertilio ou en loup (fig. 51) [88]. d'autres localisations apparaissent couramment sur les mains (fig.52), les coudes ou le décolleté généralement sur les zones photo exposées (fig 53)[89]. les lésions muqueuses du lupus aigu sont érosives et surtout buccales (des ulcérations de la muqueuse particulièrement sur le voile du palais) (fig. 54) [87].

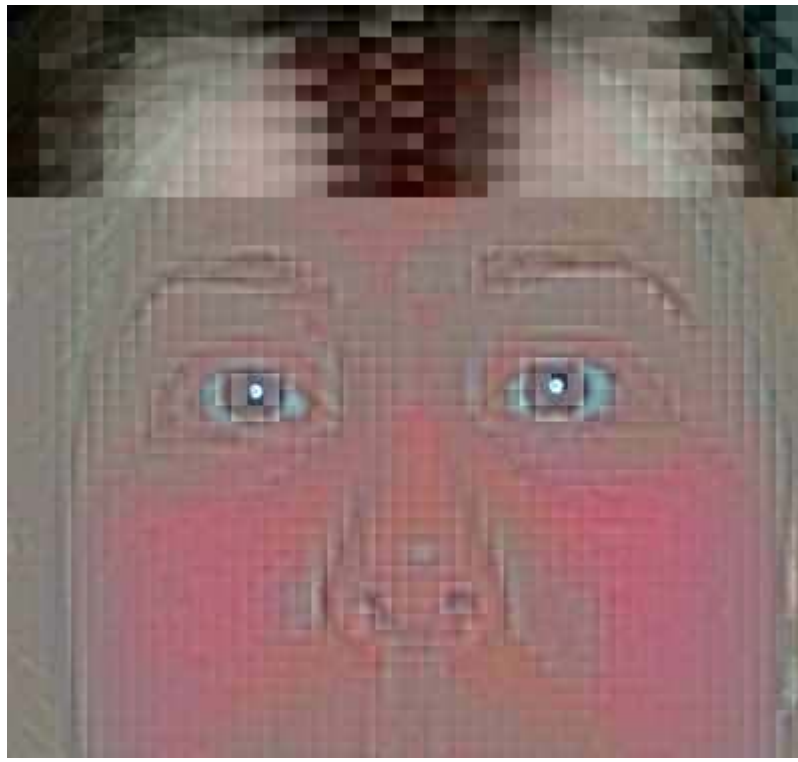


Figure 51 : Lupus aigu : érythème œdémateux en vespertilio[88] .



Figure 52 : Lupus aigu des dos des mains avec respect des articulations inter phalangienne.[89].



Figure 53 : Lupus cutané subaigu du décolleté : forme annulaire[89].



Figure 54 : Lupus aigu : érosions buccales.[87].

b) le lupus cutané subaigu :

Le lupus cutané subaigu se manifeste initialement par des lésions maculeuses érythémateuses ou papuleuses évoluant soit vers des lésions annulaires (ont des contours polycycliques a bordure érythémato-squameuse) (fig. 55), soit vers un aspect psoriasiforme (qui sont papulosquameuses). Les lésions prédominent sur les zones photo exposées de la moitié supérieure du corps . [87].



Figure 55 : Lupus subaigu : Lésions annulaires[87].

c) le lupus chronique :

Est dominé par les lésions de lupus discoïde, il s agit de plaques bien limitées associant trois lésions élémentaires : érythème surtout net en bordure parcouru de fines télangiectasies, squames épaisses et atrophie cicatricielle (fig. 56),.

Les lésions souvent multiples et symétriques sont surtout localisées au visage avec atteinte fréquente des oreilles. L atteinte du cuir chevelu est fréquente , laissant une alopécie cicatricielle définitive . [87].



Figure 56 : Lupus discoïde : lésions érythémateuses , squameuses et atrophiques .

1.2 Lésions non spécifiques:

a) Lésions de vascularite :

Elles sont un bon indicateur d'évolutivité et d'activité de la maladie. sa Prévalence dans une grande série de patients atteints de LED est comprise entre 11% et 36%. . [90]. le type de vascularite le plus fréquent était le SVV, définie comme une vascularite leucocytoclastique, qui peut être limitée à la peau , ainsi que des lésions ponctuées érythémateuses ou violacées au bout des doigts et des paumes des mains , Il peut s'agir également de purpura ou de pétéchies, de télangiectasies, d'un livedo réticulaire , d'urticaire , plus rarement de nodules sous-cutanés d'allure rhumatoïde voire d'ulcération superficielle de jambe ou de gangrène distale [90].

L'histologie optique conventionnelle des lésions lupiques révèlent des lésions épidermiques et dermiques qui sont évocatrices, mais non spécifiques du diagnostic, elles sont a type d'épiderme hyperkératosique , une atrophie du corps muqueux de Malpighi, une vacuolisation plus ou moins importante entre les cellules de la couche basale et dans le derme superficiel , œdème et un infiltrat lymphocytaire dermique (entourant les annexes folliculaires

pileux) [91]. Les lésions d'angéite cutanée ne sont pas habituellement spécifiques de la vascularite leucocytoclasique.

L'étude en immunofluorescence directe d'une lésion lupique met en évidence des dépôts granuleux (par opposition aux dépôts linéaires des dermatoses bulleuses auto immunes) d'immunoglobulines (IgG ,A ou M) et de complément (C1q , C3) a la jonction dermo - épidermique lorsque la biopsie réalisée en peau lésée, mais aussi on peut faire le test de la bande lupique (*lupus band test* : LBT) en peau saine , elle montre typiquement une fluorescence linéaire de la membrane basale de l'épiderme (fig. 57) . Néanmoins, cette biopsie n'est justifiée que quand les lésions cutanées sont atypiques . Cet examen est positif une fois sur deux. Il a été proposé comme test diagnostique, en particulier dans les formes paucisymptomatiques de la maladie lupique. Sa valeur pronostique est plus contestable.



Figure 57: Test de la bande lupique : immunofluorescence directe de peau saine. Dépôts linéaires d'immunoglobulines G (IgG) sur la membrane basale.

b) Lésions des muqueuses et des phanères:

Les lésions des muqueuses sont le fait de lupus actif et sont caractérisées cliniquement par leur caractère érosif, et sont localisées préférentiellement sur le palais osseux , gencives , voire les muqueuses buccales, vaginales ou anales. Il peut s'agir plus rarement de lésions discoïdes ou de perforations de la cloison nasale.

L alopécie peut être contemporaine des poussées de LED , peut être une alopécie circonscrite en plaques ou, plus rarement, diffuse et complète et disparaissant après traitement , parfois laisse des lésions cicatricielles en cas de lupus discoïde guéri. Les ongles sont parfois le siège d'une dépression en cupule ou d'une striation, voire d'une onycholyse , témoin d'un lupus actif. Des hémorragies sous-unguéales en flammèches doivent faire rechercher un syndrome des antiphospholipides associé. [89 . 91]

2. Manifestations rhumatologiques:

Elles sont retrouvées dans 90–100 % des cas. [92]

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. [89].

2.1 Arthralgies et arthrites:

Les arthralgies résument les manifestations articulaires une fois sur quatre. Elles sont vives, et résistent volontiers aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elles s'accompagnent de myalgies. [89]

Les arthrites réalisent habituellement une polyarthrite bilatérale et symétrique, elles sont présentes chez 80% des malades au moment du diagnostic. Leur évolution est soit aiguë, volontiers fluxionnaire, soit subaiguë avec raideur matinale et parfois nodules sous-cutanés transitoires, rappelant des nodules rhumatoïdes. Elles sont parfois chroniques, réalisant trois aspects principaux : soit une synovite non destructrice et non déformante (5% des malades vus en rhumatologie), soit une atteinte déformante type main ou pied de Jaccoud (5% des cas)(fig.58), sans destruction radiologique (fig. 59), soit plus rarement forme déformante et destructrice dans les formes frontières associées à une polyarthrite rhumatoïde (appelées parfois « rhupus »).

Dans la forme la plus fréquente de polyarthrite non érosive (50% des malades vus en rhumatologie), l'examen du liquide synovial montre un liquide souvent peu cellulaire, deux à 5 000 éléments par mm³, où dominant des lymphocytes.



Figure 58 : Mains de Jaccoud : coup de vent cubital.[89].



Figure 59 : Polyarthrite déformante non érosive (main de Jaccoud).[89].

2.2 Ténosynovites et ruptures tendineuses:

La ténosynovite des fléchisseurs est responsable d'un syndrome du canal carpien chez 6% de nos patients. Les ruptures tendineuses intéressent principalement le tendon rotulien, parfois le tendon quadricipital ou le tendon d'Achille. Elles sont bilatérales une fois sur deux. Elles s'accompagnent une fois sur trois d'une arthropathie déformante de Jaccoud. Plusieurs facteurs de risque ont été incriminés : corticothérapie prolongée, prise de quinolones, hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale. L'étude histologique ne montre pas de lésions de vascularite [89].

2.3 Ostéonécroses aseptiques:

Leur fréquence clinique moyenne est de 10 à 15%, mais beaucoup de localisations sont asymptomatiques. La pratique d'imageries par résonance magnétique (IRM) systématiques a confirmé la grande fréquence des ostéonécroses aux hanches et aux genoux (44%) [93] survenant dès le premier mois de corticothérapie. Leur date de découverte clinique est variable, en moyenne 2 ans après le début reconnu du lupus. Les os les plus souvent touchés sont par ordre de fréquence décroissante : l'extrémité supérieure du fémur, les condyles fémoraux, les plateaux tibiaux, la tête humérale, le condyle huméral, l'astragale, mais aussi les épiphyses distales ou les os du carpe. La bilatéralité est fréquente, ainsi que les atteintes multiples. La symptomatologie est identique à celle des formes idiopathiques. Le rôle favorisant des fortes doses de corticoïdes est souligné par tous les auteurs (40 mg de prednisone par jour chez 93% des malades de Zizic et al.).[94] .

2.4 Manifestations musculaires:

Les myalgies sont présentes une fois sur deux, satellites des signes généraux et des manifestations articulaires. L'élévation des créatines phosphokinases (CPK) et des aldolases est rare, mais dans ce cas pouvant poser des problèmes de diagnostic avec une myosite primitive. Elle est habituellement modérée. L'histologie est celle d'une myosite interstitielle, très rarement il s'agit d'une myopathie vacuolaire, « en l'absence de prise d'antimalariques de synthèse. » [95]

3. Manifestations pleuro-pulmonaires:

3.1. 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 ». [96]

3.2 . Atteinte pulmonaire :

Les atteintes pulmonaires au cours du lupus érythémateux systémique peuvent avoir des présentations diverses. Le diagnostic positif demeure difficile devant l'importante prévalence de l'atteinte infectieuse chez des malades immunodéprimés. [97] .

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. [96] .
- ✓ simples anomalies des épreuves fonctionnelles(EFR) respiratoires sont les plus fréquentes, avec parfois un syndrome restrictif, et plus habituellement une baisse de l-a 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 (« shrinkinglung or syndrome ») [97]et des paralysies diaphragmatiques.

4. Manifestations neurologiques et psychiatriques:

Elles concernent essentiellement le système nerveux central , périphérique , autonome et les syndromes psychiatriques . les manifestations peuvent précéder l'apparition du lupus ou se produire à tout moment en lupus actif ou en période de repos . les manifestations sont extrêmement hétérogènes dans leur expression clinique, leur physiopathologie et leur pronostic.

Crises comitiales de tout type:

Pouvant précéder les autres manifestations systémiques de plusieurs années, et posant alors le problème d'un lupus induit par les anti comitiaux.

4.1 Manifestations focales:

- ✓ Accidents vasculaires cérébraux, essentiellement ischémiques et fortement associés à la présence d'anticorps anti phospholipides, constitués ou transitoires, de topographie variée, responsables de déficits centraux moteurs ou sensitifs.
- ✓ Neuropathies crâniennes (VI, III,V sensitif, VII, II, ...) souvent transitoire et répondant aux corticoïdes. syndrome de Guillain-Barre.
- ✓ Atteinte médullaire souvent grave, déficits moteurs centraux (hémiplégie, monoplégie), myélite Transverse devenue exceptionnelle et se manifeste par l'installation brutale d'une para ou quadriplégie flasque accompagnée d'une hyperprotéinorrachie .
- ✓ Le diagnostic des atteintes neurologiques centrales est clinique le plus souvent.

4.2 Manifestations diffuses:

- ✓ Troubles mnésiques et cognitifs fréquents mais généralement mineurs, trouble de conscience d'importance variable, rares états démentiels.
- ✓ Troubles psychotiques et autres manifestations psychiatriques(syndrome dépressif, anxiété, syndrome confusionnel, bouffées délirante aiguë ...).

4.3 Les autres manifestations seront simplement citées:

Céphalées, neuropathie périphérique variées, dysautonomie , hypertension intracrânienne bénigne devant faire chercher une thrombophlébite cérébrale et méningite cérébrale imposant d'éliminer une surinfection opportuniste.

Les examens complémentaires sont d'une aide inconstante pour rattacher ces manifestations à la maladie lupique elle-même le liquide céphalorachidien (LCR) est anormal dans un tiers des cas environ avec une hyperprotéinorachie modérée, une pléiocytose beaucoup plus rarement. parfois hypoglycorachie sans infection . [98]

5. Manifestations cardiaques et vasculaires:

5.1. L'atteinte cardiaque:

Les manifestations cardiaques intéressent les trois tuniques du coeur.

5.1.1. La péricardite:

Est d'expression clinique dans 20 à 30% des cas (Fig. 60), 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 60 : Radiographie thoracique face : pleuropéricardite

5.1.2. 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.

5.1.3. 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.

5.1.4. L'atteinte coronaire:

Se traduit par un angor ou un infarctus du myocarde responsable d'un pic de mortalité tardive [99]. 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) [100] est responsable du pic de mortalité tardive .

5.2. Atteintes vasculaires:

5.2.1. Le syndrome de Raynaud:

Présent dans 20 à 30% des cas, et se complique rarement d'une ulcération digitale.

5.2.2. L'atteinte artérielle:

Peut être responsable d'ischémie distale ou de nécrose viscérale, de pronostic très défavorable en rapport avec un SAPL.

5.2.3. les thromboses veineuses:

Sont notées dans 8 à 20% des cas (Fig. 61). Elles sont volontiers emboligènes. Elles peuvent intéresser les territoires des membres, mais aussi les veines viscérales ou les veines caves. Leur caractère récidivant est très évocateur de la présence d'anticoagulant circulant ou plus généralement d'anticorps antiphospholipides (40% de thrombose veineuse en cas de présence d'anticorps anticardiolipine contre 10% en l'absence d'anticorps anticardiolipine).[101]



Figure 61 : Thrombose veineuse axillaire avec circulation collatérale superficielle.).[101]

6. Autres manifestations :

6.1. Modification des organes lymphoïdes:

Des adénopathies sont présentes chez 20 à 60% des patients. Elles témoignent de l'évolutivité de la maladie. Il s'agit de ganglions inflammatoires bénins, superficiels et plus rarement profonds. Une nécrose fibrinoïde est propre aux lupus aigus, mais doit faire évoquer l'association à un syndrome de Kikuchi. Une splénomégalie modérée est présente chez 10 à 20% des patients, en dehors de toute hémolyse. La rupture spontanée est exceptionnelle. L'infarctus splénique peut aboutir à un hyposplénisme, avec, à l'hémogramme, des corps de Jolly et des sphérocytes. Cette asplénie expose au risque infectieux pneumococcique, à prévenir par une vaccination préventive.

6.2. Manifestations digestives et hépatiques:

Anorexie, nausées, vomissements accompagnent habituellement une poussée de la maladie (10 à 50%) [102]. 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%).

6.3. Les atteintes oculaires:

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

7. 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:

7.1.1 l'hémogramme:

a . L'anémie:

La destruction périphérique des globules rouges induite par les anticorps est responsable d'une anémie hémolytique auto-immune (AHA). Elle survient chez 5 à 14% des patients atteints de LED [103]. La présence d'AHA est facilement diagnostiquée par un test de Coombs positif, une élévation du lactate déshydrogénase et de la bilirubine totale, une faible haptoglobine sérique et la présence de sphérocytes sur le frottis périphérique. L'AHA dans le LED a également été associée à des anticorps anti-APL . Exceptionnellement, le mécanisme de l'anémie est une microangiopathie thrombotique, une anémie réfractaire, une érythroblastopénie auto-immune, une anémie mégaloblastique. L'anémie est habituelle en cas d'insuffisance rénale chronique.

b. La leucopénie:

Une leucopénie, soit une neutropénie ou une lymphopénie, survient chez 20 à 40% des patients [104]. La lymphopénie (lymphocytes $<1500 / \text{mm}^3$) a une prévalence rapportée de 15 à 80% des patients atteints de LED. La prévalence de la neutropénie, définie de façon variable dans la littérature allant de <1800 à $<2500 / \text{mm}^3$, est comprise entre 20 et 40%. La neutropénie et la lymphopénie peuvent refléter l'activité de la maladie ; Cependant, les associations avec l'infection restent controversées.

c. La thrombopénie:

On observe une faible numération plaquettaire chez environ 25% des patients, bien qu'une thrombocytopénie grave soit rapportée chez moins de 10%. La consommation auto-immune est la cause la plus fréquente, mais dans de rares cas, la thrombocytopénie est une manifestation de l'anémie hémolytique microangiopathique, du PTT, de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou du syndrome d'activation macrophagique (SAM), qui sont tous associés à une morbi-mortalité élevée. Le rôle pathogène des anticorps dirigés contre les glycoprotéines membranaires plaquettaires (antigène IIb / IIIa) est bien établi [105]. Parmi les autres mécanismes possibles, on peut citer les anticorps dirigés contre le récepteur de la thrombopoïétine (RTPO) et les anticorps anti-APL et anti-ligand CD40 qui se lient avec les plaquettes et entraînent leur séquestration.

C. 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.

7.1.2 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.[101]

7.1.3 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 26 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. .[89]

7.1.4 Autres (Complément sérique, cryoglobuline, et complexes immuns circulants):

Le complément sérique : une hypocomplémentémie est signalée chez 40 à 60% des maladies lupiques. Elle peut résulter soit d'un déficit congénital, partiel ou complet, en un facteur du complément, soit d'une consommation par des complexes immuns ou une cryoglobuline. Quatre-vingt pour cent des malades lupiques ont un allèle nul pour le C4, qu'il s'agisse du gène C4A ou plus rarement C4B. Le déficit homozygote est exceptionnel. Le déficit complet en C2 est plus fréquent. On y pense devant un CH50 à 0 unité, alors que les taux de C3 et C4 sont normaux.

La consommation du complément par la voie classique est le fait de complexes immuns ou de cryoglobulines, et se traduit par une chute du CH50, du C3 et du C4. Elle est très fréquente au cours des lupus avec atteinte rénale, elle s'observe également chez la moitié des lupus sans atteinte rénale. Le dosage du complément total et des fractions C3 et C4 fait classiquement partie des examens de surveillance immunologique du lupus. En fait, il s'agit au mieux d'un marqueur devant faire redouter une atteinte rénale lorsqu'il s'abaisse. Les dosages des fragments C4a et C5a de la convertase alterne C3 (Bb) et du complexe terminal SC5b-9 ont été proposés pour confirmer la consommation, mais ne sont pas de pratique courante. Les taux sont surtout élevés en cas d'atteinte rénale. Les taux sériques sont souvent corrélés à l'activité générale du lupus. La présence d'une cryoglobuline mixte, de type III, dans le sérum est rapportée chez 25% des lupus rhumatologiques, et chez 20 à 60% des lupus vus en médecine

interne et en néphrologie. Il s'agit d'un bon critère d'évolutivité de la maladie, associé à la vascularite cutanée. Elle incite cependant à rechercher une infection par le virus de l'hépatite C (HCV). [89]

B) Examens spécifiques:

Le lupus est une maladie inflammatoire auto-immune systémique caractérisée par la production de nombreux autoanticorps. Ces autoanticorps nous permettent non seulement un diagnostic de pertinence, mais sont également associés à certaines manifestations cliniques et sous-ensembles de la maladie.

1. Anticorps anti noyaux:

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. Dépistés par immunofluorescence indirecte sur frottis cellulaire (souche humaine HEp-2), les anticorps antinoyaux (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.[89] Le titre est habituellement élevé (1000e ou plus). La fluorescence au cours du lupus est le plus souvent de type homogène (Fig. 62) ou de type moucheté (Fig. 63). 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 15)

La présence d'anticorps antinucléaires n'est qu'un test d'orientation, il est indispensable de préciser leurs spécificités. Les cellules LE présentes chez 70 à 90% des malades lupiques ne sont pas spécifiques du lupus spontané, et leur recherche est aujourd'hui abandonnée. Elles sont dues à l'action d'anticorps antihistones H1.[106]

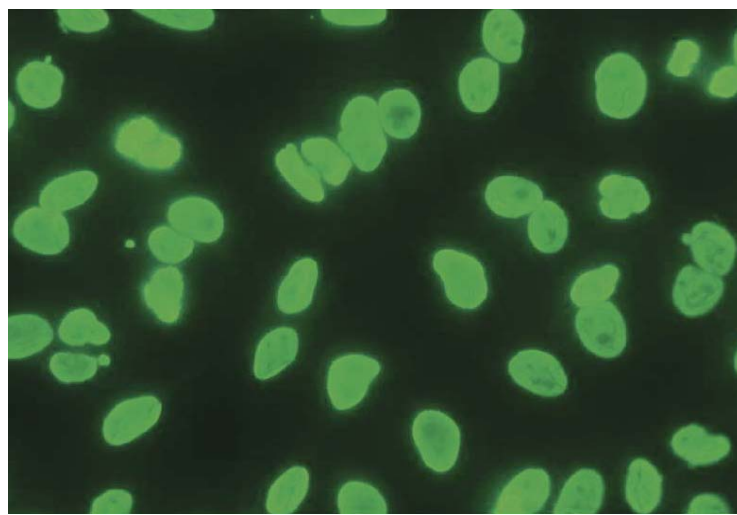


Figure 62 : Anticorps antinucléaires homogènes sur frottis de cellules HEp-2.

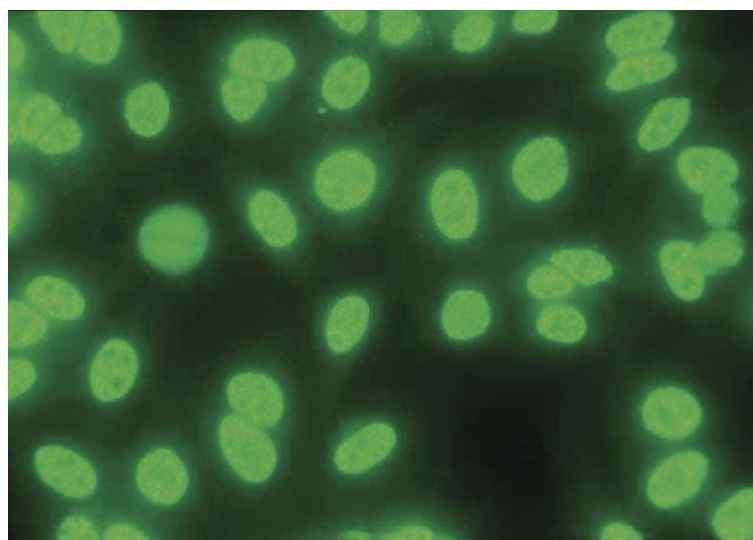


Figure 63 : Anticorps antinucléaires mouchetés sur frottis de cellules HEp-2.

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) [107]. Ils sont recherchés soit par immunofluorescence indirecte sur kinétoplasme de *Crithidialuciliae*(Fig. 64), soit par la méthode radio-immunologique de Farr, soit plus récemment par des méthodes *Enzyme linkedimmunosorbentassay*(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[108]. 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.

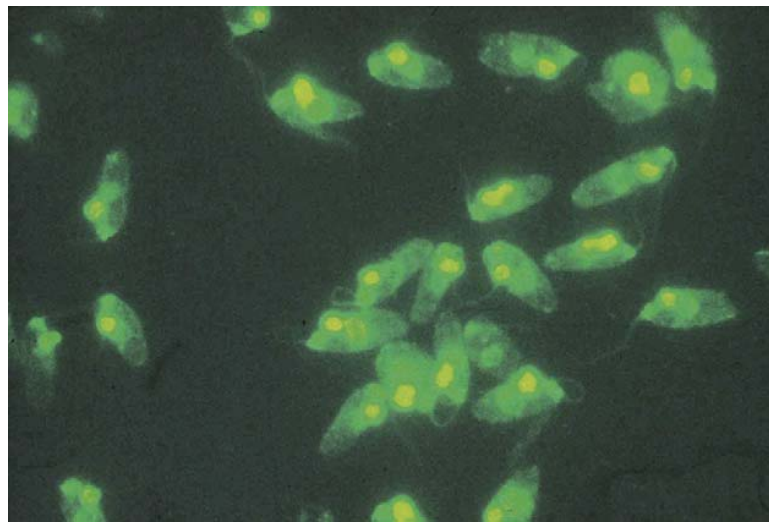


Figure 64 : Anticorps anti-ADN natif sur frottis de Crithidialuciliae (fluorescence de la mitochondrie géante).

3. Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles:

3.1 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.[109].

3.2 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 », [110] 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 auriculoventriculaire congénital puisque la quasi-totalité des enfants et des mères sont porteurs de tels anticorps.

3.3 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 auriculoventriculaire 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).[111] .

3.4. 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.

3.5. 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.

3.6. Les anti nucléosomes:

Sont désormais détectables par des troussees 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 [112] ou de poussée évolutive appréciée par l'index SLEDAI [113].

**Tableau XV : Incidence des principaux anticorps antinucléaires et anticytoplasmes au cours du
lupus érythémateux systémique [89]**

Tableau 3 Incidence des principaux anticorps antinucléaires et anticytoplasmes au cours du lupus érythémateux systémique.		
Type d'anticorps	Fréquence (%)	Spécificité (0 à +++)
Antinoyaux (dépistage)	98	0
ADN :	70	+++
- natif	70-100	0
- dénaturé		
Histones (H2A-H2B)	50-80	+ (médicament)
Nucléosomes (chromatine)	60-80	++
Sm	5-30	+++
U1RNP	30-40	+
Ro (SSA)	30	0
La (SSB)	10	0
Ribosomes	10-20	+
Protéine P ribosomale	5-20	++
Cardiolipine/phospholipides	40	0

8. Formes cliniques particulières : SAPL

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

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

- Antithrombinase (ou anticoagulant circulant de type lupique), dépisté in vitro par des tests de coagulation (allongement du temps de céphaline activée)

- Anticorps anticardiolipine 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 cardiolipine.

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. [114]

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 foetales répétées.

Biologiquement, la thrombopénie et l'anémie hémolytique auto-immune sont plus fréquentes au cours du SAPL secondaire qu'au cours du SAPL primaire [115]

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 [59]

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) [116]

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 [116]

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 [114] .

III. Diagnostic positif :

1. Diagnostic positif du lupus érythémateux disséminé :

Le caractère extrêmement polymorphe des modes de présentation de la maladie lupique rend impossible une définition purement clinique de l'affection. D'un autre côté, une définition purement immunologique, telle que l'existence d'anticorps anti-ADN natif, en l'absence de manifestations cliniques, serait absurde et ce, d'autant que leur spécificité est de 95 à 98 % et que leur sensibilité ne dépasse pas 70 %. L'Association des rhumatologues américains (ACR) a donc défini des critères de classification de la maladie lupique (les derniers remontent à 1982), à partir de 30 manifestations cliniques ou biologiques les plus fréquemment rencontrées.

La présence cumulative de quatre critères, a une sensibilité et une spécificité de 96 % pour le diagnostic de lupus érythémateux disséminé. Les 11 critères figurant au (**Tableau 1**) ont été

actualisés en 1997 pour tenir compte des progrès survenus dans la pratique des tests biologiques. [89] [117].

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 :
 - Anémie hémolytique, ou
 - Leucopénie < 4 000/ μ l constatée à 2 reprises, ou
 - Lymphopénie < 1 500/ μ l constatée à 2 reprises, ou
 - Thrombopénie < 100 000/ μ l, en l'absence de drogues cytopéniantes
10. Titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices)
11. Perturbations immunologiques :

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

L'utilisation de ces critères dans un but de diagnostic individuel semble manquer de sensibilité. En effet, ils ne permettent pas le diagnostic précoce de l'affection. Ces critères sont utiles aux études épidémiologiques et servent à comparer des collectifs homogènes de patients. On peut toutefois retenir un patient présentant 4 des 11 critères documentés au fil du suivi médical. Certaines études rapportent néanmoins qu'il faut parfois 9 à 20 ans pour que les 4 critères soient réunis [118]. Dans l'ensemble ; C'est l'association de manifestations biologiques dans un contexte clinique évocateur qui permettra le plus souvent de porter le diagnostic.

2. Diagnostic positif de la néphropathie lupique :

La Néphropathie lupique consiste le plus souvent en une atteinte glomérulaire responsable d'une protéinurie, d'un syndrome néphrotique et parfois d'une insuffisance rénale. Comme le tableau clinique ne permet pas de soupçonner la sévérité des lésions glomérulaires, la biopsie rénale reste indispensable. Les lésions ont été classées par les sociétés internationales de néphrologie et d'anatomo-pathologie rénale [54]. Leur classification est indispensable car toutes les formes histologiques ne présentent pas le même pronostic.

En cas de lupus non connu une NL est souvent soupçonnée devant la présence d'une anomalie du sédiment urinaire et / ou une élévation de la créatinine. L'élévation du titre des anticorps anti- nucléaires et la consommation des fractions C3 et C4 du complément témoignent d'une maladie active et particulièrement au cours de la NL. [119] .Cependant, le diagnostic de NL reste un diagnostic histologique (tandis que celui du lupus repose sur des critères cliniques et biologiques). [120]

Si le diagnostic du LES est connu, Une surveillance rigoureuse dans le suivi de la maladie est indispensable à la recherche des signes d'atteinte rénale et repose sur un dosage régulier de la créatininémie, ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon et/ou protéinurie des 24 heures, une étude du sédiment urinaire (ECBU) à la recherche d'hématurie, d'une leucocyturie et de cylindres urinaires (hématiques et/ou granuleux) qui sont indispensables non seulement pour le diagnostic de NL, mais également pour le suivi de cette atteinte .

il faut privilégier l'étude en MO, afin de classer les lésions selon la classification de l'ISN/RPS 2003 révisée en 2006 permettant ainsi de distinguer les lésions actives (A) et chroniques (C) en précisant le degré de glomérules atteints et d'évaluer l'étendue des lésions glomérulaires, interstitielles et vasculaires. Eventuellement discuter une autre cause de néphropathie (Syndrome des antiphospholipides,...). [121]

L'IF est nécessaire au diagnostic spécifique du NL , porté devant des dépôts immuns concernant toutes les immunoglobulines (dont l'IgG +++) et les différents composés du complément (dont le C1q+++) dans le glomérule mais aussi typiquement le long des vitrées tubulaires et des parois vasculaires. [122]

La classe d'une NL n'est pas fixée une fois pour toute, mais le passage d'une classe à une autre est possible. On pressent donc l'intérêt de la surveillance des malades.

Un large panel d'Ac est associé au LED. Certains d'entre eux ont été incriminés dans la NL, tels les Ac anti-ADN natifs (ADNn), les Ac anti-actinine et les

Ac anti-C1q. Les tests correspondants ont donc été affinés pour dépister la NL le plus précocement possible.

Plusieurs auto-Ac ont été qualifiés d'indices de l'atteinte rénale. En matière de diagnostic de NL, la recherche des anti-ADNn par différentes techniques et le dosage des Ac anti- alpha actinine semblent être une bonne formule :

- Les Ac anti-ADN natifs

Les AcADNn représentent le marqueur sérologique le plus classique du LED. Ils existent chez 40 à 80 % des patients lupiques [122]. Leur taux est proportionnel à la sévérité de la NL [62] et rapidement diminué par le traitement. Un excès d'Ac anti-ADNn précède une exacerbation et la persistance de taux élevés signe une poussée de NL [123]..

Les fluctuations de l'activité de la NL suivent les oscillations du taux d'anti-ADNn dans le sérum. Toutefois, parmi les Ac élués de reins lupiques, il n'y en a que 10 % qui reconnaissent l'ADNn. Pourtant, leur affinité pour leur cible est plus élevée que celle des Ac anti-ADNn restés dans le sérum [124]. Ils sont d'isotype IgG et ce sont les sous-classes IgG1 et IgG3 qui prédominent. Ces auto-Ac peuvent être pathogènes en formant des CI pro-inflammatoires, se fixant aux nucléosomes retenus localement, ou à des structures glomérulaires. Si on les injecte à la souris, on en retrouve dans les glomérules et on déclenche une protéinurie.

- Les Ac anti alpha actinine

Certains Ac anti-ADNn reconnaissent l'alpha actinine glomérulaire. Ces auto-Ac sont dotés d'une double spécificité, et ils se fixent à l'ADNn avec une forte affinité. On les trouve dans le LED, mais pas dans les autres affections voisines où, occasionnellement apparaissent des Ac anti-ADN [125].

Le taux des Ac anti alpha actinine peut augmenter avant que l'atteinte rénale s'épanouisse, diminuer avec le succès du traitement et réaugmenter à nouveau en cas de rechute rénale.

En pratique, on utilise un test ELISA pour doser les Ac anti alpha actinine. L'association de ces auto-Ac aux Ac anti-ADN de forte affinité (test radio-immunologique de Farr ou Elisa de type Farrzyme®) évoque le diagnostic de la NL et permet d'en prévoir des rechutes.

IV. TRAITEMENT :

- **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

- **Moyens :**

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. [126]

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 hygiéno diététiques 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 [127].

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 [128].

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 16) : 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 XVI : Protocole HAS de la corticothérapie Protocole Kdigo 2012

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

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

J : Jour ; S : semaine ; M : mois

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 Méthylprédnisolone intra-veineuse supplémentaire est largement utilisée au début du traitement pour les maladies plus graves.

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.

2.1 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. [129]

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 zosteriennes, 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 (2mercaptoéthanesulfonate 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 1^{er} 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. [130]

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 Mycophénolatemofétil

Le mycophénolatemofétil (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 [131]

Le mycophénolatemofétil (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 [131]

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 [132 –133]. 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 [134]. 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.

2.3 Le rituximab

Le rituximab peut être utilisé en 3ème 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 [135].

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 [136] 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 [137]. 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 [138].

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 [139]. Au faite, dans la NL, la grossesse constitue une indication de switch vers Aza, la description des effets tératogènes du mycophénolate[140] justifie cette pratique, qui fait l'objet de recommandations spécifiques.

Le remplacement doit être effectué avant la conception qui dans le meilleur des cas doit donc être programmée et encadrée. Il est en général utilisé à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour par voie orale [141]. Les risques de cytopénie et d'infections figurent en tête de liste de ses effets indésirables.

2.5 Inhibiteurs de la calcineurine : 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.

Les inhibiteurs de la calcineurine ciblent les cellules T en bloquant la calcineurine. De plus, les inhibiteurs de la calcineurine affectent directement les reins en stabilisant les podocytes, en réduisant la prolifération mésangiale, et en améliorant la protéinurie [142].

On cite :

Ciclosporine A : Elle a fait l'objet de plusieurs essais contrôlés encourageants dans le traitement des glomérulonéphrites prolifératives, des glomérulonéphrites extra-membraneuses et des lupus érythémateux sévères. Elle a un effet souvent rapide mais suspensif. L'utilisation de faible dose, une surveillance régulière de la pression artérielle, de la créatinine et de la ciclosporinémie permet de limiter les effets indésirables.

Tacrolimus : Plusieurs essais contrôlés et études ouvertes, surtout asiatiques, ont montré des résultats satisfaisants de son efficacité dans le traitement d'induction et de maintenance des glomérulonéphrites lupiques prolifératives.

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 [143]

2.7 Biothérapies et nouvelles thérapeutiques :

Compte tenu du rôle central que jouent les lymphocytes B et T dans la physiopathologie du lupus, ils constituent une cible thérapeutique majeure.

Les thérapeutiques développées ou en cours de développement dans le lupus visent, soit à dépléter les lymphocytes B, soit à bloquer leur fonctions effectrices, de co-stimulation ou de survie.

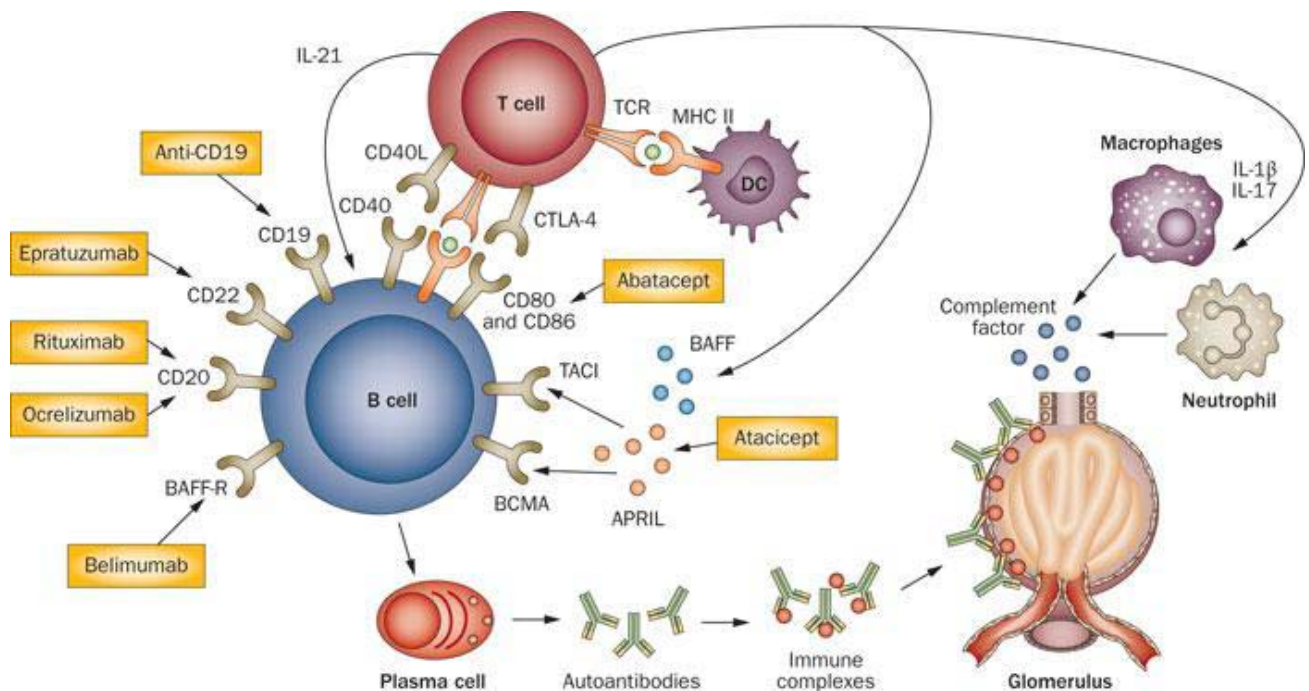


Figure 65 : La biothérapie de la néphropathie lupique [144]

a. Inhibiteurs des lymphocytes B :

Anticorps anti CD-22 (Epratuzumab) : L'épratuzumab est une IgG1 monoclonale humanisée anti-CD22, développée initialement dans le traitement des lymphomes. Il aurait une action plus ciblée que le rituximab en déplaçant préférentiellement les lymphocytes B naïfs et en inhibant l'activation et la prolifération des lymphocytes B activés. Des études de phase II ont suggéré que cet anticorps améliorerait cliniquement l'activité du LED et qu'il est bien toléré. Des essais de phase III sont en cours [136].

b. Inhibiteurs des lymphocytes T :

Différentes approches peuvent être envisagées pour bloquer les lymphocytes T autoréactifs qui sont des cellules clefs dans le LED.

Les anticorps monoclonaux : D'autres anticorps monoclonaux sont à l'étude dans le lupus : les Ac anti-CD4, anti CD5 et anti-CD3. Les Ac monoclonaux anti-CD4 n'ont encore jamais été évalués chez l'homme. En revanche leur efficacité a déjà été démontrée chez la souris [145].

Les anticorps anti-CD40 ligand : La voie CD40 – CD40 ligand est une voie de co-stimulation importante reposant sur l'interaction entre le CD40 exprimé par les cellules présentatrices d'antigènes et le CD40 ligand exprimé par des LT activés. Dans le lupus, la population des LT exprime des CD40L de manière très importante et en parallèle, les lymphocytes B sont eux-aussi capables d'exprimer ces CD40L [146]. Chez les souris lupiques, le blocage de cette voie CD40 – CD40L par un anticorps permet d'améliorer la survie globale. Son utilisation permettrait de diminuer les dépôts de complexes immuns au niveau du glomérule rénal et ainsi d'inhiber l'inflammation des reins .

Les CTLA4-Ig : Il s'agit d'un inhibiteur de la voie B7-B28/CTLA4, formé par le CTLA4 et par une portion d'immunoglobuline. Les molécules B7 et B28, exprimées par les CPA, sont des costimulateurs qui, liés à leur ligand CD28, vont activer la prolifération des LT. Le ligand CTLA4 peut lui aussi se fixer à B7 avec une affinité supérieure et empêcher l'action de B7 sur les LT. La protéine de fusion appelée CTLA4-Ig, va donc se fixer sur B7 pour bloquer l'activation lymphocytaire T [147].

Des études menées chez les souris lupiques ont montré que l'injection de CTLA4-Ig, en neutralisant le ligand B7, permettrait de bloquer la production d'anticorps anti-ADN et de prolonger la survie et cela même à un stade avancé de la maladie. Son efficacité semble être amplifiée lors de l'association avec le cyclophosphamide [148].

c. Inhibiteurs du système BLyS et APRIL :

La cytokine BLyS (B Lymphocyte Stimulator) encore appelée BAFF (B cell Activity Factor of the TNF Family) est impliquée dans la survie ,la maturation des LB auto réactifs et leurs différenciation en plasmocytes.

BLyS peut être exprimée par des monocytes, des macrophages, des cellules dendritiques et d'autres cellules comme les astrocytes ou les neutrophiles et peut se fixer sur plusieurs récepteurs (au nombre de 3) : BCMA (B Cell Maturation Antigen)., BAFF–Receptor et TACI (TransmembraneActivator and Calcium modulator and cyclophin ligand Interactor), dont le principal est le BAFF–récepteur Ce dernier va influencer la différenciation et la survie des lymphocytes B.

Une production anormalement élevée de BLyS pourrait favoriser la survie préférentielle des lymphocytes B auto–réactifs et la production d'auto–anticorps [149].

APRIL (A PRoliférationInducing Ligand) est aussi une cytokine de la famille des TNF. Elle est très proche de BLyS puisqu'elle présente 33% d'homologie avec BAFF. On retrouve APRIL dans de nombreux tissus sains mais aussi cancéreux (prostate, pancréas...).

Les effets d'APRIL sont moins bien définis que ceux de BLyS mais il est admis que cette cytokine stimule aussi la prolifération et la survie des LB mais surtout qu'elle facilite la production d'IgM.

APRIL pourrait ainsi participer à la tolérance des LB.

A l'heure actuelle deux classes de molécules modulant BAFF sont en cours de développement dans la néphropathie lupique :

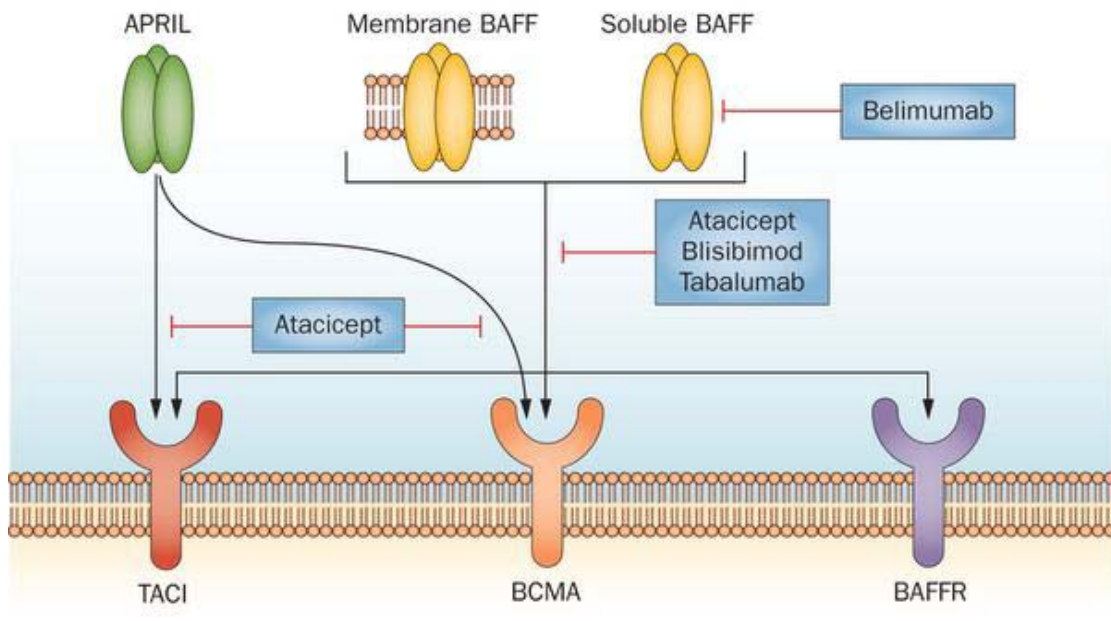


Figure 66 : Les molécules ciblant Blys/BAFF

Blys : B Lymphocytes stimulator BAFF : B-cell activating factor of the TNF family

BCMA : B-cell maturation antigen TACI : Transmembraneactivator and cyclophilin ligand interactor .

c.1. Les antagonistes sélectives : Belimumab

Empêchent BAFF d'interagir avec ses récepteurs mais laissent April interagir avec TACI et BCMA.

On trouve dans cette classe : « Béliumab » LY2127399 « Tabalumab » BR3-Fc « Briobacept » et A-623 « blisibimod »

Belimumab (aussi connu sous le nom de lymphostat-B), est la première molécule biothérapeutique approuvée du LES., il vient de démontrer son efficacité, qu'il était capable d'améliorer significativement 2 indices d'activité du lupus le SLEDAI et le SELENA dans LES non rénal et sans atteinte du SNC dans un large essai thérapeutique double aveugle versus placebo. [150].

Belimumab a été approuvé dans les états unis (par le FDA), Canada et en Europe, dans le traitement du LES [151, 152,153].

Un essai clinique « BLISS-LN » est en cours dans le but d'évaluer l'efficacité du belimumab dans la néphropathie lupique

c.2. Les antagonistes non sélectives : Atacicept :

Atacicept est une molécule au mécanisme d'action totalement innovant puisqu'il s'agit d'un antagoniste spécifique de BLYS et APRIL, elle constitue donc une candidate idéale pour une thérapie ciblant les lymphocytes B.

On trouve dans cette classe « Atacicept » qui est une protéine de fusion recombinante composée de deux parties :

- Une partie extracellulaire du récepteur TACI, capable de se lier avec BLYS ou APRIL.
- La seconde partie correspond au fragment Fc d'une IgG(immunoglobuline G humaine)
- Atacicept possède les caractéristiques suivantes :
 - Elle cible les lymphocytes B à travers le système BLYS/APRIL,
 - Elle inhibe les cytokines BLYS, APRIL et les hétérotrimèresBLYS/APRIL, modulateurs des fonctions des lymphocytes B,
 - La partie humaine Fc de l'IgG permet d'augmenter sa demi-vie.

Ce traitement prometteur dans le lupus fait actuellement l'objet d'une étude de phase II/III, un anticorps monoclonal, dirigée spécifiquement contre la cytokine BLYS , mais pourrait avoir un développement ralenti par l'observation d'épisodes infectieux sévères dans le bras forte dose. [154].

d. Anti-interférons :

Plusieurs anticorps monoclonaux anti-IFNa (**rontalizumab ,sifalimumab...**) et un anticorps anti-IFNg sont en cours de développement dans le LED. Le sifalimumab est actuellement en phase III. Une approche alternative consiste, via l'injection d'un Kinoïd® (complexe formé de la cytokine cible couplée à une protéine immunogénique, la keyholelimpethemocyanin), à induire une réponse anticorps polyclonale endogène neutralisant la cytokine cible. Il n'y a pas de risque d'apparition secondaire d'anticorps antianticorps neutralisant la cytokine cible, anticorps qui sont habituellement à l'origine d'une diminution de l'efficacité du traitement. Cette stratégie thérapeutique a fait l'objet d'une évaluation de phase I pour la neutralisation de l'IFNa chez l'homme. Le Dernier est en date et en cours d'études est l'**Anifrolumab**.

e . Autres biothérapies :

Différentes autres stratégies d'immunomodulation sont en cours, sans preuve de leur efficacité pour le moment :

- Autres anti-cytokines : anti-récepteur de l'interleukine-6, anti-TNF α ;
- Interférence avec le système du complément : anticorps anti-récepteur du C5a ;
- Inhibiteur du protéasome : bortézomib.

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 [158]. La surveillance repose sur :

- l'examen ophtalmologique avec fond d'oeil, 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'oeil en auto-fluorescence.
- La grille d'Amsler, la vision des couleurs, l'ERG global, l'électro-oculogramme ne sont plus recommandés [154]

3.2 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 [159].

3.3 Anti-protéïnurique :

Une protéinurie persistante peut contribuer à l'aggravation de l'IRC. Même si on n'a officiellement établi aucun seuil de protéinurie à partir duquel instaurer le traitement antiprotéïnurique dans la NL, il est raisonnable de commencer ce type d'agent si la protéinurie excède 0,5 g/jour. Il faut utiliser des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) 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. [160]

3.4. 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 < 15 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'etidronate 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'etidronate 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.[154] 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 foetales.

4. Indications :

Le traitement de la néphropathie lupique a beaucoup évolué depuis 20 ans, mais malgré les nouvelles molécules qui ont enrichi notre arsenal thérapeutique, la prise en charge de cette pathologie reste un véritable défi. Le choix des traitements repose sur la caractérisation précise des lésions histologiques rénales et la biopsie doit rester systématique avant de prendre la décision thérapeutique. Les GN lupiques de classe I et II ne relèvent que d'un traitement symptomatique, antihypertenseur et antiprotéinurique (IEC/ARA2), associé à un antipaludéen de synthèse. Les GN extramembraneuses lupiques pures (classe V) sont rares, mais leur traitement n'est pas bien codifié [138]. En ce qui concerne les GN lupiques prolifératives (III et IV), il est désormais admis qu'un traitement immunosuppresseur doit être instauré rapidement, car c'est le seul moyen de freiner l'évolution vers la maladie rénale chronique.

Le traitement est conduit en deux phases : une première période de traitement dite « d'attaque », visant à mettre la néphropathie en rémission, suivie d'une période de traitement « d'entretien », dont le but est d'éviter la rechute de la GN, complication qui peut toucher jusqu'à 35 % des patients [161] et qui a des conséquences significatives sur le pronostic rénal à long terme.

La classe histologique joue un rôle central dans le choix du protocole thérapeutique (schéma 1).

 Classe I :

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.

 Classe II :

Il n'y a pas beaucoup de preuves concernant le traitement que les patients présentant une NL classe II devraient recevoir. La protéinurie doit principalement être contrôlée par des inhibiteurs du système rénine - angiotensine - aldostérone (SRAA). Le rôle des immunosuppresseurs est toutefois moins clair. Les recommandations de l'ACR (American College of Rheumatology) [162] stipulent que la classe II ne nécessite généralement pas de traitement immunosuppresseur. EULAR / ERA-EDTA (European League Against Rheumatism and European Renal/ Association-European Dialysis and Transplant Association) [163], recommandent cependant des doses faibles à modérées de glucocorticoïdes par voie orale (0,25 à 0,5 mg / kg / jour) seuls ou en association avec l'azathioprine (1 à 2 mg / kg / jour), si nécessaire pour épargner la prise de corticostéroïdes, en cas de protéinurie supérieure à 1 g / 24 h, en particulier en présence d'une hématurie glomérulaire. Dans les recommandations du GEAS (Groupe espagnol d'étude des maladies auto-immunes) [164], l'utilisation des corticostéroïdes jusqu'à 0,5 mg / kg / jour, si nécessaire avec de l'azathioprine ou du MMF pendant 6 à 12 mois est suggérée pour la classe II avec une protéinurie > 1 à 2 g / 24 h et / ou une fonction rénale détériorée non imputable à des facteurs fonctionnels. Les recommandations des KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) [165] concernant l'utilisation du traitement immunosuppresseur se concentrent sur la coexistence d'une podocytopathie chez un sous-

groupe de patients de classe II et suggèrent de traiter de tels patients avec une protéinurie > 3 g / 24 h avec des corticostéroïdes ou des inhibiteurs de la calcineurine.

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 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 :

Méthylprednisolone (3×750 mg IV à j1, j2, j3), puis prednisone : 1 mg/kg/j quatre semaines, avec décroissance jusqu'à 5-7,5 mg/j, et CYC : 750 mg/m² (à adapter en cas

d'insuffisance rénale et d'intolérance hématologique) toutes les quatre semaines, pendant 6 mois.

- ✚ Aux autres patients, un schéma d'induction du type Euro-Lupus est Proposé :
- ✚ Méthylprednisolone (3×750 mg IV à j1, j2, j3), puis prednisone : 0,5 mg/kg/j quatre semaines (si sévérité : 1 mg/kg/j) avec décroissance jusqu'à 5-7,5 mg/jour et, CYC : 500 mg tous les 2 semaines, pendant trois mois .
- ✚ Si le mycophénolate est utilisé comme traitement d'induction ; la dose administrée est de 1g/j pour le mycophénolatemophétil ou 720 mg pour mycophénolate de sodium gastro-résistant. Cette dose sera augmenté jusqu'à un plateau de 2- 3 g/j pour mycophénolatemophétil ou 1440-1880 mg pour mycophénolate de sodium (la dose est répartie en 2 à 3 prises journalière) [164].
- ✚ 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 XVII : 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 XVIII : 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.

 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].

 classe VI

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

A ce stade le rein du patient lupique n'arrive pas à assurer sa fonction et des symptômes cliniques apparaissent telle que l'urémie, les différents organes et systèmes sont altérés mettant le pronostic vitale en danger, ce qui oblige d'instaurer une thérapie de remplacement rénale « RRT » de type dialyse ou transplantation.

Avant de commencer la dialyse, une régression des doses des immunosuppresseurs doit être envisagé jusqu'à arrêt complet car la balance bénéfice risque est en défaveur du patient (sauf si le traitement vise une manifestation extra-rénale).

Le traitement par les inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone doivent être maintenue dans le but de préserver la fonction rénal résiduelle et de retarder le début du RRT.

Le choix de type de dialyse à faire est conditionné par l'état clinique du patient [164]. Il est recommandé de faire une dialyse péritonéale pour les patients lupiques ayant une activité faible

de la maladie (en dehors de l'atteinte rénale) ne nécessitant pas un traitement immunosuppresseur.

–pour les patients ayant un état actif de la maladie nécessitant un traitement immunosuppresseur, l'hémodialyse est préconisée.

La transplantation rénale est le traitement de choix chez les patients lupiques en IRT. Les succès sont aussi fréquents que dans la population générale, du moins après ajustement des données pour des facteurs de risque comme par exemple la race noire. La récurrence de la NL dans le greffon semble inhabituelle.

Les immunosuppresseurs proposés après la greffe restent toujours bénéfiques dans le traitement du lupus.

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 [165, 167]. 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 [165, 167].

- **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 [168].

- **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 [169]. 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 [169]. 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 [170].

- **MMF et TAC** : l'association MMF et TAC pourrait être efficace dans le lupus réfractaire. 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 [170].

 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. Leur facteur de risque le plus important est l'échec de mise en rémission complète .

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 [165]. 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. 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 [165].

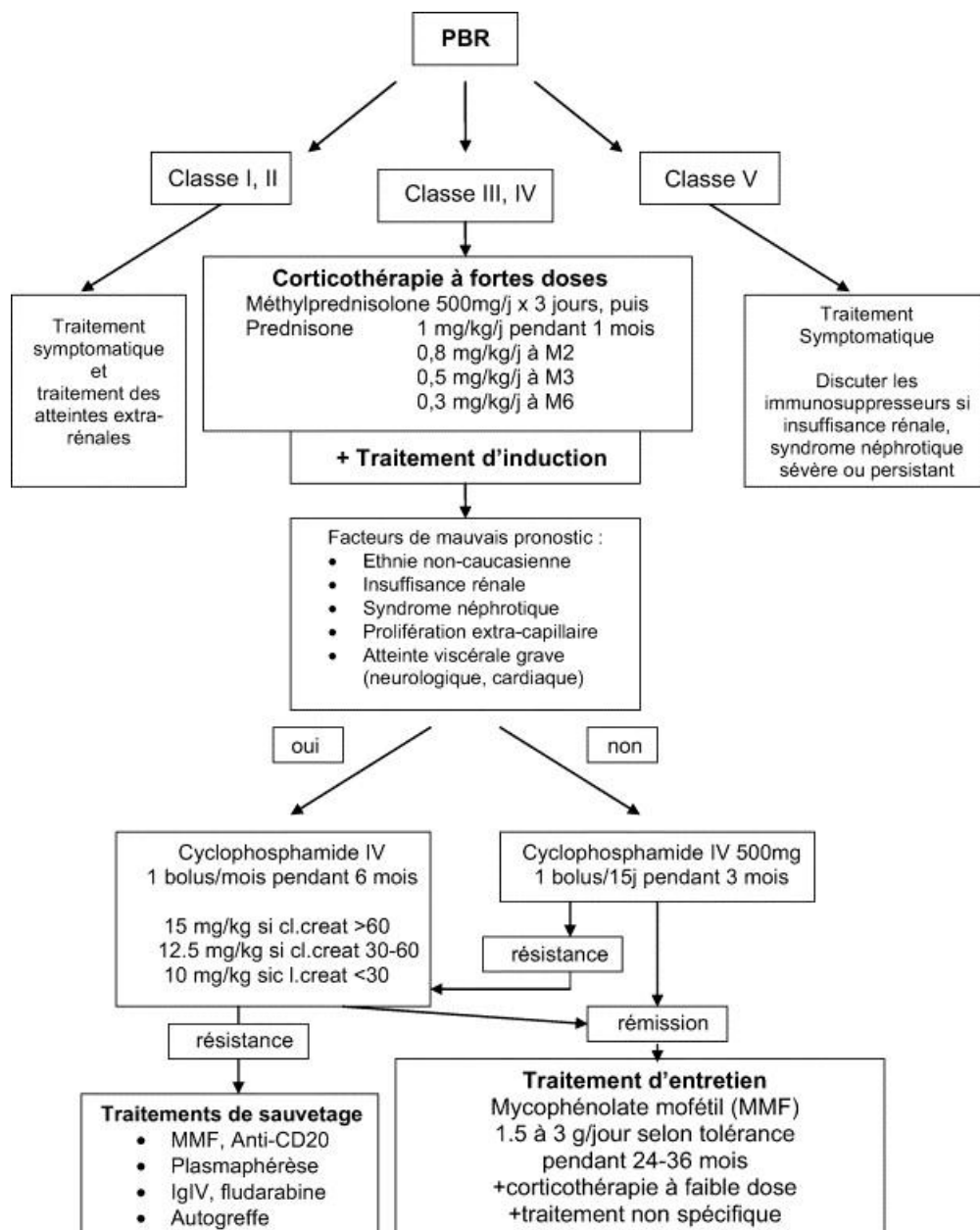


Schéma 1 : Algorithme stratégie thérapeutique de la néphropathie lupique selon les résultats de la biopsie rénale. [166].

5. 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)

- ✓ Encourager une augmentation de l'activité physique d'entretien de façon adaptée.
- ✓ Encourager une alimentation saine et équilibrée.

❖ 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.

Photo protection 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.

6. 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 [62]. 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 [95].

Le pronostic rénal n'est pas le même dans tous les groupes ethniques. L'évolution est clairement plus défavorable chez les patients noirs ou d'origine latino-américaine [12].

Cette prédisposition ethnique a également été retrouvée dans d'autres études [171], 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 [171].

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 [172].

Dans l'étude Euro lupus, 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 [173].

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 récives de néphropathie lupique après transplantation sont exceptionnelles.

La Transplantation ne doit être proposée qu'à 12 mois après une maladie lupique jugée inactive.

Tableau XIX : 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

V. ÉVALUATION THÉRAPEUTIQUE

La réponse au traitement peut être évaluée soit sur des critères cliniques et/ou biologiques, soit sur des critères histologiques, grâce à une biopsie rénale systématique réalisée dans certains centres après les six premiers mois de traitement. Hill et al. ont montré [174] que cette biopsie de contrôle apportait encore plus d'informations sur le pronostic rénal que la biopsie initiale. Les néphropathies lupiques rechutent souvent après traitement ; un contrôle histologique est souhaitable en cas d'aggravation sous traitement ou de non-réponse au-delà du 3ème mois d'immunosuppression. En cas de maladie active sans lésions chroniques largement prépondérantes, il est habituel de reprendre l'immunosuppression. Chez certains patients, les rechutes sont précoces et fréquentes.

1. Suivi biologique

Une surveillance régulière principalement des paramètres biologiques de la maladie est indispensable. D'une manière générale, la fréquence des examens recommandée est :

- ✓ Une fois par mois une mesure de la pression artérielle, de la clairance de la créatinine, de la protéinurie et du culot urinaire [175].
- ✓ Un contrôle régulier, mensuel durant les six premiers mois, trimestriel après, de l'hémogramme, de la glycémie, de l'urémie, de l'albuminémie et du bilan lipidique. (Tableau 20) [176].
- ✓ Une fois par an, le FR et les aPL sont vérifiés et les anti-ENA dosées.
- ✓ Trois marqueurs immunologiques sont réellement corrélés avec les poussées : anti-ADNn, C3 et C4, ainsi que l'anti-C1q. L'efficacité du traitement s'accompagne d'une baisse des anticorps anti-ADN et d'une normalisation du complément. Des variations en sens inverse précèdent en règle l'apparition de signes cliniques. Cela fait de ceux-ci des

marqueurs prédictifs de survenue de la maladie. [100–102] De même ; L'activité immunologique ne semble pas avoir lieu si ces marqueurs restent à des taux normaux. Quoiqu'il en soit ces tests ne sont pas disponibles dans la majorité des établissements de santé.

Ces modalités de suivi doivent en général être maintenues mensuellement pendant les six premiers mois puis espacées de 3 mois s'il n'y a pas d'éléments alarmants [175].

Des examens spécifiques au suivi de certains traitements sont aussi nécessaires et notamment un suivi ophtalmologique lors du traitement par antipaludéens de synthèse [89].

**Tableau XX : Recommandations de la société Espagnole de néphrologie pour le suivi de la
néphropathie lupique [176]**

Tableau IV
Recommandations de la Société Espagnole de Néphrologie pour le suivi de la néphropathie lupique.

	Mois												
	Initial	1 ^{er}	2°	3°	4°	5°	6°	9°	12°	15°	18°	21°	24°
FNS	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hémostase	X								X				X
Glycémie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urémie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Créatinémie & DFG	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Albuminémie	X	X	X	X			X	X	X		X		X
Bilan lipidique	X			X			X	X	X		X		X
Ac anti-ADNn	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Ac anti-Ro (SSA)	X								X				X
Ac anti-La (SSB)	X								X				X
Ac anti-RNP ¹	X								X				X
Facteurs rhumatoïdes	X								X				X
Immunoglobulines	X								X				X
Ac anti-Sm ¹	X								X				X
Ac anti-C _{1q} ²	X								X				X
Complément (C ₃ et C ₄)	X	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X
Lupus anticoagulant aCL et anti-B2GPI (IgG et IgM) ³	X								X				X
25 (OH) D ₃	X						X		X				X
PTH	X								X				X
TSH	X												
Protéinurie des 24H ou le ration Pr/Cr dans les urines	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sédiments urinaires	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ECB des Urines ⁴	X												
Echo. abdominale ⁴	X												

aCL: Anticardiolipine; anti-B2GPI: anti-beta2 glycoprotéine 1.

1: Il n'est pas nécessaire d'investiguer ces anticorps qu'ils se sont déjà révélés positifs ou négatifs, une fois que le diagnostic de NL a été posé. Il est recommandé de les rechercher au moins une fois par an chez tous les patients atteints de LES.

2: Non disponible dans la majorité des établissements de santé.

3: Il n'est pas recommandé de refaire le test des antiphospholipide après le diagnostic, si les tests précédents étaient toujours positifs de façon persistante.

4: En rapport avec les données cliniques.

2. Évaluation sur des critères cliniques : Les principaux scores du lupus :

2.1. Paramètres à Mesurer :

L'évaluation des maladies systémiques en général et LES en particulier comporte plusieurs paramètres étroitement liés entre eux tels que l'activité, les séquelles et l'état de santé. Cependant, l'activité est le paramètre clé à mesurer, puisqu'il est à l'origine des 2 autres et qu'il est aussi le seul sur lequel on peut agir pour éviter l'apparition de séquelles et la dégradation de l'état de santé [177].

2.2. Mesure de l'activité :

Une soixantaine d'index de mesure d'activité de la maladie lupique a été proposée. Trois systèmes seulement semblent réellement performants. Il s'agit du British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) qui est fondé sur l'évaluation de l'activité lupique dans "l'intention de traiter", du Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) d'origine canadienne, et du Systemic Lupus Activity Measures (SLAM) d'origine américaine. Les rhumatologues européens ont également proposé un système d'index, l'European Consensus for Lupus Activity Measurement (ECLAM) qui semble relativement bien corrélé avec les trois autres index. Tous ces index prennent en compte des signes cliniques pondérés ou non d'un coefficient de sévérité. Selon certains auteurs, ces index s'avèrent plus sensibles au changement et mieux corrélés à l'évolution clinique entre deux consultations que les paramètres immunologiques tels que le taux des anticorps anti-ADN natif, des fractions C3 et C4 du complément, des immuns complexes circulants ou simplement de la VS. [178]

Parmi ces nombreux scores [177], on en distingue deux principaux : le BILAG (**ANNEXE 3**) et le SLEDAI (**ANNEXE 4**) Bien que tous deux soient destinés à mesurer l'activité de la maladie .

Le choix du score en pratique clinique il apparaît clairement évident, le BILAG est inutilisable, alors que le SLEDAI peut l'être, la situation dans les essais thérapeutiques n'est pas aussi évidente. [177],

En fait, chacun de ces scores présente des avantages et des inconvénients qui sont résumés dans le tableau (Tableau 21). Ainsi, il apparaît que le BILAG est le score le plus adapté à la détection des poussées, alors que le SLEDAI [177], est plus performant pour détecter une amélioration, même incomplète, de l'activité de la maladie.

Tableau XXI : Forces et faiblesses du BILAG et du SLEDAI. (177)

Tableau 21.11. Forces et faiblesses du BILAG et du SLEDAI.	
BILAG	SLEDAI
Forces	Faiblesses
■ Évaluation organe par organe	■ Ne permet pas d'analyse précise organe par organe
■ Sensible au changement organe par organe (items nouveaux/aggravés)	■ Moins sensible au changement par organe (items présents/absents)
Faiblesses	Forces
■ Pas de score global : difficile à utiliser comme seul critère de réponse car difficulté à détecter une amélioration partielle	■ Obtention score global : – facile d'utilisation dans les essais – détecte amélioration globale partielle
■ Complexité + + +	■ Plus facile à coter
■ Approche « intention de traiter » : a une validité limitée dans le temps avec les progrès thérapeutiques	■ Approche « évaluation globale » : invariable avec les progrès thérapeutiques
■ Développé sur avis d'expert	■ Développé sur données de malades

2.3. Scores spécifiques de la NL :

Même si le « meilleur » outil d'évaluation de l'activité de la néphropathie est l'histologie rénale, on comprend aisément que cet examen ne peut être répété à l'infini. Différents critères de réponses ont été utilisés dans les différents essais thérapeutiques rendant difficile les comparaisons. De plus, les scores d'activité globale ne sont pas adaptés à l'évaluation seule de l'atteinte rénale. Le BILAG et les autres scores de réponses utilisables par domaine pourraient être utilisés. Toutefois, ils semblent discordants et non parfaitement reproductibles dans l'évaluation de la réponse rénale. C'est pour cette raison qu'un index de réponse rénale a été développé par le groupe **SLICC** (« Systemic lupus international collaboratingclinics »)(**ANNEXE 5**), groupe de recherche international sur le lupus. Cet index a pour but de grader la réponse de façon homogène entre les études en 4 classes : réponse complète, partielle, activité identique ou aggravation. Sur des études préliminaires, il semble reproductible mais doit être encore évalué dans des études prospectives [95].

2.4. Importance des critères de jugement :

Avant de voir comment ces scores sont utilisés, on se doit de distinguer deux situations dans lesquelles ils peuvent l'être. La première est celle pour laquelle ils ont été conçus : la recherche clinique et en particulier les essais thérapeutiques. Dans ce cadre-là, ces scores sont le plus souvent utilisés comme critères de jugement afin d'évaluer l'effet du traitement à l'essai. Ces scores ont été développés pour cela, afin de modéliser, standardiser et quantifier une évaluation habituellement effectuée en routine par le clinicien en charge du patient. Dans le contexte des essais thérapeutiques, le choix du critère principal d'évaluation est primordial. En effet, il est important de savoir que c'est à partir de ce critère qu'est calculé le nombre de sujets nécessaires et que se définit la puissance de l'essai. La deuxième situation est celle de la vraie vie où le critère d'évaluation peut permettre l'évaluation par le clinicien de l'état du patient de façon reproductible, ce qui peut être une aide dans le suivi des patients mais aussi pour le dialogue entre cliniciens afin d'avoir un langage commun [95].

VI. Discussion des résultats

L'étude que nous avons effectuée est une étude rétrospective qui a été réalisée sur une période de 10 ans et a porté sur 21 patients avec néphropathie lupique.

1. Données épidémiologiques

1-1- Prévalence

La prévalence exacte de l'atteinte rénale au cours du LED est difficile à apprécier. Elle varie, en fonction des critères diagnostiques retenus (cliniques ou histologiques) et aussi en fonction des équipes et du mode de recrutement (néphrologie, médecine interne, rhumatologie...) (Tableau 22) .

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

Auteurs (référence)	Cas de LED	% de NL
Dubois (179)	520	46,1%
Neumann (184)	500	30%
Boey (185)	183	74%
Jacobsen (183)	513	18%
Wallace (186)	609	37,7%
Margulis (179)	126	38,3%
Vaidya (187),	175	41%
Louzir et al (180)	296	56%
Haddouk et al (181)	84	59%
Houman et al (229)	100	43%
S Taharboucht (188)	79	62%
MA Rabbani et (189)	89	45%
MA Nazarinia et (190)	–	48%
J Alsaleh et (191)	151	51%
T Heller et (192)	–	61%
MA Garcia et (193)	–	51,2%
GS Alarcon et (18)	–	38,2%
Cervera Ricard (194)	–	27,9%
S koskenmies et (195)	–	23,7%
B Brugos et al (196)	551	21,2%
CC Mok et CS Lau (197)	–	50%
H Harmouch et (20)	166	49,4%
L. El Ouardighi. (198)	76	44,7%
Notre série	61	34,4%

La prévalence de l'atteinte rénale est estimée mondialement entre 30 et 75%, et il paraît qu'elle est beaucoup plus fréquente dans les populations asiatiques (70%), que hispaniques et noirs (40–50%) ou caucasiennes (20%) (245). L'âge inférieure à 33ans, le sexe masculin et l'origine ethnique non caucasienne semblent des facteurs de risque de l'atteinte rénale précoce.

De multiples facteurs génétiques semblent influencer la prédisposition à développer une GN (polymorphisme du MCPI, des récepteurs FcRIIa et RIII impliqué dans l'élimination des complexes immuns solubles).

Au Maroc une prévalence de la NL a été rapportée, 49,4% selon H. Harmouch[20] et 44,7% selon L. El Ouardighi[198]. La prévalence dans notre série qui est de 34,4% est à peu près similaire à celle retrouvée dans l'étude de Neumann (184) (30%).

1-2- Sexe et âge :

Toutes les études menées sur les néphropathies lupiques sont en accord pour souligner la prédominance féminine (60), qui est logiquement en rapport avec la fréquence féminine du LED.

Mais bien que les femmes représentent plus de 90% des malades souffrant de LED, ce sont paradoxalement les hommes qui développent plus souvent une NL (50% versus 20% pour les femmes) (60).

La prévalence féminine de la néphropathie lupique dans notre série est de 76 % en accord avec la prévalence objectivée par Donadio qui est de 77,6 % (201) .

Nos chiffres sont proches de ceux retrouvés par Le Thi Huong(18) et Constans (204) avec respectivement des prévalences de 81,6 % et 81,9 %, et un peu loin de ceux retrouvés par Moutawakil(199) 95 % et L. El Ouardighi(198) qui est de 94,1% .(tableau 2)

Concernant l'âge, la néphropathie lupique peut se rencontrer à tout âge avec une prévalence nettement plus élevée chez le sujet jeune avant 33 ans (60).

L'âge moyen de nos patients lors du diagnostic de la NL est de 34,8 ans avec des extrêmes de 18 et 57 ans. Il est semblable à l'âge rapporté a Marrakech ,Tunisie et en France.

Néphropathie lupique : Expérience du service de Médecine interne à l'hôpital Militaire Avicenne-Marrakech

Ainsi la moyenne d'âge en Hongrie est de 31,9 ans, à Alger et à Casablanca est de 30 ans, à Fès est de 33,45 ans , à Bordeaux est de 33 ans et à Tunis est de 35 ans , par contre elle ne dépasse pas 22,5 ans au Kinshasa (**tableau 23**).

Tableau XIII Répartition des patients selon le sexe et l'âge dans différentes séries.

Auteurs et références	Pays/ ville	Cas de NL	Sexe féminin %	Moyenne d'âge en années
Mokoli (202)	Kinshasa	22	100	22,5
Neumann (184)	–	150	91	26,2
Shayakul (200)	Thailand	569	90,5	28
Le Thi Huong (18)	–	180	81,6	27
Brugos et al (196)	Hongrie	117	91,4	31,9
Mok-CC (203)	Hong Kong	183	85,2	
Constans (204)	France	61	81,9	33
Donadio (201)	–	439	77,6	33,5
L. El Ouardighi. (198)	Fès	34	94,1	33,45
Beji et al (3)	Tunisie	211	92,4	35
Taharboucht (188)	Algérie	49	95,9	30
Moutawakil (199)	Casablanca	40	95	30
En-Nasri Sana (206)	Marrakech	41	95,12	34,2
Notre étude	Marrakech	21	76	34,8

2. Données cliniques et biologiques

2-1- Début de la néphropathie lupique :

Le délai moyen de consultation par rapport aux premiers symptômes est en moyenne de 6 mois. Ce délai dépasse les 4 mois chez 47,61 % des patients, ce qui «pourrait» expliquer la mauvaise évolution rénale.

La NL peut révéler le lupus ou faire partie de son tableau clinique initial dans 25 à 70% des cas (18). Il en a été ainsi pour 57 % de nos patients ou, les autres signes de lupus étaient jusque là méconnus ou pris pour une autre maladie.

Nos résultats restent similaires à ceux de Beji(3) et de L. El Ouardighi. (198) ou l'atteinte rénale était présente avant ou au moment du diagnostic du LED, dans respectivement 60,2% et 61,76 % des cas, par contre les chiffres de Constans (204) ne dépassent pas 50,8%.

Chez nos autres patients, la NL est survenue alors qu'ils étaient connus porteurs d'un LED après une durée d'évolution moyenne de 48 mois avec des extrêmes de 24mois et 10 ans. Nos résultats rejoignent ceux retrouvés en Tunisie Beji(3) qui rapporte une durée moyenne de 54 mois.

Elle peut toutefois n'apparaître que plus tardivement, plusieurs années après le début de la maladie ; une survenue tardive à 34 ans après le début de la maladie lupique a été rapportée par Adelman (179).

Par contre les résultats de Moutawakil (199) et de L. El Ouardighi. (198) rapporte une durée moyenne courte, dans respectivement 12 mois et 14 mois qui dépasse de loin nos résultats.

2-2- Manifestations rénales

La néphropathie lupique peut être silencieuse et infraclinique. Lorsqu'elle est symptomatique, elle se traduit dans l'immense majorité des cas par une protéinurie et une hématurie microscopique (62, 205)(tableau 3)

A) La protéinurie

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

Dans notre série, une protéinurie est présente à 100% .Cameron (62),Beji et al (3), Taharboucht(188) , L. El Ouardighi. (198) et Moutawakil(199) ont retrouvé le même chiffre, par contre Constans (204) et Le Thi Huong(18) ont retrouvé une protéinurie à des fréquences respectivement de 73,7% et 73,8%.

Nous avons retrouvé un syndrome néphrotique chez 43 % de nos patients. rejoignant ainsi les données de Shayakul (200) 43,6% . nos chiffres sont à peu près proches à ceux de la littérature qui retrouvent ce syndrome dans 45 à 65% des cas de NL (60).

Il n'existe pas de parallélisme entre une protéinurie importante et l'évolution à long terme vers une IR (201, 207, 208, 209). Austin (210) et CC Mok (209) dans le même sens rapportent qu'une protéinurie modérée (1 à 2g/24h) peut être associée à une néphropathie active et/ ou à une glomérulonéphrite sclérosante.

B) Anomalies du sédiment urinaire

Les anomalies du sédiment urinaire sont aussi fréquentes, représentées essentiellement par l'hématurie dont l'importance reflète en règle le degré de prolifération cellulaire existant au sein des lésions glomérulaires, et accompagne la NL en général dans 80% des cas (60).

Dans notre série, l'hématurie est présente dans 43% des cas, nos chiffres sont à peu près proches à ceux de Moutawakil(199) et Mokoli(202) avec des fréquences respectivement de 57,4 % et 59,1%.

D'autres anomalies peuvent être observées notamment une leucocyturie significative qu'en l'absence d'infection urinaire, nous l'avons retrouvé dans notre série chez 33,33 % des patients, rejoignant ainsi les chiffres de la littérature rapportés par Cameron (204), qui l'estime à 30%.

Des cylindres hématiques peuvent aussi être retrouvés, ce qui est le cas dans notre étude, ne dépassant pas 5% des patients.

D'après Wallace et Coll (186) et CC Mok (209), la disparition du sédiment urinaire est un signe parmi d'autres de rémission rénale, et représente un bon élément pronostic a long terme.

C) L'insuffisance rénale, l'hypertension artérielle et hyperkaliémie

Une insuffisance rénale de degré variable, fait partie le plus souvent du tableau de la NL dans 40 à 80% des cas selon les données de la littérature (62), dans notre étude l'insuffisance rénale est retrouvée dans 38 % des cas rejoignant le chiffre retrouvé par Mokoli(202) qui est de 40,9% .

Une hypertension est aussi fréquente, elle peut être majorée par le traitement par corticoïdes chez les patients déjà connus lupiques. Sa fréquence est estimée, selon les données de la littérature apportées par Cameron (62), entre 15 et 50%. Dans notre série une HTA est présente dans 19 % des cas rejoignant ainsi les données de la littérature et le chiffre retrouvé par Mokoli(202) (Tableau 24)

Aujourd'hui, l'hyperkaliémie et l'acidose tubulaire rénale sont considérées comme des manifestations du LED (62, 179). Une hyperkaliémie est présente dans environ 15% cas .dans notre série une hyper kaliémie a été notée dans 14,2 % rejoignant ainsi les données de la littérature.

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

Auteurs et références	Syndrome néphrotique	Hématurie	Hypertension artérielle	Insuffisance rénale	hyperkaliémie
Cameron (62) (revue de la littérature)	45 à 65%	80%	15 à 50%	40 à 80%	15%
Beji et al (3)	47,7%	75,36%	32,36%	51,6%	–
Taharboucht (188)	10%	18%	2%	8%	–
Mokoli (202)	54,5%	59,1%	22,7%	40,9%	–
Shayakul (200)	43,6%	–	32,4%	58%	–
Donadio (201)	–	–	46%	57%	–
Moutawakil (199)	45%	57,4%	40%	80%	–
L. El Ouardighi. (198)	47,1%	76,4%	29,41%	35,3%	0%
Notre étude	43	43	19	38	14,2%

2-3- Manifestations extrarénales

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

Selon les données de la littérature les manifestations ostéo-articulaires

Inaugurent la liste avec une fréquence entre 80% et 100%, il s'agit le plus souvent d'arthralgies simples ou d'arthrites vraies, puis vient l'atteinte cutanée qui regroupent des

lésions multiples à type de photosensibilité, lupus discoïde, éruption en aile de papillon, alopecie et d'autres. (211)

Les manifestations cardiovasculaires occupent la troisième place dont la péricardite reste la complication la plus fréquente. L'insuffisance coronarienne est devenue une des principales causes de morbidité et de mortalité du LED. L'incidence de l'infarctus du myocarde est en effet 9 fois supérieure à celle de la population générale (212).

L'atteinte pulmonaire ne manque pas d'importance, et se limite le plus souvent à une pleurésie sérofibrineuse dont la prévalence cumulée est de l'ordre de 50% (66). Une pneumonie lupique aigue, un syndrome d'hémorragies alvéolaires, une fibrose ou une hypertension artérielle pulmonaire accompagnent rarement la NL.

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

Les manifestations neuropsychiatriques essentiellement à type de convulsions, syndrome cérébelleux ou vestibulaires, multinévrites, dépression, psychose ou de trouble de comportement, peuvent accompagner la NL dans 30% des cas, selon certaines séries (62).

Chez nos patients, les atteintes extrarénales sont multiples avec en moyenne 3,5 organes ou systèmes atteints.

Si l'on excepte les manifestations articulaires (86 %) et cutanées (71 %) dont l'ordre rejoint celui trouvé dans les revues de littérature et des autres séries (196, 3, 202, 204), les atteintes systémiques comprennent au premier rang les manifestations hématologiques avec en tête l'anémie à fréquence de 76%, rejoignant ainsi les résultats de Mokoli(202) et Beji et al (3) qui ont trouvé respectivement 76,1% et 80%.

La deuxième atteinte extrarénale est l'atteinte des séreuses représentée essentiellement par une pleurésie ou une péricardite, elles sont retrouvées chez 29 % de nos patients, ceci a été également rapporté par l'équipe tunisienne de Beji et al (3) qui a trouvé une pleurésie dans 27% des cas et une péricardite dans 38,4% .

En comparant nos résultats avec ceux d'autres études, nous constatons qu'ils sont plus proches de ceux de Beji et al (3)(tableau 25).

Tableau XXV : Fréquence des signes extrarénaux selon les auteurs

Atteintes	Beji et al. (3)	Constans (204)	Mokoli (202)	Notre étude
Articulaire	93,2	95	–	86
Cutanée	76,9	75,6	–	71
Péricardite	38,4	40,9	31,8	–
Pleurésie	27	4,9	36,4	29
Anémie	80	37,7	76,1	76
Ulcérations buccales	19,1	–	–	0
Neurolupus	8,5	8,2	13,6	10

2-4- Profil immunologique

A) Le complément

Une diminution du taux sérique du complément total de C1q, de C3 et de C4 est habituelle en cas de NL active, il n'existe toutefois pas constamment de corrélation entre le degré de cette diminution et la sévérité de la néphropathie même si les CI fixant le C1q en phase solide paraissent plus élevés dans les formes prolifératives (179), alors que pour Beji et al (3) un taux bas de C3 fait partie des facteurs du mauvais pronostic rénal.

Il convient de souligner qu'un abaissement de C4 et de C2 ne témoigne pas obligatoirement d'une consommation du complément et par là même d'une activité de la NL. En effet, un déficit génétique partiel en C4 est très fréquent chez les sujets atteints d'un LED. La conservation d'une activité C1 hémolytique contraste dans ce cas avec l'abaissement de C4 et de C2.

D'autres fractions du complément sérique sont aujourd'hui proposées comme moyen de surveillance des poussées du lupus rénal, à type de C3a, C3d et C5a (179, 213).

Enfin le dosage du C3d urinaire s'est avéré plus performant que celui du C3 plasmatique pour distinguer les malades ayant une néphropathie lupique active (179,214).

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

Tous nos patients ont bénéficié du dosage de la fraction C3 et C4 du complément, montrant respectivement des fréquences de 33% et 22%, alors que Beji et al (3) ont trouvé une baisse de C3 dans 84,8% des cas et une baisse de C4 dans 75,5% des cas.

B) Les AAN et les Ac anti-ADN

L'inventaire des Ac d'un LED débute systématiquement par le dépistage et le titrage de l'ensemble des AAN sur cellules Hep-2. Les anticorps néphritogènes sont à prédominance de type IgG. Cet examen est très sensible au lupus, car il est positif dans plus de 95% des cas, mais reste peu spécifique de cette affection et moins de la néphropathie lupique (60).

L'IFI nucléaire adopte trois aspects principaux (215) :

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

Toutefois, l'adéquation entre l'aspect de l'IFI et la nature de l'Ag est souvent inconstant, car les Ac anti-ADN par exemple donnent dans les 2/3 des cas un aspect moucheté que homogène, de plus ces deux aspects peuvent se superposer quand plusieurs ANA coexistent dans le même sérum (60).

Plusieurs arguments concourent à incriminer les Ac anti-ADN dans la genèse de la NL ainsi que leur spécificité pour le diagnostic de la néphropathie lupique (216). Tout d'abord, une augmentation du taux des Ac anti-ADN précède l'atteinte rénale, puis ce taux s'abaisse quand l'atteinte est jugulée (60). D'ailleurs, pour Bootsma et al (123), un doublement du taux des Ac anti-ADN en moins de deux mois démontre une poussée de la NL. La persistance d'un taux élevé d'Ac anti-ADN, en dépit d'un traitement, majore la probabilité d'une rechute, et à l'inverse, une réduction thérapeutique de leur taux de 50% la diminue de 50% (60).

Dans notre série, les AAN sont retrouvés chez 90% des patients se concordant ainsi avec les données de la littérature ou ils sont détectés dans 90 à 100% des cas. Nous retrouvons une fréquence presque similaire en Tunisie par Beji et al (3) ou ils sont présents dans 94,9%.

Nous avons retrouvé des Ac anti-ADN chez 71% de nos patients. Beji et al (3) ont trouvé une fréquence de 82,5%, au Kinshasa Mokoli(202) a trouvé ces Ac chez 92,3% des patients, alors qu'en France Constans (204) a trouvé un chiffre plus élevé avec une fréquence de 95%.

C) Les nouveaux marqueurs de la néphropathie lupique

Deux équipes ont découvert que l'alpha actinine pourrait servir de cible aux Ac anti-ADN dans le glomérule (217, 125) et plusieurs observations contribuent au rôle pathogènes des Ac anti-alpha-actinine dans l'induction de la NL (218).

En pratique, la double positivité Ac anti-ADN+/alpha actinine+, spécialement le sous type Ac anti-ADNdb, caractérise les sérums lupiques, car cette double réactivité n'existe pas dans le sérum d'autres pathologies. Les Ac anti-alpha actinine peuvent précéder l'atteinte rénale, disparaître dès l'instauration d'un traitement efficace, puis réapparaître en cas de rechute (60).

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

Pour 5% des LED, on retrouve des Ac anti nucléosome avant les Ac anti-ADN, donc cet examen ne doit être réservé que dans les cas où il n'y a ni Ac anti-ADN, ni Ac anti-histones, et que le diagnostic de NL est probable (60).

Contrairement aux Ac anti-ADN+/alpha-actinine+, les Ac anti-C1q ne suffisent pas pour induire seuls une néphrite. Des Ac anti-C1q d'isotype IgG apparaissent dans 80 à 100% des NL en phase active. Leur valeur prédictive positive avoisine (VVP) les 50%, par contre si il y a association Ac anti-alpha-actinine/ Ac anti-C1q, leur VPP de la NL tend vers 100%. A l'inverse, l'absence d'Ac anti- C1q permet pratiquement d'exclure une récurrence rénale avec une valeur prédictive négative proche de 90% (60,125).

Dans notre série nous avons pu faire une recherche des Ac anti-histone et des Ac anti-nucléosome chez 9 patients, s'avérant positifs chez respectivement 22 % et 56 % des cas.

D) Autres anticorps solubles

Dans notre étude, nous avons recherché les Ac anti-Sm chez 15 de nos patients dans le but d'attribuer l'atteinte rénale au LED, les retrouvant chez 47% des cas. L'incidence de ces Ac au cours du lupus varie d'un groupe humain à l'autre, elle est de 5% chez les européens et de 30 à 50% chez les afro-américains (219).

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

**Tableau XXVI : 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	C3 bas	C4 Bas
Bahrein[220]	100	84,1	18,2	4,5	4,5	84,1	84,1
Tunisie [3]	94,9	82,5	–	–	–	84,4	75,5
Chine [221]	95,4	61,5	22,4	59,3	17,6	–	–
Espagne [222]	–	84	7	27	7	55	54
Colombie [223]	98	66	40	44	14	38	49
Maroc [224]	–	67,5	–	–	–	71,3	67,5
Notre étude	90	71	47	59	38	33	22

3. Données anatomopathologiques

En se généralisant, la biopsie rénale a confirmé la grande fréquence de l'atteinte glomérulaire au cours du LED, puisque, si l'on retient les critères histologiques, elle est détectée dans 70 à 80% des cas **(60)**.

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

Néphropathie lupique : Expérience du service de Médecine interne à l'hôpital Militaire Avicenne–Marrakech

La PBR a été réalisée chez tous nos patients, elle a été pratiquée par voie percutanée . La lecture a été faite en microscopie optique et IF. Les GN prolifératives étaient les plus fréquentes avec 48 % classe III et 24% de GN classe IV. Nos résultats vont dans le sens de ce qui est décrit dans la littérature à savoir une prédominance des lésions prolifératives . Nos chiffres sont proches de ceux retrouvés, surtout en **UAE [227]** , puis en **Egypte [225]** .

TableauXXVII : 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 [225]	148	7,4	10,8	37,8	20,9	19,6	3,4
Kuwait [226]	11	–	6	54	40	–	–
UAE [227]	38	–	27	36	27	9	–
Tunisie [180]	95	3	7	37	31	21	–
Algérie [188]	82	–	35	25	30	8,5	–
Afroaméricains [228]	26	19	27	23	46	–	–
Europe [9]	270	5	24	25	32	13	–
Chine [229]	70	1,4	20	21,4	41	13	–
Espagne [222]	63	5	24	25	32	13	–
London [204]	243	–	21	25	37	17	–
Notre étude	21	0	24	48	24	5	0

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

Les lésions tubulo–interstitielles sont fréquentes au cours des néphropathies actives (classe III et IV), elles sont principalement inflammatoires avec des infiltrats de cellules mononuclées, un épaissement des basales et une atrophie tubulaire sont habituellement associés (179, 230).

L'analyse en IF, en confirmant le diagnostic de la NL, peut montrer des dépôts d'IgG, de C1q ou de C3 le long des membranes basales tubulaires, dans l'interstitium, le long des capillaires péritubulaires et dans les parois artériolaires, en plus de son rôle dans l'élimination de certains diagnostics différentiels (44).

Dans certains cas, l'atteinte tubulo-interstitielle peut être isolée et représenter ainsi la seule manifestation rénale du LED (205, 231).

En dehors de la survenue des lésions des gros vaisseaux rénaux au cours de la NL (sténose artérielle rénale, infarctus rénaux, thrombose veineuse avec infarctus rénaux), des anomalies caractéristiques des petits vaisseaux intrarénaux peuvent être rencontrées (44). On décrit ainsi des lésions de microangiopathies thrombotiques, une hyperplasie fibreuse de l'intima, des thrombi intra vasculaires avec parfois repérméabilisation secondaire et une atrophie corticale sous capsulaire d'origine ischémique.

Dans notre série, les lésions à type d'atteinte tubulo-interstitielle et vasculaire n'ont été évaluées que chez 13 de nos patients ; des infiltrats et /ou une fibrose interstitielle ont été retrouvés chez 77 % des cas, une atrophie et /ou une nécrose tubulaire chez 46% des cas, et une vascularite chez 8% des cas.

Nos résultats sont différents de ceux de Beji et al (3), où une fibrose interstitielle est retrouvée chez 18,48% des cas et une vascularite chez 1,42% des cas.

Corrélation anatomo-clinique

La corrélation entre l'histologie et l'atteinte rénale clinico-biologique n'est pas parfaite ce qui va augmenter la lourdeur du traitement (232). Bien que les manifestations cliniques les plus graves ont tendance à s'associer aux formes histologiques les plus sévères, le tableau clinique ne peut pas prédire avec certitude les lésions histologiques ; en effet, des atteintes biologiques de classe IV ou V sans protéinurie, ni hématurie ayant été rapportées (60), d'où l'indication large de la PBR au cours de la NL.

Toutefois dans notre série, une certaine corrélation anatomo-clinique a été retrouvée, mais qui reste statistiquement non significative ($p > 0,05$). Nous avons trouvé un syndrome néphrotique dans 80% ($n=4/5$) des classes IV, 40 % ($n=2/5$) des classes II, 30 % ($n=3/10$) des classes III .

L'insuffisance rénale a été notée dans 100% des cas ($n=1/1$) de la classe V , 40% des cas ($n=4/10$) de la classe III, 40% des cas ($n=2/5$) de la classe II et 20% des cas ($n=1/5$) de la classe IV. L'HTA est fréquente chez les classes IV avec 40% de fréquence ($n=2/5$), et 40% ($n=2/5$) chez les classes II.

Nos résultats rejoignent ainsi les données de la littérature, où le syndrome néphrotique est plus fréquent dans les classes IV et II, à l'opposé de l'insuffisance rénale qui est plus fréquente dans notre étude dans les classes V, II et III (3).

4. Traitement

Il n'y a pas de traitement radical et définitif ni du lupus ni de la néphropathie lupique (233). Toutefois, la prise en charge thérapeutique de la néphropathie lupique a été l'objet de nombreuses études depuis ces 20 dernières années, transformant le pronostic de cette pathologie particulièrement sombre avant l'arrivée des immunosuppresseurs (44).

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

Tous les traitements efficaces ont également des effets indésirables importants, si bien que le choix du traitement doit être basé sur une estimation précise des bénéfices et des risques à l'échelon individuel (44).

4-1- Moyens

4-1-1- Les corticoïdes

La base du traitement des formes prolifératives diffuses reste la corticothérapie, qui est classiquement débutée, au moment des poussées, par voie IV sous forme des trois bolus de fortes doses de méthylprédnisolone pendant 3 jours relayés par voie orale (44). Néanmoins la dose initiale de la corticothérapie et la vitesse de décroissance, restent très variables d'une étude à une autre et selon l'habitude des cliniciens (214).

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

Entre les années 1980-1990 de fortes doses ont été utilisées sous formes de bolus IV de méthylprédnisolone. Après cette date deux principaux protocoles ont été adoptés ; le protocole MAITAIN ou les posologies initiales sont laissées à l'appréciation du clinicien en fonction de la gravité, et le protocole EULAR qui commence aussi par de fortes doses, mais qui atteint les 10mg/jr à la 25^{ème} semaine (6^{ème} mois) du traitement (214).

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

Dans notre étude nous avons administré, pour les atteintes sévères (III et IV), et comme traitement d'attaque, une corticothérapie sous forme bolus de méthylprédnisolone 15 mg/kg/jr pendant 3 jours successifs puis relayé par une corticothérapie par voie orale sous forme de

prédnisone à la dose de 1 mg/kg/jr le premier mois puis régression progressive jusqu'à la dose de 0.1 mg/kg/jr en fin du 6ème mois. La posologie initiale a été modifiée chez 5 de nos patients en fonction leurs paramètres biologiques.

4-1-2- les immunosuppresseurs

Plusieurs immunosuppresseurs ont été testés comme thérapeutique des GN lupiques. La plupart des séries se sont intéressées au cyclophosphamide et à l'azathioprine (234).

Le traitement classiquement utilisé dans les formes sévères de la NL reste le **cyclophosphamide (CYC)**. Le schéma initial proposé par le NIH (National Institutes of Health) dans les années 1980 et fin des années 1990 est de moins en moins utilisé. Ce schéma comporte une perfusion mensuelle de CYC, à la dose de 0,5 à 1g/m² de surface corporelle, pendant 6 mois, avec dans les formes sévères la proposition d'un traitement d'entretien par une perfusion de CYC tous les 3 mois pour une durée totale de 2 ans (214).

Le bien fondé d'un traitement prolongé au delà de 6 mois (30 bolus) avait été établi lors d'une étude randomisée du NIH et publiée en 1992 (235) ; diminuant le nombre de rechutes ultérieurs et le risque d'aggravation de la fonction rénale. Cependant, ce protocole prolongé, considéré comme traitement idéal pendant de nombreuses années, a montré qu'il conduisait à une toxicité majeure. Il paraît augmenter les effets secondaires qui sont dominés par les cytopénies, la stérilité, la cystite hémorragique, une sensibilité accrue aux infections et un risque oncogène (236).

La méta analyse de Flanc et al (237) a confirmé, ce que Boumpas et al (235) ont démontré pour le groupe NIH, que l'addition de CYC au traitement corticoïde apporte un avantage sur la protection rénale appréciée par le doublement de la créatinine sérique par rapport au traitement par corticoïdes seuls.

Houssiau et al (238), par la publication des résultats de l'EuroLupusNephritis Trial, ont démontré qu'il était possible d'instaurer un traitement d'attaque avec 3 grammes seulement de CYC IV répartis en bolus à dose fixe de 500 mg tous les 15 jours pendant une courte période, à la place du traitement type cyclophosphamide pour une dose totale de 8 grammes répartis en 6 perfusions mensuelles puis 2 perfusions à 4 mois d'intervalle (les deux protocoles de CYC sont associés à une corticothérapie en traitement d'attaque et à l'azathioprine en traitement d'entretien) car il y avait aucune différence entre les deux protocoles en terme de rémission complète ou partielle, du temps à la mise en rémission et de la survenue de rechutes ou de complications infectieuses. Cette étude a entraîné une utilisation très large du protocole type EuroLupus Trial dans le traitement de la NL.

Treize de nos patients ont reçu le CYC comme traitement d'induction ; 8 ont bénéficié du protocole « NIH court » (6 bolus mensuels de CYC IV pendant 6 mois) et Cinq patient a reçu le protocole EuroLupus Trial (500mg/ cure / 15 j pendant 3 mois) .

L'azathioprine (AZA) a été peu évalué comme traitement d'induction. L'étude récente de Grootsholten(239), en comparant 2 groupes : le premier traité par 6 cures mensuelles de CYC IV à la dose de 750mg/m² puis une perfusion tous les 4 mois pendant 7 mois, le deuxième a reçu l'AZA à la dose initiale de 2mg/kg/j – les deux traitement sont associés à une corticothérapie comme traitement d'attaque – après un suivi moyen de 5 ans, il n'y avait pas de différence significative en terme de doublement de la créatinémie qui était le critère principale de jugement de la protection rénale, néanmoins plus de rechutes ont été notés dans le groupe traité par l'AZA.

La fréquence des rechutes rénales après un traitement par CYC, pouvant atteindre 50 %, à la différence de notre étude (13 %), a incité les cliniciens à utiliser un traitement immunosuppresseur d'entretien afin de maintenir des rémissions durables (240).

Ce traitement d'entretien peut reposer sur l'AZA ou le MMF. L'AZA a prouvé son efficacité selon plusieurs études (62 , 233, 241). Il est utilisé à la dose de 1 à 3 mg/kg/j, et semble actuellement qu'il faille réserver son emploi à 2 situations (179) :

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

Le mycophénolatemofétil (MMF) a été utilisé au début comme immunosuppresseur lors des transplantations d'organes après avoir prouvé son efficacité. Aujourd'hui le MMF est également utilisé comme traitement d'attaque de la néphropathie lupique. Dans une étude randomisée de Chan et al (242), le MMF a prouvé son efficacité contre un traitement séquentiel par CYC orale suivi d'AZA pour une durée totale d'un an, son efficacité est comparable à celle du deuxième bras à court terme, mais semble exposer le patient à un risque accru de rechutes à distance de l'arrêt du MMF. Mais il n'est pas certains que ces résultats concernant une population asiatique soient extrapolables aux populations caucasiennes et noires.

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

HU et al (243) ont montré que le MMF (de 1,5g/j pendant 6 mois puis 1g/j) était plus efficace que le CYC IV (1g/m²/ mois pendant 6 mois puis trimestrielle pendant un an) en termes de réduction de la protéinurie, l'hématurie, titres sériques d'Ac et des dépôts immuns glomérulaires.

Ginzler et al (244) dans une étude américaine, ont comparé le MMF à un traitement inducteur standard par CYC IV, montrant un taux de rémission complète significativement plus important dans le groupe MMF, ainsi qu'une fréquence plus faible d'infections sévères dans le même groupe.

Concernant le traitement d'entretien, Contreras et al (242) ont réalisé une étude utilisant le MMF, l'AZA et le CYC comme traitement d'entretien chez un groupe de patients, après se voir

attribuer 4 à 7 cures mensuelles de CYC IV. Les résultats de cette étude ont montré que l'AZA et le MMF offrent un meilleur rapport bénéfices/risques (moins d'effets secondaires, moins de récurrences et moins de mortalité) que le CYC.

Seize de nos patients (76 %) ont reçu le MMF (1,5 à 3g/j pendant 18 mois), contre 2 (10 %) seulement qui ont reçu l'AZA (1,5 à 3g/j pendant 18 mois) après un traitement d'induction par CYC IV.

Enfin le MMF aujourd'hui occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique, soit comme traitement d'induction ou de maintenance, d'autant plus que sa toxicité se limite généralement à des effets secondaires gastro-intestinaux (diarrhées, nausées et vomissement) et des infections généralement peu sévères (242)

4-1-3- Les nouveaux moyens thérapeutiques

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

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

4-1-4- Traitement symptomatique

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

L'utilisation des Antipaludéens de synthèse dans la néphropathie lupique 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 [157].

Dans notre série les APS sont prescrits dans 90% des cas, soit 19 patients sur un total de 21.

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

Des mesures antiprotéinuriques utilisant les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou sartans, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, seul ou en association à un diurétique (246), ainsi qu'un traitement agressif de l'hyperlipémie par statines, semblent nécessaires dans la prise en charge globale de la néphropathie lupique.

Il faut prévenir l'ostéoporose induite par les GC, au minimum par la prescription de suppléments de sels de calcium et de vitamine D3, voir même selon certains auteurs (247) par un traitement anti-résorbeur par biphosphonates.

Le risque d'aménorrhée du CYC est en fonction de l'âge et de la dose cumulative. L'analogue de la LH-RH permet une prévention de l'aménorrhée en induisant un état

d'hyposérotinergie avec les inconvénients d'une ménopause artificielle (ostéoporose, sécheresse vaginale) .

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

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

Depuis 1970 (233), la dialyse est devenue de plus en plus pratiquée dans le traitement de la néphropathie lupique arrivée au stade d'insuffisance rénale terminale. La survie en hémodialyse est similaire à celle des patients non lupiques à condition de diminuer les doses des corticoïdes et des immunosuppresseurs (179).

La plupart des patients voient les manifestations systémiques s'atténuer et leurs constantes immunologiques se normaliser, une fois l'hémodialyse est instituée (62).

La première cause de mortalité chez ce groupe de patients reste l'infection et les complications cardiovasculaires (233).

La transplantation rénale est le traitement de choix chez les patients lupiques en IRT. Les succès sont fréquents que dans la population générale (248), du moins après ajustement des données pour des facteurs de risques comme par exemple la race noire. La récurrence de la NL dans le greffon semble inhabituelle (<5%), ce qui suggère que cette méthode de remplacement peut être proposée sans risque à ces patients. Le risque toutefois est plutôt lié au traitement immunosuppresseur accumulé avant et après la greffe, avec toutes les complications que cela implique sur le plan infectieux et néoplasique.

5. Pronostic

L'existence d'une atteinte rénale au cours du LED est une des manifestations les plus fréquentes, mais aussi un critère de gravité reconnu, pesant de façon significative sur le pronostic fonctionnel et vital des patients (62). Elle représente la première cause de mortalité liée directement à la maladie chez les lupiques .

Le taux de survie à 5 ans chez des patients ayant une néphropathie lupique s'est nettement amélioré au fil des années. Cette amélioration est due au diagnostic précoce grâce à la PBR, à la rapidité de la prise en charge et à l'utilisation accrue d'immunosuppresseurs en association avec les corticoïdes.

Il faut noter aussi que la survie rénale dépend des lésions histologiques. Elle est dans certaines séries meilleures dans les classes II et III que dans les classes IV (18), et dans d'autres séries équivalente entre les classes III et IV (249).

Les rechutes sont fréquentes, suspectées cliniquement devant la réapparition ou l'augmentation de la protéinurie et devant l'élévation de la créatinémie. Un tiers des patients souffrent d'au moins une récurrence de NL , le plus fréquemment quand ils sont encore immunosupprimés (161).

Cirulo(250) estime le taux de rechute à 25% et à 46% après 5 ans et 10 ans respectivement. Dans la série de Beji et al (3) en Tunisie des rechutes ont été notées dans 50% des cas, dans celle de Mokoli(202) au Kinshasa le taux des rechutes a atteint 22,7%, comme il est le cas dans notre étude (14 %), et en Algérie dans la série de Taharboucht(188) les rechutes n'ont pas dépassé 8,1% des cas.

L'évolution de la néphropathie lupique vers une insuffisance rénale terminale est estimée entre 10 et 20% 5 à 10 ans après le début de la maladie (62, 233), même si ces chiffres ont été revus récemment à la baisse (entre 5 et 10%) dans des études récentes (238 ,242).

L'IRT est de 12,5% dans notre série, de 14,7% dans la série de Beji et al (3) et de 9% dans celle de Mokoli(202).

L'étude de la littérature retrouve plusieurs facteurs de mauvais pronostic rénal, à noter que certains paramètres ne sont pas validés par toutes les séries (tableau 8).

Néanmoins, plusieurs études (3, 202 ,204) étaient unanimes sur certains facteurs : l'age jeune ≤ 24 ans, le sexe masculin, la race noire le bas niveau socioéconomique, l'HTA, syndrome néphrotique, l'insuffisance rénale initiale, taux bas de C3 et la GN classe IV. Certains parmi ces facteurs (syndrome néphrotique et la glomérulonéphrite classe IV) ont été retrouvés dans notre étude avec une signification statistique.

Tableau XXVIII : Facteurs associés à un mauvais pronostic rénal (209)

Facteurs sociodémographiques

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

Facteurs génétiques et immunologiques

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

Facteurs histopathologiques

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

❖ Facteurs cliniques et biologiques

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

Facteurs liés au traitement

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



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

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

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

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

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

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

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.

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



Résumé

Le lupus érythémateux est une maladie systémique protéiforme et spontanément grave, caractérisée par la production d'anticorps antinucléaires dirigés en particulier contre l'ADN natif.

L'atteinte rénale est une des manifestations majeures de la maladie lupique dont le diagnostic et le traitement précoce conditionne le pronostic.

Notre étude rétrospective, qui a concerné 21 cas de NL colligés au service de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne Marrakech depuis Janvier 2010 à Aout 2020, a pour objectifs : la description des caractéristique épidémiologiques, cliniques, biologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutives de la NL, et les comparer avec des données nationales et internationales, ainsi que la recherche des facteurs de mauvais pronostic rénal.

La prévalence de la NL dans notre série est de 34,4 % avec un âge moyen des patients de 34,8 ans. A l'admission 19 % de nos patients sont hypertendus et 38 % ont une insuffisance rénale. La protéinurie est positive chez tous nos patients associés à une hématurie microscopique chez 43 % des cas et des cylindres hématiques chez 5 %.

Sur le plan histologique, la glomérulonéphrite proliférative est en tête des atteintes rénales ; Les classes III sont les plus fréquentes représentant 48 % des cas et les classes IV et II sont retrouvées dans 24 % des cas. Les autres lésions anatomopathologiques à type d'atteinte tubulo-interstitiels et vasculaires ont été aussi rencontrées au cours de la néphropathie lupique.

Le traitement de la néphropathie lupique dépend du type des lésions histologiques observées et de l'importance respective des lésions actives et scléreuse. Il est décomposé en traitement d'attaque, à base de corticoïdes et d'immunosuppresseurs en cas de facteurs de risques, pour mettre la maladie rénale en rémission, puis en traitement d'entretien reposant toujours sur des immunosuppresseurs, dont le but est d'éviter la rechute de la néphropathie.

L'évolution de nos patients est marquée par une rémission complète dans 57% des cas, une rémission incomplète dans 29% des cas, une absence de rémission dans 14 % des cas, une évolution vers une IRT dans 12,5 % des cas.

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

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

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

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

SUMMARY

Lupus erythematosus is a spontaneously serious protein systemic disease, characterized by the production of antinuclear antibodies directed especially against native DNA.

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

Our retrospective study, which involved 21 cases of NL collected in the Internal Medicine Department at the Military Hospital of Marrakech. (from January 2010 to August 2020), has as objectives:

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

The prevalence of NL in our series was 34,4 % with a mean age of patients of 34,8 years. On admission 19 % of our patients were hypertensive and 38 % had renal failure. Proteinuria is positive in all patients associated with microscopic hematuria in 43 % of cases and in 5 % hematic cylinders.

From histological perspective, proliferative glomerulonephritis is the leading kidney; Classes III are the most common representing 48 % of cases , Class IV and II are found in 24 % of cases. Other pathological lesions in type of injury tubulo–interstitial and vascular were also encountered in lupus nephritis.

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

- ❖ as an initial treatment, based on corticosteroids and immunosuppressive drugs in cases of risk factors for post kidney disease in remission
- ❖ and as maintenance therapy always resting on immunosuppressant's, whose goal is to prevent recurrence of kidney disease.

The evolution of our patients is marked by a complete remission in 57% cases, incomplete remission in 29 % of cases, a lack of remission in 14 % of cases, progression to End-stage renal disease "ESRD" in 12,5 % of cases .

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

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

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

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

ملخص

الذئبة الحمامية الجهازية من أمراض المناعة الذاتية، التي تتميز بإنتاج مضادات أجسام ضد النواة، موجهة بالخ
صوص ضد الحمض النووي الأصلي

تعتبر الإصابة الكلوية بسبب تردها وخطورتها أحد التظاهرات الأكبر للمرض الذاتي .

التشخيص والعلاج المبكر ينبا ترانا إيجابيا علنك نهدها لافة.

الهدف من هذه الدراسة الاستراتيجية التي تشمل

21% حالة من الذئبة الكلوية المسجلة في قسم الطب الباطني في مستشفى فابن سينا العسكري في مراكش، علمدى 10
سنوات، امتدت من يناير 2010 الى غاية غشت 2020 هو: وصف للمميزات الإحصائية، السريرية،
البيولوجية، التشريحية،
ومقارنة هذه النتائج مع آخر بلدراسات وطنية ودولية،
مع البحث عن عوامل لالكلوية الشىء والعوامل لمنبئة بوفاة المرضى .

فيدر استنانسبة الذئبة الكلوية هو 34,4% ومتوسط سنالمرضى هو 34,8 سنوات .

عند الاستشفاء، سجلنا ارتفاعا لالضغط الدموي عند 19%، 38% يعانون من القصور الكلوي .
يعاني جميع المرضى من ارتفاعا لالبروتينات في البول مع وجود دم مجهريل الدم عند 43% من الحالات
، ووجود الاسطوانات الدموية عند 5% من الحالات .

بالنسبة لمعطيات التشريح الدقيق، تبلغ نسبة التهاب الكلية من الفئة الثالثة 48% ومن الفئة الرابعة والثانية %
24 من الحالات .

هناك إصابات آخرة بالإصابات الخالية والانبوبية الدموية التي يمكن إيجادها أثناء الإصابة بالذئبة الكلوية .

يستند علاج الذئبة الكلوية على فئة الإصابة عند التشريح الدقيق على أهمية الإصابة بالنشيط والمتصلبة .
وينقسم العلاج على العموم إلى علاج هجومي واستنادي بالكورتيكويدات والادوية المنعائية إذا كانت هناك عوامل للخطر
، تمرر حلة العلاج الصياني الذي يعتمد كذلك على الادوية المنعائية .

انالتطور حالات المرضى , قدتميز بنفاهةتامةعند%57 منالحالاتونفاهةنسبيةعند%29
منالحالاتوبغيابتامللنفاهةعند%14 منالحالات. الوصولالحالةالقصور الكلويالنهائيقدصاب%12,5
منالحالات .

لقدتبينوجودمجموعهمنالعواملالمؤثرةسلبياعلمالالكلويكالسناقلمن 50 عام
,الجنسالنسويقبلسناالضهي ,اعراضالنفروتيكعندالاستشفاء , والالتهابالكلويمنالفئةالرابعة .

امالعامالمنبىءبالوفاةفهوانخفاضمعدلالكسر . C للمكملالدموي%3تساهمالعواملالسريرية
,البيولوجيةومعطياتالنشريدالدقيقفالنشخيصالمبكر مناجلالعلاجوتجنببتطور الحالةبالقصور الكلويالنهائي .
اننتائجدر استنتاننضمالننتائجمر اجعةالادبياتوننتائجالدراساتالآخري
,مؤكدةبدالكتطور الطبيعيللدنبةالكلويةواهميةالمراقبةوالمراجعةالمستمرين .



Annexe I

Fiche d'exploitation

Néphropathie lupique

Annexe ... :

N° d'ordre :

Identité :

Nom :

Sexe : ☐ M ☐ F

Age :

Origine : (Milieu) Urbain ☐ Semi urbain ☐ Rural ☐

Résidence actuelle :

Profession : Sans profession ☐ Avec ☐

Mutualiste : ☐ OUI ☐ NON.....

Statut matrimonial :

☐ : marié ☐ : célibataire

☐ : divorcé ☐ : veuf

Séjour :

Antécédents :

Personnels :

▪ Tuberculose ☐ HTA ☐ Diabète ☐

▪ Gynécologiques : Gestes :

Parité :

Ménopause.....

Aménorrhée secondaire

Avortements à répétition :

☐ oui : nombre : AG :

☐ non

▪ Prise médicamenteuse :

▪ Toxique et allergique :

– Allergie au PENICILINE

– Tabagisme

▪ Chirurgicaux :

.....
.....

▪ Autres :

.....
.....
.....
.....

2) Familiaux :

• antécédent de lupus : ☐ oui ☐ non ☐ non préciser

• autre maladie auto immune : ☐ oui..... ☐ non.....

Motif de consultation :

1) Délai de consultation

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

autre service :

3) Manifestation révélatrice :

.....

Manifestations cliniques :

1) Signes généraux :

• TA = • T° = • FR = • FC =

• Diurèse = • poids = • taille =

2) Manifestations rénales :

_HTA : signes neurosensoriels d HTA ☐

_ Syndrome œdémateux ☐

-Sédiment urinaire : Normal ☐

Hématurie ☐ leucocyturie ☐

pyurie ☐ cylindres ☐

_Protéinurie : ☐ < 500 mg ☐ 0.5 - 1 g ☐ 1 - 3 g

☐ >3 g

_Syndrome néphrotique : ☐

_Insuffisance rénale : ☐

_Autres :

Critères de l'ARA :

1) éruption malaire en ailes de papillon ☐

2) éruption de lupus discoïde ☐

3) photosensibilité ☐

4) ulcérations buccales ou nasopharyngées ☐

5) polyarthrite non érosive ☐

6) pleurésie ou péricardite ☐

7) Att rénale : protéinurie >0,5g/24h ou cylindres urinaires ☐

8) Att neurologique ☐

9) Att hématologique ☐

10) désordre immunologique : cellule LE ou Ac anti ADN natifs ou
anti Sm ou fosse sérologie syphilitique ☐

11) présence d'un titre anormal d'AC antinucléaire ☐

Paraclinique :

Syndrome inflammatoire :

o NFS :

GB..... GR HB.....

VGM..... CCMH.....

Hématocrite..... PLQ

PNN..... Lymphocytes :.....

o VS : normale ☐ augmentée ☐ taux.....

o EPP : normal ☐ hyper alpha2 globulinémie ☐
autre :
.....

o CRP : normale ☐ augmentée ☐

o Complément : normal ☐
Diminution C1q ☐
Diminution C3 ☐
Diminution C4 ☐

2) Bilan immunologique :

a) auto anticorps:

• AAN : négatifs ☐ positifs, taux :.....

• Anti ADN natifs : négatifs ☐ positifs, taux :.....

• Anti histones : négatifs ☐ positifs, taux :.....

• Anti Sm : négatifs ☐ positifs, taux :.....

• Anti SSa : négatifs ☐ positifs, taux :.....

• Anti SSb : négatifs ☐ positifs, taux :.....

• Anti nucléosome: négatifs ☐ positifs, taux :..... b) Test de

coombs : négatif ☐ positif ☐ :

- c) Ac anti C1q : négatif ☐ positif ☐ :.....
- d) Facteur rhumatoïde : négatif ☐ positif ☐ :
- e) Ac anti phospholipides : ACC
- Anti prothrombinases : négatif ☐ positif ☐
- Anti cardiolipines : négatif ☐ positif ☐
- Anti beta2 glycoprotéine : négatif ☐ positif ☐

3) Atteinte rénale :

Bilan biologique

- Protéinurie des 24h : négatif ☐ positif ☐ :
- ECBU : Stérile : ☐ :.....
- Infection : ☐ :.....
- Hématie : ☐ :.....
- Fonction rénale : urée :.....
- Créatinémie :.....
- Clairance de la créatinine :.....
- Conservée ☐ perturbée ☐ ,stade
- Ionogramme :
- Calcémie :.....
- Natrémie :.....
- Kaliémie :
- Ac urique :.....
- Protidémie :.....
- Albuminémie :.....
- Réserves alcalines :.....
- Bilan lipidique :
- Cholestérol..... TG.....
- HDL..... LDL.....

•TCA :

Bilan radiologique

•Écho rénale : normale ☐ pathologique : ☐

Taille des reins :

.....

Bilan anatomopathologique

PBR

1) Nombre de glomérule : MO : ☐

2) Type d atteinte histologique :

A) Atteinte glomérulaire :

1) Classe 1 : NL mésangiale minime ☐

2) Classe 2 : NL proliférative mésangiale ☐

3) Classe 3 : NL focale intéressant – de 50 % des glomérules ☐

4) Classe 4 : NL diffuse intéressant au moins 50 % des glomérules ☐

5) Classe 5 : glomérulonéphrite extramembraneuse ☐

6) Classe 6 : plus de 90 % de glomérules scléreux. ☐

B) Atteinte tubulaire: oui ☐ non ☐

Atrophie

Nécrose.....

C) Atteinte interstitielle : oui ☐ non ☐

Infiltrat

Fibrose

D) Atteinte vasculaire : oui ☐ non ☐

3) Biopsie antérieure :

(dans le cadre d'une transformation histologique)

Décision thérapeutique :

NB : Délai d'apparition de la Néphropathie / Lupus :

Traitement antérieur:

.....

.....

1) Traitement proposé :

A) Traitement d'induction:

❖ **Corticothérapie** : (Méthylprédnisolone : solumedrol)

Schéma :

.....

.....

❖ **Immunosuppresseurs en traitement initial :**

- Cyclophosphamide (Endoxan) :

Tous les 15 jrs ☐

ou

Mensuelle ☐

.....

.....

- Mycophénolatemofétyl (Cellcept) :

.....

B) Traitement d'entretien

❖ **Corticothérapie** :

-
- ❖ Cyclophosphamide (Endoxan) : (bolus injectable trimestriels a la dose de 1 g en IV)
.....
 - ❖ Azathioprine (Imurel) :.....
 - ❖ Mycophénolatemofétil (Cellcept®) :.....
 - ❖ Anti CD-20 (Rutiximab) :
 - ❖ Antipaludéen de synthèse :
.....

C) Traitements adjuvants :

Traitement adjuvant	Oui	Non
---------------------	-----	-----

Néphropathie lupique : Expérience du service de Médecine interne à l'hôpital Militaire Avicenne-Marrakech

Antiagrégant plaquettaire		
IEC		
ARA 2		
B bloquants		
Diurétiques		
Statines		
Calcium + vitamine D		
Potassium		
Biphosphonates		

D) Autres :

- Contraception proposée
- Epuration extrarénale :
- Transplantation :

2) Résultats :

– Amélioration sous traitement oui ☐ non ☐

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

.....

Suivi du patient :

•contrôle de la maladie : oui ☐ non ☐

- Rechute: non ou ☐ avec traitem^t ☐ mis en route.....
.....
- Complications liées au traitement : non o ☐ ☐
, type :
Infectieuses
Hématologiques
Aménorrhée
Autres :
.....
.....
- Perdu de vue : non o ☐ ☐
- Arrêt ou non observance du TTT : non ☐ oui ☐
- Décès: non ☐ oui ☐ , cause:
.....
.....

Annexe II

la classification de l'ISN/ RPS 2003(International Society of Nephrology)/RPS (RenalPathology Society)

Table 3. International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 classification of lupus nephritis

Class I	Minimal mesangial lupus nephritis Normal glomeruli by light microscopy, but mesangial immune deposits by immunofluorescence
Class II	Mesangial proliferative lupus nephritis Purely mesangial hypercellularity of any degree or mesangial matrix expansion by light microscopy, with mesangial immune deposits May be a few isolated subepithelial or subendothelial deposits visible by immunofluorescence or electron microscopy, but not by light microscopy
Class III	Focal lupus nephritis^a Active or inactive focal, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving <50% of all glomeruli, typically with focal subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations
Class III (A)	Active lesions: focal proliferative lupus nephritis
Class III (A/C)	Active and chronic lesions: focal proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class III (C)	Chronic inactive lesions with glomerular scars: focal sclerosing lupus nephritis
Class IV	Diffuse lupus nephritis^b Active or inactive diffuse, segmental or global endo- or extracapillary glomerulonephritis involving ≥50% of all glomeruli, typically with diffuse subendothelial immune deposits, with or without mesangial alterations. This class is divided into diffuse segmental(IV-S) lupus nephritis when ≥50% of the involved glomeruli have segmental lesions, and diffuse global (IV-G) lupus nephritis when ≥50% of the involved glomeruli have global lesions. Segmental is defined as a glomerular lesion that involves less than half of the glomerular tuft. This class includes cases with diffuse wire loop deposits but with little or no glomerular proliferation
Class IV-S (A)	Active lesions: diffuse segmental proliferative lupus nephritis
Class IV-G (A)	Active lesions: diffuse global proliferative lupus nephritis
Class IV-S (A/C)	Active and chronic lesions: diffuse segmental proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class IV-S (C)	Active and chronic lesions: diffuse global proliferative and sclerosing lupus nephritis
Class IV-G (C)	Chronic inactive lesions with scars: diffuse segmental sclerosing lupus nephritis
Class IV-G (C)	Chronic inactive lesions with scars: diffuse global sclerosing lupus nephritis
Class V	Membranous lupus nephritis Global or segmental subepithelial immune deposits or their morphologic sequelae by light microscopy and by immunofluorescence or electron microscopy, with or without mesangial alterations Class V lupus nephritis may occur in combination with class III or IV in which case both will be diagnosed Class V lupus nephritis show advanced sclerosis
Class VI	Advanced sclerosis lupus nephritis ≥90% of glomeruli globally sclerosed without residual activity

^a Indicate the proportion of glomeruli with active and with sclerotic lesions.

^b Indicate the proportion of glomeruli with fibrinoid necrosis and/or cellular crescents.

Indicate and grade (mild, moderate, severe) tubular atrophy, interstitial inflammation and fibrosis, severity of arteriosclerosis or other vascular lesions.

Annexe III

Table 2 | Proposed modified NIH lupus nephritis activity and chronicity scoring system

Modified NIH activity index	Definition	Score
Endocapillary hypercellularity	Endocapillary hypercellularity in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Neutrophils/karyorrhexis	Neutrophils and/or karyorrhexis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Fibrinoid necrosis	Fibrinoid necrosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	(0–3) × 2
Hyaline deposits	Wire loop lesions and/or hyaline thrombi in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Cellular/fibrocellular crescents	Cellular and/or fibrocellular crescents in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	(0–3) × 2
Interstitial Inflammation	Interstitial leukocytes in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) in the cortex	0–3
Total		0–24
Modified NIH chronicity index	Definition	Score
Total glomerulosclerosis score	Global and/or segmental sclerosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Fibrous crescents	Fibrous crescents in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of glomeruli	0–3
Tubular atrophy	Tubular atrophy in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) of the cortical tubules	0–3
Interstitial fibrosis	Interstitial fibrosis in <25% (1+), 25%–50% (2+), or >50% (3+) in the cortex	0–3
Total		0–12

NIH, National Institutes of Health.

Annexe IV

Score BILAG 2004 .

Néphropathie lupique : Expérience du service de Médecine interne à l'hôpital Militaire Avicenne–Marrakech

BILAG-2004 INDEX			
• Only record manifestations/items <u>due to SLE disease activity</u> • Assessment refers to <u>manifestations occurring in the last 4 weeks (compared with the previous 4 weeks)</u> • TO BE USED WITH THE GLOSSARY			
Record: NA	Not Available		
0	Not present		
1	Improving		
2	Same		
3	Worse		
4	New		
Yes/No OR Value (where indicated)			
*Y/N Confirm this is <u>due to SLE activity</u> (Yes/No)			
CONSTITUTIONAL			
1. Pyrexia - documented >37.5°C	()		
2. Weight loss - unintentional >5%	()		
3. Lymphadenopathy/splenomegaly	()		
4. Anorexia	()		
MUCOCUTANEOUS			
5. Skin eruption - severe	()		
6. Skin eruption - mild	()		
7. Angio-oedema - severe	()		
8. Angio-oedema - mild	()		
9. Mucosal ulceration - severe	()		
10. Mucosal ulceration - mild	()		
11. Panniculitis/Bullous lupus - severe	()		
12. Panniculitis/Bullous lupus - mild	()		
13. Major cutaneous vasculitis/thrombosis	()		
14. Digital infarcts or nodular vasculitis	()		
15. Alopecia - severe	()		
16. Alopecia - mild	()		
17. Perioral erythema/chilblains	()		
18. Splinter haemorrhages	()		
NEUROPSYCHIATRIC			
19. Aseptic meningitis	()		
20. Cerebral vasculitis	()		
21. Demyelinating syndrome	()		
22. Myelopathy	()		
23. Acute confusional state	()		
24. Psychosis	()		
25. Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	()		
26. Mononeuropathy (single/multiplex)	()		
27. Cranial neuropathy	()		
28. Plexopathy	()		
29. Polyneuropathy	()		
30. Seizure disorder	()		
31. Status epilepticus	()		
32. Cerebrovascular disease (not due to vasculitis)	()		
33. Cognitive dysfunction	()		
34. Movement disorder	()		
35. Autonomic disorder	()		
36. Cerebellar ataxia (isolated)	()		
37. Lupus headache - severe unremitting	()		
38. Headache from IC hypertension	()		
MUSCULOSKELETAL			
39. Myositis - severe	()		
40. Myositis - mild	()		
41. Arthritis (severe)	()		
42. Arthritis (moderate)/tenosynovitis	()		
43. Arthritis (mild)/Arthralgia/Myalgia	()		
44. Myocarditis - mild	()		
45. Myocarditis/endocarditis + cardiac failure	()		
46. Arrhythmia	()		
47. New valvular dysfunction	()		
48. Pleurisy/pericarditis	()		
49. Cardiac tamponade	()		
50. Pleural effusion with dyspnoea	()		
51. Pulmonary haemorrhage/vasculitis	()		
52. Interstitial alveolitis/pneumonitis	()		
53. Shrinking lung syndrome	()		
54. Aortitis	()		
55. Coronary vasculitis	()		
GASTROINTESTINAL			
56. Lupus peritonitis	()		
57. Abdominal serositis or ascites	()		
58. Lupus enteritis/colitis	()		
59. Malabsorption	()		
60. Protein-losing enteropathy	()		
61. Intestinal pseudo-obstruction	()		
62. Lupus hepatitis	()		
63. Acute lupus cholecystitis	()		
64. Acute lupus pancreatitis	()		
OPHTHALMIC			
65. Orbital inflammation/myositis/proptosis	()		
66. Keratitis - severe	()		
67. Keratitis - mild	()		
68. Anterior uveitis	()		
69. Posterior uveitis/retinal vasculitis - severe	()		
70. Posterior uveitis/retinal vasculitis - mild	()		
71. Episcleritis	()		
72. Scleritis - severe	()		
73. Scleritis - mild	()		
74. Retinal/choroidal vaso-occlusive disease	()		
75. Isolated cotton-wool spots (cytoid bodies)	()		
76. Optic neuritis	()		
77. Anterior ischaemic optic neuropathy	()		
RENAL			
78. Systolic blood pressure (mm Hg)	value ()		Y/N*
79. Diastolic blood pressure (mm Hg)	value ()		Y/N*
80. Accelerated hypertension	Yes/No ()		
81. Urine dipstick protein (+-1, ++=2, +++=3)	()		Y/N*
82. Urine albumin-creatinine ratio	mg/mg ()		Y/N*
83. Urine protein-creatinine ratio	mg/mg ()		Y/N*
84. 24-hour urine protein (g)	value ()		Y/N*
85. Nephrotic syndrome	Yes/No ()		
86. Creatinine (plasma/serum)	μmol/L ()		Y/N*
87. GFR (calculated)	mL/min/1.73 m ² ()		Y/N*
88. Active urinary sediment	Yes/No ()		
89. Active nephritis	Yes/No ()		
HAEMATOLOGICAL			
90. Haemoglobin (g/dL)	value ()		Y/N*
91. Total white cell count (x 10 ⁹ /L)	value ()		Y/N*
92. Neutrophils (x 10 ⁹ /L)	value ()		Y/N*
93. Lymphocytes (x 10 ⁹ /L)	value ()		Y/N*
94. Platelets (x 10 ⁹ /L)	value ()		Y/N*
95. TTP	()		
96. Evidence of active haemolysis	Yes/No ()		
97. Coomb's test positive (isolated)	Yes/No ()		

AnnexeV

Néphropathie lupique : Expérience du service de Médecine interne à l'hôpital Militaire Avicenne–Marrakech

Score SLEDAI.(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

Tableau 6 Index d'activité SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*).

Organe/système	Manifestation nouvelle apparue depuis 10 jours	Index relatif	Score maximum
1. Système nerveux	1. Convulsions 2. Psychose 3. Syndrome organique 4. Œil (rétine, nerf optique) 5. Nerfs crâniens 6. Céphalées 7. AVC	8	8 × 7 = 56
2. Vasculaire	1. Vascularite	8	8 × 1 = 8
3. Rein	1. Cylindres 2. Hématurie 3. Protéinurie 4. Pyurie	4	4 × 4 = 16
4. Locomoteur	1. Arthrites 2. Myosite	4	4 × 2 = 8
5. Peau	1. Rash malaire récent 2. Alopécie 3. Ulcères muqueux	2	2 × 3 = 6
6. Sérites	1. Pleurésie 2. Péricardite	2	2 × 2 = 4
7. Anomalies immunologiques	1. Hypocomplémentémie 2. Élévation des anti-ADN	2	2 × 2 = 4
8. Anomalies hématologiques	1. Thrombopénie 2. Leucopénie	1 1	2 × 2 = 4
9. Signes généraux	1. Fièvre	1	1 × 1 = 1
Score SLEDAI maximum			107

AVC, accident vasculaire cérébral ; ADN, acide désoxyribonucléique.

Annexe VI

critères de classification de SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) pour le LES.

Néphropathie lupique : Expérience du service de Médecine interne à l'hôpital Militaire Avicenne–Marrakech

Critères de classification du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) pour le lupus systémique.

Critères cliniques

1. Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants):

Erythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde)
Lupus bulleux
Nécrolyse toxique épidermique lupique
Eruption maculo-papuleuse lupique
Eruption lupique photosensible
en l'absence de dermatomyosite

OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies)

2. Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants):

Lupus discoïde classique
localisé (au-dessus du cou)
généralisé (au-dessus et en dessous du cou)
Lupus hypertrophique ou verruqueux
Panniculite lupique ou lupus cutané profondus
Lupus chronique muqueux
Lupus tumidus
Lupus engelure
Forme frontière lupus discoïde / lichen plan

3. Ulcères buccaux

Palatins
bouche
langue
OU Ulcérations nasales

en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behçet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle, et aliments acides

4. Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique

5. Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement

OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes

6. Sérites

Pleurésie typique > 24 h
OU Épanchement pleural
OU Frottement pleural
Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24 h
OU Épanchement péricardique
OU Frottement péricardique
OU Signes électriques de péricardite

en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler

7. Atteinte rénale

Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée)

OU Cylindres hématiques

8. Atteinte neurologique

Convulsions
Psychose
Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive
Myélite
Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète
Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse...)

9. Anémie hémolytique

10. Leucopénie (< 4000/mm³, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...)

OU Lymphopénie (< 1000/mm³ un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections...)

Néphropathie lupique : Expérience du service de Médecine interne à l'hôpital Militaire Avicenne–Marrakech

11. *Thrombopénie* ($< 100\,000/\text{mm}^3$ un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT...)

Critères immunologiques

1. Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire
2. Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA)
3. Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm
4. Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par :
Présence d'un anticoagulant circulant
Sérologie syphilitique faussement positive
Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort
Anticorps anti- $\beta 2$ -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)

Classification (on retient un lupus systémique si) :

4 critères (dont au moins un critère clinique ET au moins un critère immunologique)

OU

Glomérulonéphrite lupique ET anticorps antinucléaires (ou anticorps anti-ADN natif)

Les éléments ajoutés dans la classification du SLICC (par rapport à la classification de l'ACR) ont été soulignés. La leucopénie et la lymphopénie ont été combinées tandis que les critères hématologiques ont été séparés en 3. Les critères immunologiques 2, 3 et 4 ont été séparés.



1. Dan Lipsker and Jean Sibilia

Lupus érythémateux

2013 Elsevier SAS

2. Camron JS.

Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413–24.

3. S. Béji et al.

Néphropathie lupique : à propos de 211 cas. *La revue de médecine interne* 26 (2005) 8–12

4. O.Meyes.

Lupus érythémateux systémique. *EMC–Rhumatologie Orthopédie* 2 (2005) 1–32

5. Felten, R., Lipsker, D., Sibilia, J., Chasset, F., & Arnaud, L. (2020).

THE HISTORY OF LUPUS THROUGHOUT THE AGES. *Journal of the American Academy of Dermatology*. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.150

6. L. Gauzere1, A. Gerber1, J.L. Yvin, D. Ferrandiz, F. Renou,E. Chirpaz, et al.

Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques du lupus érythémateux systémique au CHU de Saint-Denis (Réunion) : étude rétrospective de janvier 2004 à juillet 2015 *La Revue de médecine interne* 37 (2016) A62–A140 .

7. Pons–Estel, G. J., Ugarte–Gil, M. F., &Alarcón, G. S. (2017).

Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Review of Clinical Immunology*, 13(8), 799–814.

8. Scott E. Wenderfer, MD, PhD, Karen W. Eldin, MD

Lupus Nephritis *Pediatr Clin N Am* 66 (2019) 87–99

9. Ricard Cervera, Munther A. Khamashta, J. Font, G. D. Sebastiani, A.Gil, P. Lavilla, Juan Carlos Mejia, A.

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

10. C. H. To and M. Petri

Is Antibody Clustering Predictive of Clinical Subsets and Damage in Systemic Lupus Erythematosus?. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 52, No. 12, December2005, pp 4003–4010

11. 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.

12. Paula I Burgos, Gerald McGwin.

US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV). *Ann Rheum Dis* 2011 70: 393–394.

13. Hiraki et al.

Clinical and Laboratory Characteristics and Long-Term Outcome of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Longitudinal Study. *The Journal of Pediatrics* • April 2008, pp550–556

14. I E A Hoffman, B R Lauwerys, F De Keyser, T W J Huizinga, D Isenberg.

Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus, *Ann Rheum Dis* 2009 68: 412–415.

15. M. Omrane , R. Aoudia, F. Jaziri.

Néphropathie lupique : aspect épidémiologique, clinico-biologique, histologique, évolutif et facteurs pronostiques, *néphrologie / Néphrologie & Thérapeutique* 15 (2019) 333–376 .

16. Le Thi Huong et AL.

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

17. HM Bastian et al.

Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis , *Lupus* (2002) 11, 152–160.

18. Graciela S. Alarcon .

Multiethnic lupus cohorts: What have they taught us?

Cohortes multiétnicas de Lupus: 'qué nos han enseñado? , *Reumatol Clin.* 2011;**7**(1):3–6 .

19. Desmond .Y.H. Yap et al.

Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis , *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 3248–3254.

20. L.BouatbaH. BachirW. AmmouriM. MaamarH. HarmoucheM. AdnaouiZ. Tazi Mezalek.

Lupus érythémateux systémique au Maroc : étude analytique monocentrique de 440 patients , *La Revue de Médecine Interne*, December 2014, Pages 242–243 .

21. N D Hopkinson, C Jenkinson, K R Muir,M Doherty, R J Powell .

Racial group, socioeconomic status, and the development of persistent proteinuria in systemic lupus erythematosus , *Ann Rheum Dis* 2000;**59**:116–119.

22. Magali Colombat, Sebastien Deleuze, Patrice Callard.

Lésions élémentaires des glomérules chez l'adulte Glomerular lesions in adult patients *Néphrologie&Thérapeutique* (2008) 4, 617—627.

23. Hans-Kristian Lorenzo1–3, Jean-Jacques Candelier1.

Syndrome Néphrotique idiopathique et facteurs circulants Une Arlésienne ? *2019 ; 35 : 659–66 .*

24. Philippe Dieudé, Estibaliz Lazaro, Christophe Richez.

Physiopathologie du lupus érythémateux , *Lupus érythémateux*

© 2012 Elsevier Masson SAS. pp7–12

25. A. Mathiana, L. Arnaud, Z. Amoura

Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014.

La Revue de Médecine Interne, 35(8), 503–511.(2014)

26. S.P.HART, J. R. SMITH & I. DRANSFIELD

Phagocytosis of opsonized apoptotic cells: roles for 'old-fashioned' receptors for antibody and complement Clin Exp Immunol 2004; 135:181 – 185

27. Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ.

From T to B and back again: positive feed-back in systemic autoimmune disease. Nat Rev Immunol 2001;1:147–53.

28. LE Munoz, C van Bavel, S Franz, J Berden, M Herrmann and J van der Vlag

Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus

Lupus 2008 17: 371.

29. Mackay M, Stanevsky A, Wang T, Aranow C, Li M, Koenig S, et al.

Selective dysregulation of the Fc gamma IIB receptor on memory B cells in SLE. J Exp Med 2006;203:2157–64.

30. Blanco P, Pitard V, Viallard JF, Taupin JL, Pellegrin JL, Moreau JF.

Increase inactivated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2005;52:201–11.

31. Shin MS, Lee N, Kang I.

Effector T-cell subsets in systemic lupus erythematosus:update focusing on Th17 cells.

Curr Opin Rheumatol 2011;23:444–8.

32. Doreau A, Belot A, Bastid J, Riche B, Trescol-Biemont MC, Ranchin B, et al.

Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. Nat Immunol 2009;10:778–85.

33. Hervier B, Beziat V, Haroche J, Mathian A, Lebon P, Ghillani-Dalbin P, et al.

Phenotype and function of natural killer cells in systemic lupus erythematosus: excess interferon-gamma production in patients with active disease. Arthritis Rheum 2011;63:1698–706.

34. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, et al.

Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. J Immunol 2005;175:8392–400.

35. Patrick Blanco, Jean-Luc Pellegrin, Jean-François Moreau, Jean-François Viallard.

Physiopathologie du lupus érythémateux systémique

Presse Med. 2007; 36: 825–34 © 2007 Elsevier Masson SAS .

- 36. Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J.**
Induction of dendritic cell differentiation by IFN- α in systemic lupus erythematosus. *Science* 2001;294:1540-3.
- 37. Means TK, Latz E, Hayashi F, Murali MR, Golenbock DT, Luster AD.**
Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J Clin Invest* 2005;115:407-17.
- 38. Quan TE, Roman RM, Rudenga BJ, Holers VM, Craft JE.**
Epstein-Barr virus promotes interferon- α production by plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Rheum* 2010;62:1693-701.
- 39. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al.**
Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:2610-5.
- 40. Ronnblom L, Alm GV, Eloranta ML.**
The type I interferon system in the development of lupus. *Semin Immunol* 2011;23:113-21.
- 41. Mathian A, Gallegos M, Pascual V, Banchereau J, Koutouzov S.**
Interferon- α induces unabated production of short-lived plasma cells in pre-autoimmune lupus-prone (NZBxNZW)F1 mice but not in BALB/c mice. *Eur J Immunol* 2011;41:863-72.
- 42. Vincent FB, Morand EF, Mackay F.**
BAFF and innate immunity: new therapeutic targets for systemic lupus erythematosus. *Immunol Cell Biol* 2012;90:293-303.
- 43. Amoura Z, Combadiere C, Faure S, Parizot C, Miyara M, Raphael D, et al.**
Roles of CCR2 and CXCR3 in the T cell-mediated response occurring during lupus flares. *Arthritis Rheum* 2003;48:3487-96.
- 44. Alexandre Karras, Frank Martinez.**
Rein et lupus : Services de néphrologie et de transplantation rénale, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. Données récentes, *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 162-167.
- 45. Maciej Lech and Hans-Joachim Anders**
The Pathogenesis of Lupus Nephritis. Department of Nephrology, Medical Clinic and Polyclinic IV, University of Munich, Munich, Germany. *J Am Soc Nephrol* 24: 1357-1366, 2013.
- 46. Leendert A. Trouw, Cees van Kooten, Mohamed R. Daha**

Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes , J Clin Invest. 2004;114(5):679-688.

47. **Amital H, Heilweil M, Ulmanský R, Szafer F, Bar-Tana R, Morel L, et al.**
Treatment with a laminin-derived peptide suppresses lupus nephritis. J Immunol 2005;175:5516— 23.
48. **Elin S. Mortensen,†Kristin A. Fenton, and Ole P. Rekvig.**
Lupus Nephritis The Central Role of Nucleosomes Revealed, *AJP February 2008, Vol. 172: 275-283.*
49. **Natalya Seredkina, Johan van der Vlag, Jo Berden, Elin Mortensen, and Ole Petter Rekvig.**
Lupus Nephritis: Enigmas, Conflicting Models and an Emerging Concept, *M O L M E D 1 9 : 1 6 1 – 1 6 9 , 2 0 1 3.*
50. **Beatrice Goilav,MD, and Chaim Putterman,MD.**
The Role of Anti-DNA Antibodies in the Development of Lupus Nephritis: A Complementary, or Alternative, Viewpoint?. *Seminars in Nephrology, Vol35,No5,September 2015, pp439-443*
51. **A.KARRAS.**
Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé . *Presse Med* , (2012) 41 : 260-266
52. **Aa Pozdzik. Hanna debiec . I brochériou . joelle I nortier .**
Anti-NEP and anti-PLA2R antibodies in membranous nephropathy : an update , *Revue medicale de bruxelles* 36(3) :166-71 septembre 2015 .
53. **Ingeborg M. Bajema, Suzanne Wilhelmus, Charles E. Alpers, Jan A. Bruijn1, Robert B. Colvin.**
Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices *Kidney International* (2018) 93, 789-796.
54. **JAN J. WEENING,VIVETTE D. D'AGATI, MELVIN M. SCHWARTZ, SURYA V. SESHAN, CHARLES E. ALPERS, _ GERALD B. APPEL.**
The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited.*J Am Soc Nephrol* 15: 241-250, 2004.
55. **O. Meyer, E. Quintin, M. Nang.**
Glomérulonéphrites lupiques – 04/01/11. Doi : 10.1016/B978-2-8101-0150-4.00001-1
56. **Melvin M. Schwartz , Stephen M. Korbet and Edmund J.**
The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. Original Article. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 1298-1306 .
57. **Scott E. Wenderfer, MD, PhD, Karen W. Eldin, MD .**
Lupus Nephritis , *Pediatr Clin N Am* 66 (2019) 87-99.
58. **Yu F, Wu LH, Tan Y, et al.**

Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int* 2010; 77:820.

59. **Daugas E., Nochy D., Huong D.L., Duhaut P., Beaufils H., Caudwell V., Bariety J., Piette J.C. and Hill G., 2002.**

Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus, *J Am Soc Nephrol*, 1175.2020, 42–52.

60. **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 .

61. **Christopher Anthony O'Callaghan .**

Manifestations rénales des maladies auto-immunes systémiques : diagnostic et traitement /Renal manifestations of systemic autoimmune disease : diagnosis and therapy . *Néphrologie & Thérapeutique* 2 (2006) 140–151.

62. **J. STEWART CAMERON .**

Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 10: 413–424, 1999 .

63. **Steven W. Kraft, Melvin M. Schwartz, † Stephen M. Korbet, and Edmund J. Lewis.**

Glomerular Podocytopathy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 16: 175–179, 2005 .

64. **ELZBIETA BARANOWSKA–DACA, MD, PHD, YEONG–JIN CHOI, MD, PHD, ROBERTO BARRIOS, MD, GEORGE NASSAR, MD, WADI N. SUKI, MD, AND LUAN D. TRUONG, MD.**

Nonlupus Nephritides in Patients With Systemic Lupus Erythematosus:
A Comprehensive Clinicopathologic Study and Review of the Literature . *HUMAN PATHOLOGY* Volume 32, No. 10 (October 2001) pp: 1125–1134 .

65. **Karras A.**

La néphropathie lupique : le point en 2014. *Rev Med Interne* Volume 36, n° 2 pp 98–106 (février 2015) .

66. **R. Cervera, M.A. Khamashta, J. Font, G.D. Sebastiani, A. Gil and P. Lavilla et al.,** Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients, *Medicine* 72 (1993), pp. 113–124

67. **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.

68. **Carmen Le faucheur , Dominique Nochy , Jean Bariety .**

Biopsie rénale : techniques de prélèvement, contre-indications, complications. *Néphrologie & Thérapeutique* (2009) 5, 331—339.

69. **A.E. Heng, C. Ackoundou–Nguessan, N. Gazuy, P. Deteix, B.**

Souweine. Role of Renalbiopsy in acute renal failure in ICU setting Service de néphrologie et réanimation médicale polyvalente, CHU de Clermont–Ferrand, rue Montalembert.

70. **G.W. Chodak, W.B. Gill, V. Wald and B. Spargo,**
Diagnosis of renal parenchymal diseases by a modified open kidney biopsy technique,
Kidney Int 24 (1983), pp. 804–806.
71. **R. Jackson, E.R. Holme, G.M. Phimister, A. Kennedy and A.L. McLay,**
Immunoalkaline phosphatase technique applied to paraffin wax embedded tissues in
diagnostic renal pathology, *J Clin Pathol* 43 (1990), pp. 665–670.
72. **A. Pasquariello, M. Innocenti, V. Batini, S. Rindi and L. Moriconi,**
Routine immunofluorescence and light microscopy processing with a single renal biopsy
specimen: 18 years' experience in a single centre, *J Nephrol* 13 (2000), pp. 116–119.
73. **F. Mal, A. Meyrier, P. Callard, J.J. Altman, D. Kleinknecht and M. Beaugrand et al.,**
Transjugular renal biopsy, *Lancet* 335 (1990), pp. 1512–1513
74. **Ponticelli C, Moroni G.**
Renal biopsy in lupus nephritis—what for, when and how often? *Nephrol Dial Transplant*
1998; 13:2452.
75. **Mittal B, Rennke H, Singh AK.**
The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*
2005; 14:1.
76. **Christopher–Stine L, Siedner M, Lin J, et al.**
Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007; 34:332.
77. **Bajaj S, Albert L, Gladman DD, et al.**
Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27:2822.
78. **Kashgarian M.**
Lupus nephritis, pathology, pathogenesis, clinical correlations and prognosis. In : Wallace DJ,
Hahn BH (ed.). *Dubois Lupus Erythematosus*. Five edition. Baltimore : Williams & Wilkins,
1997 : 1037–51.
79. **Niaudet P.**
Traitement de la néphropathie du lupus érythémateux disséminé chez l'enfant. *Arch Pédiatr*
1999 ; 6 : 1312–21.
80. **Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, Meltzer JI, Estes D.**
Long term follow-up of lupus nephritis : a study based on the WHO classification. *Am J Med*
1987 ; 83:877–85.
81. **Rovin BH, Song H, Birmingham DJ, Hebert LA, Yu CY, Nagaraja HN.**
Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity. *J Am Soc
Nephrol* 2005;16:467–73.

82. **Torres-Salido MT, Cortés-Hernández J, Vidal X, Pedrosa A, Vilardell-Tarrés .**
M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for lupus
nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1740-9.
83. **Michaelson JS1, Wisniacki N, Burkly LC, Putterman C.**
Role of TWEAK in lupus nephritis: a bench-to-bedside review. *J Autoimmun* 2012;39:130-42
84. **Sinico RA, Rimoldi L, Radice A, Bianchi L, Gallelli B.**
Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:47-51.
85. **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.
86. **Xian Du, Qian Zhao, Yuan Zhuang, Haoyang Chen, and Biyu Shen**
Fatigue of systemic lupus erythematosus in China: contributors and effects on the quality of
life. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12: 1729-1735.
87. **Cedef .**
Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. *Annales de dermatologie
et de vénéréologie* (2012) 139, A102- A111
88. **OLIVEIRA, Ciane Martins de , SILVA, Eduane Rhaiza Rodrigues da VIEIRA, Gleiziane Souza da
Silva , BARROS.**
LE LUPUS ÉRYTHÉMATÉUX DISSÉMINÉ : UNE DÉFAILLANCE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE. *Revue
scientifique pluridisciplinaire de la base de connaissances*. Année 1. Vol. 6, pp. 52-67. Août
2016
89. **O. Meyer .**
Lupus érythémateux systémique Systemic lupus erythematosus. *EMC-Rhumatologie
Orthopédie* 2 (2005) 1-32.
90. **L. Barile-Fabris & M. F. Hernández-Cabrera & J. A. Barragan-Garfias.**
Vasculitis in Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* (2014) 16:440 .
DOI 10.1007/s11926-014-0440-9.
91. **A. Neil Crowson1 and Cynthia Magro.**
The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutan Pathol* 2001; 28: 1-23.
92. **Jennifer M. Grossman, MD, Associate Clinical Professor.**
Lupus arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 23 (2009) 495-506.
93. **K Oinuma, Y Harada, Y Nawata, K Takabayashi, I Abe, K Kamikawa, H Moriya.**
Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after
starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1145-1148 .

94. **MICHEL ET AL.**
Clinical and Immunologic Features of 125 Multiplex Families. *MEDICINE*® 80: 153–8, 2001 .
95. **M. J. GARTON and D. A. ISENBURG.**
CLINICAL FEATURES OF LUPUS MYOSITIS VERSUS IDIOPATHIC
MYOSITIS: A REVIEW OF 30 CASES. *British Journal of Rheumatology* 1997;36:1067–1074 .
96. **Martin R. Zamora , M.D., Mary Laird Warner , M.D., Rubin Tudor ,M.D., AND I.Schwarz, M.D.**
Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus . *MEDECINE* 1997: pp 193–202.
97. **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.
98. **Michelle A. Petri, Philip J. Mease, Joan T. Merrill, Robert G. Lahita, Mark J. Iannini.**
Effects of Prasterone on Disease Activity and Symptoms in Women With Active Systemic Lupus Erythematosus .Results of a Multicenter Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial
ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 50, No. 9, September 2004, pp 2858–2868
99. **George Stojan, MD and Michelle Petri, MD, MPH.**
Atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus . *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013 September ; 62(3): 255–262.
100. **Susan Manzi,1 Elaine N Meilahn,2 Joan E Rairie,1 Claudia G. Conte,1 Thomas A. Medsger.**
Age-specific Incidence Rates of Myocardial Infarction and Angina in Women with Systemic Lupus Erythematosus: Comparison with the Framingham Study . *American Journal of Epidemiology* : pp 409–415.
101. **Emily Somers, Laurence S Magder and Michelle Petri.**
Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29;2531–2536.
102. **S.M.Sultan , Y Ioannou and D.A.Isenberg.**
A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus .*Rheumatology* 1999 ;38:917–932 .
103. **Kam Newman , Mohammad Bagher Owlia , Ihab El-Hemaidi , Mojtaba Akhtari.**
Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus — Old and new . *Autoimmunity Reviews* (2013) .
104. **Carli L , Tani C , Vagnani S , Signorini V , Mosca M.**
Leukopenia, lymphopenia and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact. A systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*.
DOI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.05.009>.

105. **Marc Michel, Ketty Lee, Jean-Charles Piette, Patricia Fromont, Annette Schaeffer, Philippe Bierling and Bertrand Godeau**
Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, 2002, 119, 354-358.
106. **GEORG SCHETT, GUNTER STEINER, and JOSEF S. SMOLEN.**
NUCLEAR ANTIGEN HISTONE H1 IS PRIMARILY INVOLVED IN LUPUS ERYTHEMATOSUS CELL FORMATION . *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 41, No. 8, August 1998. pp 1446-1455 .
107. **ARTHUR F. KAVANAUGH, DANIEL H. SOLOMON, 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 & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 47, No. 5, October 15, 2002, pp 546-555 .
108. **ENG M. TAN, JOSEF S. SMOLEN, J. S. MCDUGAL, BRIAN T. BUTCHER, DOYT CONN, ROGER DAWKINS.**
A CRITICAL EVALUATION OF ENZYME IMMUNOASSAYS FOR DETECTION OF ANTINUCLEAR AUTOANTIBODIES OF DEFINED SPECIFICITIES . *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 42, No. 3, March 1999, pp 455-464 .
109. **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
110. **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.
111. **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.
112. **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.
113. **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.
114. **B. Godeau.**

Lupus et syndrome des antiphospholipides:Actualités thérapeutiques. Réanimation 15 (2006) 245–252.

115. **Somogyi, O. Bletry.**
Le syndrome des antiphospholipides : aspects cliniques et thérapeutiques. Cahier de formation biologie médicale N 22 octobre 2001, pp : 11_32.
116. **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.
117. **M.C. Hochberg.**
Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, Arthritis Rheum 40 (1997), p. 1725.
118. **O. Lidove, P Cacoub ;**
Lupus érythémateux aigu disséminé : Diagnostic, évolution, principes du traitement. La Revue Du Praticien 2000; 50 : 1839
119. **Lupus érythémateux systémique protocole national de diagnostic et de soins. Haute autorité de santé . Janvier 2010**
120. **Giovanna Giannico, Agnes B Fogo.**
Lupus nephritis: is the kidneybiopsycurrentlynecessary in the management of lupus nephritis , Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN (2013), 8 (1): 138–45.
121. **Am J SurgPathol.**
Interobserver Reproducibility and Application of the ISN/RPS Classification of Lupus Nephritis–A UK–wideStudy. . 2006 Aug;30(8):1030–1035
122. **Sinico RA, Bollini B, Sabadini E, Di Toma L, Radice A.**
The use of laboratory tests in diagnosis and monitoring of systemic lupus erythematosus. J Nephrol 2002;15:20—7.
123. **Bootsma H, Spronk P, Derksen R, De Boer G, Wolters–Dicke H, Hermans J, et al.**
Prevention of relapses in SLE. Lancet 1995;345:1595—9.
124. **Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, Wener MH.**
Multiple autoantibodiesform the glomerular immune deposits in patients withsystemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2003;30:1495—504.
125. **Renaudineau Y, Croquefer S, Jousse S, Renaudineau E, Devauchelle V, Guéguen P, et al.**
Association of alpha–actinin–binding anti–double–stranded DNA antibodies with lupus nephritis. ArthritisRheum 2006;54:2523—32.

126. **L. Monassier.**

Les anti-inflammatoires stéroïdiens. Pharmacologie

Clinique DCEM3 2005/2006 Faculté de Médecine de Strasbourg.

127. **H. Dussauze et al.**
Corticothérapie systémique et risque infectieux. *LaRevue de médecine interne* 28 (2007) 841–851
128. **J. Kuhn, G. Prévost.**
Comment gérer l'arrêt d'une corticothérapie ? *Presse Med.* 2014; 43: 453–459.
129. **Fadi Fakhouri, Philippe Lesavre.**
Traitements actuels des néphropathies lupiques. *Revue du Rhumatisme* 74 (2007) 759–764.
130. VIDAL PROFESSIONNEL 2012
131. **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.
132. **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.
133. **Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C.**
Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219–28.
134. **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.
135. **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
136. **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 :1215–26.
137. **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.
138. **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.
139. **Fu YF, Liu GL.**

Mycophenolatemofetiltherapy for childrenwithlupus nephritisrefractory to bothintravenous cyclophosphamide andcyclosporine. ClinNephrol2001;55:318 21.

140. LIPSKY JJ.

Mycophenolate mofetil. Lancet, 1996, 348, 1357–1359

- 141. 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.

- 142. Y. Ikezumi, K. Kanno, H. Koike, M. Tomita, M. Uchiyama, F. Shimizu, H. Kawachi,**
FK506 ameliorates proteinuria and glomerular lesions induced by anti-Thy 1.1 monoclonal antibody 1–22–3, Kidney Int. 61 (2002) 1339– 1350, <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00259.x>.

- 143. 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.

- 144. Jon W. Gregersen& David R. W. Jayne**Potential B–cell–targetedtherapies for lupus nephritis. Nature ReviewsNephrology 8, 505–514 ; 9–2012

- 145. J. M. Harper and A. Cook.** Beneficial effects of non–depleting anti–CD4 in MRL/Mp–lpr/lpr mice with active systemic lupus erythematosus and microscopicangiitis, Autoimmunity. 33:245–251 (2001).

- 146. T. Higuchi, Y. Aiba, T. Nomura, J. Matsuda, K. Mochida, M. Suzuki, H. Kikutani, T. Honjo, K. Nishioka, and T. Tsubata.** Cutting Edge: Ectopic expression of CD40 ligand on B cells induces lupus–like autoimmune disease, J Immunol. 168:9–12 (2002).

- 147. J. M. Kremer, R. Westhovens, M. Leon, G. E. Di, R. Alten, S. Steinfeld, A. Russell, M. Dougados, P. Emery, I. F. Nuamah, G. R. Williams, J. C. Becker, D. T. Hagerty, and L. W. Moreland.**
Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T–cell activation with fusion protein CTLA4Ig, N Engl J Med. 349:1907–1915 (2003).

- 148. D. I. Daikh and D. Wofsy.**
Cutting edge: reversal of murine lupus nephritis with CTLA4Ig and cyclophosphamide, J Immunol. 166:2913–2916 (2001).

149. **P. Schneider, F. Mackay, V. Steiner, K. Hofmann, J.-L. Bodmer, N. Holler, and et al.**
BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth, *J Exp Med.* 189:1747-1756 (1999).
150. **Navarra S V, GuzmAn RM , Gallache AE et al.**
Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2011 ; 377 : 721-731.
151. **US Food and Drug Administration. FDA approves Benlysta to treat lupus.**
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm24648.htm> Accessed October16, 2011.
152. **Zacks Investment Research. CHMP backs Benlysta.**
<http://www.zacks.com/stock/news/53802/CHMP+Backs+Benlysta> Accessed October 2 2011.
153. **Health Canada. Summary Basis of Decision (SBD) for BENLYSTA.**
http://www.hc-sc.gc.ca/dhpmpps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2011_benlysta_137699_eng.php . AccessedJanuary 26, 2012
154. **E. HACHULLA .**
Traitement du lupus érythémateux systémique en 2012 en-dehors du syndrome des antiphospholipides. *Le dossier lupus : actualité 2012.*
155. **Sibilia and Sordet.**
Immunothérapies du lupus systémique: innovations et perspectives, *Revue du Rhumatisme.* 72:572-591 (2005).
156. **LafyatisR , York M , Marshak-Rothstein A.**
Antimalarial agents closing the gate on Toll-like receptors *Arthritis Rheum*, 2006 ; 54 30-68
157. **Pons-Estel CJ, Alarcon GS, McGwin G, et al,**
LUMINA Study Group. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupusnephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *ArthritisRheum* 2009;61:830-9
158. **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.
159. **Heather N Reich , Dafna D Gladman, Murray B Urowitz, Joanne M Bargman et coll.**
Persistent proteinuria and dyslipidemia increase the risk of progressive chronic kidney disease in lupus erythematosus. *Kidney Int* 2011; 79(8):914-20 .

160. **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.
161. **El Hachmi M, Jadoul M, Lefebvre C, Depresseux G, Houssiau FA.**
Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* 2003;12:692–6.
162. **Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al.**
American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res(Hoboken)*. 2012;64:797–808.
163. **Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al.**
Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 :1771–1782
164. **Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA et al.**
Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic autoimmune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (S.E.N.) *Nefrologia* 2012 ; 32 (Suppl. 1) : 1–35.
165. **KidneyDisease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis**
Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 139–274
166. **Samir V. Parikh, Salem Almaani, Sergey Brodsky, and Brad H. Rovin.**
Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis*. XX(XX):1– 17. Published online Month XX,XXX. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.017 .
167. **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.
168. **MARY ANNE D9–OLEY, FERNANDO G. COSIO, PATRICK H. NACHMAN, MICHAEL E. FALKENHAIN, SUSAN L. HOGAN, RONALD J. FALK, and LEE A. HEBERT.**
Mycophenolate Mofetil Therapy in Lupus Nephritis: Clinical Observations . *J Am Soc Nephrol* 10: 833–839, 1999

169. **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.
170. **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.
171. **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):2039-49
172. **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.
173. **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.
174. **Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Rémy P, Mignon F, Méry JP et al.**
Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages. *Kidney Int* 2001;59(1):304-16.
175. **O'Callaghan CA.**
Manifestations rénales des maladies auto-immunes systémiques : diagnostic et traitement. *Néphrologie & Thérapeutique* 2 (2006) 140-151
176. **Guillermo Ruiz-Irastorza et al.**
Diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Nefrologia* 2012;32(Suppl.1):1-35.
177. **Seror R.**
Évaluation thérapeutique dans le lupus érythémateux systémique. Elsevier Masson 2012 ; 21 ; 209-221
178. **CANONNE S.**
2001. De la clinique à la biologie de la maladie lupique. Thèse : Immunologie : CHRU de Lille.
179. **Meyer O, Khan MF.**
Lupus érythémateux systémique. In Khan MF, Peltier A, Meyer O, Piette JC. Maladies systémiques. Ed Paris, Flammarion 2000: 131- 289.
180. **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.

181. **S. Haddouk, M. BenAyed, S. Baklouti, J. Hachicha, Z. Bahloul, H. Masmoudi.**
Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique: profil et corrélations cliniques. PathologieBiologie 53 (2005) 311–317.
182. **MH Houman, M Smiti-Khan, I Ben Ghorbell, M Miled.**
Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. Lupus (2004) 13, 204–211.
183. **Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Halberg P.**
A mullicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. Disease manifestations and analyses of clinical subsets. Clin Rheumatol 1998; 17: 468–77.
184. **Neumann K, Wallace DJ, Azen C, Nessim S, Fichman M, Klineberg JR.**
Lupus in the 1980s: Influence of clinical Gariables, biopsy, and treatement on the out come in 150 patients with lupus nephritis seen at singlecenter. Semin arthritis rheum 1995; 25: 47–55.
185. **Boey ML.**
Systemic lupus erythematosus in Singapore. Ann Acad Med Singapore 1998; 27:35–41.
186. **Wallace DJ.**
Lupus nephritis. Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980. Am J Med 1982; 72: 209–220.
187. **Vaidya S, Nadkar MY, samant RS, Biniyala R, Borges NE.**
Systemic lupus erythematosus in males. J Assoc Physicians India 1995, 43: 764–6.
188. **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.
189. **Bansal VK, Beto JA.**
Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. Am J Kidney Dis1997; 29:193–199.
190. **MA Nazarinia, F. Ghaffarpasand, A. Shamsdin, AA Karimi, N. Abbasi, A. Amiri.**
Systemic lupus erythematosus in the Fars Province of Iran. Lupus (2008) 17; 221–227.
191. **AlSaleh, V Jassim, M ElSayed, N Saleh, D Harb.**
Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai. Lupus (2008) 17: 62–66.
192. **T Heller, M Ahmed, A Siddiqqi, C Wallrauch, S Bahlas.**
Systemic lupus erythematosus in Saudi Arabia: morbidity and mortality in a multiethnic population. Lupus (2007)16: 908–914.

193. **MA Garcia,JC Marcos, AI Marcos, BA Pons–Estel, D Wojdyla, A Arturi.**
Male systemic lupus erythematosus in a Latin–American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* (2005) 14, 938–946.
194. **Cervera Ricard.**
Systemic lupus erythematosus in Europe at the change of the millennium: Lessons from the “Euro–Lupus Project”. *Autoimmunity Reviews* 5 (2006) 180– 186.
195. **S Koskenmies, TM Järvinen, P Onkamo, J Panelius, U Tuovinen, THasan**
Clinical and laboratory characteristics of Finnish Lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations. *Lupus* (2008) 17: 337–347.
196. **B. Brugos, E. Kiss, P. Szodoray, G. Szegedi& M. Zeher.**
Retrospective Analysis of Patients with Lupus Nephritis: Data from a Large Clinical Immunological Center in Hungary. *Journal compilation* (2006) Blackwell Publishing Ltd. *Scandinavian Journal of Immunology* 64, 433–437.
197. **CC Mok, CS Lau.**
Lupus in Hong Kong Chinese. *Lupus* (2003) 12; 717–722.
198. **EL OUARDIGHI LAMIAE, AMARTI RIFFI AFAF,BONO WAFAA,BAAJ MOHAMMED ,SQALLI HOUSSAINI TARIQ.**
LANEPHROPATHIE LUPIQUE (A propos de 34 cas).
199. **Moutawakil El Ouadghiri. A.**
Les néphropathies lupiques à propos de 40 cas. Thèse médecine Casablanca n° 183. 1997.
200. **ShayakulC, Ong– AJ– Yoothl, Chirawong P, Malassit P.**
Lupus nephritis in Thailand : clinicopathologic finding and outcome in 596 patients. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26: 300–7.
201. **DonadioJV JR, Hart GM, Bergstralh EJ, Holleyke.**
Pronostic determinants in lupus nephritis: a long– term clinicopathologic study. *Lupus* 1995; 4: 109–15.
202. **MokoliVM, Sumaili EK, Lepira FB, Nseka NM.**
Aspects anatomo–cliniques et évolution des patients suivis pour néphropathie lupique aux Cliniques Universitaires de Kinshasa. Service de Néphrologie, Département de Médecine interne, Cliniques Universitaires de Kinshasa (2009).
203. **Mok CC, Wong RW, Lau CS.**
Lupus nephritis in southern Chinese patients: clinicopathologic finding and long term outcome. *Am J Kidney Dis* 1999; 34:315–23.
204. **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.

205. **VigeraPH, Mery J-PH.**
Les néphropathies du lupus érythémateux disséminé. Ency Med Chir (Paris) 18066 T10-7, 1986.
206. **Sana EN-NASRI. SBIHI .Mme. L. ESSAADOUNI . Z.DAHAMI . I.AIT SAB. A.KHARCHAFI**
.Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence? Quelle forme histologique? Et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale?. 2011
207. **AustinHA, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE.**
High risk features of lupusnephritis. Importance of race and clinical and histological factors in 166patients. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1620-1628.
208. **MoroniG.**
Nephritic flares are predictors of bad long-term renal outcome inlupus nephritis. Kidney Int 1996; 50: 2047-53.
209. **CC Mok.**
Prognostic factors in lupus nephritis. Department of Medicine, TuenMun Hospital, Tsing Chung Koon Road, New Territories, Hong Kong.www.lupus-journal.com. Lupus (2005) 14, 39-44.
210. **Austin HA.**
Clinical evaluation and monitoring of lupus kidney disease. Lupus1998; 7: 618-621.
211. **S. Gaujard a, C. Broussolle b, P. Cathebras c, J.-L. Dupond d, C. Massot e, J. Ninet f, H.**
Lupus érythémateux disséminé survenant après 65 ans. La revue de médecine interne 24 (2003) 288-294.
212. **HartronPY.**
Atteinte viscérale graves du lupus. Rev Prat 1998 ; 48 : 620-25).
213. **Sueishi M, Sugriyama T, Matumura R.**
Predictive value of C3 levels for histologicchanges of lupus nephritis during clinical exacerbation of systemic lupus erythematosus. JPN J Rheumatol 1993; 4: 217-224.
214. **NegiVS, Aggarwal A, Dayal R, Naik S, Misra R.**
Complement degradation productC3d in urine: marker of lupus nephritis. J Rheumatol 2000; 27: 380-3.
215. **Youinou P, Saraux A, Renaudineau Y.**
Valeur diagnostique des autoanticorpsdans les maladies systémiques. In : Les maladies systémiques, 5° 2d. (ed.parGuillevin L, Sibilia J, Mayer O et Piette JC), Flammarion Médecine-Sciences,Paris, 2008.
216. **MasonLJ, Isemberg D.**

The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Davidson AM, Cameron JS, Grunfeld JP et al., eds. Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford, England: Oxford University Press, 2005:809–829.

217. **Croquefer S, Renaudineau Y, Jousse S, Gueguen P, Ansart S, Saraux A, et al.**
The anti alpha actinin test completes an anti-DNA determination in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1050:170–5.
218. **Renaudineau Y, Deocharan B, Jousse S, Renaudineau E, Putterman C, Youinou P.**
Anti-alpha-actinin antibodies: a new marker of lupus nephritis. *Autoimmun Rev* 2007; 6:464–8.
219. **T. Guerrier, S. Jousse, M. Dueymes, P. Youinou, Y. Renaudineau.**
Anticorps anti-alpha-actinine et anticorps anti-C1q : deux nouveaux «marqueurs» pour la glomérulonéphrite lupique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 22 (2007) 195–201.
220. **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.
221. **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
222. **J. Font et Al.**
Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *Q J Med* 2001 ; 94 :19–26.
223. **Juan-Manuel A et Al .**
Lupus Nephritis in Colombians: Contrasts and Comparisons with Other Populations. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2011) 40:199–207.
224. **I. Haddiya et Al.**
Features and outcomes of lupus nephritis in Morocco: analysis of 114 patients. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2013 :6 249–258
225. **Al Atta HM, Al Ahmed YH, Chandani AU.**
Serological markers in Arabs with lupus nephritis. *Lupus*. 1998;7:198–201.
226. **Al-Jarallah K, Al Awadi A, Siddiqui H, et al.** Systemic lupus erythematosus in Kuwait hospital based study. *Lupus*. 1998;7:434–438.
227. **Qayyum A, Nagy AA.**
Immuno-histological changes in lupus nephritis in female patients: a four-year study.
228. **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.
229. **Chu SJ, Chang DM, Kuo SY, et al.**

Lupus nephritis: an analysis of 70 cases. Chung Chua I Hsueh TsaChih Taipei 1994; 53:27-36.

230. Orifla C, Modesto-Segonds A.

La biopsie rénale dans le lupus érythémateux disséminé. In Dominique Droz/ Brigitte Lantz : La biopsie rénale. Ed 1996, 219-235.

231. Tron F, Gonzalez Dettoni H, Droz D.

Atteintes rénales inhabituelles ou atypiques au cours du lupus érythémateux disséminé in : Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker. Ed Flammarion, Paris, 1984 : 287-304.

232. A. Bensman, T. Ulinski.

Atteinte rénale dans maladies systémiques. Archives de pédiatrie 13 (2006) 596-603.

233. Berden HM.

Lupus nephritis. Kidney Int 1997; 52: 538-58.

234. Merkel F, Netzer KO, Gross O, Mark M, Weber M.

Therapeutic options for critically ill patients suffering from progressive lupus nephritis or Goodpasture's syndrome. Kidney Int 1998; 53, suppl 64: S31-38.

235. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM.

Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet 1992; 340: 741-5.

236. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE.

Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. Ann Intern Med 1993; 119: 366-9.

237. Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF et al.

Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis. 2004; 43: 197-208.

238. Haussiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D et al.

Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus nephritis Trial, a randomized trial of low dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. Arthritis Rheum, 2002; 46: 2121-2131.

239. Grootscholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, van den Wall Bake AW, de Glas-Vos JW, Bijl M, et al.

Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis: randomized controlled trial. Kidney Int 2006; 70: 732-42.

240. Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, Yarboro CH, et al.

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

241. Nossent H, Koldingsnes W.

Long-term efficacy of azathioprine treatment for proliferative lupus nephritis. *Rheumatology* 2000; 39: 969–74.

242. **Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P, et al.**
Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350:971–80.
243. **Hu W, Liu Z, Chen H et al.**
Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (engl)* 2002; 115:705–709.
244. **Appel G, Gíngler EM, Radhakrishnan J et al.**
Multicenter controlled trial of mycophenolate Mofetil as induction therapy for severe lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2003; 14–38A.
245. **Seligman VA, Suarez C, Lum R, Inda SE, Lin D, Li H, et al.**
The Fcγ receptor IIIA–158F allele is a major risk factor for the development of lupus nephritis among Caucasians but not non-Caucasians. *Arthritis Rheum* 2001; 44:618–25.
246. **Teplitsky V, Shonfeld Y, Tanay A.**
The rennin angiotensin system in lupus. *Physiology, genes and practice, in animals and humans.* *Lupus* 2006; 26; 1078–325.
247. **Nus RN, Jacobs JW, Iems WF et al.**
Alendronate or alfacidol in glucocorticoid induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006, 355: 675–684.
248. **Briggs JD, Jones E.**
Renal transplantation for uncommon diseases. Scientific advisory Board of the ERA–EDTA Registry. European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14, 570–575.
249. **Mac Laughlin JR, Gladman DD, Urowitz MB, Bombardier C, Farewell VT, Cole E.**
Survival analysis according to biopsy results. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1268– 73.
250. **Cirulo E, De la Cruz J, Lopez i.**
Cumulative rate of relapse of lupus nephritis after successful treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1996, 39: 2028–34.

قسم الطبيب

أقسامِ الهالعظيم

أناراقباللهفيمهنّتي.

وأنأصونحياةالإنسانفيكافةأطوارها فيكالظروف
والأحوالالباذلةوسّعيفيانقاذها منالهلاكوالمرض

والألموالقلق.

وأنأحفظللناسكرامتهم، وأسترعورتهم، وأكتمسيرهم.

وأنأكونعلالذوامنوسائلرحمةالله،

بأذلةرعائيتالطبيةللقرىوالبعيد، للصالحوالطالح، والصديقوالعدو.

وأنأثابرعلطلبالعلم، وأسخرهلفعالإنسانلأذاه.

وأنأوقرمنعلمني، وأعلممنيصغرنى، وأكونأختا

لكلزميلفيمهنةالطبيبةمتعاونينعلالبرّوالتقوى.

وأنأكونحياتيمصدأقايمانيفيسريوعلانيتي، نقيّةممأيشينهاتجاه

اللهورسؤولهوالمؤمنين.

واللهعلماأقولشهادة

أطروحة رقم 170

سنة 2021

الذئبة الكلوية تجربة مصلحة الطب الباطني بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/10/26
من طرف

السيدة : العسري خديجة

المزداة في 31-01-1992 باليوسفية
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية:

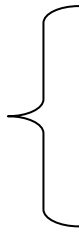
الذئبة الكلوية - الخزعة الكلوية - التصنيف - العلاج

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام



م. الزباني

أستاذ في الطب الباطني

س. قدوري

أستاذ في الطب الباطني

ح. قاصف

أستاذ في الطب الباطني

ن. زمراوي

أستاذ في امراض الكلي

السيد

السيد

السيد

السيد