



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 186/16

L'INTERET DE L'EVALUATION DES SCORES D'ACTIVITES ET DE CHRONICITES DANS LA NEPHROPATHIE LUPIQUE PROLIFERATIVE

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/10/2016

PAR

Mme. LAILA CHERKAOUI
Née le 18 Mars 1990 à FES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Néphropathie lupique proliférative - Les scores d'activités et de chronicités
Traitement - Evolution

JURY

M. . EL BAAJ MOHAMED	PRESIDENT
Professeur de Médecine interne	
M. ARRAYHANI MOHAMED	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Néphrologie	
M. SQALLI HOUSSAINI TARIK.....	JUGES
Professeur de Néphrologie	
M. HARMOUCH TAOUFIQ Professeur agrégé d'Histologie Embryologie Cyto Génétique	
Mme. SOUILMI FATIMA ZOHRA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. KABBALI NADIA.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur Assistant de Néphrologie	

Sommaire

Abréviations	4
Index des figures	5
Index des tableaux	7
Introduction	9
Rappels	12
I. Généralités:	13
A. Définition:	13
B. Historique:	13
C. Epidémiologie:	14
D- Pathogénie de la maladie lupique	15
II. Manifestations cliniques.....	19
1. Signes généraux:	19
2. Manifestations dermatologiques:	19
3. Manifestations rhumatologiques:	23
4. Manifestations neurologiques, psychiatriques et oculaires	25
5. Manifestations cardiaques et vasculaires:	29
6. Manifestations pleuro-pulmonaires:	31
7. Manifestations hématologiques:	32
8. Manifestations digestives et hépatiques:	32
9. Grossesse et contraception chez les lupiques	33
10. Complications infectieuses	35
III. Manifestations Biologiques:.....	36
A. Examens non spécifiques:	36
B. Examens spécifiques:	39

IV. Critères de classification de la maladie lupique	43
V. Scores d'activité et de chronicité de la maladie lupique	47
A. Evaluation de l'activité.....	47
1. Bilag (British Isles lupus assessment group index)	48
2. seledai (systemic lupus erythematosus disease activity index)	49
B. Choix de scores.....	52
C. Evaluation de la chronicité	53
VI. Atteinte rénale au cours de la maladie lupique	54
A- Pathogénie de la néphropathie lupique.....	54
B- Manifestations rénales	56
C- Données histologiques:	57
1. Intérêt :	57
2. Indications de la PBR au cours du maladie lupique:	58
3 .Données de la ponction biopsie rénale	59
3-1. Résultats anatomo-pathologiques selon la classification ISN/RPS 2003.....	59
3-2. Index d'activité et de chronicité	64
3-3.Autres aspects de la maladie rénale au cours de lupus	65
D. Traitement de la néphropathie lupique:	66
1. Objectifs du traitement:	66
2. Moyens:	66
3. Indications:	70
4. Traitements associés:	72
E. Pronostic:	74
Matériels et méthodes	76
I- Type de l'étude	77
II- Population de l'étude	77

III- Paramètres étudiés.....	80
IV- Définitions.....	87
V- Analyse statistique.....	87
VI- Considérations éthiques.....	87
Résultats	88
I- Données épidémiologiques	89
II- Modes et motifs d'admission.....	92
III- Antécédents des patients	94
IV- Données cliniques.....	95
V- Données biologiques	98
VI- Données radiologiques	102
VII- Données histologiques.....	102
VIII- Traitement	108
IX- Scores d'activité de la maladie lupique	111
X- Evolution	116
Discussion	120
Conclusion	133
Résumés	135
Annexes	141
Bibliographie	146

ABRÉVIATIONS

AAN	: Anticorps anti nucleaire.
AC	: anticorps
ARA	: American Rheumatism Association.
Aza	: Azathioprine.
BILAG	(british isles lupus assessment group index)
CYP	: Cyclophosphamide.
DFG	: Débit de filtration glomérulaire.
ECLAM	: european consensus lupus activity measurement
EPP	: électrophorèse des protéines plasmatiques
HTA	: Hypertension artérielle
IF	: Immunofluorescence.
IR	: Insuffisance rénale.
ISN	: International Society of Nephrology
LAI	: lupus activity index
LES	: lupus érythémateux systémique
MMF	: Mycophenolate mofétil.
MO	: Microscopie optique.
MP	: méthylprednisolone
MTX	: Méthotrexate
NIH	: National Institutes of Health
NLP	: Néphropathie lupique proliférative.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
PBR	: Ponction biopsie rénale.
SLAM	: systemic lupus erythematosus activity measure
SLAQ	: systémique lupus activity questionnaire
SLEDAI	: systemic lupus erythematosus disease activity index
SLICC /DI	: Systémic lupus international collaborating clinics /Damage index
SN	: Syndrome néphrotique

INDEX DES FIGURES

FIGURE 1: LES COMPLEXES IMMUNS INITIENT LES LESIONS TISSULAIRES.....	18
FIGURE 2: VESPERTILIO.....	21
FIGURE 3: LUPUS DICOIDE DE VISAGE.....	22
FIGURE 4: LUPUS CUTANE SUBAIGU.....	22
FIGURE 5: ASPECT DE PHOTSENSIBILITE	22
FIGURE 6: LESIONS DE VASCULARITE.....	23
FIGURE 7: LIVEDO RETICULAIRE	23
FIGURE 8: MECANISMES DE LA GENESE DES LESIONS TISSULAIRES RENALES	55
FIGURE 9 : CLASSE I : GLOMERULE D'ASPECT NORMAL	62
FIGURE 10: CLASSE II : PROLIFERATION MESANGIALE.....	62
FIGURE 11 : CLASSE III : PROLIFERATION ENDO + / - EXTRACAPILLAIRE FOCALE.....	62
FIGURE 12 : CLASSE IV : PROLIFERATION ENDO + / - EXTRACAPILLAIRE FOCALE ...	63
FIGURE 13 : CLASSE V : DEPOT EXTRAMEMBRANEUX	63
FIGURE 14: CLASSE VI : > 90% DE GLOMERULES SCLEROSES	63
FIGURE 15 : CAT DEVANT UNE NEPHROPATHIE LUPIQUE.....	73
FIGURE 16 : INCIDENCE ANNUELLE DES NOUVEAUX CAS DE NEPHROPATHIE LUPIQUE PROLIFERATIVE.....	89
FIGURE 17: REPARTITION DES CAS SELON LES TRANCHES D'AGE	90
FIGURE 18: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE	91
FIGURE 19: REPARTITION DES CAS SELON LE MILIEU D'ORIGINE.....	91
FIGURE 20: REPARTITION DES CAS SELON LEUR PROFESSION	92
FIGURE 21: MODE D'ADMISSION DE NOS PATIENTS	93
FIGURE 22: MOTIF DE CONSULTATION.....	94
FIGURE 23: REPARTITION DES CAS EN FONCTION DU DELAI D'APPARITION DE LA NL	95

FIGURE 24 : PRINCIPAUX SIGNES GENERAUX.....	95
FIGURE 25: TYPE DE PROTEINURIE DE NOS PATIENTS.....	96
FIGURE 26 : REPARTITION DES CAS SELON LES MANIFESTATIONS RENALES	96
FIGURE 27 : REPARTITION DES CAS SELON LES MANIFESTATIONS EXTRA RENALES.	97
FIGURE 28 : DIFFERENTS TYPES D'ATTEINTE HEMATOLOGIQUE.....	98
FIGURE 29 : REPARTITION DES CAS SELON LA CLAIRANCE DE LA CREATININE	99
FIGURE 30: REPARTITION DES CAS SELON LES RESULTATS EPP	100
FIGURE 31 : ANOMALIES IMMUNOLOGIQUES DE NOS PATIENTS.....	101
FIGURE 32 : TYPE HISTOLOGIQUE DES NEPHROPATHIES LUPIQUES PROLIFERATIVES.	102
FIGURE 33: INDEX D'ACTIVITE DES NEPHROPATHIES LUPIQUES PROLIFERATIVES..	103
FIGURE 34 : INDEX DE CHRONICITE HISTOLOGIQUE DE NOS PATIENTS.....	104
FIGURE 35:SCORE DE SELEDAI DE NOS PATIENTS AU MOMENT DIAGNOSTIC	111
FIGURE 36: CORRELATION DU SCORE DE SELEDAI AVEC LA PROTEINURIE ET LA CREATININE SERIQUE.....	114
FIGURE 37: DEVENIR DES PATIENTS APRES TRAITEMENT	116

Index des Tableaux

TABEAU 1: SYNDROMES NEUROPSYCHIATRIQUES OBSERVES DANS LE LES (32)	28
TABEAU 2: INCIDENCE DES PRINCIPAUX AAN ET ANTICYTOPLASMES AU COURS DU LES	43
TABEAU 3 : CRITERES DE CLASSIFICATION DU SLICC (SYSTEMIC LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINICS) POUR LE LUPUS SYSTEMIQUE	45
TABEAU 4 : NIVEAUX D'ACTIVITE DES DOMAINES DU SCORE BILAG	49
TABEAU 5: CRITERES DE REPONSE OU DE POUSSEE SELON LE SCORE BILAG.	49
TABEAU 6 : NIVEAU D'ACTIVITE DEFINI SELON LE SCORE SLEDAI.	51
TABEAU 7: DEFINITION DES POUSSEES DANS L'ETUDE SELENA.	51
TABEAU 8: CRITERES DE REPONSE OU DE POUSSEE SELON LE SCORE SLEDAI	51
TABEAU 9 : FORCES ET FAIBLESSES DU BILAG ET DU SLEDAI	52
TABEAU 10: SYNDROMES GLOMERULAIRES OBSERVES AU COURS D'UN LUPUS	57
TABEAU 11: CLASSIFICATION DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE SELON L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS) :	59
TABEAU 12 : CLASSIFICATION ISN/RPS 2003 DES GLOMERULONEPHRITES LUPIQUES	60
TABEAU 13 : LESIONS D'ACTIVITE ET DE CHRONICITE SELON LE NIH	64
TABEAU 14: CRITERES DE L'ARC MODIFIES EN 1997 POUR LA CLASSIFICATION DU LUPUS ERYTHEMATEUX SYSTEMIQUE (81)	78
TABEAU 15 : COMPARAISON DES DEUX GROUPES HISTOLOGIQUES.....	105
TABEAU 16 : EVOLUTION SELON LA CLASSE HISTOLOGIQUE	106
TABEAU 17 : CONFRONTATION CLINICO BIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE SON LE SCORE NIH	107
TABEAU 18 : COMPARAISON DES PATIENTS SELON LE PROTOCOLE THERAPEUTIQUE.....	110
TABEAU 19 : PARAMETRES CLINICO BIOLOGIQUES SELON LE SCORE DE SELEDAI	112

TABLEAU 20: PARAMETRES THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIFS SELON LE SCORE DE SELEDAI AU MOMENT DE DIAGNOSTIC.....	113
TABLEAU 21 : CORRELATION DU SCORE DE SELEDAI AVEC LA PROTEINURIE ET LA CRETININE.....	115
TABLEAU 22: FACTEURS DE RISQUE CLINICO BIOLOGIQUES.....	118
TABLEAU 23 : FACTEURS DE RISQUE HISTOLOGIQUES ET IMPACT DU SCORE DE SELEDAI SUR L'EVOLUTION A COURT TERME	119
TABLEAU 24 : PREVALENCE FEMININE ET L'AGE MOYEN DES NEPHROPATHIES LUPIQUES SELON LES DIFFERENTES ETUDES.....	122
TABLEAU 25: FREQUENCE DES SIGNES EXTRARENAUX SELON LES AUTEURS.....	124
TABLEAU 26 : COMPARAISON DES MANIFESTATIONS RENALES (EN DEHORS DE LA PROTEINURIE) SELON DIFFERENTS AUTEURS	126

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux aigu systémique est une maladie auto-immune, touchant plusieurs organes. Elle se caractérise par la succession des poussées entrecoupées de périodes de rémission. Sa prévalence diffère en fonction des ethnies, mais elle est estimée à 1/1000. Il touche surtout la femme avec un rapport femme/homme de l'ordre de 8 à 10 (1,2).

L'atteinte rénale est une complication fréquente (30 à 50 % des patients) du lupus érythémateux systémique (LES). Plusieurs tableaux cliniques peuvent être rencontrés lors d'une néphropathie lupique allant de la présence d'une protéinurie ou hématurie isolée au syndrome néphrotique ou à une insuffisance rénale rapidement progressive. La néphropathie glomérulaire est la principale manifestation rénale du lupus avec des modes de présentation multiples. La biopsie rénale permet de confirmer le diagnostic, de classer l'atteinte rénale selon les différents sous-types histologiques, d'établir le pronostic et de guider le traitement. La classification histologique la plus utilisée et la plus reproductible est la classification ISN/RPS 2003 (Tableau 12). La présence de la néphropathie lupique conditionne le pronostic fonctionnel et modifie la survie des patients lupiques qui passe de 82 % à 20 ans en l'absence de manifestation rénale à 61 % en cas de néphropathie lupique classe 1 et 2.

Si la survie globale des patients atteints de néphropathie lupique, notamment les plus sévères (classe IV), s'est améliorée durant les trente dernières années (de 55% dans les années 70 à 82% dans les années 90), l'avenir à long terme reste non satisfaisant du fait de l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale d'un certain nombre de patients et de la survenue d'effets secondaires aux traitements utilisés. Dans ce contexte nous avons mené une étude rétrospective incluant tous les cas de néphropathie lupique proliférative, recrutés dans le service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès entre janvier 2009 et décembre 2014.

Les objectifs de notre étude sont :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, histologiques et évolutives de la néphropathie lupique proliférative
- Evaluer l'intérêt de l'utilisation des scores d'activité et de chronicité de la maladie lupique et des scores d'activité et de chronicité de l'atteinte rénale.
- Comparer les différents protocoles thérapeutiques utilisés au service
- Ressortir les facteurs de risque de mauvaise évolution de la néphropathie lupique proliférative.

RAPPELS

I. Généralités

A. Définition:

Le lupus ("loup" en latin) érythémateux systémique (LES) est une maladie inflammatoire de cause inconnue. Le mode de présentation extrêmement polymorphe de la maladie lupique, le groupement varié des différents organes atteints rend une définition exclusivement clinique de la maladie lupique. DUBOIS définissait la maladie lupique comme un syndrome clinique de cause inconnue caractérisé par une atteinte disséminée et par une évolution par poussée, atteignant chacune un ou plusieurs appareils entrecoupée de rémissions multiples.

Le diagnostic peut être confirmé chez la majorité des malades par la découverte des anticorps dirigés contre les constitutions des noyaux cellulaires. Élevé au rang des maladies invalidantes par Fred Siguier il y a plus de 50 ans, le lupus érythémateux systémique est le prototype des maladies auto-immunes, non spécifique d'organes et spontanément grave.

Le LES peut s'associer au syndrome des anti phospholipides défini par la présence des manifestations thrombotiques et d'anticorps anti phospholipides.

L'atteinte rénale représente une forme grave du LES. La néphropathie lupique est définie par la présence d'une protéinurie supérieure à 0,5g/24h et/ou la présence d'anomalies du sédiment urinaire.

B. Historique:

Le lupus a d'abord désigné une ulcération cutanée rappelant une morsure de loup. Les causes pouvaient en être multiples. Il fallait attendre 1828 pour trouver la description des manifestations dermatologiques par Bielt et son élève Cazenave, dermatologues parisiens. Kaposi, à Vienne à la fin du XIXème Siècle, remarque que certains lupus cutanés peuvent se compliquer de manifestations viscérales diffuses,

parfois mortelles. La description des formes systémiques ou «lupoviscérités» sans atteinte cutanée revient à William Osler en Angleterre. Les manifestations histologiques caractéristiques tels que les corps hématoxyliques sont reconnues par Gross en 1932. C'est à Hargraves, en 1948, que revient le mérite de décrire le premier auto AAN responsable de la formation in vitro des cellules LE. En 1957, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'Ac anti-ADN natif, signature biologique caractéristique de l'affection.

C. Epidémiologie:

Le LES touche 9 femmes pour 1 homme. L'âge de début (premier signe imputable de la maladie) se situe avec un maximum dans les deuxième et troisième décennies, le diagnostic étant souvent décalé de 5 à 10 ans. L'incidence de la maladie (nombre de nouveaux malades par an pour 100 000 habitants) varie selon les pays, de 0,2 à 10. La prévalence (nombre total de cas par an pour 100 000 habitants) varie, selon les enquêtes, de 15 à 60.

La maladie est 2 à 5 fois plus fréquente chez les sujets noirs vivant aux États-Unis ou dans les pays de zone Caraïbes que chez les sujets blancs. Elle est 3 fois plus fréquente chez les sujets originaires d'Extrême-Orient que chez les Européens (3).

La néphropathie survient chez 30 à 75% des patients lupiques selon les critères utilisés pour définir l'atteinte rénale et le type de population étudiée (4) et (5). Dans une analyse rétrospective récente (6), il apparaît que la néphropathie est bien plus fréquente dans les populations asiatiques (70%) que hispaniques et noires (50%) ou caucasiennes (20%). Ces mêmes auteurs rapportent que l'âge < 33 ans, le sexe masculin et l'origine ethnique non-Caucasienne sont des facteurs de risque de l'atteinte rénale précoce. La prédisposition à développer une glomérulonéphrite

lupique au cours d'un lupus semble influencée par de multiples facteurs génétiques (polymorphismes du MCP-1, des récepteurs Fcgamma-RIIa et RIII (7), impliquées dans l'élimination des complexes immuns solubles) ou immunologiques (présence d'anticorps anti-ADN, anti-C1q) (8), mais il est très difficile, sur le plan individuel de prévoir l'atteinte rénale.

D. Pathogénie de la maladie lupique

La survenue d'un Lupus dépend d'un contexte génétique et d'un environnement particuliers. Elle fait intervenir les systèmes immunitaires inné et adaptatif. Les interactions entre auto-antigènes, cellules présentatrices d'antigènes (principalement les cellules dendritiques), lymphocytes B et lymphocytes T aboutissent à la production d'anticorps et à l'activation de lymphocytes T délétères pour l'organisme (9). Les symptômes cliniques de la maladie n'apparaissent qu'après plusieurs années d'évolution des mécanismes immunologiques pathogènes. À ce titre, les anticorps (Ac) antinucléaires, véritables empreintes biologiques de la maladie, sont détectables plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques. Leur spécificité se diversifie et leur titre augmente progressivement Au cours du temps avant l'apparition des premiers symptômes cliniques (10) .

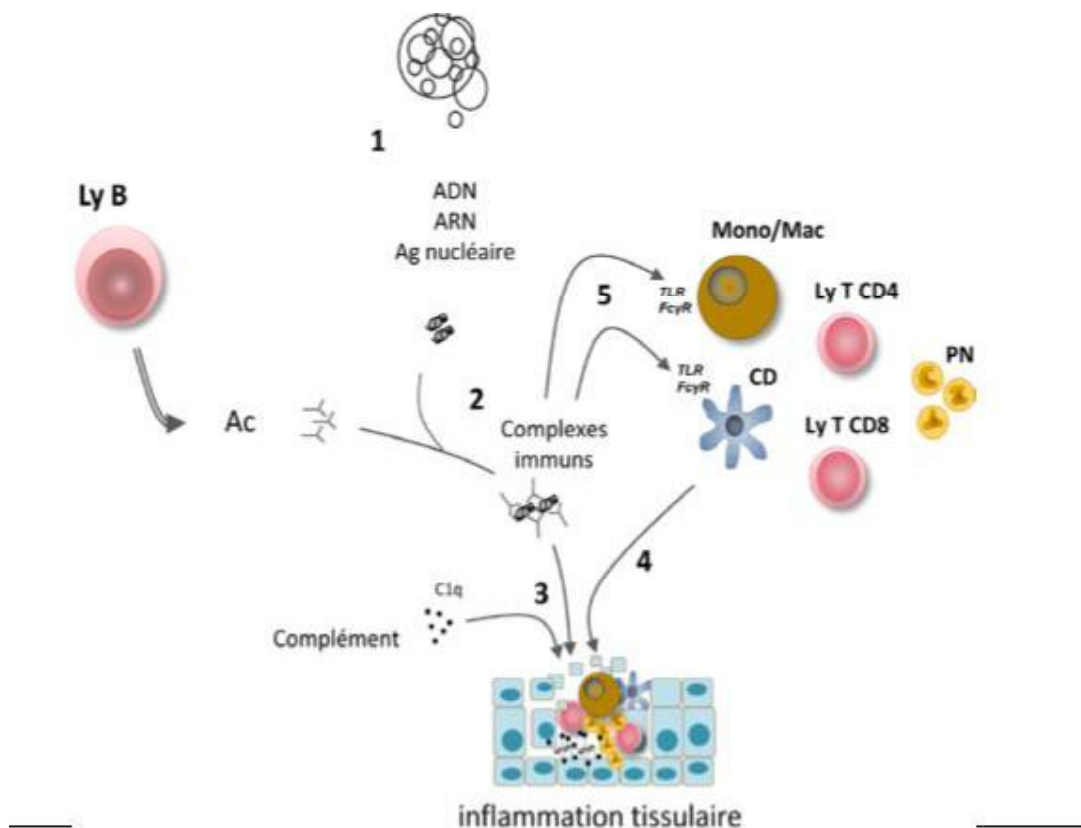
La présence d'auto-anticorps antinucléaires est très fréquente chez les patients atteints d'un Lupus Systémique. Ces Anticorps (Ac) peuvent être dirigés contre :

- La chromatine et ses constituants : Ac anti-ADN natif (ADNn) et anti-ADN simple brin (ADNsb), Ac anti-ARN, anti-histone et anti nucléosome.
- 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 l'influence d'un antigène (Ag) et de lymphocytes T (11). D'autres auto-Ac peuvent être trouvés chez les patients. Il s'agit par exemple d'Ac antiribosome, d'Ac reconnaissant des molécules de surface des cellules hématopoïétiques (Ac antiplaquettes ou anti-globules rouges), des facteurs du complément (Ac anti-C1q) et des protéines du cytosquelette (Ac anti-actine). Les Ac anti-phospholipides et anti-2 glycoprotéine 1 sont associés aux thromboses vasculaires. Certains auto-Ac peuvent causer directement, par leur simple fixation sur la cible antigénique, le dysfonctionnement, voire la destruction de la cible moléculaire ou cellulaire. C'est le cas par exemple des Ac dirigés contre le récepteur pour le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui semblent jouer un rôle direct dans l'apparition des manifestations neuropsychiatriques de la maladie (12) et des Ac dirigés contre les leucocytes, les plaquettes et les globules rouges qui induisent des cytopénies hématologiques. Les Ac anti-SSA pourraient détruire directement le tissu conducteur cardiaque fœtal (13). Ces situations sont rares, car dans la majorité des cas, les auto-Ac sont à l'origine des lésions tissulaires par le biais de la formation de complexes immuns (CI). Les CI sont des complexes moléculaires constitués d'auto-Ac fixés à des auto antigènes. Quand ils sont présents dans les tissus, ils activent la voie classique du complément et initient la réaction inflammatoire en recrutant in situ les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques et les lymphocytes (Fig. 1). L'accumulation des CI peut être favorisée par le défaut de nettoyage par le système du complément comme c'est le cas dans les déficits génétiques en C1q (14). Ces mécanismes sont particulièrement importants dans la glomérulopathie lupique qui se caractérise dans sa forme classique par des dépôts glomérulaires d'immunoglobulines. La fixation d'Ac anti-ADN ou d'Ac anti-nucléosomes sur des nucléosomes ou de l'ADN

glomérulaire ou, par réactivité croisée, sur d'autres antigènes (Ag) glomérulaires, forme des CI, initie l'inflammation glomérulaire et le recrutement de cellules inflammatoires (15). Les CI pourraient également se constituer dans la circulation et se déposer secondairement dans le glomérule en raison d'affinités ou de propriétés physicochimiques particulières. Il est aussi probable que d'autres auto-Ac sans spécificité anti-ADN soient impliqués. Effectivement, les modèles murins ont montré que la glomérulonéphrite lupique pouvait se développer en absence d'auto-Ac antinucléaires (16). L'activation du complément par les CI est probablement aussi impliquée dans les atteintes cutanées et neurologiques du LS. Une autre partie des lésions tissulaires rencontrées dans le LS est d'origine vasculaire. Il s'agit rarement de l'inflammation directe des parois des vaisseaux sanguins comme c'est le cas dans les vascularites, mais le plus souvent de lésions vasculaires secondaires à un mécanisme thrombotique impliquant les anticorps antiphospholipides (aPL). Les aPL activent les cellules endothéliales, les monocytes, les plaquettes et le complément. Ils induisent notamment une surproduction de thromboxane A2 et de facteur tissulaire. L'ensemble de ces anomalies crée un état favorable à la coagulation, la thrombose étant souvent déclenchée par un second événement (infection, intervention chirurgicale, etc.) (17,18). Les aPL pourraient également inhiber la fibrinolyse et interférer avec le rôle anticoagulant de l'annexine 5 et de la protéine C. L'agression endothéliale par l'activation du système immunitaire et les médiateurs inflammatoires solubles. Des lésions endothéliales et une atteinte de la microcirculation artérielle sont fréquemment retrouvées dans les atteintes rénales et cérébrales du LS (19). Cette agression endothéliale chronique favorise aussi la formation accélérée des plaques d'athérosclérose à l'origine d'un sur-risque d'accident coronaire et vasculaire cérébral. Plusieurs autres mécanismes participent à l'inflammation tissulaire. L'infiltration de la peau et des reins par des lymphocytes T, en particulier CD8 suggère que la cytotoxicité cellulaire pourrait avoir un rôle

direct dans les dommages tissulaires (20). L'accumulation de débris nucléaires, issus de l'apoptose et de la nécrose cellulaire, induit l'activation directe des lymphocytes et des cellules du système immunitaire inné, telles que les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires neutrophiles et la sécrétion de nombreuses molécules pro-inflammatoires comme par exemple des cytokines (interférons alpha [IFN] et gamma [IFN], tumor nécrosis factor alpha [TNF], interleukine-17 [IL-17], etc.) et enzymes qui ont un effet pathogène dans les tissus ciblés.



(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 1 : Les complexes immuns initient les lésions tissulaires

II. Manifestations cliniques

1. Signes généraux

Ils témoignent habituellement de l'évolutivité de la maladie. La fièvre est le signe le plus fréquent (50 à 80 % des cas). Elle invite à rechercher une complication infectieuse, locale ou générale, très fréquente sur ce terrain. 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. La fatigue, quantifiable par un score (par exemple le fatigue severity score) n'est cependant pas corrélée à l'activité du lupus (21), ni à une atteinte neurologique centrale. Elle est corrélée à des manifestations de fibromyalgie et de dépression.

2. Manifestations Dermatologiques

Elles inaugurent l'affection une fois sur quatre, elles peuvent manquer tout au long de l'évolution également une fois sur quatre. On distingue les lésions dermatologiques spécifiquement lupiques et les lésions liées à une vascularite.

2 -1. Lésions spécifiques

On distingue trois types de lésions cutanées lupiques:

2-1-1.Lupus cutané aigu

Il s'agit le plus souvent d'un érythème malaire en versperilio (figure 2). Cet érythème des pommettes s'étend volontiers au décolleté, il prend souvent un caractère centrifuge, gagnant le front, le pavillon des oreilles. Cette éruption peut siéger à d'autres zones cutanées, dos des doigts notamment, avec un aspect érythématopapulo-squameux épargnant les régions articulaires. Elle s'accompagne parfois d'un œdème volumineux. Plus rarement il s'agit de lésions bulleuses(22)

2-1-2.Lupus chronique

Il est dominé par les lésions de lupus discoïde (Figure 3), plaques érythémateuses circonscrites, uniques ou multiples, progressant vers la périphérie, d'aspect papulosquameux, plus rarement prenant un aspect hypertrophique. Ces lésions siègent au visage, aux oreilles, au cuir chevelu, laissant souvent une alopecie définitive, voire aux membres. On y rattache les lésions de lupus profonds: dermohypodermite nodulaire, ou panniculite, siégeant aux points de pression, pouvant s'ulcérer, en particulier après une biopsie et le lupus-engélure (23)

2-1-3 .Lupus cutané subaigu

Il sert de lien entre les manifestations dermatologiques précédentes et peut prendre deux aspects: un aspect papulo-squameux psoriasiforme et un aspect annulaire polycyclique (figure 4). Une photosensibilité cutanée, en particulier chez les sujets de race blanche, est retrouvée chez 10 à 50 % des malades (figure 5). Elle serait plus fréquente en cas de lésions de lupus cutané subaigu ou de lupus chronique. (24)

2-2 .Lésions non spécifiques

2-2-1.Lésions de vascularite

Elles sont un indice précieux d'évolutivité et d'activité de la maladie. Citons comme plus fréquents: érythème et œdème péri unguéal, à la sertissure des ongles, à la pulpe des doigts (figure 6), aux éminences thénar et hypothénar. Il peut s'agir également de purpura ou de pétéchies, de télangiectasies, d'un livedo réticulaire (figure 7), d'urticaire, plus rarement de nodules sous-cutanés d'allure rhumatoïde, voire d'ulcération de jambe ou de gangrène distale (25).

L'histologie optique conventionnelle des lésions lupiques est évocatrice, mais non spécifique du diagnostic, avec un 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, un infiltrat lymphocytaire entourant les annexes (follicules pileux) (26). Les lésions d'angéite cutanée n'ont rien de spécifique, avec habituellement une vascularite leucocytoclassique.

Plus intéressante est l'immunofluorescence directe ou test de la bande lupique (lupus band test : LBT). Effectuée en peau saine découverte, elle montre typiquement une fluorescence linéaire de la membrane basale de l'épiderme liée à des dépôts d'immunoglobulines et de complément . Cet examen est positif une fois sur deux. Il a été proposé comme test diagnostique, en particulier dans les formes pauci symptomatiques de la maladie lupique. Sa valeur pronostique est plus contestable.

2-2-2 .Lésions des muqueuses et des phanères

Les lésions muqueuses sont le fait de lupus actif, en particulier les ulcérations du palais osseux, voire des muqueuses vaginales ou anales. Il peut s'agir plus rarement de lésions discoïdes ou de perforations de la cloison nasale. L'alopecie peut être soit diffuse, en rapport avec l'évolutivité de la maladie, soit circonscrite en plaques, parfois cicatricielle de lésions 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 SAPL associé.



Figure 2:vespertilio



Figure 3:Lupus discoïde de visage



Figure 4: Lupus cutané subaigu du décolleté : forme annulaire



Figure 5: Aspect de photosensibilité



Figure 6: Lésions de vascularite



Figure 7: Livedo réticulaire

3. Manifestations rhumatologiques

Elles inaugurent la maladie une fois sur deux, et sont présentes à un moment quelconque de l'évolution huit à neuf fois sur 10 (27).

3-1. 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.

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), sans destruction radiologique, 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.

3-2. Ténosynovites et ruptures tendineuses

La ténosynovite des fléchisseurs est responsable d'un syndrome du canal carpien chez 6 % des 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 IR, l'étude histologique ne montre pas de lésions de vascularite.

3- 3. Ostéonécroses aseptiques

Leur fréquence clinique moyenne est de 10 à 15 %(28), mais beaucoup de localisations sont asymptomatiques. La pratique d'IRM systématique a confirmé la grande fréquence des ostéonécroses aux hanches et aux genoux (44 %) (29) survenant dès le premier mois de la 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 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. (30). Pour certains auteurs, intervient également la dose cumulative des six premiers mois de traitement.

3-4. 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'anti malariques de synthèse. »

3-5. Fibromyalgie:

Une symptomatologie douloureuse répondant aux critères de fibromyalgie est observée chez 5 à 12% des lupus. Elle s'observe le plus souvent des sujets de race blanche (31).

4. Manifestations neurologiques, psychiatriques et oculaires

4-1. Atteintes neurologiques

Elles constituent la troisième cause de mortalité du lupus après les complications infectieuses et l'atteinte rénale. Leur fréquence globale est en moyenne de 30 à 40 %. Ces manifestations ne se limitent pas aux convulsions et aux troubles psychiatriques organiques comme le laisserait supposer le huitième critère de classification de l'ACR(32).

4-2. Manifestations psychiatriques

Elles posent le problème de leur origine proprement lupique. Leur fréquence varie entre 40 et 50 %. Elles peuvent être classées en trois catégories:

- Les manifestations mentales aiguës ou chroniques liées à la maladie lupique, et volontiers associées à une atteinte paroxystique ou déficitaire neurologique;
- Les manifestations mentales aiguës ou chroniques liées à des complications métaboliques ou à une hypertension, voire à une toxicité médicamenteuse (corticothérapie);
- Les manifestations fonctionnelles, névrotiques, en rapport avec la personnalité du patient. Un comité «ad hoc » de l'ACR a proposé une nomenclature avec une définition de 19 manifestations neurologiques ou psychiatriques observées au cours du lupus (32) (Tableau 1).

Les examens complémentaires sont d'une aide inconstante pour rattacher ces manifestations à la maladie lupique elle-même. Le FO peut montrer des exsudats cotonneux ou des nodules dysoriques associés constamment à un lupus cliniquement actif. Le LCR est anormal dans un tiers des cas environ avec une hyperprotéinorachie modérée, une pléiocytose beaucoup plus rarement. La baisse du C4 ou la présence du complexe d'activation terminale SC5b-9 dans le LCR témoignerait d'une atteinte du système nerveux central. Plus simplement, une augmentation des IgG témoignerait également d'une synthèse locale. L'EMG et TDM sont de peu de secours. La scintigraphie cérébrale au technétium est sans intérêt. On insiste en revanche plus récemment sur les techniques d'études du flux sanguin cérébral régional par scintigraphie d'émission photonique, avec coupe tomographique assistée par ordinateur (single photon emission tomography

[SPECT]) ou encore le PETscan ou tomoscintigraphie avec émission de positons. Plus accessible est l'IRM nucléaire.

Cependant toutes ces techniques ne sont pas discriminantes entre un lupus cérébral actif et inactif, et détectent même des signaux anormaux chez des lupiques indemnes de toute manifestation cérébrale clinique. Parmi les marqueurs immunologiques on insiste sur les Ac antiribosomes de type P qui, pour certains auteurs, seraient un marqueur des atteintes psychiatriques en particulier dépressives du lupus et sur les Ac antiphospholipides (anticoagulant circulant et anticardiolipide) associés aux AVC et AIT, à la chorée, aux myélites transverses et, pour certains, aux migraines sévères et aux troubles cognitifs caractérisés et certaines démences vasculaires (33).

Tableau 1: Syndromes neuropsychiatriques observés dans le LES (32)**Système nerveux central**

1. Méningite aseptique
2. Maladie cérébrovasculaire
3. Syndrome démyélinisant
4. Céphalées (incluant migraine et hypertension intracrânienne)
5. Mouvements anormaux (chorée)
6. Myélite transverse
7. Convulsions
8. État confusionnel aigu
9. État anxieux
10. Atteinte des fonctions cognitives
11. Troubles de l'humeur
12. Psychose
13. Polyradiculonévrite aiguë démyélinisante (syndrome de Guillain-Barré)
14. Atteinte du système nerveux autonome
15. Mononévrite/multinévrite
16. Myasthénie
17. Atteinte des nerfs crâniens
18. Plexopathie
19. Polynévrite

5. Manifestations cardiaques et vasculaires

5-1. Atteinte cardiaque:

Les manifestations cardiaques intéressent les trois tuniques du cœur, ainsi que les coronaires.

5-1-1.Péricardite

Est d'expression clinique dans 20 à 30 % des cas, 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(34).

5-1-2.Myocardite

Est 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. Elle serait plus fréquente chez les sujets porteurs d'Ac anti-U1RNP. Sa fréquence ne dépasse pas 5 %. Elle doit être distinguée d'une myocardite toxique induite par les APS (34).

5-1-3.Endocardite

Dans sa forme anatomique majeure, prend l'aspect de l'endocardite verruqueuse décrite par Libmann et Sacks dès 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. La fréquence des souffles varie de 1 à 5 %, et l'atteinte anatomique est beaucoup plus fréquente, entre 35 et 64 % des séries autopsiques.

L'exploration échodoppler par voie transthoracique et transœsophagienne explique l'augmentation de fréquence actuelle des valvulopathies dépistées chez les lupiques, ce chiffre atteignant celui des données autopsiques. On insiste sur

l'association statistiquement significative entre valvulopathies et présence d'Ac antiphospholipides(34).

5-2. Atteinte coronaire

Se traduit par un angor ou un infarctus du myocarde responsable d'un pic de mortalité tardive. Une athéromatose accélérée en est l'expression anatomique, favorisée par une prise de corticoïdes, mais aussi probablement une artérite fibreuse propre au lupus, expliquant les formes ultraprécoces parfois observées dans les séries pédiatriques. La prévalence de l'infarctus du myocarde (8 % des lupiques, risque multiplié par 5 à 8) est responsable du pic de mortalité tardive. Le dépistage d'un athérome précoce est actuellement une priorité de santé publique chez les lupiques et un dépistage doit être préconisé par un écho-doppler carotidien, une échocardiographie et la recherche de facteurs de risque classiques d'athérome. La fréquence des plaques carotidiennes est de 37 à 40 % versus 15 % pour la population témoin. De même, la fréquence des calcifications coronariennes est significativement plus élevée chez les lupiques (30 %) que chez les témoins (8,6 %), ces atteintes étant liées à des taux élevés de triglycérides et d'homocystéine, et plus fréquentes chez les sujets lupiques âgés et de sexe masculin. Un dépistage de l'athérome coronaire peut être proposé en utilisant une scintigraphie de type SPECT avec du sestamibi technétié 99 m. Un tiers des femmes lupiques présentent une fixation anormale, mais seulement un tiers de ces scintigraphies de dépistage correspondent en coronarographie à des plaques d'athérosclérose. Parmi les examens non vulnérants, la mesure du rapport de l'épaisseur intima/média à la carotide constitue également un excellent test de dépistage(34).

5-3. Atteintes vasculaires:

5-3-1.Syndrome de Raynaud

Est présent dans 20 à 30 % des cas, et se complique rarement d'une ulcération digitale(34).

5-3-2.Atteinte artérielle

Des gros troncs et des artères nommées peut être responsable d'ischémie distale ou de nécrose viscérale, de pronostic très défavorable. Anatomiquement, il s'agit rarement d'une artérite inflammatoire, on note généralement une prolifération intimale et médiale, sans infiltrat cellulaire. Plus rarement les gangrènes sont liées à des embolies cruoriques à point de départ cardiaque ou à des thromboses in situ dans le cadre d'un SAPL(34).

5-3-3. Thromboses veineuses:

Sont notées dans 8 à 20 % des cas. 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 (voir infra troubles de l'hémostase) ou plus généralement d'Ac antiphospholipides (40 % de phlébothromboses en cas de présence d'Ac anticardiolipine contre 10 % en l'absence d'Ac anticardiolipine(35).

6. Manifestations pleuro-pulmonaires:

L'atteinte pleurale uni-ou bilatérale survient à un moment quelconque de l'évolution 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». Les localisations parenchymateuses peuvent revêtir plusieurs tableaux: la plus bruyante, la pneumonie lupique, non infectieuse, est aussi la plus rare (2 à 10 % des

cas). La plus grave est le tableau d'hémorragie intra-alvéolaire avec une insuffisance respiratoire aiguë, une image radiographique de poumon blanc, et une chute de l'hémoglobine(36).

Plus fréquentes sont les simples anomalies des épreuves fonctionnelles respiratoires, avec parfois un syndrome restrictif, et plus habituellement une baisse de la diffusion de l'oxyde de carbone (80 % des cas). La fibrose interstitielle diffuse clinique et radiologique n'est observée que dans 3 à 10 des cas. On décrit également un syndrome restrictif lié à des poumons rétractés («shrinking lung ») et des paralysies diaphragmatiques (37). L'HTAP est rare (4 à 11 %) (38). Son pronostic s'est amélioré avec l'usage d'un inhibiteur de l'endothéline.

7. Manifestations hématologiques

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(39).

8. Manifestations digestives et hépatiques

L'anorexie, les nausées, et les vomissements accompagnent habituellement une poussée de la maladie (10 à 50 %). 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 (40) (20%).

9. Grossesse et contraception chez les lupiques

La grossesse peut retentir sur l'évolution du lupus et inversement le lupus peut retentir sur le déroulement de la grossesse.

9-1. Risque maternel

Si un trouble des règles s'observe dans 40 % des cas, la fertilité reste identique à celle de la population générale. S'il est vrai que le lupus se révèle fréquemment à l'occasion ou au décours d'une grossesse, le déclenchement d'une poussée lupique lors d'une grossesse chez un lupus diagnostiqué fait encore l'objet de controverses. La plupart des études non contrôlées font état d'une fréquence augmentée des poussées lors du dernier trimestre et de la période du post partum, voire, pour certains auteurs, dès le premier trimestre. Cependant, il s'agit souvent de poussées peu sévères et nombre d'entre elles se manifestent soit par une thrombopénie modérée, soit par une HTA avec protéinurie ou IR évoquant plutôt une maladie fœtoplacentaire qu'une véritable poussée lupique. Les études contrôlées récentes montrent une fréquence accrue de poussée à l'occasion d'une grossesse chez un lupique stabilisé(41). Il s'agit souvent de poussées peu sévères. Le risque d'exacerbation est en revanche certain si la grossesse survient au cours d'un lupus non stabilisé par le traitement depuis au moins 6 mois, à fortiori s'il existe une atteinte rénale (42). Il en est de même en cas de tentative de FIVE par les

gonadotrophines ou le GnRHR effectuée alors que la maladie lupique a été dissimulée par la candidate à la FIVE.

9-2. Risque fœtal

Les patientes lupiques ont un risque d'avortement spontané deux à trois fois supérieur à celui de la population générale. Le risque de mort fœtale tardive durant le troisième trimestre est évalué à 10 % environ; la prématurité et l'hypotrophie sont trois fois plus fréquentes que dans la population générale. Les morts fœtales non liées à une néphropathie lupique hypertensive sont habituellement associées à la présence d'un anticoagulant circulant ou d'Ac anticardiolipine. Ces Ac prédisposent à des avortements répétés, ceux-ci, dans des études rétrospectives, étant d'autant plus fréquents que le titre des Ac antiphospho- lipides est augmenté. La chance de mener une grossesse à terme est d'autant plus élevée qu'il n'existe pas d'antécédent d'avortement lors des grossesses précédentes. Beaucoup plus rare est le risque de développer un BAV congénital, conséquence d'une myocardite fœtale. Ces blocs surviennent exclusivement chez les enfants de mères porteuses d'anticorps anti-SS-A (Ro) ou SS-B (La) (43). Le lupus cutané néonatal est une éventualité plus rare. Il se développe également sur le même terrain immunologique.

9-3. Contraception

Le risque de retentissement maternel de la grossesse chez une lupique non stabilisée impose une contraception efficace. Celle-ci fait appel en priorité aux progestatifs de synthèse, notamment minidosés, voire aux antiandrogènes. En aucun cas, on n'utilisera de composés œstrogéniques, à plus forte raison s'il existe un SAPL (44). Les méthodes physiques restent une solution pour les intolérances ou contre-indications aux progestatifs.

10. Complications infectieuses

Par leur fréquence et leur gravité, elles tiennent une place importante dans la surveillance régulière des lupiques. Elles doivent être évoquées devant toute fièvre, signes généraux ou localisation viscérale, avant d'envisager une manifestation proprement lupique. Elles sont à l'origine de 50 % de la morbidité. Un tiers des décès est imputable à une infection comme cause principale, contre 15 % pour les atteintes rénales ou les complications neurologiques. Une forte élévation de la CRP chez un lupique fébrile doit systématiquement faire évoquer une surinfection. La moitié des germes responsables de la mortalité infectieuse sont des germes opportunistes, souvent de découverte anatomique. Une fois sur cinq, plusieurs microorganismes coexistent simultanément. Les germes en cause sont les bactéries surtout, plus rarement les mycoses, le *Pneumocystis carinii*, le cytomégalovirus, le virus herpétique. Si 1 % des lupus ont une endocardite d'Osler, celle-ci est responsable de plus de la moitié de nos morts par complication infectieuse. La tuberculose pulmonaire grave représente 5 % des patients de la série. Les listérioses méningées, les salmonelloses digestives avec dissémination à l'os, au poumon, au rein, les septicémies gonococciques et les septicémies à anguillule favorisées par une forte corticothérapie chez les sujets d'outre-mer. Plus rarement il s'agit de cryptococcose, de toxoplasmose. Parmi les infections moins sévères, citons les arthrites septiques et les infections cutanées à staphylocoques, les infections à parvovirus B19, les efflorescences de verrues et les infections récidivantes des voies respiratoires ou urinaires. Les pneumococcies sont prévenues par une vaccination préventive, en particulier chez les sujets aspléniques. Les facteurs de risque d'infection sont les poussées sévères, l'atteinte glomérulaire, les doses élevées de corticoïdes IV et les bolus de cyclophosphamide.

Le lupus ne contre-indique pas les vaccinations avec les germes tués. Les traitements immunosuppresseurs contre-indiquent les vaccinations avec des germes vivants, même atténués (45).

III. 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:

1. Hémogramme:

1-1. Anémie:

Elle est notée chez 25 à 50% des patients. Il s'agit habituellement d'une anémie de type inflammatoire. L'anémie hémolytique avec un test de Coombs positif, de type IgG et complément est rare (5%), contrastant avec l'extrême fréquence d'un test de Coombs positif sans hémolyse (20 à 40%). Le taux de récurrence est faible(46). Elle s'associe volontiers à une thrombopénie auto-immune, aux thromboses et aux anticorps anti phospholipides. Exceptionnellement, le mécanisme de l'anémie est une micro angiopathie thrombotique (47), une anémie réfractaire, une érythroblastopénie auto-immune, une anémie mégaloblastique. L'anémie est habituelle en cas d'insuffisance rénale chronique.

1-2. Leucopénie:

Elle est notée à un moment ou à un autre de l'évolution dans 20 à 80% des cas. Elle intéresse essentiellement les lymphocytes (40% des cas). La neutropénie isolée sans lymphopénie est exceptionnelle.

1-3. Thrombopénie:

Elle est le plus souvent modérée, entre 50 et 100 000 mm³, volontiers associée à un syndrome des anticorps anti phospholipides, avec accidents de

thrombose. C'est alors une thrombopénie de consommation. Il en est de même des rares accidents de purpura thrombotique thrombocytopéniques (48).

1-4. 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.

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 (49).

3. 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 et parfois une hypo albuminémie en l'absence de syndrome néphrotique, soit une

dysgammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec production de multiples anticorps.

4. Autres examens biologiques

Une hypo complémentémie 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.

B. Examens spécifiques:

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

1. Anticorps anti noyaux: (tableau 2)

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 (50). Le titre est habituellement élevé (1 000e ou plus). La fluorescence au cours du lupus est le plus souvent de type homogène ou de type moucheté. 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).

La présence d'anticorps antinucléaires n'est qu'un test d'orientation, il est indispensable de préciser leurs spécificité.

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(51).

2. 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 (52). Ils sont recherchés soit par immunofluorescence indirecte sur kinétoplasme de *Crithidia luciliae*, soit par la méthode radio-immunologique de Farr, soit plus récemment par des méthodes Enzyme linked immunosorbent assay (Elisa) permettant de caractériser les anticorps d'isotypes IgG, IgM, voire IgA. La spécificité du test de Farr est supérieure à celle de l'Elisa.

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.

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(53).

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

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

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. Anti nucléosomes:

Sont désormais détectables par des trousse commerciales Elisa. Ils sont présents chez 60 à 80% des malades, voire plus, d'où leur intérêt diagnostique supérieur à celui des anti-ADN natif. Leur spécificité est voisine de 95% mais ils

s'observent aussi bien dans le lupus spontané que médicamenteux. Ils sont parfois présents dans le lupus spontané en l'absence d'anti-ADN natif, notamment en dehors d'une poussée évolutive. Leur taux serait plus élevé en cas d'atteinte glomérulaire (56) ou de poussée évolutive appréciée par l'index SLEDAI (57).

4. Autres:

4-1. Anticorps anti ribosomes:

Ils se dépistent par immunofluorescence indirecte sur cellules HEp-2 ou par une double diffusion en gélose et par des méthodes Elisa utilisant la protéine Po ribosomale. Ils s'observent chez 10 à 20% des lupus et, pour certains auteurs, ils s'associent aux manifestations neuropsychiatriques, et plus particulièrement aux états dépressifs par atteinte cérébrale lupique(58).

4-2. Anticorps anti-C1q:

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

4-3. Cytokines et récepteurs des cytokines circulantes:

L'interleukine 6 (IL6) circulante est élevée au cours des poussées de la maladie, ainsi que le récepteur soluble de l'IL2. BLys, cytokine stimulant la production d'autoanticorps, est élevée. CD40 ligand soluble pourrait jouer le même rôle (59). Il en est de même de l'IL10 et de l'IL4 (cytokines TH2) et de l'IL15, IL16 et de cytokines pro-inflammatoires IL18, IL17, IL12, TNF α et IFN α . L'interféron α (IFN α) fait actuellement l'objet d'études nombreuses: la production d'IFN α est très augmentée au cours du LES évolutif(60,61), comme l'atteste la production accrue d'ARN messagers codant pour des gènes inductibles par l'IFN α (62)

L'intérêt de ces dosages est en cours d'évaluation et ces examens n'ont pas leur place dans le suivi clinique d'un patient

Tableau 2: Incidence des principaux AAN et anticytoplasmes au cours du LES

Type d'anticorps	Fréquence (%)	Spécificité (0 à +++)
Antinoyaux (dépistage)	98	0
ADN :	70	+++
– natif	70-100	0
– dénaturé		
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
Histones (H2A-H2B)	50-80	± (médicament)

IV. Critères de classification de la maladie lupique :

Des critères de classification sont disponibles pour de nombreuses maladies incluant le lupus systémique. Il ne s'agit pas de critères diagnostiques, mais de critères permettant de classer de façon homogène les patients pour obtenir des groupes comparables lors des études et des essais thérapeutiques. Les premiers critères de classification du lupus érythémateux systémique ont été établis en 1971 par l'American Rheumatism Association (ARA) devenue l'American College of Rheumatology (ACR) en 1988 (63). Ils ont été révisés en 1982 (64) puis en 1997 (65). Depuis 2003, le groupe du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) a établi de nouveaux critères puis les a validés avec une méthodologie précise, aboutissant à une nouvelle classification qui a été publiée en 2012 (66).

Cette révision était rendue nécessaire par les nombreuses limites des critères de l'ACR 1997:

- les critères dermatologiques avaient un poids excessif car l'objectif initial de l'ARA était notamment de mieux distinguer le lupus de la polyarthrite rhumatoïde dans une série de malades rhumatologiques ; en outre ils étaient partiellement redondants (rash malaire et photosensibilité) et incomplets
- seules les convulsions et la psychose étaient incluses dans les critères neurologiques
- la protéinurie pouvait être évaluée par la bandelette urinaire (imprécise) ou imposait un recueil d'urines sur 24 heures alors que le ratio protéinurie/créatininurie, actuellement largement utilisé, n'était pas pris en compte
- le dosage du complément ne faisait pas partie des critères immunologiques
- enfin, un patient sans critère immunologique pouvait être classé comme ayant un lupus systémique.

Les nouveaux critères de classification du lupus systémique SLICC permettent la classification de la maladie lupique en présence là aussi de quatre critères dont un clinique et un immunologique parmi une liste de manifestations (tableau 6) ou en présence d'une néphrite lupique avec une confirmation histologique, associée à des auto anticorps caractéristiques (67).

Tableau 3 : Critères de classification du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) pour le lupus systémique

SLICC [†] Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus	
Requirements: ≥ 4 criteria (at least 1 clinical and 1 laboratory criteria) OR biopsy-proven lupus nephritis with positive ANA or Anti-DNA	
Clinical Criteria	Immunologic Criteria
1. Acute Cutaneous Lupus* 2. Chronic Cutaneous Lupus* 3. Oral or nasal ulcers * 4. Non-scarring alopecia 5. Arthritis * 6. Serositis * 7. Renal * 8. Neurologic * 9. Hemolytic anemia 10. Leukopenia * 11. Thrombocytopenia (<100,000/mm ³)	1. ANA 2. Anti-DNA 3. Anti-Sm 4. Antiphospholipid Ab * 5. Low complement (C3, C4, CH50) 6. Direct Coombs' test (do not count in the presence of hemolytic anemia)
[†] SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics * See notes for criteria details	

Petri M, et al. Arthritis and Rheumatism. Aug 2012

- **Critères cliniques en détail :**

- 1- Lupus cutané aigu ou subaigu : Rash malaire Lupus bulleux Nécrolyse épidermique toxique Rash maculopapuleux Rash dans le cadre d'une photosensibilité Lésion psoriasiforme Lésion annulaire polycyclique
- 2- Lupus cutané chronique : Rash discoïde Lésion verruqueuse Panniculite lupique Lupus tumidus Lupus engelure Lésion type lichen plan
- 3- Lésion muqueuse orale ou nasale : Palais, bouche, langue ou nez
- 4- Alopécie non cicatricielle : Lésion diffuse avec des cheveux cassés visibles

5- Synovites ≥ 2 articulations Ou douleur ≥ 2 articulations + dérouillage matinal

6-Sérite : Pleurésie ≥ 1 jour Péricardite ≥ 1 jour

7-Atteinte rénale : Protéinurie $> 0,5$ g/24 h Ou hématurie

8- Atteinte neurologique : Épilepsie, psychose, mononévrite, myélite, neuropathie périphérique, état confusionnel aigu

9- Anémie hémolytique

10-Leucopénie : Leucocytes $< 4\ 000/\text{mm}^3$ Ou lymphocytes

$< 1\ 000/\text{mm}^3$

11- Thrombopénie $< 100\ 000/\text{mm}^3$

- **Critères immunologiques**

1- Anticorps anti-nucléaires $>$ norme du laboratoire Anticorps

2-anti-ADN double brin $>$ norme du laboratoire

3- Anti-Sm

4-Anticorps anti phospholipides : test positif pour ☐

☐ Anticoagulant lupique faux-positif au test rapide de la réagine plasmatique pour

☐ Moyenne ou haute niveau d'anticorps anticardiolipine title (IgA, IgG, IgM)

☐ ou résultat de test positif pour l'anti-2-glycoprotéine I (IgA, IgG, IgM)

5- Complément abaissé (C3, C4, or CH50)

6- Test de Combs direct positif

V. Scores d'activités et de chronicités de la maladie lupique

L'évaluation du LES passe par la mesure de différents paramètres qui sont très différents les uns des autres. Certains d'entre eux, comme l'activité et la chronicité, font intervenir des éléments objectifs cliniques ou paracliniques et font appel aux connaissances et au raisonnement médical. Ces paramètres doivent donc être évalués par les cliniciens.

A .Evaluation de l'activité

Le développement des outils permettant de mesurer l'activité du lupus répond au besoin d'évaluer la réponse de la maladie aux thérapeutiques, en particuliers lors d'essai clinique. Ainsi ces outils se doivent de répondre à plusieurs contraintes :

- Couvrir la grande diversité des atteintes du lupus .
- Mesurer l'activité de la maladie, sans la confondre avec les séquelles de la maladie qui sont fixes .
- Etre validés afin d'être admis par tous et permettre d'homogénéiser l'évaluation .

Plusieurs scores ont ainsi été développés au cours du temps ;

- Le BILAG (british isles lupus assessment group index)
- Le SLEDAI (systemic lupus erythematosus disease activity index)
- Le SLAM (systemic lupus erythematosus activity measure)
- L'ECLAM (european consensus lupus activity measurement)
- Le LAI (lupus activity index)
- Le SLAQ (systemic lupus activity questionnaire)

Parmi les scores les plus utilisés qui ont été conçus pour monitorer l'activité du LES et évaluer l'efficacité thérapeutique en se basant sur l'évolution des signes cliniques et biologique, on distingue :

- ü the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)

ü Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Disease Activity Index (SLEDAI)

1. LE BILAG (Annexe 1)

Le BILAG a été le premier indice d'activité du lupus (68)

Développé en 1988 par l'équipe britannique de Birmingham, il est composé initialement de 86 items (étendus à 101 dans sa version la plus récente) couvrant 9 domaines : signes généraux, atteinte cutanée, neurologique, articulaire, cardiaque, respiratoire, rénale et hématologique.

Il évalue l'activité sur les 4 semaines précédant l'évaluation, Le score de chaque domaine est ainsi obtenu par une combinaison complexe du score des items qui le composent. On obtient ainsi, pour chaque domaine, un score variant entre A (le plus haut niveau d'activité) et E (le plus faible niveau d'activité) (Tableau 4). Les définitions de ces niveaux d'activité sont Ils s'appliquent à l'ensemble des domaines du score. Du fait de la complexité de ce score, ces critères sont essentiellement utilisés dans les essais thérapeutiques. Le BILAG est un excellent score pour détecter les poussées Depuis son développement initial (tableau 5), le BILAG n'est pas voué à être utilisé comme un score global. Ainsi, l'évaluation de l'activité s'effectue domaine par domaine (score de A à E) et un patient donné obtient un score de A qu'il ait une ou plusieurs atteintes de niveau A. Certains auteurs ont proposé diverses conversions numériques Celle proposée pour le BILAG 2004 est la suivante : A = 12, B = 8, C = 1 et D ou E = 0 Cependant, ces conversions numériques attribuent le même poids à chaque domaine, ne tenant pas compte de l'hétérogénéité existant entre les domaines et donc du caractère plus ou moins grave de certaines atteintes. De plus, aucune de ces conversions n'avait été validée, jusqu'à très récemment .

Tableau 4 : Niveaux d'activité des domaines du score BILAG

BILAG A	Maladie très active nécessitant des immunosuppresseurs ou une corticothérapie (> 20 mg/j)
BILAG B	Maladie active nécessitant une corticothérapie (< 20 mg/j) ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou des antipaludéens de synthèse
BILAG C	Maladie stable nécessitant uniquement des traitements symptomatiques
BILAG D	Organe précédemment atteint actuellement inactif
BILAG E	Organe jamais atteint

Tableau 5: Critères de réponse ou de poussée selon le score BILAG.

Poussée majeure	Nouveau score A
Poussée modérée	Passage d'un C, D ou E à un B
Réponse complète	Disparition (sans apparition) de tous les A et B
Réponse partielle	Disparition des A et ≤ 1 nouveau B

2. LE SLEDAI (Annexe 2)

L'autre score dont l'utilisation est extrêmement répandue dans l'évaluation du lupus est le SLEDAI développé en 1992, Plusieurs modifications ont été suggérées, mais la plus utilisée est celle proposée pour l'essai du groupe SELENA sur l'utilisation du traitement hormonal substitutif chez les patientes lupiques : le SELENA-SLEDAI. Il s'agit d'un score qui évalue globalement l'activité de la maladie. Il

comporte 24 items, couvrant 9 domaines. Il mesure l'activité dans les 10 jours précédant l'évaluation

Le SELENA-SLEDAI mesure la présence ou l'absence de signes cliniques, de symptômes ou d'anomalies de laboratoire du lupus. Le score global peut théoriquement varier de 0 à 105 (score d'un patient qui présenterait simultanément les 24 manifestations cliniques ou biologiques

De ce fait, un score ≥ 20 correspond déjà à une maladie lupique de très haute activité. Des seuils d'activité ainsi que les seuils définissant une amélioration ou une poussée de la maladie et des critères de poussée ont été définis (tableau 6), ainsi que les seuils définissant une amélioration ou une poussée de la maladie (tableau 8).

Enfin, toujours dans le cadre de l'étude SELENA, des critères de poussée ont été définis (tableau 7), faisant intervenir différents paramètres, incluant le SELENA-SLEDAI. Bien que l'indice SELENA-SLEDAI soit utile pour juger de l'activité du LED, il est parfois difficile de connaître la gravité de la maladie chez un patient en fonction de son score total. En effet, deux patients ayant un score SELENA-SLEDAI de 8 peuvent avoir des manifestations extrêmement différentes. L'un pourrait avoir plusieurs manifestations légères (score 1 ou 2 pour chacune), l'autre une seule manifestation très grave telle qu'une atteinte neurologique (score 8). Cependant, chez un même individu, au cours du temps, il est généralement capable de détecter les modifications d'activité.

Tableau 6 : Niveau d'activité défini selon le score SLEDAI.

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

Tableau 7: Définition des poussées dans l'étude SELENA.

Poussée légère à modérée	Poussée sévère
1 ou plusieurs éléments suivants :	1 ou plusieurs éléments suivants :
Une variation du score SLEDAI $\geq$ 3 points	■ Une variation du score SLEDAI $>$ 12 points
■ Nouvelle atteinte ou aggravation d'une atteinte cutanée, stomatite, sérite, arthrite, fièvre ou	■ Nouvelle atteinte ou aggravation d'une atteinte du système nerveux central, vascularite, myosite, néphrite, plaquettes
■ Augmentation de la dose de prednisolone ($<$ 0,5 mg/kg/j) ou	$<$ 60 000, anémie hémolytique
■ Ajout d'un AINS ou antimalarique ou	avec Hb $<$ 7 mg/dl, nécessitant un doublement de la dose
■ Augmentation $\geq$ 1,0 sur l'échelle PGA	$>$ 0,5 mg/kg/j de prednisolone, ou une hospitalisation
	■ Ajout d'un immunosuppresseur
	■ Augmentation $\geq$ 2,5 sur l'échelle PGA

Tableau 8: Critères de réponse ou de poussée selon le score SLEDAI.

Poussée sévère	Augmentation $\geq$ 12 points du SLEDAI
Poussée modérée	Augmentation $\geq$ 3 points du SLEDAI/SELENA-SLEDAI
Amélioration	Diminution $\geq$ 4 points du SELENA-SLEDAI
Rémission	SLEDAI/SELENA-SLEDAI = 0

B. CHOIX DU SCORE

Les 2 principaux scores d'activité du lupus sont bien différents même si en pratique clinique il apparaît clairement évident que le BILAG est inutilisable, alors que le SLEDAI peut l'être, la situation dans les essais thérapeutiques n'est pas aussi évidente. En fait, chacun de ces scores présente des avantages et des inconvénients qui sont résumés dans le tableau ci-dessous. Ainsi, il apparaît que le BILAG est le score le plus adapté à la détection des poussées, alors que le SLEDAI est plus performant pour détecter une amélioration (Tableau 9)

Tableau 9 : 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

C– Evaluation de la chronicité :

Les objectifs d'un score de chronicité sont bien différents de ceux d'un score d'activité. Le score de chronicité a pour objectif de capturer toutes les atteintes survenues après le diagnostic du LES et responsables de manifestations irréversibles. Pour le LES, un seul score de séquelles existe, il s'agit du SLICC/SDI (Annexe 3).

Il comporte 41 items couvrant 12 domaines. Le score des items varie de 1 à 3. Le score total varie de 0 à 46 points. Il a été développé à partir d'un consensus d'experts. Pour que les items soient comptabilisés, ils doivent être présents depuis plus de 6 mois ou ne pas être réversibles (comme par exemple un infarctus du myocarde, qui peut être comptabilisé immédiatement sans avoir à attendre le délai de 6 mois) .

Par définition, le score est de 0 au diagnostic et seuls comptent les événements survenus après le diagnostic du LES. De plus, les items présents une fois dans l'histoire du LES sont comptabilisés à vie, mêmes si les symptômes qui y sont liés ont disparu (par exemple une ostéonécrose guérie ou bien une cataracte opérée).

Enfin, certains items peuvent être comptabilisés 2 fois pour les événements répétés, tels que les accidents vasculaires ou l'ostéonécrose aseptique. Toutefois, ils ne sont comptabilisés plusieurs fois que s'ils surviennent à plus de 6 mois d'intervalle et non s'ils surviennent simultanément.

Ainsi, pour compléter le score, cela nécessite de connaître l'intégralité de l'histoire du patient. De plus, le score ne peut s'améliorer. Cet outil mêle ainsi de nombreux concepts et mesure plus l'impact global de la maladie (et de son traitement) sur le patient atteint du LES. Il s'agit donc d'un outil mesurant l'impact d'événements passés de la maladie. Ne pouvant pas par définition s'améliorer, il ne peut donc être utilisé comme critère d'évaluation dans les études cliniques, mais il a démontré à plusieurs reprises qu'il avait une bonne valeur pronostique(68).

VI– Atteinte rénale au cours de la maladie lupique

A– Pathogénie de la néphropathie lupique

L'atteinte rénale au cours du lupus résulte du dépôt d'un complexe immun au niveau des glomérules entraînant des dommages tissulaires (69). Les mécanismes impliqués dans la genèse des lésions histologiques rénales restent aujourd'hui encore mal définis (70,71). 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 (Figure 8) :

- les dépôts intra rénaux (essentiellement glomérulaires), de complexes-immuns circulants.
- l'attaque rénale par des auto-anticorps reconnaissant des antigènes rénaux ou des antigènes circulants qui se sont fixés sur les parois glomérulaires ou vasculaires.
- les micros thromboses vasculaires résultant de la présence d'anticorps anti phospholipides.

Dans les deux premiers cas, l'inflammation intra rénale est provoquée par le recrutement des protéines du complément ainsi que de cellules inflammatoires, reconnaissant la partie Fc des immunoglobulines déposées dans le parenchyme rénal (72).

La caractérisation des cibles antigéniques des auto anticorps impliqués dans la néphropathie lupique a permis de mettre en évidence des auto anticorps pathogènes ayant une réactivité croisée avec des constituants glomérulaires tels la laminine ou les héparanes sulfates ou reconnaissant des nucléosomes fixés sur la membrane glomérulaire (73). De véritables vascularites intra rénales sont parfois observées,

secondaires à des auto anticorps encore mal caractérisés, proches des anticorps anti cellules endothéliales ou des ANCA.

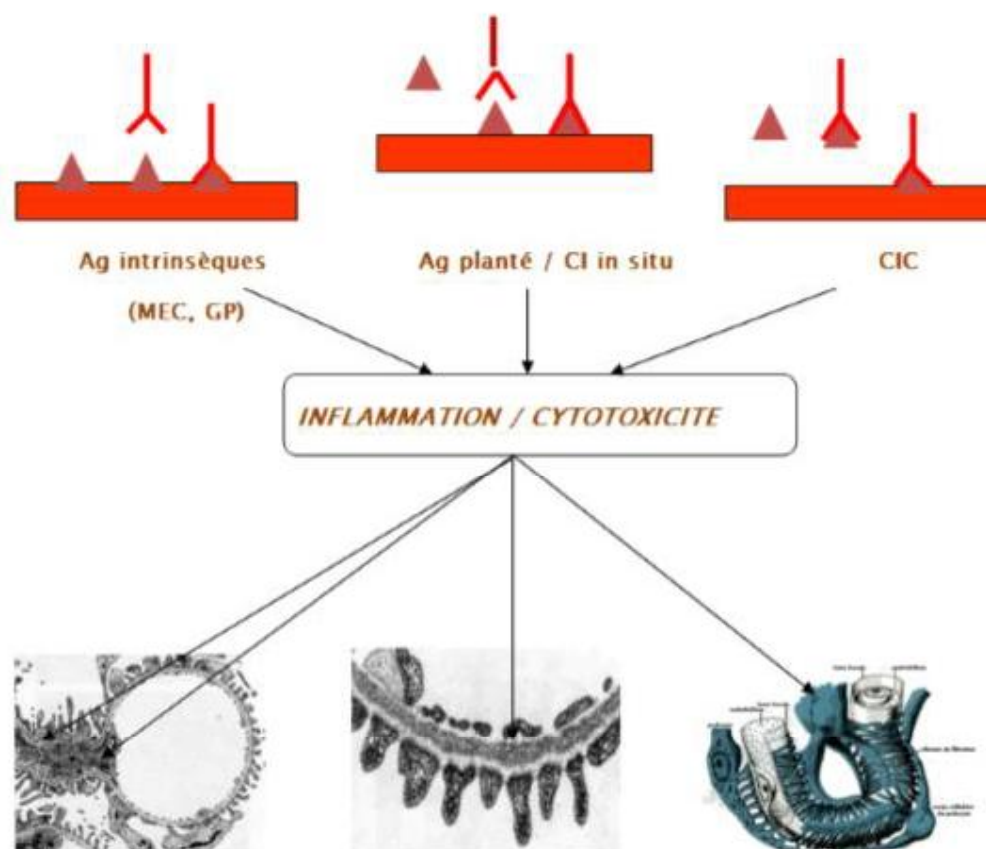


Figure 8: Mécanismes de la genèse des lésions tissulaires rénales

B. Manifestations rénales

La néphropathie lupique survient dans 50 à 80% des cas. La généralisation de la biopsie rénale a confirmé la grande fréquence de l'atteinte rénale parfois histologique sans expression clinique.

L'atteinte rénale survient dans la majorité des cas au cours des premières années d'évolution. Dans 3 à 6% des cas, elle précède les autres manifestations de plusieurs années. Dans plus d'un tiers des cas, elle apparaît après le diagnostic, d'où la nécessité d'une surveillance régulière du sédiment urinaire.

La biopsie rénale est indispensable pour adapter le traitement et prédire l'évolution. La relation entre la gravité de l'atteinte lupique et la gravité de l'atteinte rénale est très variable : une atteinte rénale minime ou absente peut coexister avec une maladie générale grave.

Une atteinte glomérulaire grave correspondra le plus souvent à une maladie lupique multisystémique

– Signes rénaux:

La protéinurie est la manifestation la plus fréquente de la néphropathie lupique, notée dans 100% des cas, réalisant un syndrome néphrotique (> 3 g/24 heures) dans 45 à 65% des cas. Une hématurie microscopique est notée dans près de 80% des néphropathies lupiques à un stade ou un autre de l'évolution.

La présence de cylindres urinaires signe l'origine rénale de l'hématurie microscopique, ce qui parfois peut permettre d'éliminer une cause urologique telle une tumeur urothéliale.

L'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 (Tableau 10).

Tableau 10: 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 -Albuminurie <30g/l - +/- hématurie - +/- insuffisance rénale
Sd néphrétique aigue	Tableau brutal en quelques jours. -Œdèmes -HTA sévère -Protéinurie -Hématurie -IRA modérée -Installation en 2 à 8 semaines -Protéinurie variable
Sd de glomérulonéphrite rapidement progressive	-Hématurie -IR rapidement progressive -Oligurie -HTA

C. Données histologiques:

1-Intérêt :

La ponction biopsie rénale occupe un rôle primordial dans le diagnostic de la forme lésionnelle rénale au cours de la néphropathie lupique, elle permet aussi de préciser le potentiel évolutif de la maladie en mettant en évidence des lésions actives caractérisées par une réversibilité potentielle, ou des lésions scléreuses irréversibles. La prise en charge thérapeutique de la néphropathie lupique dépend essentiellement des résultats anatomopathologiques, ainsi la PBR permet d'orienter la thérapeutique mais aussi d'assurer le suivi.

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

2-Indications de la PBR :

La ponction biopsie rénale (PBR) doit être réalisée devant toute suspicion d'atteinte rénale dans la maladie lupique. Celle-ci est évoquée devant une protéinurie à la bandelette urinaire, confirmée par un dosage pondéral sur les urines des 24 heures (protéinurie > 0,5 g/24 heures), en dehors de la période menstruelle ou d'un contexte d'infection urinaire. La présence d'une hématurie microscopique confirmée, non liée à une infection urinaire, est également évocatrice d'une atteinte rénale, signant souvent son caractère prolifératif. Pour finir, l'insuffisance rénale suggérée par l'augmentation de la créatinine plasmatique et confirmée par la diminution de la clairance de la créatinine (< 60 ml/min) justifie une consultation spécialisée en milieu néphrologique pour éliminer une autre cause de néphropathie et discuter l'exploration histologique rénale. Les anomalies urinaires évocatrices de néphropathie lupique doivent être recherchées au cours de toute poussée de la maladie, tout comme la dégradation de la fonction rénale. Au cours du suivi systématique d'un lupus systémique en période de rémission, nous estimons que la réalisation d'une bandelette urinaire réactive à la recherche d'une protéinurie et d'une hématurie, ainsi qu'un dosage de la créatinine plasmatique doit être réalisée de façon semestrielle au minimum. La présence d'anomalies histologiques rénales sans anomalie de la protéinurie ou du sédiment urinaire (« silent nephropathy») est rare et de signification incertaine. En résumé, une 1^{ère} 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 traitement.

3-Données de la biopsie rénale

3-1.Résultats anatomo-pathologiques selon la classification ISN/RPS 2003 :

La description des différentes variétés histologiques de néphropathie lupique a été entreprise dès les années 1970, avec une première classification OMS en 1974. Depuis cette date plusieurs modifications ont été apportées à cette classification, tout en gardant ses grandes lignes (Tableau 11).

Cette classification a permis de définir six classes de glomérulonéphrite, présentant des caractéristiques histologiques distinctes, des mécanismes physiopathologiques vraisemblablement spécifiques et une gravité différente sur le plan du pronostic rénal. Elle a permis surtout d'établir un vocabulaire commun pour la description des patients et de leur atteinte rénale, et d'homogénéiser les études cliniques de ces dernières années

Tableau 11: Classification de la néphropathie lupique selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) :

Classe I : glomérule normal	-Classe IA : strictement normal avec toutes les techniques -Classe IB : normal en microscopie optique, mais présence de dépôts en immunofluorescence ou microscopie électronique
Classe II : altération mésangiale isolée (mésangiopathie)	-Classe IIA : épaissement de la matrice mésangiale et/ou hypercellularité légère à modérée -Classe IIB : hypercellularité modérée
Classe III glomérulonéphrite segmentaire et focale (associée à des altérations mésangiales légères ou modérées)	-Classe IIIA : lésions nécrosantes actives -Classe IIIB : lésions sclérosantes et lésions nécrosantes actives -Classe IIIC : lésions sclérosantes (chroniques) = sclérose
Classe IV glomérulonéphrite diffuse (prolifération mésangiale sévère endocapillaire ou mésangio-capillaire et/ou dépôts sous-endothéliaux extensifs ; les dépôts sous-épithéliaux)	-Classe IVA : pure sans lésions segmentaires -Classe IVB : avec lésions nécrosantes actives -Classe IVC : avec lésions sclérosantes et lésions nécrosantes actives -Classe IV D : avec lésions purement sclérosantes
Classe V : glomérulonéphrite extra-membraneuse	-Classe VA : glomérulonéphrite extra-membraneuse pure -Classe VB : glomérulonéphrite extra-membraneuse associée à des lésions de classe II
Classe VI : glomérulonéphrite sclérosante avancée	

Une modification de cette classification a été proposée très récemment par l'Association internationale de néphrologie, toujours calquée sur la classique classification de l'OMS. Elle propose le maintien de six classes de glomérulonéphrite lupique (GNL), définies selon les anomalies visibles en microscopie optique (MO) ou en immunofluorescence (IF) (Tableau 12).

Ces atteintes rénales ont une présentation clinique, histologique et un pronostic différents. Il y a cependant fréquemment des formes de chevauchements et d'autre part des passages d'une forme à une autre dans 15 à 40 % des cas.

Tableau 12 : Classification ISN/RPS 2003 des glomérulonéphrites lupiques

Classe I : Néphrite lupique mésangiale minimale
Glomérules normaux en microscopie optique mais dépôts mésangiaux en immunofluorescence
Classe II : Néphrite lupique mésangiale proliférative
Glomérules avec prolifération mésangiale et dépôts mésangiaux en immunofluorescence
Classe III : Néphrite lupique focale
Moins de 50 % des glomérules sont atteints
Classe III (A) : lésions actives
Classe III (C) : lésions chroniques
Classe III (A/C) : lésions actives et chroniques
Classe IV : Néphrite lupique diffuse
Plus de 50 % des glomérules sont atteints
Classe IV-S (A) : lésions segmentaires actives
Classe IV-S (C) : lésions segmentaires chroniques
Classe IV-S (A/C) : lésions segmentaires actives et chroniques
Classe IV-G (A) : lésions globales actives
Classe IV-G (C) : lésions globales chroniques
Classe IV-G (A/C) lésions globales actives et chroniques
Classe V : Néphrite lupique extra-membraneuse
Glomérulonéphrite extra-membraneuse
Classe VI : Néphrite lupique sclérosante avancée
Glomérulosclérose avancée (> 90 % des glomérules détruits)

- Classification des néphropathies lupiques (74)

Ø classe I (figure 9) :

Elle est caractérisée par un rein optiquement normal, mais dépôt mésangiaux visible en immunofluorescence (1,5 %);

- Ø classe II (figure 10): Il s'agit d'une glomérulonéphrite mésangiale pure, se traduisant habituellement par une petite protéinurie, avec ou sans hématurie microscopique (22 %);
- Ø classe III (figure 11): C'est une glomérulonéphrite segmentaire et focale, proliférative, se traduisant par une protéinurie avec rarement un syndrome néphrotique impur, sans IR (22%);
- Ø classe IV (figure 12): C'est une glomérulonéphrite diffuse proliférative avec protéinurie et syndrome néphrotique, hématurie, leucocyturie et parfois IR (27 %). C'est dans cette forme que l'on observe les aspects histologiques les plus caractéristiques, avec une prolifération mésangiale, endothéliale et souvent épithéliale, les parois vasculaires sont soulignées par des dépôts sous endothéliaux, prenant l'aspect classique en anse de fil de fer, ou «wire-loop ». Les corps hématoxyliques de Gross sont pathognomoniques, mais très rares (3% des cas). En immunofluorescence, il existe des dépôts diffus d'Ig G, A et M, ainsi que des fractions C3, C4 et C1q du complément. Dans un tiers des cas, il existe de fins dépôts d'IgG, de C3 et de C1q sur les basales tubulaires;
- Ø classe V (figure 13) : Il s'agit d'une glomérulonéphrite extramembraneuse se traduisant habituellement par un syndrome néphrotique impur sans IR (20 %);
- Ø classe VI (figure 14): Elle est définie par la présence de plus de 90% des glomérules scléreux. Il s'y associe habituellement des lésions interstitielles. Elle évolue classiquement vers le stade ultime de la maladie rénale chronique.

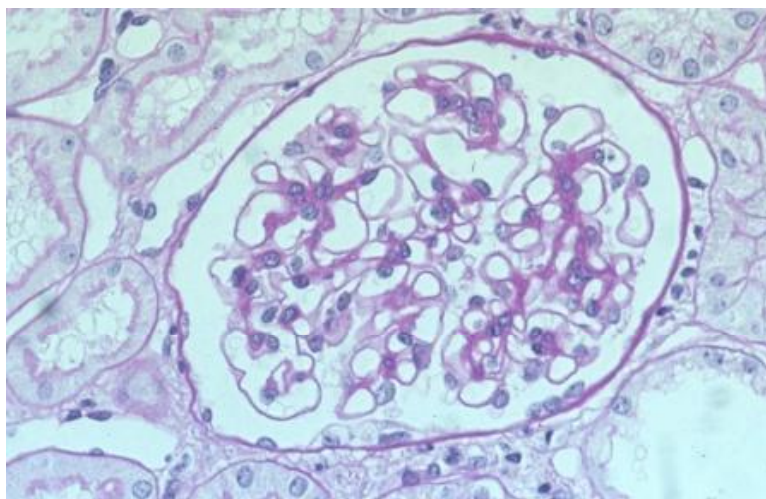


Figure 9 : Classe I : Glomérule d'aspect normal

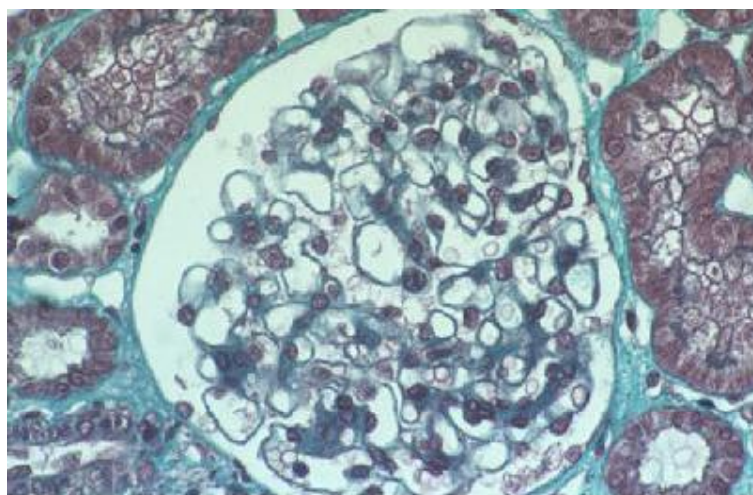


Figure 10: Classe II : prolifération mésangiale (Kidney int 2004; 65: 521-30)

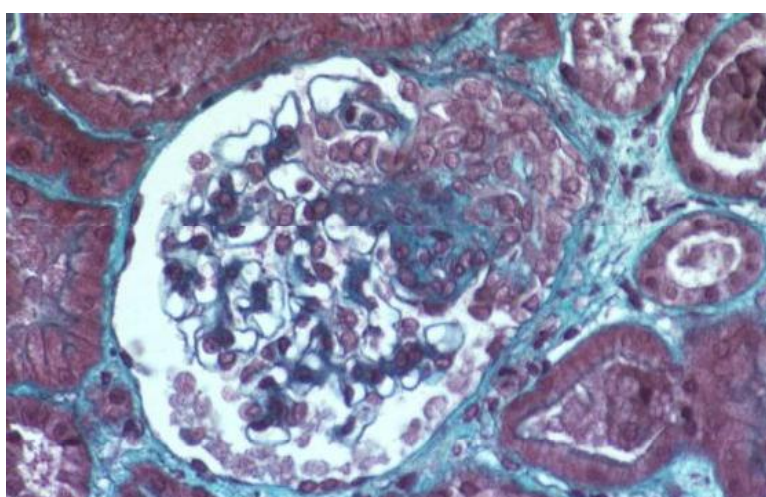


Figure 11 : Classe III : prolifération endo +/- extracapillaire focale (< 50/% des glomérules)
(Kidney int 2004; 65: 521-30)

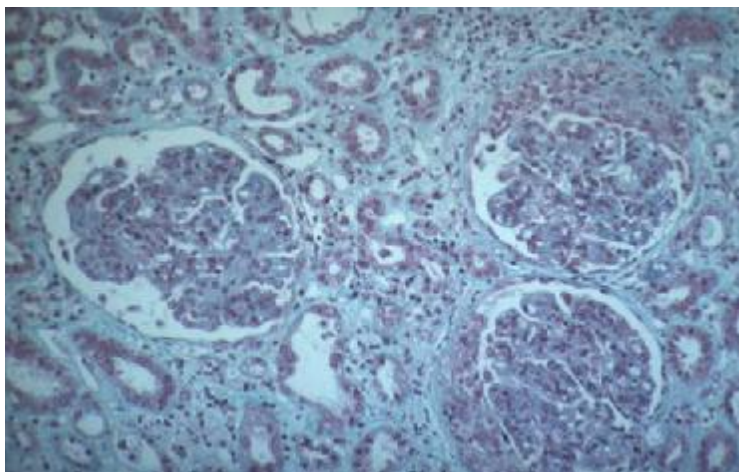


Figure 12 : Classe IV : prolifération endo +/- extracapillaire focale (> 50/% des glomérules)
(Kidney int 2004; 65: 521-30)

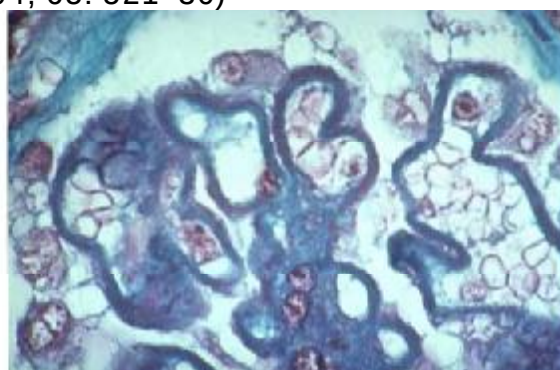
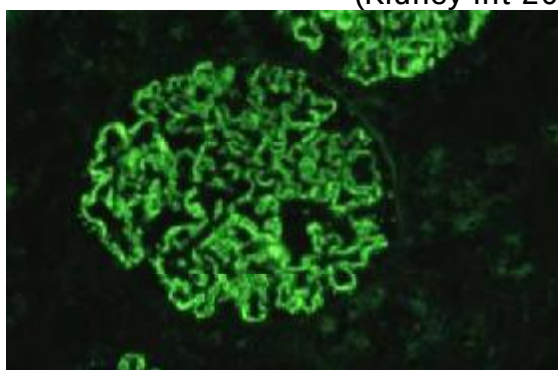


Figure 13 : Classe V : Dépôt extramembraneux
(Kidney int 2004; 65: 521-30)

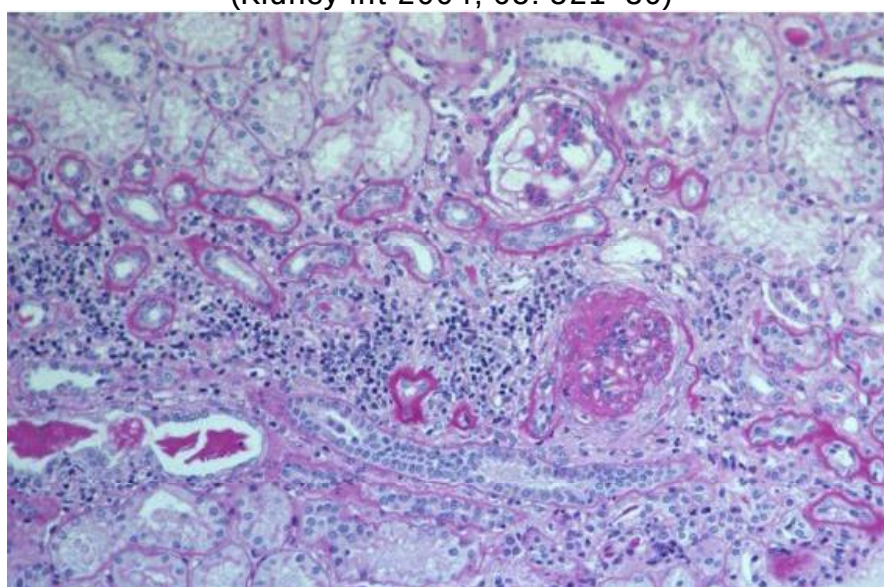


Figure 14: Classe VI : > 90% de glomérules sclérosés
(Kidney int 2004; 65: 521-30)

3-2.Index d'activité et de chronicité

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(75). Les lésions actives sont celles qui sont susceptibles d'une régression sous traitement.

Plusieurs indices morphologiques évaluant la biopsie rénale ont été développés, dont le plus utilisé reste le NIH Activity Index and Chronicity Index (tableau 13)

Tableau 13 : Lésions d'activité et de chronicité selon le NIH

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

- Indice de biopsie NIH :

- Ø 1+ =atteinte de moins de 25% des glomérules ou du parenchyme par la variable concernée
- Ø 2+ =atteintes de 25à 50%
- Ø 3+ =atteintes de plus de 50%

3-3. Aspects de la maladie rénale au cours du lupus :

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 Corréliées à un mauvais pronostic.

3-3-1.Lésions tubulo-interstitielles :

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(76).

3-3-2.Lésions vasculaires:

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 micro angiopathie thrombotique sont décrites dans 0.5 à 4 % des LEAS réalisant un tableau de syndrome hémolytique et urémique avec une anémie hémolytique et une thrombopénie. L'hypertension artérielle et l'IR sont fréquents dans ce tableau et la biopsie rénale retrouve des thrombi typiques dans les artérioles et les capillaires glomérulaires(77,78).

D. Traitement de la néphropathie lupique:

La prise en charge thérapeutique des néphropathies lupiques prolifératives a été l'objet de nombreuses études depuis ces 20 dernières années transformant le pronostic de cette pathologie. Ainsi le taux de mortalité standardisé lié aux atteintes rénales lupique est passé de 19 pour le décennie 1970-1980 à 04 entre 1990 et 2001 (79).

1. Objectifs du traitement:

Il n'y a pas de traitement radical et définitif du lupus ou de la néphropathie lupique. Le but du traitement est l'induction d'une rémission à court et à long terme tout en limitant au maximum les récurrences et les effets secondaires. Ainsi il reste difficile à atteindre, notamment en raison de l'hétérogénéité de la maladie et des incertitudes sur son cours évolutif.

2. Moyens:

2-1.Antimalariques de synthèse (PlaquénilB , NivaquineB)

Ils s'adressent aux manifestations cutanées de lupus discoïde chronique, de lupus profonds, aux signes généraux (fièvre, amaigrissement, asthénie) et aux manifestations articulaires. Les anti malariques ont des propriétés anti thrombotiques et sont un appoint intéressant en cas de SAPL ou d'athérome accéléré. Les deux spécialités les plus utilisées sont :

- Ø l'hydroxychloroquine (PlaquénilB) à la posologie de 3,5 mg/kg/j
- Ø la chloroquine (NivaquineB) à la posologie de 7 mg/kg/j.

Le maintien de l'hydroxychloroquine au cours de la grossesse est sujet à controverse. Les données disponibles suggèrent que l'hydroxychloroquine peut être maintenue au cours de la grossesse, le bénéfice lié à sa poursuite semble nettement supérieur à un hypothétique risque foetal. Selon une étude randomisée menée par le

Groupe Canadien d'Etude de l'Hydroxychloroquine , le risque relatif de

poussée dans les six mois était de 2,5 chez les patients qui arrêtaient ce traitement. La surveillance ophtalmologique comporte un bilan initial complet avec électrorétinogramme, une vision des couleurs et un test d'Amsler (exploration du champ visuel) tous les ans ou tous les deux ans.

2-2.Corticothérapie

La base du traitement des formes prolifératives diffuses reste la corticothérapie. Cette corticothérapie est classiquement débutée par voie IV sous forme de trois bolus de méthylprednisolone relayés par une corticothérapie orale. Néanmoins la dose initiale de la corticothérapie et la vitesse de décroissance restent un des domaines les moins explorés du traitement de la néphropathie lupique. Certaines études ne comportent même pas la mention de la dose de corticothérapie initiale. L'impression globale est néanmoins que la corticothérapie est probablement excessive chez les patients atteints de néphropathie lupique. L'émergence des complications cardio-vasculaires comme cause de morbidité et de mortalité incite vivement à une épargne cortisonique. Des essais récents ont utilisé avec succès une dose initiale de 0,5 mg/kg/jour à la place du « classique » 1 mg/kg/jour (essais Euro lupus et maintain). Une étude non contrôlée innovante a même obtenu une rémission complète à 6 mois chez 13/46 patients atteints de néphropathie lupique dans un protocole sans stéroïdes (hormis 2 bolus) combinant rituximab et mycophénolate mofetil (condon, ASN 2009). Par ailleurs, la décroissance de la corticothérapie peut être très variable d'une étude à l'autre et selon l'habitude des cliniciens.

La prescription au long cours des glucocorticoïdes doit tenir compte de leurs effets secondaires notamment métaboliques à savoir un diabète cortisonique, une ostéoporose et l'hypertension artérielle surtout chez les sujets connus hypertendus ainsi que les complications infectieuses, d'où la nécessité d'associer un régime

sans sels, pauvre en glucides, riche en protéines ainsi qu'une supplémentation vitaminocalcique pour prévenir l'ostéoporose.

2-3. Cyclophosphamide (CYC)

Le traitement classiquement utilisé dans le traitement des formes sévères de la néphropathie lupique reste le cyclophosphamide (CYC). Le schéma initial du CYC proposé par le NIH dans les années 80 et le début des années 90 est de moins en moins utilisé. Ce schéma comportait une perfusion de CYC par mois tous les 6 mois avec dans les formes sévères une proposition de traitement d'entretien par une perfusion de CYC tous les 3 mois pour une durée totale de 2 ans. Ce schéma thérapeutique a montré son efficacité dans les néphropathies lupiques sévères avec un gain en terme de fonction rénale à long terme. L'utilisation prolongée du CYC a été associée néanmoins dans ces différentes études à un taux significatif d'effets secondaires, notamment d'aménorrhées et d'infections. Le CYC entraîne également 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 le CYC.

2-4. Mycophénolate mofétil (MMF)

Le médicament qui se positionne comme une alternative possible et acceptable au CYC comme traitement d'attaque est indiscutablement le mycophénolate mofétil (MMF).

Son utilisation dans la néphropathie lupique proliférative en traitement d'attaque repose sur plusieurs essais cliniques

Utilisé à la dose de 2 à 3mg/jour, ces principaux effets indésirables sont digestifs et hématologiques. Il peut s'agir de douleurs abdominales associées à des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Plus rarement, une hémorragie digestive, des péritonites, des ulcères gastroduodénaux ont été décrits.

Une leucopénie et/ou une thrombopénie d'origine centrale ont été rapportés chez plus de 10% des patients traités d'où la nécessité d'une surveillance par une numération formule sanguine au cours du traitement, Des cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été rapportés. Les infections opportunistes par candidoses cutanéomuqueuses semblent plus fréquentes. Une attention particulière doit être portée aux infections virales. Les formes viscérales invasives d'infection à CMV sont plus fréquentes lors de l'utilisation de doses de mycophénolate mofétil supérieures à 2 g par jour.

2-5. Azathioprine (Imurel®):

Utilisé à la dose de 2 à 3mg/kg/j, ces effets indésirables les plus fréquents sont hématologiques. Il peut s'agir d'une leucopénie, d'une thrombopénie ou d'une anémie le plus souvent macrocytaire.

Dans certains cas (déficit en thiopurine méthyltransférase ou traitement par allopurinol) une aplasie médullaire peut survenir. Ces effets sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement. Les autres effets indésirables sont plus rares. Les signes de surdosage sont principalement ceux en relation avec une insuffisance médullaire aiguë (syndrome hémorragique...). Il est utilisé en traitement d'entretien dans les GN prolifératives après induction par CYC, son utilisation en traitement d'attaque semble moins efficace que le CYC en terme de rémission.

2-6. Autres:

2-6-1. Anti CD20 (rutiximab):

La rutiximab est un anticorps monoclonal anti CD20 chimérique utilisé initialement dans le traitement des lymphomes. Son efficacité est démontrée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et suggérée dans de nombreuses maladies auto-immunes. Son utilisation dans le traitement du lupus est pour l'instant limitée, les premiers résultats semblent intéressants.

2-6-2. Transplantation des cellules souches autologues:

Sa toxicité préoccupante (4 à 12%) a limiter ses indications.

2-6-3. Hydroxchloroquine:

L'HCQ mérite d'être cité dans le traitement spécifique de la NL. L'HCQ est efficace sur les manifestations cutanées et articulaires mais également sur des atteintes plus sévères, notamment rénales. Chez les patients lupiques l'HCQ est doté d'un effet protecteur vis-à-vis de la survenue d'une insuffisance rénale(122). Son activité anti-thrombotique est bien établie, l'HCQ limite la déminéralisation osseuse cortico-induite8.

3. Indications:

- Un traitement symptomatique est indiqué chez tous les patients ayant une NL
- L'hydroxychloroquine (6-6,5mg/kg/jr) est indiqué chez tous les malades ayant une NL
- Un examen ophtalmologique doit être réalisé avant l'administration de l'hydroxychloroquine comportant le champ visuel, la vision des couleurs et le fond d'œil.
 - Ø NL classe I : doit être traitée selon les manifestations extra-rénales
 - Ø NL classe II :
 - 1 -Si PU <1g/24h traiter selon les manifestations extra-rénales
 - 2 -Si PU >3g/24h corticoïdes comme une LGM
 - Ø NL classe III+IV :

Une NL classe III ou IV doivent être traitées par l'association corticoïdes et cyclophosphamide ou MMF :

- Corticoïdes :- bolus de 500 à 750mg pendant 3jours

Puis

- 1mg/kg/jr puis dégression progressive jusqu'à la dose minimale nécessaire pour contrôler la maladie.
- Cyclophosphamide IV : 2 schémas sont possible :
- un bolus par mois pendant 6 mois, dose adaptée à la fonction rénale :
- 15mg/kg si créatinine >60
- 12,5mg/kg si 30 <créatinine<60
- 10mg/kg si créatinine < 30 Ce régime est utilisé si :
 - ethnies non caucasiennes
 - insuffisance rénale
 - syndrome néphrotique
 - Prolifération extra-capillaire
 - Atteinte viscérale grave (Neurologique, cardiaque)
- 500mg en bolus chaque 2 semaines pendant 3mois si absence des critères sus-jacents (Euro-lupus).

MMF à la dose de 2-3g/jr pendant 6mois peut être une alternative, surtout si désir de préserver la fertilité ou si CI au cyclophosphamide (femme jeune)

- Ø NL classe V : Les Patients ayant une NL classe V pure, avec une protéinurie non néphrotique et une fonction rénale normale doivent avoir un traitement symptomatique par des antiprotéinuriques et des anti-hypertenseurs

Les patients ayant une NL classe V pure avec protéinurie néphrotique ou insuffisance rénale doivent recevoir des corticoïdes + cyclophosphamide ou anti-calcineurines ou MMF

- corticoïdes 40mg à jour alterné + - cyclophosphamide : en bolus (0.5- 1.0 g/m²) par mois pendant 6 mois.
- OU
- Ciclosporine : 200 mg/m² en 2 prises pendant une année.

Ou

- MMF 3mg/jr pendant 6mois
- Les patients ayant une NL classe V associée à une classe III ou IV , doivent être traités comme une classe III ou IV

Ø NL classe VI :

Pas de traitement immunosuppresseur sauf si indication extra-rénale. Prise en charge de la maladie rénale chronique

- formes particulières :

Penser à une anti coagulation efficace si AC anti-phospholipide associé. Penser à l'échange plasmatique si MAT associé(80).

4. Traitement d'entretien :

- Un traitement d'entretien ne doit être démarré qu'après avoir atteint la rémission, il se base sur l'Azathioprine à la dose de 1,5-2,5mg/kg/jr ou MMF à la dose de 1à 2g en 2 prises plus corticoïdes à faible dose. ($\leq 10\text{mg/jr}$)
- Le traitement d'entretien doit être maintenu pendant au moins 2 à 3 ans voir plus.

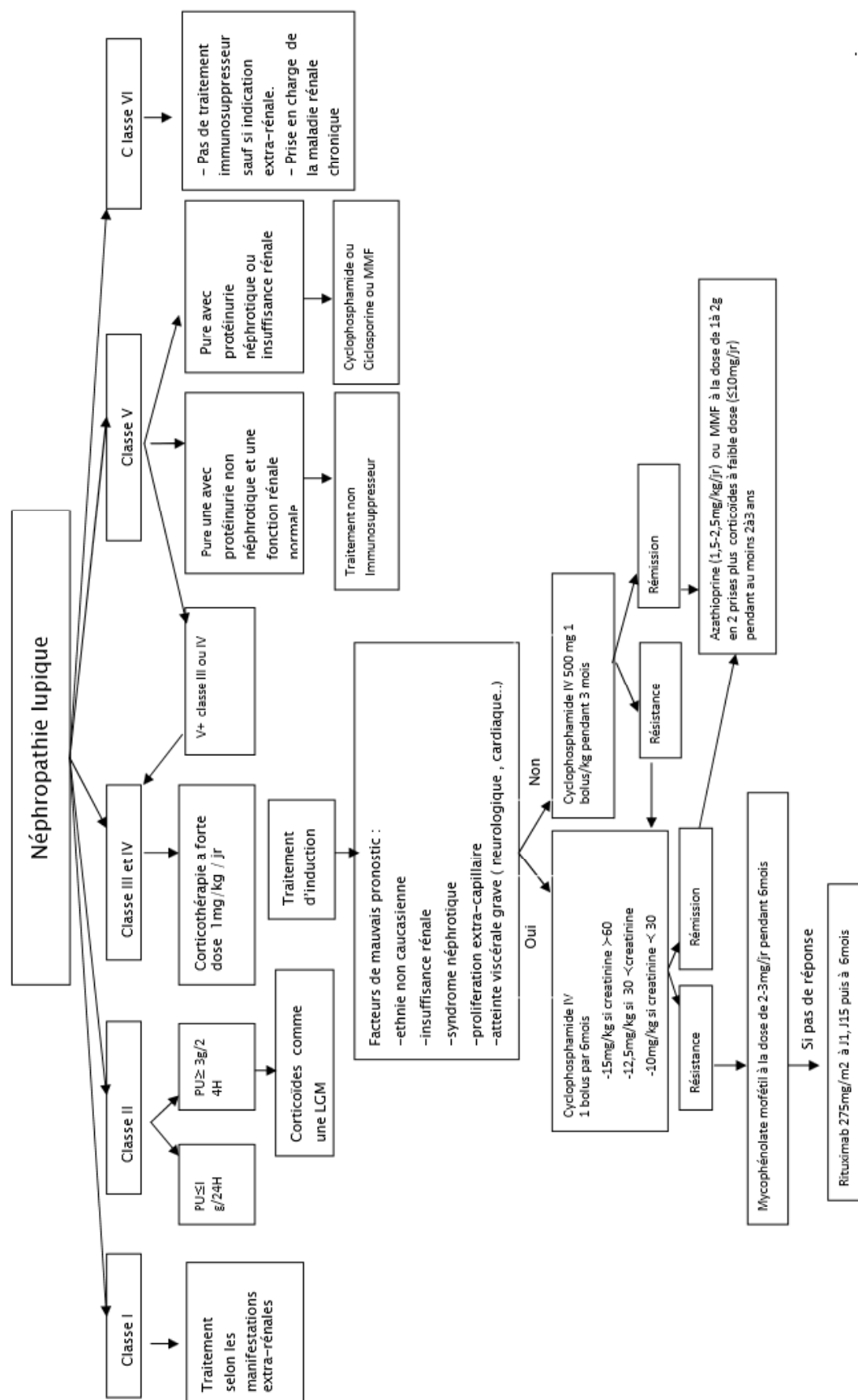


Figure 15 : CAT devant une néphropathie lupique

4. Traitements associés:

Le traitement de la néphropathie lupique bénéficie de traitements associés à savoir les traitements à visée antiprotéinurique tel que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, et les antagoniste des récepteurs de l'angiotensine2, le traitement hypocholestérolémiant à base de statines et la prévention de l'ostéoporose cortisonique notamment par les bisphosphonates. Par ailleurs 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'hypoestrogénie avec les inconvénients d'une ménopause artificielle (ostéoporose, sécheresse vaginale).

E. 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. Les facteurs de mauvais pronostic rénal sont multiples. Dans une étude rétrospective française, la présence d'une insuffisance rénale ou d'une HTA au diagnostic, la présence d'une GN lupique proliférative (classes III et IV), et une origine ethnique non-caucasienne étaient corrélées à un pronostic plus sombre de la néphropathie lupique. Cette prédisposition ethnique a également été retrouvée dans d'autres études, 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. Un autre facteur de mauvais pronostic est la présence d'anticorps anti phospholipides, selon une étude italienne récente.

Il n'est pas clair, à ce jour, si la survenue d'une néphropathie lupique aggrave le pronostic vital des patients. Plusieurs observations montrent bien que la maladie lupique s'éteint lorsque la néphropathie conduit à l'insuffisance rénale terminale, avec disparition des signes d'atteinte cutané-articulaire ou viscérale. Ceci est d'ailleurs bien reflété dans le fait que les patients lupiques dialysés ont une survie comparable à celle des autres patients dialysés. De façon parallèle, il a été démontré que la récurrence de la néphropathie lupique sur le greffon rénal, après une transplantation restait rare ($< 5\%$), ce qui suggère que cette méthode de remplacement rénal peut être proposée sans risque à ces patients. Le risque toutefois est plutôt lié aux traitements immunosuppresseurs accumulés avant et après la greffe, avec toutes les complications que cela implique sur le plan infectieux ou néoplasique.

MATERIELS ET METHODES

I. Typé d'étude :

Noter étude est rétrospective menée au sein du service de néphrologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès durant une période de cinq ans, allant de Janvier 2009 jusqu'à Décembre 2014.

II- Population d'étude

1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude tous les patients suivis dans notre formation, ayant un lupus érythémateux disséminé confirmé par la présence d'au moins quatre critères de l'ARC, dont une anomalie immunologique (présence d'anticorps anti DNA et/ou AAN) (tableau 14). Tous les patients avaient une néphropathie lupique proliférative III ou IV confirmée par la biopsie rénale, selon la Classification ISN/RPS (2003) (tableau 12)

Tableau 14: Critères de l'ARC modifiés en 1997 pour la classification du lupus érythémateux systémique (81)

1. Rash malaire
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales
5. Arthrites non érosives de deux articulations périphériques, au moins
6. Pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale (protéinurie $> 0,5 \text{ g j}^{-1}$ ou $> +++$ ou cylindres cellulaires)
8. Convulsions ou psychose
9. Atteinte hématologique :
a. anémie hémolytique ou
b. leucopénie ($< 4\,000 \text{ mm}^{-3}$ à 2 occasions au moins) ou
c. lymphopénie ($< 1\,500 \text{ mm}^{-3}$ à 2 occasions au moins) ou
d. thrombopénie ($< 100\,000 \text{ mm}^{-3}$) en l'absence de cause médicamenteuse
10. Anomalie immunologique :
a. anticorps anti-ADN natif ou
b. anticorps anti-Sm ou
c. taux sérique élevé d'IgG ou M anticardiolipine ou test standardisé positif pour un anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique (depuis au moins 6 mois)
11. Anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicament inducteur)

Tableau 12 : Classification ISN/RPS 2003 des glomérulonéphrites lupiques

Classe I : Néphrite lupique mésangiale minimale
Glomérules normaux en microscopie optique mais dépôts mésangiaux en immunofluorescence
Classe II : Néphrite lupique mésangiale proliférative
Glomérules avec prolifération mésangiale et dépôts mésangiaux en immunofluorescence
Classe III : Néphrite lupique focale
Moins de 50 % des glomérules sont atteints
Classe III (A) : lésions actives
Classe III (C) : lésions chroniques
Classe III (A/C) : lésions actives et chroniques
Classe IV : Néphrite lupique diffuse
Plus de 50 % des glomérules sont atteints
Classe IV-S (A) : lésions segmentaires actives
Classe IV-S (C) : lésions segmentaires chroniques
Classe IV-S (A/C) : lésions segmentaires actives et chroniques
Classe IV-G (A) : lésions globales actives
Classe IV-G (C) : lésions globales chroniques
Classe IV-G (A/C) lésions globales actives et chroniques
Classe V : Néphrite lupique extra-membraneuse
Glomérulonéphrite extra-membraneuse
Classe VI : Néphrite lupique sclérosante avancée
Glomérulosclérose avancée (> 90 % des glomérules détruits)

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclus de cette étude :

- Les patients présentant une néphropathie lupique non proliférative
- Les patients lupiques ayant une néphropathie lupique très probable, et qui n'ont pas bénéficié de biopsie rénale
- Les patients lupiques qui ont bénéficié de biopsie rénale dans d'autres structures.
- Les patients âgés de moins de 16 ans.

III. Paramètres étudiés

Les données relatives aux différents aspects démographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients et du système d'information HOSIX-NET du CHU Hassan II installé depuis 2011. Les différents paramètres histologiques ont été collectés à partir des comptes rendus des biopsies rénales. Les biopsies réalisées avant 2010, ont été examinées au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Ibn Sina de Rabat, et celles effectuées après cette date, ont été analysées au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Hassan II de Fès.

1. Données démographiques:

- ü Le sexe
- ü L'âge au moment du diagnostic de la néphropathie lupique
- ü La profession
- ü L'origine
- ü La couverture sociale
- ü Le délai d'apparition de l'atteinte rénale par rapport au lupus

2. Données cliniques :

- ü Les signes généraux : asthénie, amaigrissement, fièvre, anorexie
- ü L'existence d'un syndrome œdémateux
- ü L'hypertension artérielle
- ü Les atteintes extra-rénales : dermatologiques, rhumatologiques, cardio-vasculaires, respiratoires et neuropsychiques

3. Données biologiques :

- ü Protéinurie des 24h
- ü Urée, la créatinémie, ionogramme sanguin
- ü Débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la formule MDRD
- ü Données de la bandelette urinaire
- ü Examen cytbactériologique urinaire
- ü Protidémie, l'albuminémie
- ü Anomalies hématologiques: anémie, thrombopénie, leucopénie, lymphopénie
- ü Anomalies immunologiques: la présence des anticorps antinucléaires (AAN) / anticorps anti DNA
- ü Dosage du complément sérique C3, C4

4. Données anatomo-pathologiques de la biopsie rénale

- ü Type d'atteinte histologique (selon la classification de l'ISN 2003)
- ü Index d'activité et de chronicité selon le score NIH (tableau 13)

Les paramètres de l'indice des NIH ont été notés sur une échelle de 0 (pas de lésions), 1 (lésions dans 25 % des glomérules), 2 (lésions dans 25-50% de glomérules) ou 3 (lésions dans >25% de glomérules), tel que décrit par Austin (82)

- ü Atteinte tubulaire
- ü Atteinte interstitielle

Nous avons divisé les patients en deux groupes :

- Groupe 1 : correspond aux patients ayant une néphropathie lupique classe III
- Groupe 2 : correspond aux patients ayant une néphropathie lupique classe IV

Par la suite et afin de ressortir les facteurs de risque histologiques de mauvaise évolution rénale, nous avons identifié deux groupes selon la présence des signes d'activité et de chronicité sur la biopsie rénale en se basant sur le score NIH (Tableau 13).

- Groupe A : présence de signes d'activité
- Groupe B : présence de signes d'activité et de chronicité.

Tableau 13 : Lésions d'activité et de chronicité selon le NIH

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

5. Score d'activité et de chronicité de la maladie lupique

Nous avons choisi le score SLEDAI (Annexe 2) du fait de sa simplicité comme indice d'activité de la maladie lupique. Au début de diagnostic, nous avons recensé 20 patients qui avaient un score de seledai coté. Pour les autres patients, nous avons complété la fiche de score de façon rétrospective puis on a réévalué le score pour tous les patients, à 3 mois, à 6 mois et 12 mois pour étudier son impact sur le pronostic rénal et vital

Nous n'avons pas pu utiliser le score de Bilag (Annexe 1) dans cette étude en raison de l'absence de la fiche remplie de ce score dans les dossiers des patients, de sa complexité et de l'indisponibilité des principales données nécessaires dans les dossiers médicaux, de même pour le score de chronicité et de séquelle SLICC /DI (Annexe 3).

Annexe 2: Score de sledai

Valeur	Manifestations	Définition
8	convulsion	Apparition récente. Exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses
8	Psychose	Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité. Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique. Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse
8	Atteinte cérébrale	Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre d'apparition brutale et d'évolution fluctuante. Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus 2 au moins des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice.
8	Troubles visuels	Atteinte rétinienne du lupus. Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétiniennes, exsudats séreux ou hémorragies choroidiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse.
8	Nerfs crâniens	Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien
8	Céphalées	Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistant aux antalgiques majeurs.
8	AVC	Accident vasculaire cérébral d'apparition récente. Artériosclérose exclue.
8	Vascularite	Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus péri-unguéaux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite.
4	Arthrites	Plus de 2 articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire).
4	Myosite	Douleur/faiblesse musculaire proximale associées à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite.
4	Cylindres urinaires	Cylindres de globules rouges
4	Hématurie	> 5 GR / champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause.
4	Protéinurie	>0,5 g/24h. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5g/24h
4	Pyurie	> 5 GB/champ en l'absence d'infection
2	Alopécie	Apparition récente ou récurrence d'une alopécie en plaque ou diffuse.
2	Ulcères muqueux	Apparition récente ou récurrence d'ulcérations orales ou nasales
2	Pleurésie	Douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaississement pleural.
2	Péricardite	Douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique.
2	Complément	Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < à la normale inférieure du laboratoire
2	Anti-ADN	Positivité > à 25% par le test de Farr ou taux > à la normale du laboratoire
1	Fièvre	>38° en l'absence de cause infectieuse
1	Thrombopénie	< 100 000 plaquettes/mm3
1	Leucopénie	< 3 000 GB/mm3 en l'absence de cause médicamenteuse.

Le score SLEDAI nous a permis de répartir les patients de cette étude dans 6 groupes en fonction du niveau d'activité de la maladie (tableau 6).

Afin de rechercher des corrélations entre le score de SLEDAI et les paramètres d'atteinte rénale. Ce score a été comparé avec la protéinurie et la créatinine sérique à l'admission, à la fin du traitement d'attaque et après un an.

Deux groupes ont été comparés par la suite en fonction du niveau d'activité de la maladie, à l'admission et à la fin du traitement d'attaque :

- Groupe à activité légère à moyenne : score Sledai < 11
- Groupe à activité élevée à très haute activité: score Sledai ≥ 11

Tableau 6 : Niveau d'activité défini selon le score SLEDAI.

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

6. Modalités thérapeutiques :

Nous avons analysé les différentes thérapeutiques adoptées:

- ü Traitement symptomatique
- ü Corticothérapie
- ü Les antipaludéens de synthèse
- ü Cyclophosphamide
- ü Azathioprine
- ü MMF
- ü Type de protocole d'induction: NIH, Eurolupus, MMF
- ü Traitement d'entretien: Imurel, MMF, Cyclophosphamide

En plus de l'analyse descriptive des modalités thérapeutiques, nous avons comparé deux protocoles thérapeutiques : le protocole NIH avec le protocole Eurolupus (Tableau 18)

7. Evolution :

Nous avons suivi nos patients sur toute la période d'étude. 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) et l'estimation du DFG .
- La rémission complète est définie par un sédiment urinaire inactif (leucocytes et hématies < 10/mm³, et absence de cylindre urinaire) ET une protéinurie < 0.2 g/24h ET une fonction rénale normale (DFG estimé > 90 mL/min/1.73m²) ou stable (pas de diminution de plus de 10% du DFG estimé si fonction rénale préalablement altérée)

- La réponse partielle est définie par un sédiment urinaire inactif (leucocytes et hématies < 10/mm³, et absence de cylindre urinaire) ET protéinurie < 0.5 g/24h ou protéinurie stable ET fonction rénale normale (DFG estimé > 90 mL/min/1.73m²) ou stable (pas de diminution de plus de 10% du DFG estimé si fonction rénale préalablement altérée)
- L'absence de rémission est définie par une NL toujours active à la fin du traitement d'induction avec persistance d'une protéinurie, d'une hématurie avec cylindres hématiques et/ou d'une insuffisance rénale.
- La rechute est définie par la réapparition d'une protéinurie, d'une hématurie avec cylindres hématiques ou une aggravation de la fonction rénale après une rémission complète ou partielle.

Afin de ressortir les facteurs de risque de mauvaise évolution rénale à 6 mois et à 12 mois, deux groupes de patients ont été comparés :

- Groupe avec évolution favorable : rémission complète ou partielle
- Groupe avec évolution défavorable : absence de rémission

IV– Définitions :

- l'anémie est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl.
- La leucopénie est définie par un taux de globules blancs inférieur à 4000/mm³
- La lymphopénie est définie par un taux de lymphocytes inférieur à 1500/mm³
- La thrombopénie est définie par un taux de plaquettes inférieur à 150000/mm³
- L'hypocomplémentémie est définie par un taux de C3 inférieur à 0,7g/l et un taux de C4 inférieur à 0,1g/l.

V. Analyse statistique :

L'analyse statistique a été effectuée par le laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès. Nous avons utilisé pour l'étude des données le logiciel SPSS version 17.0.

Cette étude est initialement descriptive puis analytique. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne $\pm$ écart type de la moyenne, et ont été comparées à l'aide du test de Student. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage et comparées par les tests de Chi 2. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

VI. Considérations éthiques

La confidentialité des données a été respectée au cours des différentes étapes de cette étude.

RESULTATS

I-DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1- Incidence et prévalence

Durant la période d'étude, nous avons recensé 78 cas de néphropathie lupique. La néphropathie lupique proliférative dans cette série était présente chez 52 patients soit une prévalence de 66,6%.

Sur les 52 patients atteints de NL durant une période de 5 ans, nous avons constaté que Le nombre des patients a été variable d'une année à l'autre. (Figure 16)

La majorité des patients avec néphropathie lupique proliférative ont été hospitalisés en 2012 et 2014.

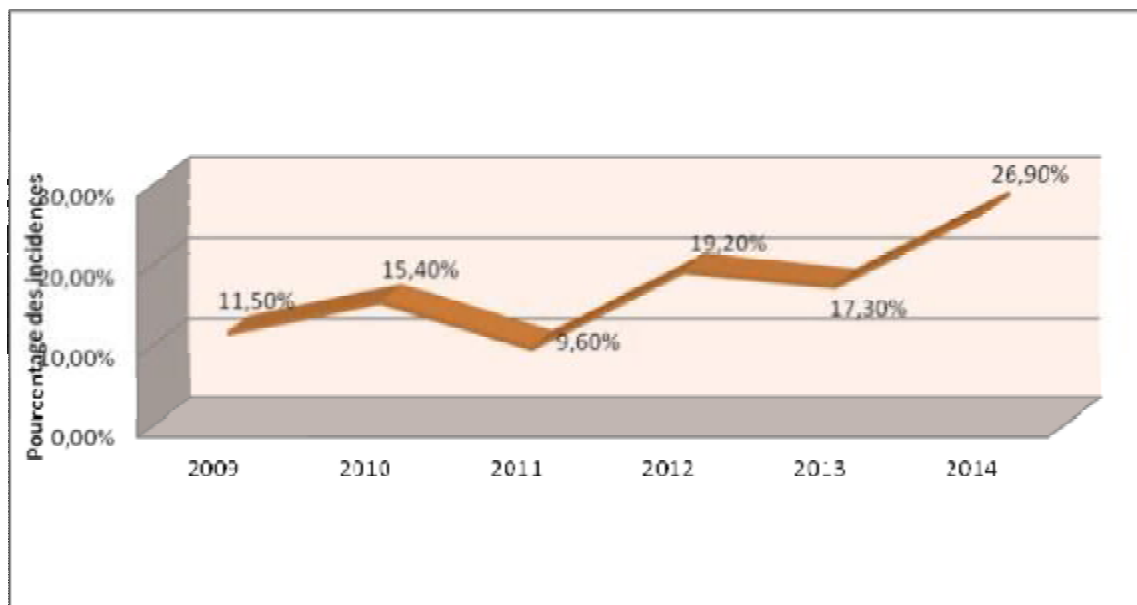


Figure 16 : Incidence annuelle des nouveaux cas de néphropathie lupique proliférative

2- Age

L'âge moyen de nos patients lors de la découverte de la néphropathie lupique est de $33,56 \pm 10,36$ ans, avec des extrêmes allant de 16 ans à 60 ans. Nous avons observé deux cas de néphropathie lupique à début pédiatrique et un cas où la maladie s'est déclarée après 50 ans.

Chez les hommes, la moyenne d'âge de survenue de la maladie est de $28,28 \pm 13,56$ ans avec des extrêmes de 16 et 50 ans, alors que chez les femmes elle est de 34,06 ans avec des extrêmes de 17 et 60 ans.

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 5 tranches d'âge (Figure 17)

Dans presque la moitié des cas les patients étaient âgés entre 30 et 50 ans.

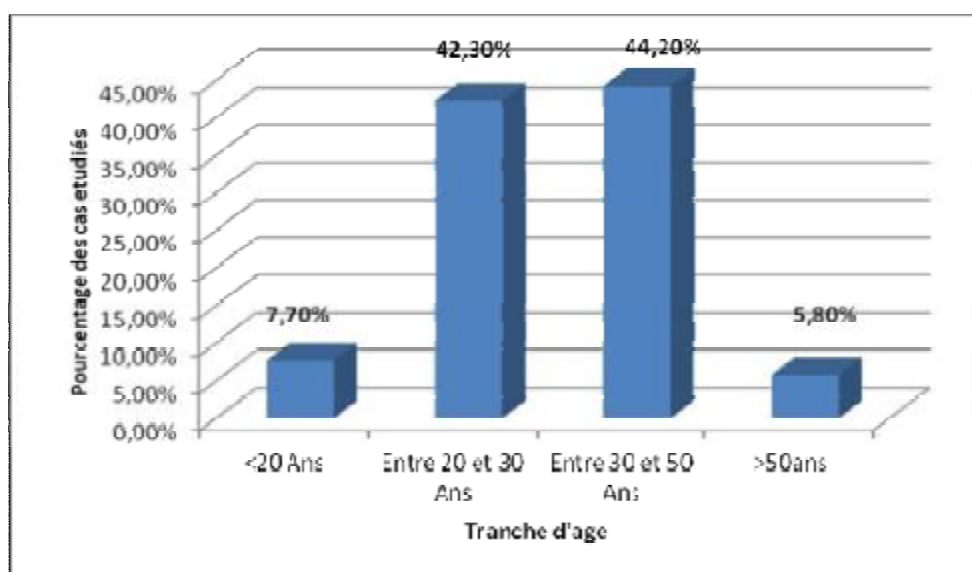


Figure 17: Répartition des cas selon les tranches d'âge

3 – Sexe

Notre série comporte 45 femmes et 7 hommes soit un sexe ratio femme/homme de 6,42 (Figure 18)

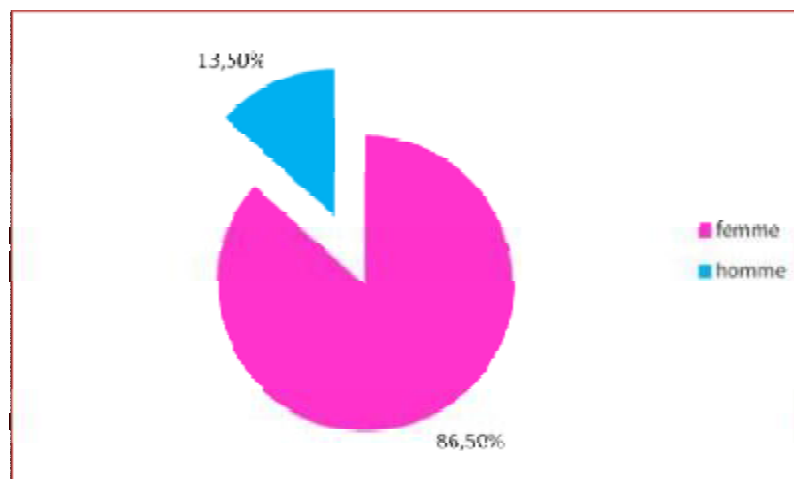


Figure 18: Répartition des patients selon le sexe

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 65,4% de cas originaire d'un milieu urbain, 23,10 % sont originaire d'un milieu rural et 11,5% d'un milieu semi urbain (Figure 19).

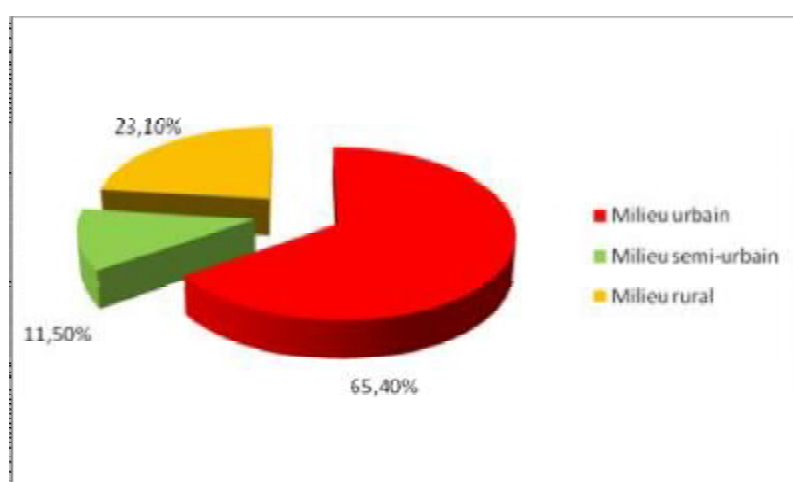


Figure 19: Répartition des cas selon le milieu d'origine

5- Répartition selon la profession

Nous nous sommes intéressés au profil professionnel de nos patients, ainsi dans notre série 17,30 % de nos patients ont une profession, et 75% n'en ont pas, et 7,7 % sont des étudiants (Figure 20)

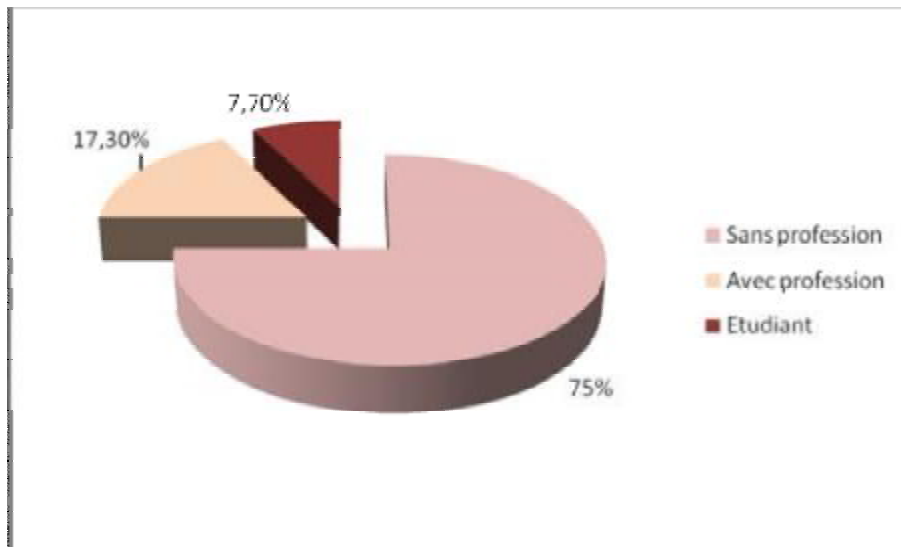


Figure 20: Répartition des cas selon leur profession

II – Modes et motifs d'admission :

1-Délai de consultation

Le délai de consultation par rapport à l'apparition des signes cliniques est en moyenne de 8 mois, avec 7 patients admis, 1 mois après l'apparition du premier symptôme et 22 patients admis dans les 24 mois suivant le début de la symptomatologie.

2-Mode d'admission :

Dans notre série le recrutement des malades a été réalisé selon différents modes, soit par le biais de la consultation de néphrologie dans 64% des cas (soit directement ou envoyés par des médecins exerçant dans le secteur privé). Le reste des patients (36% %), sont transférés en Néphrologie à partir d'autres services du CHU Hassan II notamment le service de médecine interne et le service de dermatologie (Figure 21).

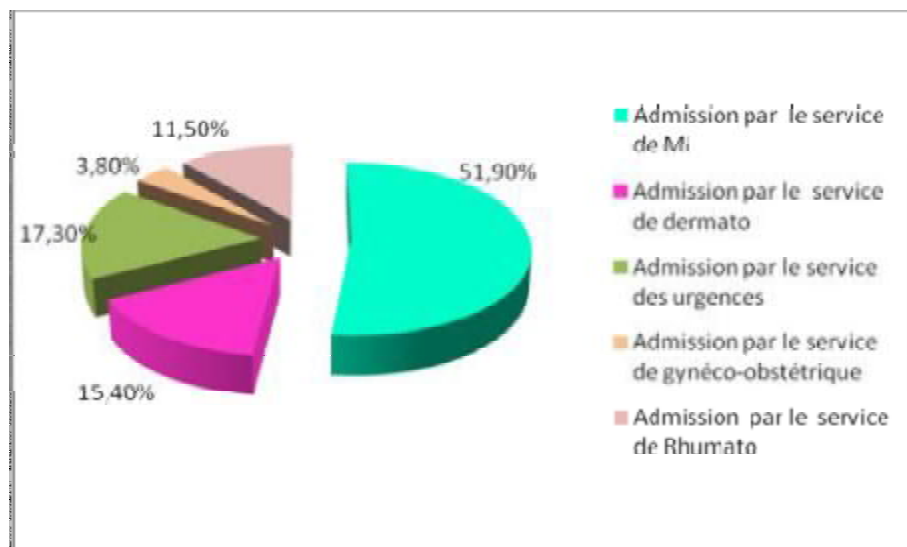


Figure 21: Mode d'admission de nos patients

3- Motif de consultation

Le principal motif de la première visite du néphrologue est une protéinurie positive (55,8%), suivi de la découverte d'un syndrome néphrotique Chez 17,3% patients et d'une insuffisance rénale aigue chez 15,4% patients. La suspicion d'une néphropathie lupique au cours de l'évolution d'un lupus systémique a motivé une consultation spécialisée chez 5,8% patients alors que 5,8% des patients consultent pour une rechute de leur néphropathie lupique (Figure 22).

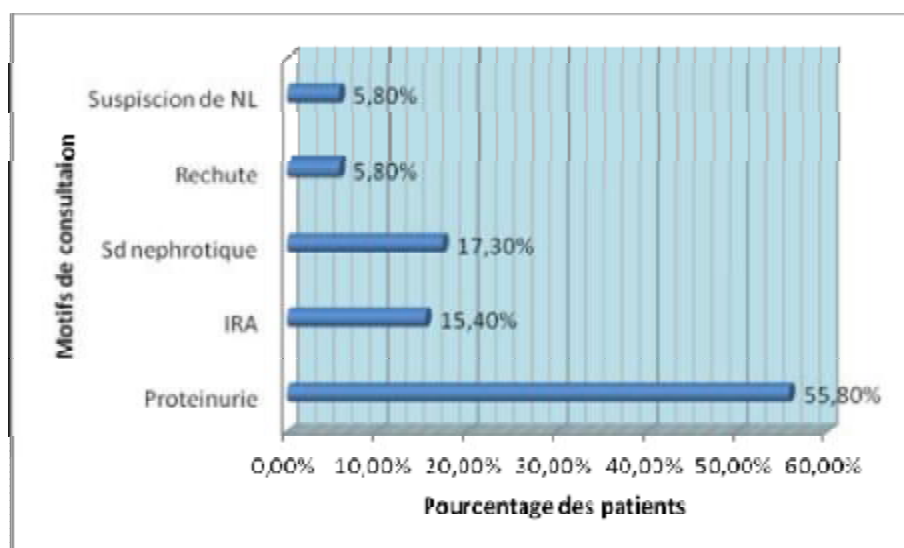


Figure 22: Motif de consultation des patients

III- Antécédents des patients

En ce qui concerne les antécédents, un de nos patients, avait une maladie mitrale modérée. Trois patients étaient suivis pour rhumatisme articulaire aigue, et cinq autres patients avaient une hypertension artérielle. Nous avons noté par ailleurs la présence d'un avortement inexpliqué, ainsi qu'une notion stérilité chez six et deux patientes respectivement.

Nous avons pu, grâce aux données de l'anamnèse, explorer les antécédents familiaux de nos patients ; ceci nous a permis de conclure à l'existence de 7,7% de lupus Familial.

IV– Données cliniques

Chez 67,3% de nos patients, la néphropathie lupique a fait partie du tableau du LED au moment de son diagnostic, et chez 32,7% patients elle s'est manifestée ultérieurement, Le délai moyen d'apparition de la néphropathie par rapport à la maladie lupique était de 32 mois (Figure 23).

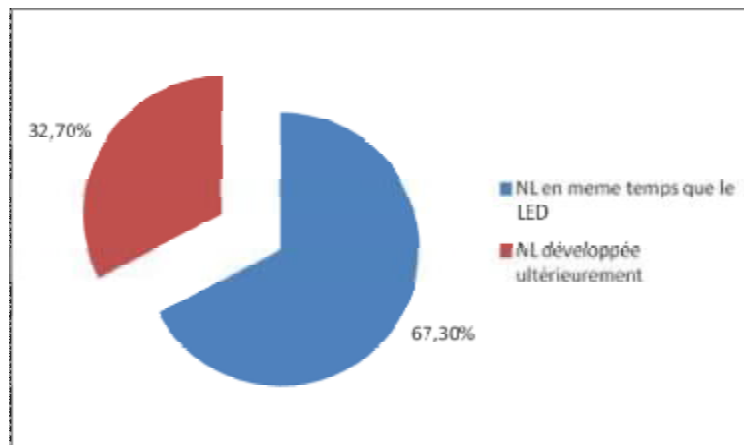


Figure 23: Répartition des cas en fonction du délai d'apparition de la NL

1 – Signes généraux

L'asthénie était présente au moment du diagnostic chez 21,2% des patients, la fièvre était rapportée chez 11,5% des patients et la notion d'amaigrissement a été observée dans 19% des cas (Figure 24).

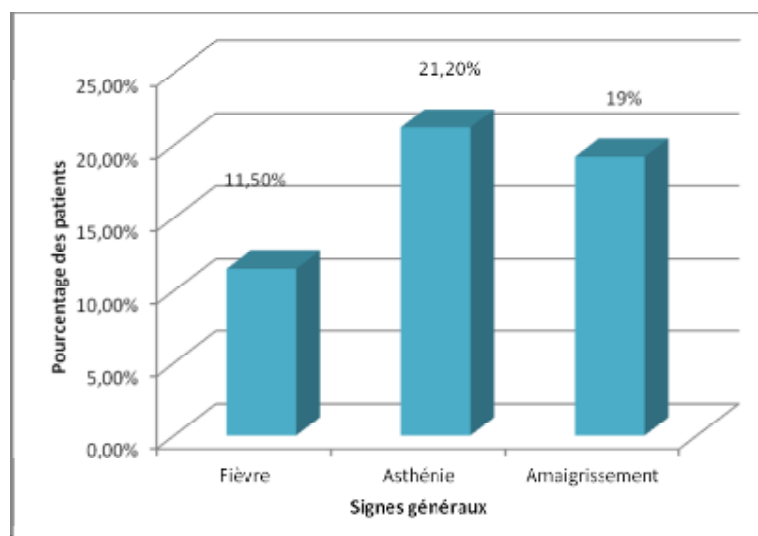


Figure 24 : Principaux signes généraux

2-Manifestations rénales

A leur admission, 23,1% de nos patients sont hypertendus, avec une pression artérielle systolique moyenne de 160 ± 150 mm Hg, et une pression diastolique moyenne de 96 ± 81 mmHg. Tous nos patients avaient une protéinurie positive. Le syndrome néphrotique est retrouvé chez la moitié des patients, dont 30,8% cas était impur et 19,2% des cas était pur (Figure 25).

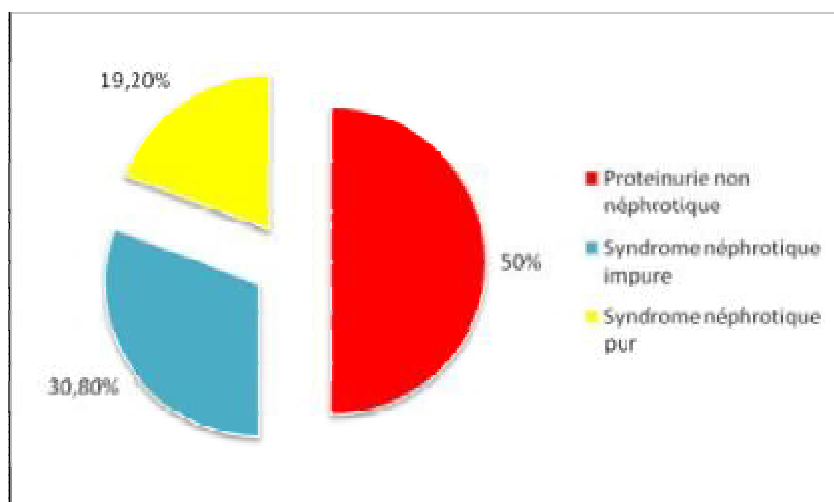


Figure 25: Différents types de protéinurie

Des anomalies du sédiment urinaire ont concerné 35 de nos patients. L'hématurie est retrouvée chez 51,9% des patients, la leucocyturie dans 30,8% des cas et les cylindres chez 9 patients. L'insuffisance rénale a été retrouvée dans 28,8% des cas (Figure 26)

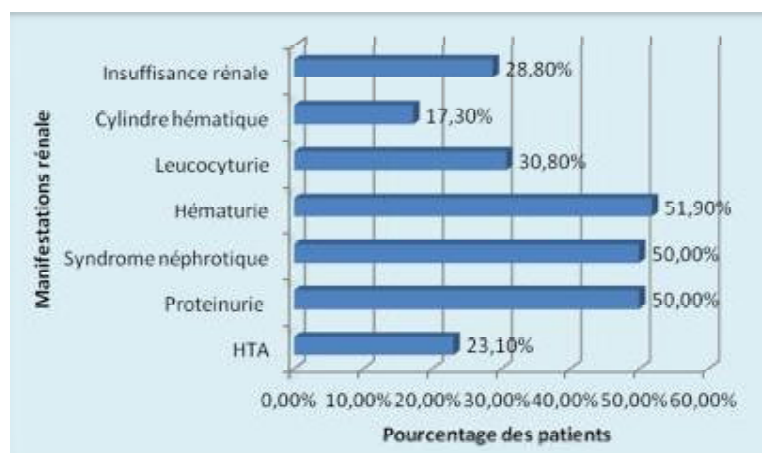


Figure 26 : Répartition des cas selon les manifestations rénales

3-Manifestations extra rénales

Tous les patients avaient au moins 4 critères d'ARA. Le désordre immunologique était présent chez la quasi-totalité des patients, suivi par les signes articulaires retrouvés dans 96,9% des cas et les anomalies hématologiques retrouvés chez 71,2 des patients. Les signes cutanés sont dominés par l'atteinte du visage, notamment l'éruption en aile du papillon et la photosensibilité. L'atteinte pleurale et ou cardiaque ont été constatées chez 17,3% de nos patients et aucun cas d'atteinte neurologique n'a été observé (figure 27).

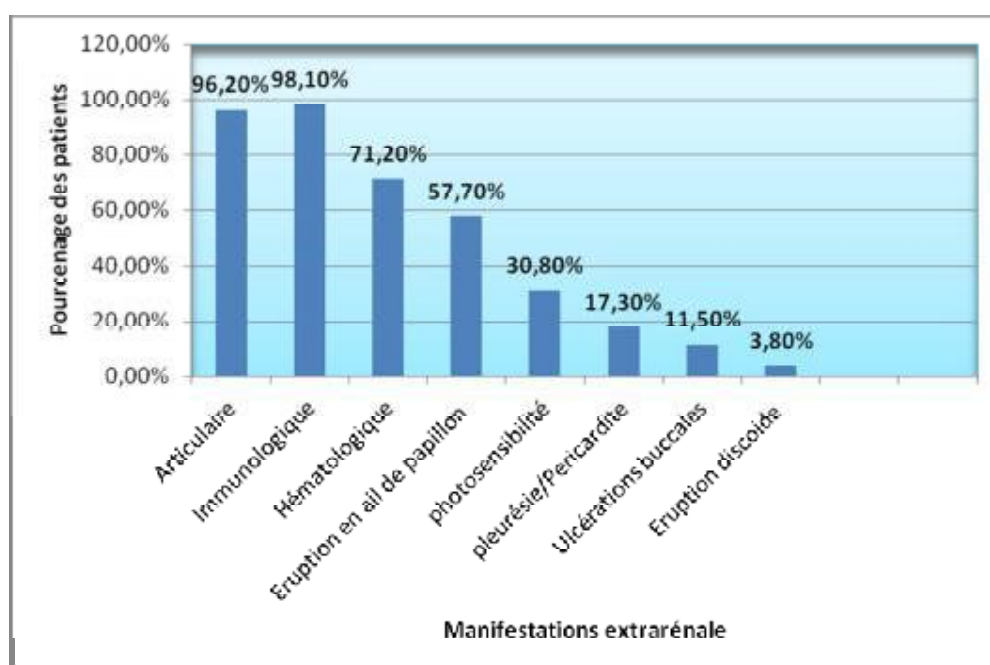


Figure 27 : Répartition des cas selon les manifestations extra rénale

V-Données biologiques :

1- Anomalies non spécifiques :

Une augmentation de la vitesse de sédimentation a été retrouvée chez 44 patients soit 88% des cas et une augmentation de la CRP a été notée dans 40,4% des cas.

Les anomalies hématologiques observées ont été à type de (Figure 28):

- L'anémie chez 69,2% des patients
- La thrombopénie chez 9,6% des patients
- La lymphopénie chez 32,7% des patients

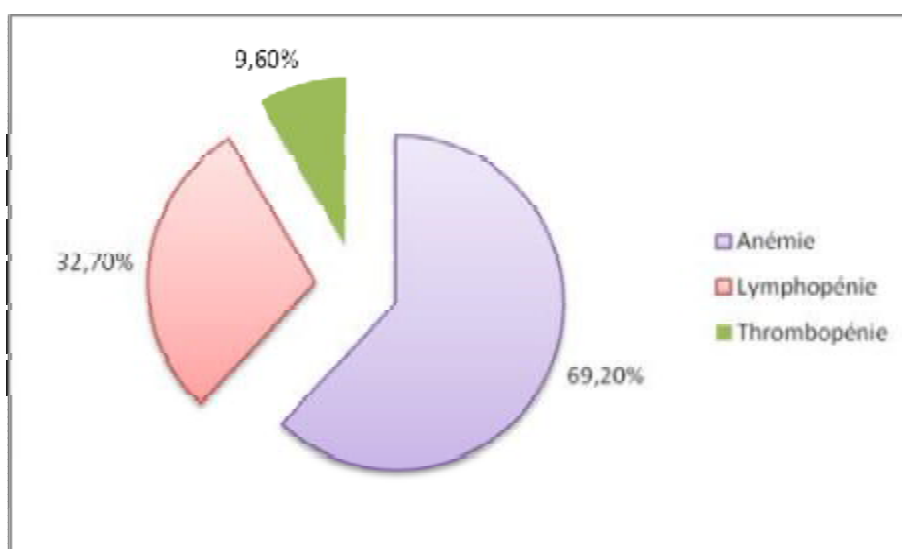


Figure 28 : Différents types d'atteinte hématologique

L'insuffisance rénale définie dans notre série par le calcul de la clairance de la créatinine est retrouvée initialement chez 28,8% des patients dont 13,5% ont une insuffisance rénale modérée, 7,7% ont une insuffisance rénale sévère et 7,7% cas ont une insuffisance rénale terminale (Figure29).

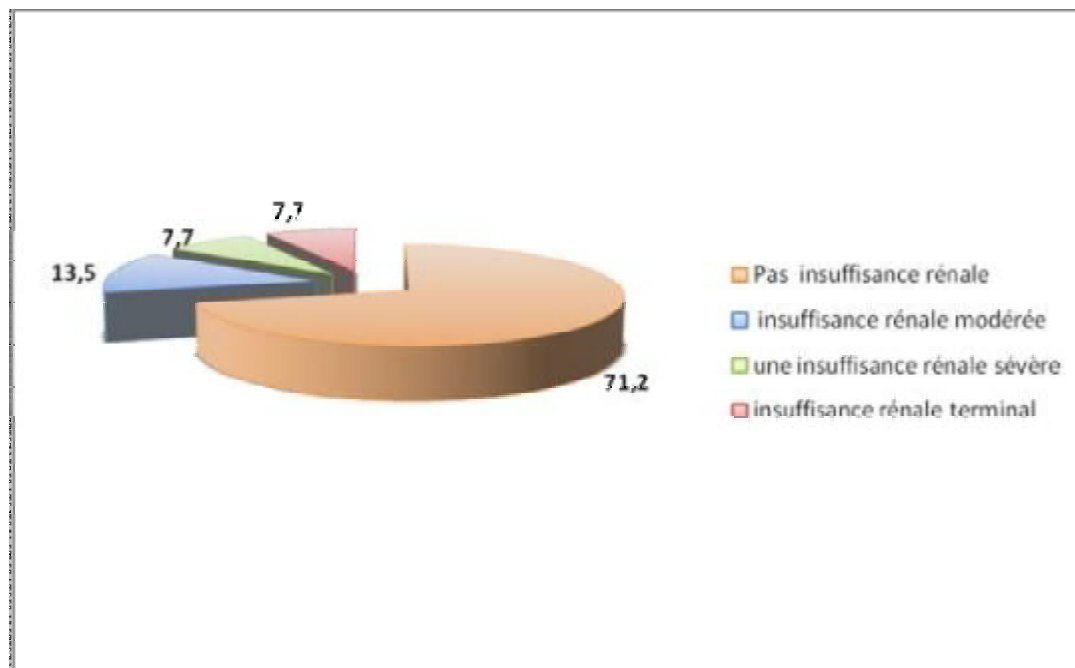


Figure 29 : Répartition des cas selon la clairance de la créatinine

La natrémie et la kaliémie ont été mesurées chez tous nos patients montrant successivement une diminution de la première dans 11cas et une élévation de la deuxième chez 12 patients

L'examen cyto bactériologique des urines a été réalisé à l'admission chez tous nos patients montrant une infection urinaire chez 17 cas.

L'électrophorèse des protéines plasmatiques a montré une hypo albuminémie chez 34,6%, une hyper alpha 1 globulinémie dans 18 cas hyper-alpha2 globulinémie chez 13,5% cas une hyper gamma globulinémie chez 7,7% hyper bêta 2 globulinémie chez 3,8% des cas et une hypo bêta 1 globulinémie chez 2cas (figure 31)

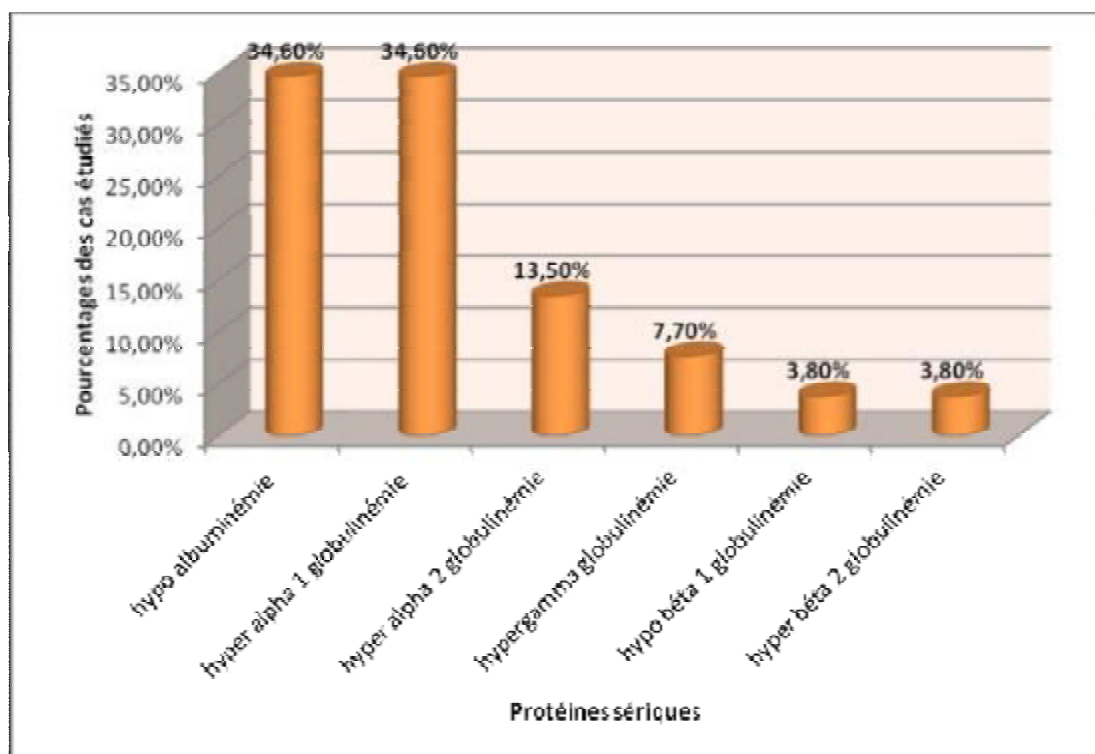


Figure 30: Répartition des cas selon les résultats EPP

2-Anomalies spécifiques :

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan immunologique complet comprenant surtout la recherche d'anticorps anti-nucléaire et anti DNA qui ont été retrouvés respectivement chez 86,5% et 96,2%.

Une baisse de la fraction C3 du complément sérique a été notée chez 94,2%, contre une baisse de la fraction C4 chez 51,9 %. Un dosage des anticoagulants circulants a été fait chez 26 de nos patients. Il était positif dans 10 cas (figure 32).

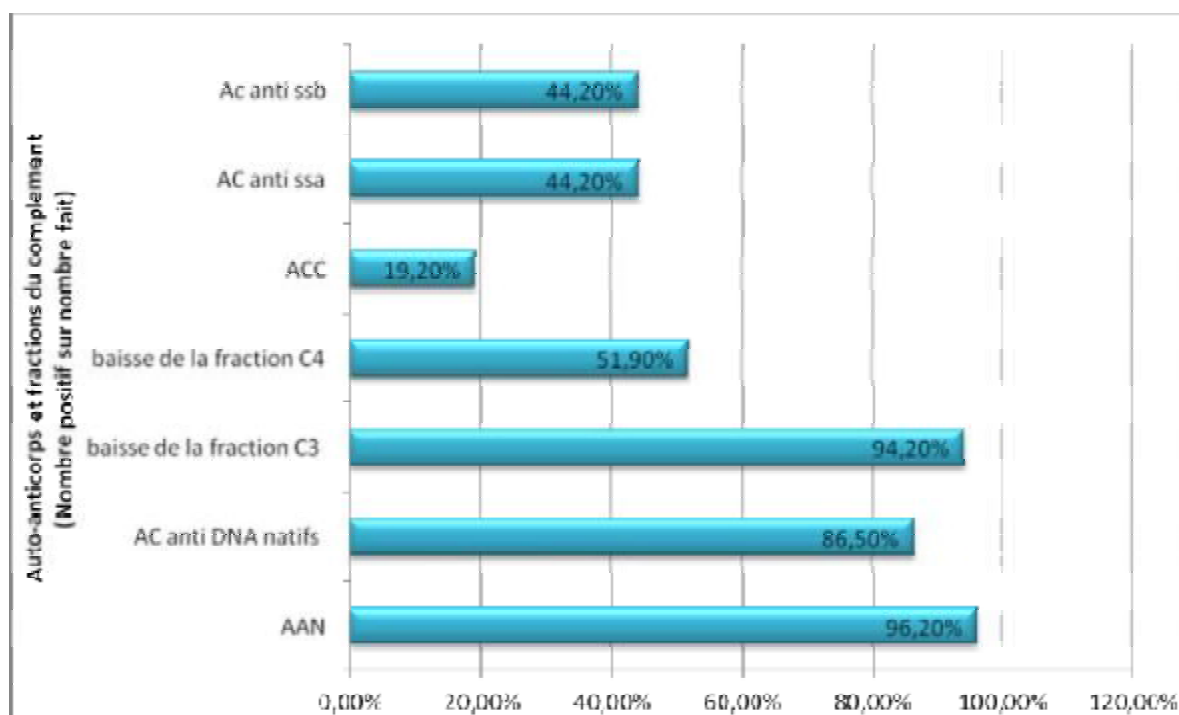


Figure 31 : Anomalies immunologiques de nos patients

VI– Données radiologiques

Une échographie rénale a été réalisée chez tous nos patients s'avérant normale dans 92,3% des cas, alors qu'une atrophie rénale a été observée chez le reste des patients.

VII– Données histologiques

Tous nos patients ont bénéficié d'une ponction biopsie rénale.

La glomérulonéphrite classe IV a été retrouvée dans 57,7% des cas et la glomérulonéphrite classe III dans 42,3% des cas (Figure 33).

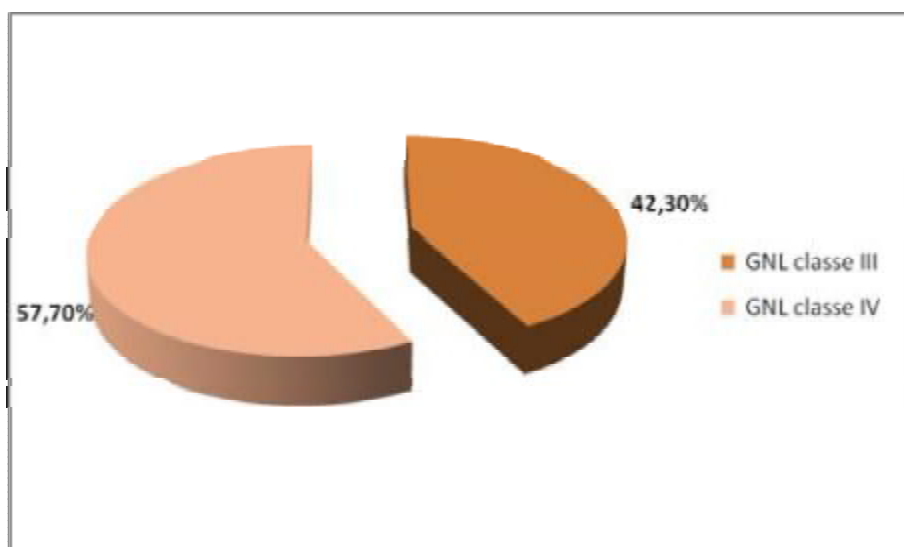


Figure 32 : Type histologique des néphropathies lupiques prolifératives.

1-Scores d'activité et de chronicité selon NIH

Après la lecture détaillée de la pièce de biopsie rénale nous avons constaté que les signes d'activité étaient présents chez tous nos patients, alors que les signes de chronicité n'ont été retrouvés que dans 42 cas dont 59,5% ont une GNL classe IV et 40,5% des cas ont une GNL classe III. Les moyennes des scores d'activité et de chronicité étaient respectivement de $4,53 \pm 2,41$ et $2 \pm 1,52$.

1-1 Index d'activité :

L'analyse anatomopathologique a permis de classer les résultats de la PBR selon leur index d'activité. Ainsi, 90% de nos patients avaient un index d'activité supérieur ou égal à 3, et dans presque la moitié des cas, les patients avaient un index coté à 5 ou plus. (Figure 33).

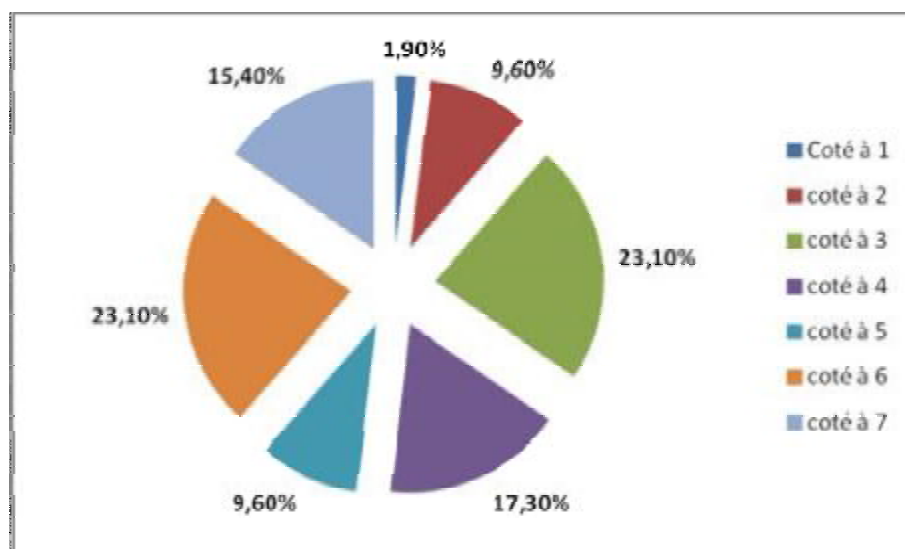


Figure 33: Index d'activité des NL prolifératives

1-2 Index de chronicité :

Dans le groupe des patients qui avaient des signes de chronicité associés, 60% des patients avaient un index de chronicité coté à 1 ou 2. Les index de chronicité 4 et 5 n'ont été retrouvés que chez 20% des patients (Figure 34).

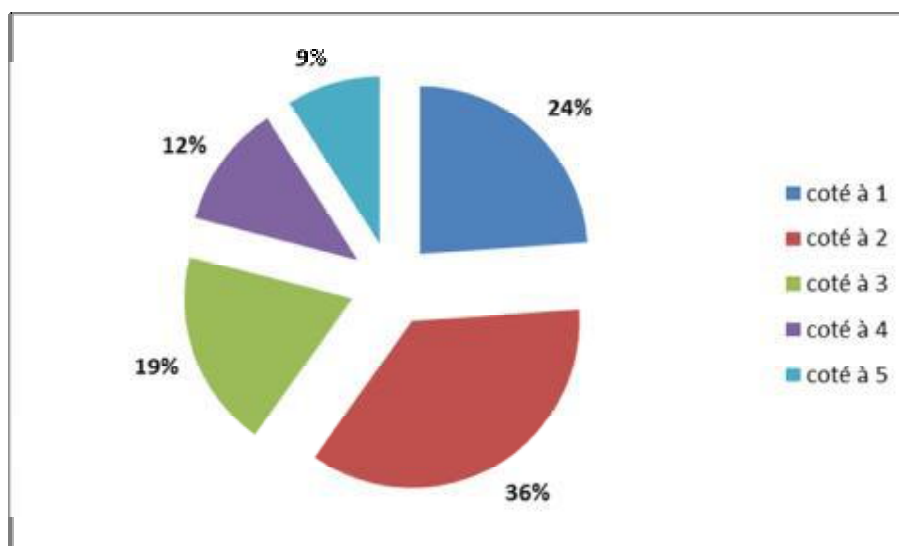


Figure 34 : Index de chronicité histologique de nos patients

2-confrontations clinico-biologiques selon la classe histologique

La comparaison des classes histologiques III et IV a montré que les OMI étaient plus fréquents dans la classe IV. De même, le score de chronicité était significativement plus élevé dans la classe IV. Par ailleurs les patients de la classe IV étaient relativement plus jeunes sans différence significative (31,37 ans vs 36,55 ans). Le syndrome néphrotique était présent de façon comparable dans les deux groupes (53,3% dans classe IV, 45,5% dans la classe III) de même que la protéinurie moyenne à l'admission (3,03 g/24h vs 2,6 g/24h). Par contre la créatinine sérique était plus élevée dans la classe III que dans la classe IV mais sans différence significative (tableau 15).

Tableau 15 : Comparaison des deux groupes histologiques

Paramètres étudiés	Classe III	Classe IV	P
Age (ans)	36,55 ± 11,7	31,37± 8,8	0,07
Sexe (%)			
Femme	90,9%	83,3%	
Homme	9,1%	16,7%	0,35
OMI (%)	36,4%	65,5%	0,03
Protéinurie à l'admission (g/24h)	2,6±1,54	3,03±1,41	0,3
SD néphrotique (%)	45,5%	53,3%	0,57
Créatinine (mg/l)	24,86±22,63	18,23±16,4	0,12
Anémie (%)	63,6%	73,3%	0,4
Score d'activité	4,36±1,81	4,67±1,66	0,53
Score de chronicité	1,5±1,18	2,37±1,6	0,03

L'évolution à court terme à la fin du traitement d'attaque était comparable dans les 2 groupes avec une bonne réponse dans 81,8% des cas pour la classe III et 83,3% pour la classe IV. Par contre l'évolution à un an était légèrement meilleure dans la classe III avec une bonne réponse dans 86,4% dans la classe III contre 76,7% dans la classe IV mais sans différence significative. La rechute a été notée dans 26,7% des cas dans la classe IV versus 13,6% des cas dans la classe III. (Tableau 16)

Tableau 16 : Evolution selon la classe histologique

Paramètres étudiés	Classe III	Classe IV	P
Protocole thérapeutique eurolupus NIH	45,5% 54,5%	46,7% 53,3%	0,93
Protéinurie après fin traitement d'attaque	0,7±1,1	0,59 ±0,86	0,69
Protéinurie après 1 ans	0,44±0,57	0,66±0,87	0,31
Evolution à 6 mois Rémission complète ou partielle	81,8%	83,3%	0,64
Evolution à 12 mois Rémission complète ou partielle	86,4%	76,7%	0,48
Rechute	13,6%	26,7%	0,31
Décès	9,1%	10%	0,64

3 Confrontation clinico-biologique selon le score NIH

Selon le score NIH nous avons divisé nos patients en deux groupes. Le groupe 1 correspond aux patients ayant sur la biopsie rénale des signes d'activité et de chronicité et le groupe 2 comprend les patients qui ont que des signes d'activité. Nous avons noté que les OMI, l'albuminémie et L'anémie était significativement plus fréquente dans le groupe 1. Par contre la créatinine sérique, le syndrome néphrotique et la présence de l'insuffisance rénale étaient comparable dans les deux groupes (Tableau 17).

Tableau 17 : Confrontation clinico biologique et thérapeutique son le score NIH

Paramètres étudiés	Groupe 1 Signes d'activité et de chronicité	Groupe 2 Signes d'activité	P
Age (ans)	33,33±11 ,9	33,6±10,1	0,9
Sexe			
Femme	88,4%	77,8%	
Homme	11,6%	22,2%	0,34
OMI	61,9%	11,1%	0,007
Protéinurie à l'admission	3,01±1,47	2,11±1,33	0,09
SD néphrotique	53.5%	33.3%	0.23
Créatinine	22.84±20.5	20.8±21.06	0.145
Insuffisance rénale	32.6%	11.1%	0.19
Albuminémie	24.84±8.7	31.2±7.7	0.048
Anémie	76.7%	33.3%	0.018
Protocole thérapeutique Eurolupus NIH	44.4% 55.8%	55.6% 44.2%	0.398
Evolution à 6 mois			
Rémission complète	79.1%	100%	
ou partielle	20.9%	0%	
Pas de réponse			0.153
Décès	11.6%	0%	0.37
Age (ans)	33,33±11 ,9	33,6±10,1	0,9
Sexe			
Femme	88,4%	77,8%	
Homme	11,6%	22,2%	0,34

VIII-Traitement

1-Traitement d'induction:

Le traitement d'induction comprenait:

- Un bolus de méthylprédnisolone à la dose de 15 mg/kg/j pendant 03 jours suivi d'une corticothérapie orale à la dose de 1mg/kg/j d'équivalent prédnisone pendant 04 à 06 semaines, puis dégression progressive à raison de 5mg/kg chaque 15 jours jusqu'à la dose de 20mg/j
- Cyclophosphamide par voie intraveineuse de manière séquentielle selon deux protocoles :
 - Protocole NIH à savoir: cyclophosphamide à raison de 15mg/kg par perfusion par mois (à adapter selon la fonction rénale) et pendant 06 mois, ce schéma thérapeutique a été administré chez 31 patients.
 - Protocole Euro-lupus à savoir: cyclophosphamide à raison de 500mg par perfusion toutes les 02 semaines pendant 03 mois, ce schéma a été administré dans 16 cas.

2- Traitement d'entretien:

La plupart de nos patients de notre série ont reçu un traitement d'entretien pendant une durée moyenne de 18 mois. Ce traitement associait à une corticothérapie à faible dose :

- Mycophénolate mofétil : 11 cas
- Azathioprine : 26 cas.
- Aucun patient n'a reçu du cyclophosphamide comme traitement d'entretien.

3-Traitement associé:

Afin de prévenir les rechutes, un traitement par les antipaludéens de synthèse (APS) a été également administré chez 43 de nos patients, surtout si l'atteinte rénale était accompagnée par une atteinte cutanée sévère.

Tous nos patients ont reçu un traitement à visé anti protéinique à base d'IEC et/ou ARA de même qu'un traitement adjuvant de la corticothérapie en particulier la vitamine D et le calcium par voie orale.

4-Comparaison du profil des patients selon le protocole thérapeutique

Pour ce qui est du traitement, nous avons comparé deux groupes de patients selon le protocole reçu (le groupe A : NIH et le groupe B : Euro lupus). Les patients du groupe Euro lupus étaient plus jeunes que ceux du groupe NIH (30,71ans $\pm$ 9,2 vs 36 ans $\pm$ 10,7, p : 0,06). L'analyse statistique des deux groupes a permis de constater également que la protéinurie, la créatinine sérique étaient plus élevées dans la groupe A. Par contre, l'albuminémie et la protidémie étaient plus basses dans le même groupe. Par ailleurs l'évolution à 6 mois et les rechutes après traitement étaient comparables dans les deux groupes (tableau 18).

Tableau 18 : Comparaison des patients selon le protocole thérapeutique

	Euro lupus	NIH	P
Age	30,71±9,2	36±10,7	0,06
Sexe			
Femme	79,2%	92,9%	
Homme	20,8%	7,1%	NS
Protéinurie à l'admission	1,85±0,99	3,71±1,2	<0,001
Créatinine à l'admission	12,83±6,9	28,07±23,5	0,004
Sd néphrotique	4,2%	89,3%	<0,001
Albumine	31,5±8,7	21,18±5,6	<0,001
Protides	69,5±10,5	49,32±11,14	<0,001
Evolution à 6 mois			
RP /PC	75%	89,3%	
Pas de réponse	25%	10,7%	0,16
Evolution à 12 mois			
RP /PC	79,2%	82,1%	
Pas de réponse	20,8%	17,9%	NS
Rechute	20,8%	21,4%	NS
Décès	8,3%	10,7%	NS

IX–Score d'activité de la maladie lupique (seledai)

Au début de la maladie, plus que la moitié des patients avaient une activité élevée. Un quart des patients avait une activité hautement élevée. Par contre, seulement, 19,6% des patients avaient un score d'activité égal ou inférieur à 10, correspondant à une activité moyenne ou légère (figure 35)

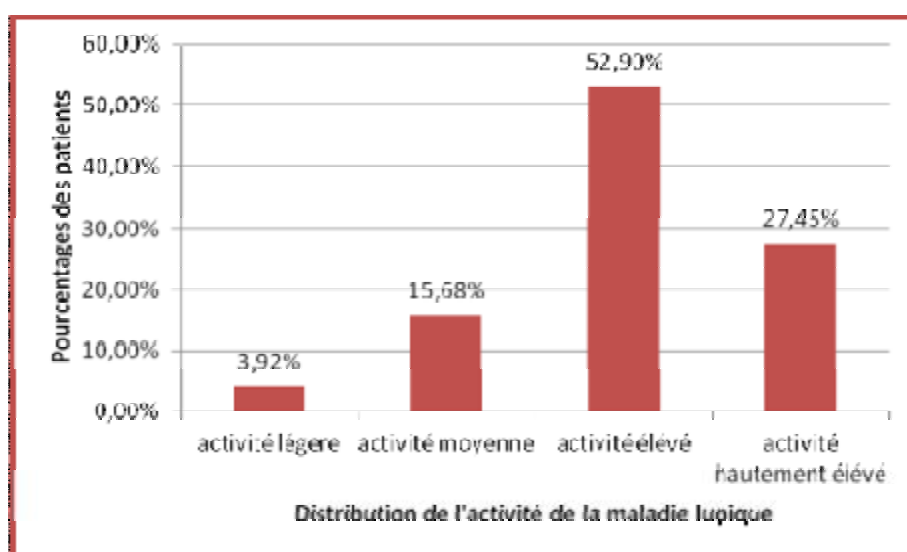


Figure 35: Score de seledai de nos patients au moment diagnostic

1- Comparaison des données clinico biologiques selon le score de seledai

En étudiant avec les paramètres clinico-biologiques selon le score de sledai , nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les patients selon leur score d'activité (tableau 19). Les patients avaient presque le même âge ($33,5 \pm 9,3$ vs $33,32 \pm 10,6$). La protéinurie et la créatinine sérique à l'admission étaient plus élevées dans le groupe à activité élevée mais sans que la différence soit significative (Tableau 19).

Tableau 19 : Paramètres clinico biologiques selon le score de seledai

	Groupe 1 : activité légère à moyenne	Groupe 2: activité élevée à hautement élevée	P
Age	$33,5 \pm 9,3$	$33,32 \pm 10,6$	0,9
Sexe			
Femme	70%	90,2%	0,12
Homme	30%	9,8%	
Protéinurie à l'admission	$2,66 \pm 1,17$	$2,89 \pm 1,56$	0,66
Protéinurie à 6 mois	$0,69 \pm 1,28$	$0,36 \pm 0,89$	0,87
Protéinurie après 1ans	$0,54 \pm 0,69$	$0,58 \pm 0,79$	0,87
Créatinine à l'admission	$16 \pm 7,9$	$21,73 \pm 21,08$	0,4
Créatinine à 6 mois	$14,50 \pm 10,98$	$17,27 \pm 21,50$	0,69
Créatinine après 1ans	$19,60 \pm 15,71$	$16,68 \pm 15,91$	0,6
Sd néphrotique	50%	48,8%	0,61
Anémie	80%	65,9%	
Thrombopénie	0%	12,2%	0,31

Par ailleurs, les patients du groupe 1 étaient traités plus avec le protocole Eurolupus, avec une rémission meilleure à 6, mais le taux de rechute était plus élevé dans ce groupe sans atteindre le seuil de significativité (Tableau 20).

Tableau 20: Paramètres thérapeutiques et évolutifs selon le score de seledai au moment de diagnostic.

	Seledai activité légère à moyenne	Seledai activité élevé à hautement élevé	P
Protocole thérapeutique Eurolupus NIH	60% 40%	43,9% 56,1%	0,28
Evolution RP /RC Pas de réponse	60% 40% à 6 mois	31,7% 68,3%	0,57
Evolution à 12 mois RP /RC Pas de réponse	70% 30%	82,9% 17%	0,3
Rechute	30%	19,5%	0,36
Décès	10%	9,8%	0,68

2- Corrélation des paramètres d'atteinte rénale avec le score de seledai

En comparant la moyenne du score de seledai des patients au début de diagnostic et après la fin de traitement d'attaque, nous avons remarqué que la score d'activité a nettement baissé par rapport à l'admission, en parallèle avec la baisse de la protéinurie et de la créatinine. Par ailleurs nous avons noté une légère augmentation après douze mois d'évolution (Figure 36).

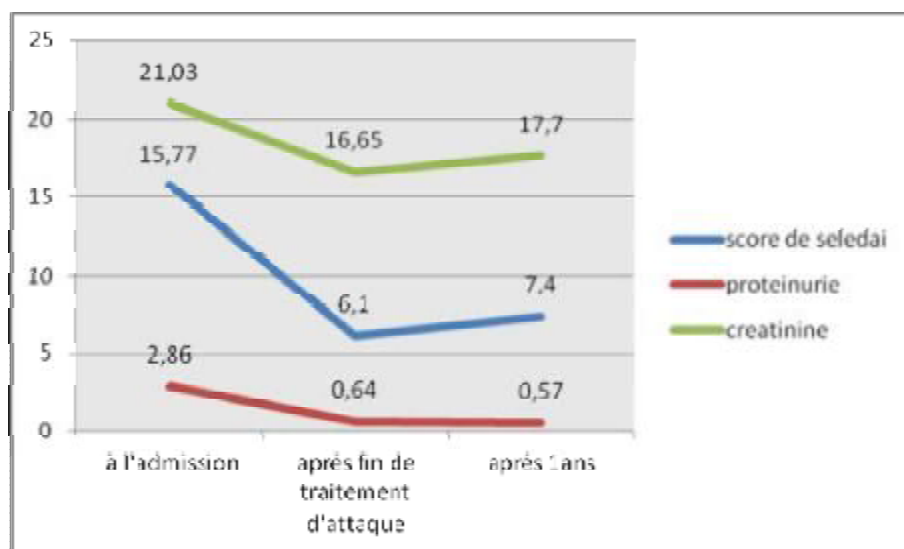


Figure 36: Corrélation du score de seledai avec la protéinurie et la créatinine sérique

D'autre part, le score de seledai est corrélé positivement et significativement avec la protéinurie à la fin de traitement d'attaque et après une année d'évolution ($r=0,41$ $P=0,03$) ($r=0,38$ $P=0,01$).

De même score de seledai est corrélé significativement avec la créatinine sérique à la fin de traitement d'attaque et après une année d'évolution ($r=0,3$ $P=0,035$) ($r=0,44$ $P=0,002$) (Tableau 21).

Tableau 21 : Corrélation du score de seledai avec la protéinurie et la créatinine

	Seledai au début de diagnostic	Seledai après fin de traitement	Seledai après 1 ans
Protéinurie à l'admission	$r=0,05$ $p=0,7$		
Protéinurie après fin traitement d'attaque		$r=0,41$ $P=0,03$	
PU 1ans			$r=0,38$ $P=0,01$
Créatinine à l'admission	$r=0,11$ $p=0,45$		
Créatinine après fin traitement d'attaque		$r=0,3$ $P=0,035$	
Créatinine après 1ans			$r=0,44$ $P=0,002$

X-Evolution

L'évolution après la fin du traitement d'attaque a été marquée par l'obtention d'une rémission complète dans 44,2%, une rémission partielle dans 38,5% des cas et pas de réponse dans 17,3% (Figure 37). A douze mois, des patients étaient toujours en rémission complète dans 19,2% des cas, et 61,6% en rémission partielle.

Par ailleurs au cours de l'évolution nous avons déploré le décès de 5 patients et 9,6% des cas ont été perdus de vue.

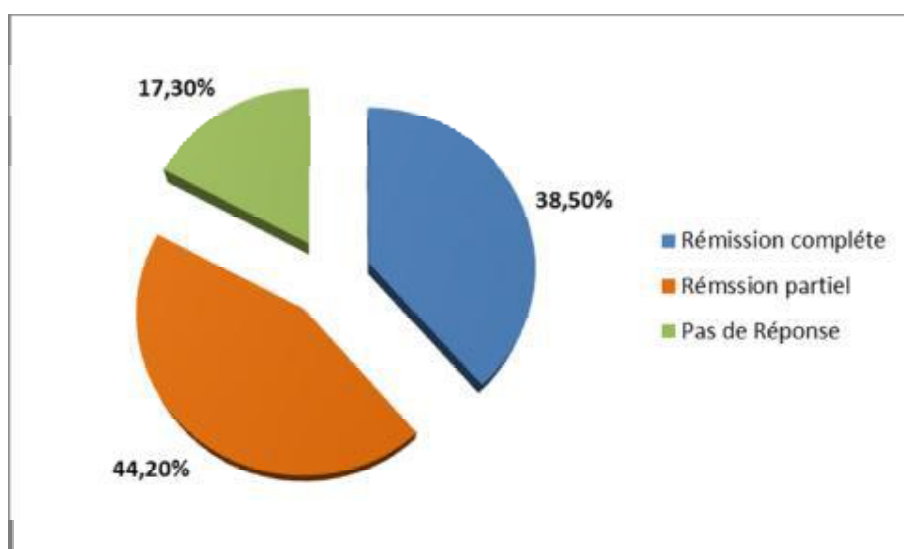


Figure 37: Devenir des patients après traitement

1-Facteurs Pronostiques d'atteinte rénale

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

1-1 Comparaison des paramètres clinico-biologiques en fonction de l'évolution

En comparant les données biologiques entre les deux catégories de malades selon la réponse au traitement à 6mois, il apparait que la protéinurie et la créatinine à la fin de traitement d'attaque étaient significativement corrélées avec la mauvaise réponse rénale ($P < 0,001$)

La présence de l'anémie et Thrombopénie sont également significativement corrélées avec la mauvaise réponse avec p de signification respectivement ($P = 0,01$) ($p = 0,02$) (Tableau 22).

Tableau 22: Facteurs de risque clinico biologiques

Evolution	Gr A : Pas de Réponse	Gr B : Réponse partielle ou complète	P
Age	36±9,57	33,05±10,55	0,44
Sexe			
Femme	100%	83,7%	
Homme	0%	16,3%	
Protéinurie à l'admission	2,54 ±1,37	2,9 ±1,5	0,48
Protéinurie après fin traitement d'attaque	2,18 ±1,4	0,31± 0,32	<0,001
PU 1ans	0,27 ±0,13	0,63 ± 0,82	0,2
Créatinine à l'admission	24,22 ±24,6	20,37 ±18,3	0,59
Créatinine après fin traitement d'attaque	38,78 ± 41,5	12,02 ± 3,6	<0,001
Créatinine après 1ans	18,56± 24,3	16,8 ±13,5	0,77
Sd néphrotique	44,4%	51,2%	0,5
HB<10g /l	88,9%	41,9%	0,01
PLQ<130 000	11%	0%	0,02

D'autre part, l'atteinte vasculaire est corrélée significativement avec la mauvaise réponse ($P=0,008$), alors que l'indice d'activité et l'indice de chronicité index étaient non significativement associés avec la mauvaise réponse rénale.

Le score de seledai au début de diagnostic n'avait pas d'impact significatif sur la réponse rénale ($P=0,57$) ; par contre à la fin de traitement d'attaque, le score de seledai une activité élevé à hautement élevé était associé significativement à une mauvaise réponse rénale (Tableau 23).

Tableau 23 : Facteurs de risque histologiques et impact du score de seledai sur l'évolution à court terme

Evolution	Gr A : Pas de Réponse	Gr B : Réponse partielle ou complète	P
Classe III	44,4%	41,9%	0,58
Classe IV	55,6%	58,1%	0,5
Atteinte vasculaire	66,7%	18,6%	0,008
Score d'activité	4,22 1,56	4,6 1,76	0,54
Score de chronicité	1,67 1	2,07 1,5	0,46
Seledai au début de diagnostic			
Légère à moyenne	40%	60%	
Elevé à hautement élevé	68,3%	31,7%	0,57
Seledai après fin traitement d'attaque			
Légère à moyenne	37,5%	92,7%	
Elevé à hautement élevé	62,5%	7,3%	<0,001
Protocole thérapeutique			
EuroLupus	66,7%	41,9%	
NIH	33,3%	58,1%	0,16
Rechute	0%	25,6%	0,09
Décès	11,1%	9,3%	0,63

DISCUSSION

Réputée pour être une maladie fréquemment mortelle dans les dictionnaires médicaux des années 1960, le LES a changé de visage. Sa prise en charge thérapeutique, notamment celle des formes avec atteinte rénale, a connu au cours des dernières années une révolution silencieuse qui a permis une amélioration spectaculaire de son pronostic. Les progrès thérapeutiques ont été le résultat d'études initiées dès la fin des années 70 avec l'avènement du cyclophosphamide associé aux glucocorticoïdes, puis l'affinement de ces mêmes stratégies thérapeutiques, et l'arrivée de nouvelles molécules en traitement de fond au long court de la néphropathie lupique.

La NL représente la forme la plus commune, mais aussi la plus sévère du LES pesant de façon significative sur le pronostic fonctionnel et vital des patients (104, 84). Son traitement demeure difficile et imparfait. En effet le taux de rémission rénale après une première lignée thérapeutique est d'environ 81% dans des études prospectives récentes (85–87). Un tiers des patients présentent au moins une récurrence de NL (88), le plus souvent quand ils sont encore sous traitement d'entretien (89). Enfin 10 et 20% souffriront d'insuffisance rénale terminale (IRT) 5 à 10 ans après le début de la maladie, même si ces chiffres ont été revus récemment à la baisse dans des études récentes (90–92).

A travers une étude rétrospective, nous avons étudié le profil épidémiologique, clinico-biologique, histologique et thérapeutique de la néphropathie lupique proliférative dans le service de néphrologie de centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, de même que l'évaluation de l'impact de l'utilisation des scores d'activité de la maladie lupique et les scores d'activité et de chronicité de l'atteinte rénale sur le pronostic rénale et vital.

1-Aspects épidémiologiques:

La prédominance féminine dans le LES est bien établie et les facteurs hormonaux sont bien mis en en cause (93). Dans notre série les femmes représentent 86,5% de l'effectif globale. Ces chiffres sont proches de ceux retrouvés au service de médecine interne du CHU Hassan II et au service de néphrologie du CHU Casablanca (98).

La néphropathie lupique peut toucher toutes les tranches d'âge. Dans notre série, la moyenne d'âge était de 33,55 ans avec une nette prédominance des tranches d'âge 20-30 ans et 30-50 ans. Ces chiffres rejoignent ceux rapporté au Maghreb, en France et en Hongrie (tableau 24). Ainsi la moyenne d'âge à Tunis est de 35 ans, à Alger et à Casablanca de 30 ans, à Bordeaux de 33 ans et en Hongrie de 31,9 ans, par contre elle est plus basse au Kinshasa (22,5 ans).

Tableau 24 : Prévalence féminine et l'âge moyen des néphropathies lupiques selon les différentes études

Auteurs	Pays/ ville	NL (n)	Sexe féminin (%)	Moyenne d'âge (ans)
Mokoli (99)	Kinshasa	22	100	22,5
Neumann (125)	-	150	91	26,2
Shayakul (105)	Thaïlande	569	90,5	28
Le Thi Huong (100)	-	180	81 ,6	27
Mok-CC (120)	Hong Kong	183	85,2	-
Brugos (126)	Hongrie	117	91,4	31,9
Constans (101)	France	61	81 ,9	33
Donadio (103)	-	439	77,6	33,5
Beji (102)	Tunisie	211	92,4	35
Taharboucht (122)	Algérie	49	95,9	30
Moutawakil (98)	Casablanca	40	95	30
Notre étude	Fès	52	86,5	33,55

II– données cliniques et biologiques

1 – Début de la néphropathie lupique

Le délai moyen de consultation par rapport aux premiers symptômes est en moyenne de 12 mois. Ce délai dépasse les 18 mois chez 42,31% 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 (100). Ceci a été le cas pour 67,3% de nos patients. Nos résultats restent similaires à ceux de Beji (102) et de Thi Huong (100) où l'atteinte rénale était présente avant ou au moment du diagnostic du LED dans respectivement 60,2% et 63% des cas, par contre les chiffres de Constans (101) 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 13,52 mois avec des extrêmes de 6 et 24 mois. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature qui affirment que l'atteinte rénale au cours du lupus est précoce et survient dans la majorité des cas au cours des 2 premières années d'évolution (102, 106). Elle peut toutefois n'apparaître que plus tardivement, plusieurs années après le début de la maladie ; une survenue tardive 34 ans après le début de la maladie lupique a été rapportée par Adelman (124). Les résultats de Moutawakil (98) rejoignent les nôtres avec une durée moyenne de survenue de la NL de 12 mois. Thumboo (121) rapporte une durée moyenne qui ne dépasse pas les 6 mois, par contre en Tunisie, Beji (102) rapporte une durée moyenne qui dépasse de loin nos résultats et qui est de 54 mois.

2. Manifestations extra-rénales:

Les manifestations extra-rénales du LES sont dominées en terme de fréquence par les manifestations ostéo-articulaires suivie de l'atteinte cutanée (94, 132, 102). Dans notre série l'atteinte articulaire représente la manifestation extra-rénale la plus fréquente, elle a été retrouvée dans 94% des cas, suivie de l'atteinte cutanée présente dans 92,3% des cas, rejoignant ainsi les résultats de Beji (102) qui rapporte respectivement 93,2% et 76,9%. L'atteinte hématologique est retrouvée chez 71% de nos patients, ceci a été également rapporté par l'équipe de Mokoli (99) qui a trouvé une anémie dans 76,1 des cas. Contrairement aux données de la littérature et aux résultats des autres études (99,101,102) , dans notre série, la fréquence de l'atteinte cardiaque ne dépasse pas 8 % et l'atteinte pulmonaire n'est notée que chez 4 patients (8 %) (Tableau 25).

Tableau 25: Fréquence des signes extrarénaux selon les auteurs

Manifestations extra-rénales	Beji (102)	Constans (101)	Mokoli (99)	Notre étude
Articulaire	93,2	95	-	94
Cutanée	76,9	75,6	-	92,3
Péricardite	38,4	40,9	31,8	8
Pleurésie	27	4,9	36,4	8
Anémie	80	37,7	76,1	71
Ulcérations buccales	19,1	-	-	10
Neurolupus	8,5	8,2	13,6	7,6

3. Les manifestations rénales:

La néphropathie lupique peut être asymptomatique, découverte dans ce cas par une PBR systématique. La protéinurie avec ou sans anomalies du sédiment urinaire est le signe le plus fréquent d'une atteinte rénale lupique (tableau 26).

3-1. La protéinurie:

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

Dans notre série la protéinurie a été retrouvée chez tous les patients. Beji (102), Taharboucht (122) et Moutawakil (98) ont retrouvé les mêmes chiffres, par contre Constans (101) et Le Thi Huong (100) ont retrouvé une protéinurie à des fréquences respectivement de 73,7% et 73,8%.

Un Syndrome néphrotique est présent chez 50% de nos patients, rejoignant ainsi les données de la littérature qui retrouvent ce syndrome dans 45 à 65% des cas de NL (123).

3-2. Anomalies du sédiment urinaire:

L'hématurie microscopique est une anomalie fréquente au cours de la NL, elle représente un signe d'activité témoin du degré de prolifération cellulaire (123). Dans notre série, elle a été observée dans 51,9 % des cas. Beji (102) et Cameron (104) rapportent des fréquences de l'ordre de 75,36% et 80% respectivement.

Une leucocyturie a été observée chez 30,8% de nos patients, rejoignant ainsi les chiffres rapportés par Cameron (104).

3-3. L'insuffisance rénale:

Une insuffisance rénale a été objectivée chez 30% de nos patients.

3-4. HTA:

Une hypertension artérielle a été observée chez 21,15% des patients de notre série. Sa fréquence est estimée selon les données de la littérature apportées par Cameron (104) entre 15 et 50%.

Tableau 26 : Comparaison des manifestations rénales (en dehors de la protéinurie) selon différents auteurs

Auteurs	Syndrome néphrotique	Hématurie	Hypertension artérielle	Insuffisance rénale
Cameron (104)	45 à 65%	80%	15 à 50%	40 à 80%
Beji (102)	47,7%	75,36%	32,36%	51,6%
Taharboucht (122)	10%	18%	2%	8%
Mokoli (99)	54,5%	59,1%	22,7%	40,9%
Shayakul (105)	43,6%	-	32,4%	58%
Moutawakil (98)	45%	57,4%	40%	80%
Notre Etude	50%	51,9%	21,15%	28%

III. Aspects immunologiques:**1. Anticorps antinucléaires et anti-DNA:**

Les anticorps anti-nucléaires et anti-DNA ont été retrouvés respectivement chez 86,5% et 96,2% de nos patients. Nous retrouvons une fréquence presque similaire en Tunisie par Beji (102) où les anticorps sont présents respectivement dans 70% et 94,9%. Indépendamment de leur valeur diagnostique, les AC anti-DNA semblent avoir une évolution parallèle à la néphropathie lupique. Ces AC augmentent bien avant l'atteinte rénale et leur taux s'abaisse au moment des rémissions (127). Un dédoublement du taux des anticorps anti-DNA en moins de deux mois est considéré comme un élément annonciateur d'une poussée de la NL

(128). De la même manière, la persistance d'un taux élevé de ces AC en dépit d'un traitement augmente le risque de rechute, alors qu'une réduction de leur taux de 50% diminue le risque de rechute de 50% (127).

2. Le dosage du complément :

Le dosage des fractions C3 et C4 du complément a été réalisé chez tous nos patients. Ces fractions étaient consommées dans 94,2% et 51,9% des cas respectivement, alors que Beji (102) rapporte une baisse du C3 dans 84,8% des cas et une baisse du C4 dans 75,5% des cas.

Il n'existe toutefois pas constamment de corrélation entre le degré de cette diminution et la sévérité de la néphropathie, même si pour Beji (102) un taux bas de C3 fait partie des facteurs de mauvais pronostic rénal.

Dans notre série nous avons pu faire une recherche des Ac anti-SSa et des Ac anti-SSb chez 23 cas, s'avérant positive chez 44% des cas.

IV. Aspects histologiques:

1-Répartition des classes anatomopathologiques

Notre analyse anatomopathologique a été réalisée sur des carottes biopsiques avec étude en microscopie optique et en immunofluorescence. Comme décrit dans la littérature (129, 83), les formes prolifératives étaient les plus fréquemment rencontrées. Une ponction biopsie rénale a été réalisée chez tous nos patients. Les glomérulonéphrites classe IV selon la classification ISN/RPS 2003 sont les plus fréquentes représentant 57,7% des cas. La prédominance des classes prolifératives IV est également retrouvée dans plusieurs autres séries (102, 131). L'évaluation des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires a objectivé des infiltrats interstitiels dans

10 cas, un œdème interstitiel dans un seul cas, une fibrose interstitielle dans 7 cas, une atrophie tubulaire dans 15% cas, une hyalinose artériolaire dans 4 cas, une et endoartérite fibreuse dans 8 cas.

Il existe dans notre série une similitude concernant la répartition des classes histologiques avec les différentes autres séries, où les formes prolifératives diffuses (classe IV) prédominent (Tableau 27).

Tableau 27: Comparaison des classes histologiques de la néphropathie lupique proliférative selon la littérature.

	ClasseIII	ClasseIV
S.Beji (75)(n=211)	28,2%	45,9%
C.Franc (131) (n=67)	17,9%	52,2%
M.Rabbani (132) (n=116)	16,3%	62,9%
Louzir et al (96) (n=295)	25%	33%
Notre Etude	28,2%	38,4%

2-Index d'activité et de chronicité de la néphropathie lupique NIH

L'indice NIH est rapporté dans la littérature depuis plus de 20 ans. Bien qu'il soit controversé (97), la littérature suggère que l'augmentation des scores d'activité et de chronicité peut prédire une mauvaise réponse rénale (120, 121). Cependant, dans notre série, nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre un score d'activité et de chronicité élevé et une mauvaise réponse rénale, ce qui rejoint les résultats de wernick RM (95) soulignant ainsi que le score NIH n'est que modérément reproductible et que son utilisation peut entraîner des erreurs dans la prédiction du risque d'insuffisance rénale et de réponse au traitement. De même, McLaughlan (133) soutient que le score de chronicité n'était pas utile pour évaluer le pronostic.

2. Les caractéristiques clinico-biologiques selon le type histologique:

Nous avons constaté que les hommes présentaient plutôt des NL de classe IV, rejoignant ainsi les données de l'étude de C Fronco (131). La corrélation entre l'histologie et les manifestations rénales clinico-biologiques n'est pas parfaite (68). Bien que les manifestations cliniques les plus graves aient 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 formes de NL classe IV sans protéinurie ni hématurie ont été rapportées (46), d'où l'indication large de la PBR au cours de la NI. Toutefois dans notre série, une certaine corrélation anatomo-clinique a été retrouvée, mais qui reste statistiquement non significative ($p > 0,05$). En effet, un syndrome néphrotique a été retrouvé dans 53,3% des classes IV contre 45,5% des classes III. Nos résultats rejoignent ainsi les données de la littérature, où le syndrome néphrotique est retrouvé plus fréquemment dans les classes IV, et l'insuffisance rénale est plus fréquente dans les classes prolifératives par rapport aux classes non prolifératives (102). L'hypo-albuminémie était plus profonde dans la série de Fronco (131) que dans notre série.

V. Traitement

Plusieurs protocoles ont été proposés dans la littérature dont le protocole NIH et le protocole euro lupus. Dans notre série, les patients ont reçu un protocole EUROLUPUS dans 46,15% des cas, et un protocole NIH dans 53,8% des cas. La résistance au traitement a été retrouvée chez 20,4% des patients dans le groupe eurolupus et 21,8% des patients dans le groupe NIH (pas de différence significative). La persistance d'une insuffisance rénale a été notée dans 12,5 % du groupe eurolupus et 17,9 % du groupe NIH ($P = 0,44$). Les mêmes résultats ont été rapportés par HOUSSIAU (90). D'autre part, Contreras (130) estime que le traitement à base de

cyclophosphamide intraveineux à court terme suivi par un traitement d'entretien par du mycophénolate mofétil ou de l'azathioprine semble être plus efficace et plus sûr que le traitement à long terme par du cyclophosphamide intraveineux.

VI –scores d'activité et de chronicité de la maladie lupique

L'évaluation de l'activité du LES reste une question difficile. Plusieurs index d'activité ont été proposés, les plus utilisés étant le SLEDAI, le BILAG, l'ECLAM et le SLAM (107). Le but des index est d'évaluer l'activité de la maladie, d'une part en pratique quotidienne pour les décisions thérapeutiques, et d'autre part en recherche clinique pour évaluer l'efficacité des traitements (108). Tous ces index ont été validés et ils ont une excellente fiabilité. Dans notre série, au moment du diagnostic de la maladie, plus de 80% des patients avaient une activité élevée ou hautement élevée. Ceci est un indicateur important de la sévérité de la maladie en cas d'atteinte rénale associée, particulièrement dans sa forme proliférative.

Par contre l'analyse statistique n'a pas montré de différence significative en termes d'âge, de sexe, d'anomalies hématologiques et rénales entre les patients ayant une activité légère à moyenne et ceux ayant une activité élevée à très élevée. Ainsi la maladie lupique était aussi bien sévère chez les jeunes que chez les plus âgés et de même chez les femmes et les hommes. Par ailleurs, à la fin du traitement d'attaque, et à 12 mois d'évolution, nous avons constaté qu'il existe une corrélation positive entre la baisse de la protéinurie et de la créatinine sérique et la diminution du score de SLEDAI. Ce dernier peut être utilisé donc comme indicateur orientant vers une rechute rénale. Ainsi, toute augmentation du ce score, doit faire rechercher une nouvelle atteinte rénale en demandant un bilan rénal minimal à base de créatinine sérique, protéinurie des 24h et un examen cyto bactériologique urinaire.

Sur le plan évolutif, 62,5% des patients qui n'ont pas répondu au traitement ont gardé un score de SLEDAI élevé, contre 7,3% des patients qui avaient bien répondu. Ce score peut donc être utilisé comme outil d'évaluation de la réponse au traitement. Au début la maladie, le score de SLEDAI n'était pas un facteur prédictif de réponse rénale au traitement. Une étude transversale a été menée dans le service de médecine interne de Marrakech portant sur 76 malades lupiques en 2010 montrait que le score SLEDAI était un élément prédictif de l'évolution de la maladie lupique. F.Z. Haounou (110) a également retrouvé que ce score était corrélé au décès. Ceci n'a pas été objectivé dans notre travail où aucune corrélation n'a été retrouvée entre l'activité élevée mesurée par le score de SLEDAI et la mauvaise réponse au traitement.

VII .Le profil évolutif des patients :

L'évolution de l'atteinte rénale ainsi que de la maladie lupique s'est nettement améliorée grâce à l'utilisation de nouvelles molécules thérapeutiques. En comparant notre étude à une étude tunisienne similaire menée en 2005 (102), nous avons noté une meilleure réponse thérapeutique avec une rémission complète dans 38,5% versus 19,9%, et une rémission partielle dans 40% versus 17,07%. 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 (109). Dans notre série la fréquence du recours à l'hémodialyse périodique rejoint les données de la littérature.

VIII. Les facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale

Dans notre étude, l'hypertension artérielle, la persistance d'une protéinurie élevée et d'une insuffisance rénale après la fin du traitement d'attaque, l'anémie, la thrombopénie et des lésions vasculaires objectivées à la PBR étaient corrélés à une mauvaise réponse rénale.

Différentes études ont confirmé la fréquence élevée et la gravité de la néphropathie lupique chez les hommes atteints de lupus contrairement aux femmes (111). Ceci n'était pas observé dans notre étude, probablement du fait du nombre très réduit d'hommes parmi nos patients (7 hommes). Alarcon a noté une faible réponse rénale au protocole thérapeutique avec un taux de mortalité plus élevé chez les hispaniques et les afro-américains contrairement aux caucasiens (112). Korbet a conclu, en étudiant une population de néphropathie lupique sévère, que les patients de race noire avaient plus de forme agressive avec une aggravation rapide de la fonction rénale (113). D'autres travaux ont incriminés des facteurs génétiques (114), mais aussi le niveau socio-économique bas (115) dans la mauvaise évolution de la néphropathie lupique. Plusieurs facteurs biologiques de mauvais pronostic rénal ont été décrits. Austin a rapporté l'anémie, l'insuffisance rénale, et une baisse du complément sérique comme étant des facteurs de mauvais pronostic (116). L'hypocomplémentémie était également décrit par Alder (118), Rabbani (132) et Malaviya (119). D'autres études ont incriminé le délai court entre la découverte de la maladie lupique et la néphropathie lupique, le syndrome néphrotique, la thrombocytose, les anticorps anti DNA, la classe VI de NL, la fibrose interstitielle, et un indice d'activité > 9 (120).

CONCLUSION

Dans notre série, la néphropathie lupique proliférative est très fréquente. Elle représente les deux tiers des néphropathies lupiques. Nous avons constaté également que la majorité de nos patients avaient un score d'activité élevé au moment du diagnostic, témoignant de la sévérité maladie lupique en cas de néphropathie lupique proliférative associée. Par ailleurs nous avons pu montrer l'intérêt de l'utilisation des scores d'activité de la maladie lupique notamment le score de sledai. Ainsi il permet d'une part au moment du diagnostic d'évaluer le degré de la sévérité de la maladie lupique et d'autre part il peut être utilisé comme un outil de suivi et surtout de dépistage des rechutes rénales. Dans notre travail, nous avons noté l'existence d'une corrélation positive entre la baisse du score de sledai et la baisse de la protéinurie et de la créatinine sérique. Ce score peut donc être utilisé comme outil d'évaluation de la réponse au traitement par contre au début la maladie ce score n'était pas un facteur prédictif de réponse rénale au traitement. Les néphropathies lupiques classes III et IV avaient le même profil clinico-biologique et évolutif. Les patients traités par le protocole NIH avaient une atteinte rénale plus sévère par rapport à ceux traités par Eurolupus. Cependant il n'y avait de différence en termes de réponse au traitement et de mortalité.

Résumé

Introduction : La néphropathie lupique est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus sévères du lupus érythémateux aigu disséminé. Sa fréquence est estimée à 60% en moyenne selon les séries, les objectifs de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, histologiques et évolutives de la néphropathie lupique proliférative, d'évaluer l'intérêt de l'utilisation des scores d'activité et de chronicité de la maladie lupique et des scores d'activité et de chronicité de l'atteinte rénale sur le pronostic rénal et vital, de comparer les différents protocoles thérapeutiques utilisés au service, et en fin de ressortir les facteurs de risque de mauvaise évolution de la néphropathie lupique proliférative. **Matériels et méthodes:** Nous avons réalisé une étude rétrospective s'étendant sur une période de cinq ans allant de janvier 2009 à décembre 2014, incluant tous les patients ayant une néphropathie lupique proliférative, pris en charge au service de néphrologie de CHU HASSAN II de Fès. **Résultats :** Nous avons collecté 78 cas de néphropathie lupique dont 52 patients avaient une atteinte proliférative. L'âge moyen de nos patients était de 33,55 ans [16-30], avec une prédominance féminine (86,5%). Le délai moyen d'apparition de la néphropathie par rapport à la maladie lupique était de 32 mois. Une hypertension artérielle a été retrouvée chez 23,1% patients. L'examen biologique a révélé une hématurie dans 51,9% des cas, 28,8% des cas présentaient une insuffisance rénale. La protéinurie moyenne était de 2,86 g/24h. Le syndrome néphrotique a été retrouvé chez 26 cas.

Parmi les néphropathies lupiques prolifératives, 57,5% avaient une néphropathie classe IV selon la classification ISN-RPS 2003. En évaluant l'intérêt des scores d'activité et de chronicité de la néphropathie lupique, nous avons trouvé que des signes d'activité étaient présents chez tous nos patients, alors que des signes de chronicité n'ont été retrouvés que chez 42 cas avec une moyenne de score

d'activité et de chronicité de 4,5 et 2 respectivement. Concernant le score d'activité de la maladie lupique, nous avons noté q' au moment du diagnostic, la majorité des patients avaient une activité élevé (53%) à hautement élevé (27,4%).

Tous nos patients ont reçus un bolus de corticoïdes pendant trois jours associé à des bolus de cyclophosphamide par voie intraveineuse selon le protocole NIH court chez 31 cas et selon le protocole Euro-lupus chez 16 cas. Le traitement d'entretien comportait une corticothérapie à faible dose associée au Mycophénolate mofétil chez 11 cas et à l'Azathioprine chez 26 cas.

L'évolution de nos patients a été marquée par une rémission complète dans 38,5% des cas, une rémission partielle dans 44,2% avec une résistance au traitement dans 17,3% des cas. Nous avons noté un taux de rechute de 21,2% des rechutes et un taux de mortalité de 9,6 % des cas, les facteurs de mauvais pronostic rénal retrouvé étaient : L'hypertension artérielle, la persistance des chiffres élevés de la protéinurie de 24h et de la créatinine après la fin de traitement d'attaque, l'anémie , la thrombopénie et une atteinte vasculaire objectivée à la biopsie rénale .**Conclusion** : La néphropathie lupique est l'un des principaux déterminants de la mortalité au cours du lupus. La recherche des facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale permet une prise en charge précoce et améliore la qualité et l'espérance de vie des patients lupiques.

Abstract

Introduction: Lupus nephritis is one of the most frequent and most severe manifestations of systemic lupus erythematosus. its frequency is estimated at 60% depending on the series. The purpose of our work is to describe the epidemiological, clinical, biological, histological characteristics and the outcomes of proliferative nephritis, to Evaluate the interest of the use of the activity and the chronicity scores of the lupus disease and the activity and chronicity scores of the renal impairment on the Renal prognosis and vital prognosis, to compare the different therapeutic protocols used in service, And finally to highlight the risk factors for poor evolution of the proliferative lupus nephritis. **Materials and Methods:** We conducted a retrospective study over a period of five years from January 2009 to December 2014, including all patients with proliferative lupus nephritis, supported in the nephrology department of Hassan II university hospital of Fez.: **Results:** We collected 78 cases of lupus nephritis, 52 patients had a proliferative form. The average age was 33.55 [16-60], with a predominance of women (86.5%). The average time between the nephropathy diagnostic and the lupus disease was 32 months. Hypertension was found in 23.1% patients. The biological examination revealed a haematuria in 51.9% of cases, 28.8% of the cases had a renal failure. The average proteinuria was 2.86 g/24h. A nephrotic syndrome was found among 26 cases. 57.5% of patients had a Class IV of lupus nephritis according to the classification ISN-RPS 2003.

We evaluate the interest of the activity and the chronicity lupus nephritis scores we found in all patients, whereas the chronicity signs were found among 42 cases. The average score of activity and chronicity was 4.5 and 2 respectively. For the lupus Activity, The majority of patients had a high (52.9%) or a very high activity (27.4%).

All our patients have received a pulse corticosteroids during three days associated with cyclophosphamide intravenously according to the NIH Protocol in 31 cases and according to the Euro-Lupus Protocol among 16 cases. The maintenance therapy contained a low-dose corticosteroid with mycophenolate mofétil in 11 cases and with azathioprine in 26 cases.

A complete remission was achieved in 38.46% of cases, an incomplete remission in 44.23%, and 17, 3% had a resistance to treatment. the relapse rate was 21, 2%, and the mortality rate was 9.6%. The poor renal prognosis factors were: hypertension, persistence of high proteinuria and serum creatinine after the end of induction therapy, anemia and thrombocytopenia and vascular lesion found in renal biopsy. **Conclusion:** Lupus nephritis is one of the major determinants of mortality in Lupus. Looking for predictive factors of a poor renal evolution allows early management and improves the quality and life expectancy of patients with Lupus.

مطنى

مقدمة

التهلا لكلىة لنجم عن مؤل لاذئة هو و لحد من لمظاهر الأكثر شيوعا والأكثر حدة من بين مظاهر مؤل لاذئة ا لحمامية. يقدر تردددها ب 60 لمة في لم متوسط, ا لهدف من ر لستنا هو وصف خصائصه ا لوبائيلدر يرا يلبو و لوجة و ا لسنجة, تقييم اهمية لستخذ لم مقبيل ا لشط و الإزمان لمرضا لاذئة ا لكلا و لظلم تطو و سلم ا لاجات من ا لشطو الإزمان لمرضا لاذئة, مقارعة مخ تلفلير و توكولا ا للاحقة ا لستخذة, و لكتف على عو ا لى لخطا لى تمك من تانيد و بسو عط و را لمؤ.

المواد والأساليب

لجربنا در لسة رجوة على مة فةرة خمس سنوك من 2009 الى 2014 شلى جمع ا لمؤل لمصابين بمرضا لاذئة لكلا و لظلم تطو و را لذين تف متا جتهم فى بقم ا مرطلا لكلى با لستشفى ا لجامى ا لعل لثاني.

النتائج:

قمبنا در ا ج 78 مرضى, 52 من ا لمؤل صلب بمؤل لاذئة لكلا و لظلم تطو و ر. مة متوسط لمره و 33,55 سنة (16 - 60) الانك يمثلن 86,5 فى لمة, و مة متوسط لمره و ر الصاب لكلا و لظلم قارة مع فةر قظ و ر مؤل لاذئة كان 32 شهر ا .

سدر يرا كان هناك ر تفاغ ضغطا لم, عند 23,1 فى لمة من ا لمؤل, عتلا لقيطر لثا لى ا لبيو و لوجة كلك هناك بية دموية سنة 51,9 فى لمة, 28,8 فى لمة من ا لثا قاني من ا لقل ا لكلا و لى, 26 حاة من متلازمة كلا وية .

عند هس الانك لكلا وية ا غلبية ا لمؤل حامة للصنف لرا ج سنة 57,5 فى لمة عتب تصنيف ا لجمطة لا و لة لامرطل لكلى 2003 .

عند تقييم اهمية مقبيل شطو ا زمانا لاذئة لكلا وية كلك هناك اعرض ا لشط عند لى ا لمؤل فى حين ان اعرض ا لزمان وحت فى 42 حاة مة متوسط عدلا لشطو ا لزمان اعلى و ا لى كان 4,5 و 2, ايضا با لسنة لمقبيل شط مؤل لاذئة فى بداية شخى ا لمؤل كان هناك 52,9 فى لمة لهم شطمر تقع و 27,4 فى لمة كان لهم شط جدر تقع.

تلقى جمع ا لمؤل جرعة لمك و ر تيكو يدك لمة B يل مع ا لسيكلا و سقميد مباشرة فى ا لور يد فى 31 حاة و ظقار و تكول شغلى ا لعاهل لوطنية للصق و ظقار و تكول و ر و لاذئة فى 16

حالت يليها علاج لتوطيد يجمع بين جرعة منخفضة لكورتيكو يديكولميكوفينولام وفي تلي في 11
حالت لكورتيكو يديكولميكوفينولام في 26 حالة.

انتظور حالت للمهدون نسبة 9,6 في لمة من ا لحالت لفوتقاد اثرهم قد تميز بنقاها
تامة عند 38,46 في لمة من ا لحالت ونقاها نسبة عند 44,23 في لمة من الحالات, 17,3 في
ا لمة لميجيبوا للعلاج و كانت 21,2 في لمة من حالت الانتكس . أما نسبة لوفيات فقد بلغت
9,6 في لمة من الحالات.

لقد تبين وجود مجموعة من العوامل للمؤثرة سلبيا على المآل الكلوي اكرتفاع ضغطا لم
لستمر الررتفاعير وتينك في المكلرايا تين ما بعد علاج لتوطيدلنيميا, نقل صفائح في الم, لصا
الاوعية لدموية لمؤكة من خزعة لكلي.

خاتمة

ا لذلة لملوية من اهل لملوا لملدة للموفيك في ممل لذلة. لبحث على لمؤثرات لمل
تمكن ملتنبيؤ لتطوار لملوي ييمحا للعلاج لميكروت حين متوسطا لملرمتوقع للممل لمل
جانون من ممل لذلة .

ANNEXES

Annexe 1 : Le score de BILAG

BILAG (British Isles Lupus Assessment Group index)

Patient _____

Date _____

All features must be attributable to SLE and refer the last four weeks compared with the prior visit's disease activity.
Indicate and score which features are present: 0 = Not Present, 1 = Improving, 2 = Same, 3 = Worse, 4 = New or Recurrence.

General - MUST BE SLE RELATED		Neurological - MUST BE SLE RELATED	
1. Pyrexia (documented)	0 1 2 3 4	24. Deteriorating level of consciousness	0 1 2 3 4
2. Weight Loss - unintentional >5%	0 1 2 3 4	25. Acute psychosis, delirium, confusion	0 1 2 3 4
3. Lymphadenopathy/Splenomegaly	0 1 2 3 4	26. Seizures	0 1 2 3 4
4. Fatigue/Malaise/Lethargy	0 1 2 3 4	27. Stroke or stroke syndrome	0 1 2 3 4
5. Anorexia/nausea/vomiting	0 1 2 3 4	28. Aseptic Meningitis	0 1 2 3 4
Mucocutaneous - MUST BE SLE RELATED		29. Mononeuritis multiplex	0 1 2 3 4
6. Maculopapular eruption - severe, active, (bullous)	0 1 2 3 4	30. Ascending or transverse myelitis	0 1 2 3 4
7. Maculopapular eruption - mild	0 1 2 3 4	31. Peripheral or cranial neuropathy	0 1 2 3 4
8. Active discoid lesions - generalized / extensive	0 1 2 3 4	32. Disc swelling/cyloid bodies	0 1 2 3 4
9. Active discoid lesions - localized including lupus profundus	0 1 2 3 4	33. Chorea	0 1 2 3 4
10. Alopecia (severe, active)	0 1 2 3 4	34. Cerebellar ataxia	0 1 2 3 4
11. Alopecia (mild)	0 1 2 3 4	35. Headache severe, unremitting	0 1 2 3 4
12. Panniculitis (severe)	0 1 2 3 4	36. Organic depressive illness	0 1 2 3 4
13. Angioedema	0 1 2 3 4	37. Organic brain syndrome including Pseudotumor cerebri	0 1 2 3 4
14. Extensive mucosal ulceration	0 1 2 3 4	38. Episodic migrainous headaches	0 1 2 3 4
15. Small mucosal ulcers	0 1 2 3 4	Musculoskeletal - MUST BE SLE RELATED	
16. Malar erythema	0 1 2 3 4	39. Definite myositis (Bohen & Peter)	0 1 2 3 4
17. Subcutaneous nodules	0 1 2 3 4	40. Severe Polyarthritis with loss of function	0 1 2 3 4
18. Pernio-like Skin Lesions	0 1 2 3 4	41. Arthritis	0 1 2 3 4
19. Perioral erythema	0 1 2 3 4	42. Tendinitis	0 1 2 3 4
20. Swollen fingers	☐ Yes ☐ No	43. Mild chronic myositis	0 1 2 3 4
21. Sclerodactyly	☐ Yes ☐ No	44. Athralgia	0 1 2 3 4
22. Calcinosis	☐ Yes ☐ No	45. Myalgia	0 1 2 3 4
23. Telangiectasia	☐ Yes ☐ No	46. Tendon contractures and fixed deformity	☐ Yes ☐ No
		47. Aseptic necrosis	☐ Yes ☐ No

Cardiovascular & Respiratory - MUST BE SLE RELATED		Renal - MUST BE SLE RELATED		(%) if SLE Related
48. Pleuropericardial pain	0 1 2 3 4	68. Systolic Blood Pressure (Enter value)	mm-Hg	☐
49. Dyspnea	0 1 2 3 4	69. Diastolic Blood Pressure (Enter value)	mm-Hg	☐
50. Cardiac Failure	0 1 2 3 4	70. Accelerated Hypertension	☐ Yes ☐ No	☐
51. Friction Rub	0 1 2 3 4	71. Urine dipstick (Enter value) (- = 0) (+ = 1) (++) = 2) (+++) = 3)		☐
52. Effusion (pericardial or pleural)	0 1 2 3 4	72. Urinary protein (Record a or b) a. 24 hr urinary protein b. Urine protein-creatinine ratio	a. _____ g b. _____ mmol/mol	☐
53. Mild or intermittent chest pain	0 1 2 3 4	73. Proteinuria (Record a or b) a. Newly documented proteinuria of > 1g/24 hours b. Newly documented protein-creatinine ratio of >100mg/mmol	a. ☐ Yes ☐ No b. ☐ Yes ☐ No	
54. Progressive CXR changes – lung fields *If Not Done, / NO on EDC BILAG	☐ Yes OR Circle: No / Not Done	74. Nephrotic Syndrome	☐ Yes ☐ No	☐
55. Progressive CXR changes – heart size *If Not Done, / NO on EDC BILAG	☐ Yes OR Circle: No / Not Done	75. Creatinine (serum) (Enter value)	_____ mg/dl	☐
56. ECG evidence of pericarditis or Myocarditis *If Not Done, / NO on EDC BILAG	☐ Yes OR Circle: No / Not Done	76. Creatinine clearance/GFR (Enter value)	_____ ml/min	☐
57. Cardiac dysrhythmias including tachycardia >100 in the absence of fever *If Not Done, / NO on EDC BILAG	☐ Yes OR Circle: No / Not Done	77. Active urinary sediment	☐ Yes ☐ No	☐
58. Pulmonary function fall by 20% *If Not Done, / NO on EDC BILAG	☐ Yes OR Circle: No / Not Done	78. Histological evidence of active Nephritis - within 3 months	☐ Yes ☐ No	
59. Cytohistological evidence of inflammatory lung disease *If Not Done, / NO on EDC BILAG	☐ Yes OR Circle: No / Not Done	86. Evidence of circulating anticoagulant	☐ Yes ☐ No	
Vascular - MUST BE SLE RELATED		Hematology - MUST BE SLE RELATED		
60. Major cutaneous vasculitis incl. ulcers	0 1 2 3 4	79. Hemoglobin (g/dl) (Enter value)	_____ g/dl	☐
61. Major abdominal crisis due to vasculitis	0 1 2 3 4	80. Total white cell count (x 10 ⁹ /L) (Enter value)	_____ x 10 ⁹ /L	☐
62. Recurrent thromboembolism excluding strokes	0 1 2 3 4	81. Neutrophils (x 10 ⁹ /L) (Enter value)	_____ x 10 ⁹ /L	☐
63. Raynaud's	0 1 2 3 4	82. Lymphocytes (x 10 ⁹ /L) (Enter value)	_____ x 10 ⁹ /L	☐
64. Livido reticularis	0 1 2 3 4	83. Platelets (x 10 ⁹ /L) (Enter value)	_____ x 10 ⁹ /L	☐
65. Superficial phlebitis	0 1 2 3 4	84. Evidence of active hemolysis	☐ Yes ☐ No	☐
66. Minor cutaneous vasculitis (nailfold vasculitis, digital vasculitis)	0 1 2 3 4	85. Coombs test positive	☐ Yes ☐ No	
67. Thromboembolism (excl. stroke) (first episode)	☐ Yes ☐ No	86. Evidence of circulating anticoagulant	☐ Yes ☐ No	

Annexe 2 : Le score de seledai

Valeur	Manifestations	Définition
8	convulsion	Apparition récente. Exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses
8	Psychose	Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité. Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique. Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse
8	Atteinte cérébrale	Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre d'apparition brutale et d'évolution fluctuante. Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus 2 au moins des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice.
8	Troubles visuels	Atteinte rétinienne du lupus. Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétinienne, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse.
8	Nerfs crâniens	Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien
8	Céphalées	Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistant aux antalgiques majeurs.
8	AVC	Accident vasculaire cérébral d'apparition récente. Artériosclérose exclue.
8	Vascularite	Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus péri-unguéaux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite.
4	Arthrites	Plus de 2 articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire).
4	Myosite	Douleur/faiblesse musculaire proximale associées à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite.
4	Cylindres urinaires	Cylindres de globules rouges
4	Hématurie	> 5 GR / champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause.
4	Protéinurie	>0,5 g/24h. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5g/24h
4	Pyurie	> 5 GB/champ en l'absence d'infection
2	Alopécie	Apparition récente ou récurrence d'une alopécie en plaque ou diffuse.
2	Ulcères muqueux	Apparition récente ou récurrence d'ulcérations orales ou nasales
2	Pleurésie	Douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaississement pleural.
2	Péricardite	Douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique.
2	Complément	Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < à la normale inférieure du laboratoire
2	Anti-ADN	Positivité > à 25% par le test de Farr ou taux > à la normale du laboratoire
1	Fièvre	>38° en l'absence de cause infectieuse
1	Thrombopénie	< 100 000 plaquettes/mm3
1	Leucopénie	< 3 000 GB/mm3 en l'absence de cause médicamenteuse.

Annexe 3 : Score de SLICC/DI

Item	Score
Ocular (either eye, by clinical assessment)	
Any cataract ever	1
Retinal change <i>or</i> optic atrophy	1
Neuropsychiatric	
Cognitive impairment (e.g., memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impaired performance level) <i>or</i> major psychosis	1
Seizures requiring therapy for 6 months	1
Cerebrovascular accident ever (score 2 if >1)	1 (2)
Cranial or peripheral neuropathy (excluding optic)	1
Transverse myelitis	1
Renal	
Estimated or measured glomerular filtration rate <50%	1
Proteinuria ≥ 3.5 gm/24 hours	1
<i>or</i>	
End-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation)	3
Pulmonary	
Pulmonary hypertension (right ventricular prominence, or loud P2)	1
Pulmonary fibrosis (physical and radiograph)	1
Shrinking lung (radiograph)	1
Pleural fibrosis (radiograph)	1
Pulmonary infarction (radiograph)	1
Cardiovascular	
Angina <i>or</i> coronary artery bypass	1
Myocardial infarction ever (score 2 if >1)	1 (2)
Cardiomyopathy (ventricular dysfunction)	1
Valvular disease (diastolic, murmur, or systolic murmur >3/6)	1
Pericarditis for 6 months, <i>or</i> pericardiectomy	1
Peripheral vascular	
Claudication for 6 months	1
Minor tissue loss (pulp space)	1
Significant tissue loss ever (e.g., loss of digit or limb) (score 2 if >1 site)	1 (2)
Venous thrombosis with swelling, ulceration, <i>or</i> venous stasis	1
Gastrointestinal	
Infarction or resection of bowel below duodenum, spleen, liver, or gall bladder ever, for cause any (score 2 if >1 site)	1 (2)
Mesenteric insufficiency	1
Chronic peritonitis	1
Stricture <i>or</i> upper gastrointestinal tract surgery ever	1
Musculoskeletal	
Muscle atrophy or weakness	1
Deforming or erosive arthritis (including reducible deformities, excluding avascular necrosis)	1
Osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis)	1
Avascular necrosis (score 2 if >1)	1 (2)
Osteomyelitis	1
Skin	
Scarring chronic alopecia	1
Extensive scarring or panniculum other than scalp and pulp space	1
Skin ulceration (excluding thrombosis) for >6 months	1
Premature gonadal failure	1
Diabetes (regardless of treatment)	1
Malignancy (exclude dysplasia) (score 2 if >1 site)	1 (2)

* Damage (nonreversible change, not related to active inflammation) occurring since onset of lupus, ascertained by clinical assessment and present for at least **6 months** unless otherwise stated. Repeat episodes must occur at least 6 months apart to score 2. The same lesion cannot be scored twice.

BIBLIOGRAPHIE

- (1). costallat LT,colmbra AM.Systemic lupus erythematosus.clinical and laboratory Aspects related to age at disease of onset Clin Exp Rheumatol 1994; 12:603-7
- (2).Janwityanujit S,Totemchokchyakam K,Verasertniyom O,Vanichapuntu M,Vatanasuk M
Age-related differences on clinical and immunological manifestations of SLE Asian Pac J allergy Immunol 1995; 13:145-9
- (3).Michel M, Johanet C, Meyer O, Frances C, Witte F, Michel C, et al.Familial lupus erythematosus. Clinical and immunologic features of 125 multiplex families
- (4).R. Cervera, M.A. Khamashta, J. Font, G.D. Sebastiani, A. Gil and P. Lavilla et al., Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients, Medicine 82 (2003), pp. 299à308
- (5).P.G. Vlachoyiannopoulos, F.B. Karassa, K.X. Karakostas, A.A. Drosos and H.M. Moutsopoulos, Systemic lupus erythematosus in Greece. Clinical features, evolution and outcome: a descriptive analysis of 292 patients, Lupus 2 (1993), pp. 303à312
- (6).V.A. Seligman, C. Suarez, R. Lum, S.E. Inda, D. Lin and H. Li et al., The Fcgamma receptor IIIA-158F allele is a major risk factor for the development of lupus nephritis among Caucasians but not non-Caucasians, Arthritis Rheum. 44 (2001), pp. 618à625
- (7).V.A. Seligman, R.F. Lum, J.L. Olson, H. Li and L.A. Criswell, Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis, Am. J. Med. 112 (2002), pp. 726à769.

- (8).V. Fremeaux-Bacchi, L.H. Noel and J.A. Schifferli, No lupus nephritis in the absence of antiC1q autoantibodies?, *Nephrol. Dial. Transplant.* 17 (2002), pp. 2041à2043.
- (9).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.
- (10). Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA,et al. Development of auto antibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003; 349:1526–33.
- (11). Hahn BH. Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998; 338:1359–68.
- (12). Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, Edgar MA, Huerta PT, Volpe BT, et al. Human lupus auto antibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:19854–9.
- (13). Ambrosi A, Dzikaite V, Park J, Strandberg L, Kuchroo VK, Herlenius E, et al. Anti-Ro52 monoclonal antibodies specific for amino acid 200-239, but not otherRo52 epitopes, induce congenital heart block in a rat model. *Ann Rheum Dis*2012; 71:448–54.
- (14). Roumenina LT, Sene D, Radanova M, Blouin J, Halbwachs-Mecarelli L,Dragon-Durey MA, et al. Functional complement C1q abnormality leadsto impaired immune complexes and apoptotic cell clearance. *J Immunol*2011;187:4369–73
- (15). Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*2008; 358:929–39.
- (16). Pierangeli SS, Chen PP, Gonzalez EB. Antiphospholipid antibodies and the anti-phospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms. *Curr Opin Hematol* 2006; 13:366–75.

- (17). Groot PG, Derksen RH. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2005;3:1854–60.
- (18). Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:1033–44.
- (19). Ellis SG, Verity MA. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955–1977. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8:212–21.
- (20). Bootsma H, Spronk P, Derksen R, de Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995; 345:1595—9.
- (21).B. Wang, D.D. Gladman and M.B. Urowitz, Fatigue in lupus is not correlated with disease activity, *J Rheumatol* 25 (1998), pp. 892à895.
- (22).C. Frances, S. Barete, N. Ayoub and J.C. Piette, Classification des lésions dermatologiques du lupus, *Ann Med Interne (Paris)* (2003), pp. 33à34.
- (23).P.B. Martens, K.G. Moder and I. Ahmed, Lupus panniculitis: clinical perspectives from a case series, *J Rheumatol* (1999), pp. 68à72
- (24).T.P. Millard, J.L. Hawk and J.M. McGregor, Photosensitivity in lupus, *Lupus* 9 (2000), pp. 3à10
- (25).C. Drenkard, A.R. Villa, E. Reyes, M. Abello and D. Alarcon-Segovia, Vasculitis in systemic lupus erythematosus, *Lupus* (1997), pp. 235à242
- (26).A.N. Crowson and C. Magro, The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review, *J Cutan Pathol* (2001), pp. 1à23
- (27).R.G. Lahita, Systemic lupus erythematosus, Academic Press, New York (1999) 1051p

- (28).D.D. Gladman, V. Chaudry-Ahluwalia, D. Ibanez, E. Bogoch and M.B. Urowitz, Outcomes of symptomatic osteonecrosis in 95 patients with systemic lupus erythematosus, *J Rheumatol* 28 (2001), pp. 1116à2229.
- (29).K. Oinuma, Y. Harada, Y. Nawata, K. Takabayashi, I. Abe and K. Kamikawa et al., Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment, *Ann Rheum Dis* 60 (2001), pp. 1145à1148
- (30).M. Michel, C. Johanet, O. Meyer, C. Frances, F. Wittke and C. Michel et al., Familial lupus erythematosus. Clinical and immunologic features of 125 multiplex families, *Medicine* 80 (2001), pp. 153à158
- (31).A. Grafe, U. Wollina, B. Tebbe, H. Sprott, C. Uhlemann and G. Hein, Fibromyalgia in lupus erythematosus, *Acta Derm Venereol* 79 (1999), pp. 62à64.
- (32).C. Molino , F. Fabbian , C. Longhini. Clinical approach to lupus nephritis: Recent advances. *European Journal of Internal Medicine* 20 (2009) 447–453.
- (33).Kewalramani R, Singh AK. Immunopathogenesis of lupus and lupus nephritis : recent insights. *Cur Op Nephrol Hypertens* 2002;11:273–7.
- (34).Berden JH. Lupus nephritis. *Kidney Int*, 1997 ; 52 : 538-558.
- (35).Van Den Born J, Van Den Heuvel LP, Bakker MA. Distribution of GBM heparan sulfate proteoglycan core protein and side chains in human glomerular diseases . *Kidney Int*, 1993 ; 43 : 454-463.
- (36).Kramers C, Hylkema NM, Van Bruggen MCJ, Van de Lagemaat R, Dijkman HB, Assmann KJ. Anti-nucleosome antibodies complexed to nucleosome antigens show anti-DNA reactivity and bind to rat glomerular basement membrane in vivo. *J Clin Invest* 1994;94:568–77.

- (37).Ter borg EJ, Horst G, Hummel EJ. Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term, prospective study. *Arthritis Rheum*, 1990 ; 33 : 634-643.
- (38).Van bavel CC, Van der vlag J, Berden JH. Glomerular binding of anti-dsDNA autoantibodies : the dispute resolved ? *Kidney Int*, 2007 ; 71 : 600-601.
- (39).Radic M, Marion T, Monestier M. Nucleosomes are exposed at the cell surface in apoptosis . *J Immunol*, 2004 ; 172 : 6692-6700.
- (40).Kalaaji, M, Mortensen E, Jorgensen L. Nephritogenic lupus antibodies recognize glomerular basement membrane-associated chromatin fragments released from apoptotic intraglomerular cells . *Am J Pathol*, 2006 ; 168 : 1779-1792.
- (41).Kalaaji M, Fenton KA, Mortensen ES. Glomerular apoptotic nucleosomes are central target structures for nephritogenic antibodies in human SLE nephritis . *Kidney Int*, 2007 ; 71 : 664-672.
- (42).Kalaaji M, Mortensen E, Jorgensen L. Nephritogenic lupus antibodies recognize glomerular basement membrane-associated chromatin fragments released from apoptotic intraglomerular cells . *Am J Pathol*, 2006 ; 168 : 1779-1792.
- (43).Kalaaji M, Fenton KA, Mortensen ES. Glomerular apoptotic nucleosomes are central target structures for nephritogenic antibodies in human SLE nephritis . *Kidney Int*, 2007 ; 71 : 664-672.
- (44).Lefkowitz JB, Gilkeson GS. Nephritogenic autoantibodies in lupus: current concepts and continuing controversies . *Arthritis Rheum*, 1996 ; 39 : 894-903.

- (45).Mjelle JE, Rekvig OP, Fenton KA. Nucleosomes possess a high affinity for glomerular laminin and collagen IV and bind nephritogenic antibodies in murine lupus-like nephritis . Ann Rheum Dis, 2007 ; 66 : 1661-1668
- (46).S.I. Kokori, J.P. Ioannidis, M. Voulgarelis, A.G. Tzioufas and H.M. Moutsopoulos, Autoimmune haemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus, Am J Med 108 (2000), pp. 198à204
- (47).F. Musio, E.M. Bohen, C.M. Yuan and P.G. Welch, Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus, Semin Arthritis Rheum 28 (1998), pp. 1à19.
- (48).F. Fusio, E.M. Bohen, C.M. Yuan and P.G. Welch, Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus, Semin Arthritis Rheum 28 (1998), pp. 1à9.
- (49).E. Somers, L.S. Magder and M. Petri, Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus, J Rheumatol 29 (2002), pp. 2531à2536.
- (50).E.M. Tan, T.E. Feltkamp, J.S. Smolen, B. Butcher, R. Dawkins and M.J. Fritzler et al., Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals, Arthritis Rheum 40 (1997), pp. 1601à1611
- (51).G. Schett, G. Steiner and J.S. Smolen, Nuclear antigen histone H1 is primarily involved in lupus erythematosus cell formation, Arthritis Rheum 41 (1998), pp. 1446à1455
- (52).A.F. Kavanaugh, Solomon DH and the American College of Rheumatology ad hoc Committee on immunologic testing guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: antiDNA antibody tests, Arthritis Rheum 47 (2002), pp. 546à555.

- (53).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. 729à731
- (54).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. 116à123.
- (55).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. 1526à1533
- (56).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. 431à434.
- (57).J.A. Simon, J. Cabiedes, E. Ortiz, J. Alocer-Varela and J. SanchezGuerrero, 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. 220à224
- (58).C. Johanet, C. Andre, J. Sibilia, A. Baquey, F. Oksman and M. San Marco et al., Signification clinique des anticorps antiribosomes, *Rev Med Interne* 21 (2000), pp. 510à516
- (59).R.K. Vakkalanka, C. Woo, K.A. Kirou, M. Koshy, D. Berger and M.K. Crow, Elevated levels and functional capacity of soluble CD40 ligand in systemic lupus erythematosus sera, *Arthritis Rheum* 42 (1999), pp. 871à881

- (60).P. Blanco, A.K. Palucka, M. Gill, V. Pascual and J. Banchereau, Induction of dendritic cell differentiation by IFN α in systemic lupus erythematosus, *Science* 294 (2001), pp. 1540à1543
- (61)-M.K. Crow, Interferon- α : a new target for therapy in systemic lupus erythematosus?, *Arthritis Rheum* 48 (2003), pp. 2396à2401
- (62).E.C. Baechler, F.M. Batliwalla, G. Karypis, P.M. Gaffney, W.A. Ortmann and K.J. Espe et al., Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus, *Proc Natl Acad Sci USA* 100 (2003), pp. 2610à2615
- (63).Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC, Kulka JP, Ropes MW, Shulman LE. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971;21:643–8.
- (64).Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
- (65).Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- (66).Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677–86.
- (67).Navarra SV, Guzman RM, GallacherAE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721–31

- (68).Raphaëlle Seror .Évaluation thérapeutique dans le lupus érythémateux - EM consulte www.em-consulte.com/getInfoProduit/.../chapitre_471447.pdf
- (69). Bootsma H, Spronk P, Derksen R, de Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995; 345:1595—9.
- (70). Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, Wener MH. Multiple auto antibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30:1495—504
- (71). Mostoslavsky G, Fischel R, Yachimovich N, Yarkoni Y, Rosenmann E, Monestier M, et al. Lupus anti-DNA auto antibodies cross-react with a glomerular structural protein: a case for tissue injury by molecular mimicry. *Eur J Immunol* 2001;31:1221—7.
- (72).EN-NASRI.S, LAOUAD.I, ESSAADOUNI.L Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence? Quelle forme histologique? Et quels facteurs prédictifs de la sévérité de l'atteinte rénale? *Tunisie Médicale* - 2014 ; 92(010):626-630
- (73).Kramers C, Hylkema NM, Van Bruggen MCJ, Van de Lagemaat R, Dijkman HB, Assmann KJ. Anti-nucleosome antibodies complexed to nucleosome antigens show anti-DNA reactivity and bind to rat glomerular basement membrane in vivo. *J Clin Invest* 1994; 94:568—77.
- (74).Huong DL, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine*, 1999; 78: 148—66.
- (75).Alexandre Karras, Frank Martinez. Services de néphrologie et de transplantation rénale, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 162—167

- (76).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
- (77).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*, 11752020, 42-52
- (78).Appel G.B., Pirani C.L. and D'Agati V., 1994, Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus, *J Am Soc Nephrol*, 8025223, 1499-515
- (79).Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550-7.
- (80).El amraoui hajar .ELABORATION DES PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE DES NEPHROPATHIES GLOMERULAIRES DU SERVICE DE NEPHROLOGIE DU CHU HASSANI DE FES. Thèse médecine Fès n°155 - -. 2013
- (81).M.C. Hochberg, Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum* 40 (1997), p. 1725
- (82).Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL, Balow JE (1983) Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 75:382-391
- (83).Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5:212-220. 65

- (84).Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 2003;82:299–30).
- (85).GOURLEY MF, AUSTIN HA 3rd, SCOTT D et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*,1996, 125, 549-557.
- (86).CHAN TM, LI FK, TANG CS et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med*, 2000,343, 1156-1162
- (87).CONTRERAS G, PARDO V, LECLERCQ B et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis.*N Engl J Med*, 2004, 350, 971-980)
- (88).PONTICELLI C, MORONI G. Flares in lupus nephritis : incidence, impact on renal survival and management *Lupus*, 1998, 7, 635-638),
- (89).EL HACHMI M, JADOUL M, LEFEBVRE C et al. Relapses of lupus nephritis : incidence, risk factors,serology and impact on outcome. *Lupus*, 2003, 12, 692-696.)
- (90).HOUSIAU 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.
- (91).CONTRERAS G, PARDO V, LECLERCQ B et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis.*N Engl J Med*, 2004, 350, 971-980

- (92).ILLEI GG, AUSTIN HA, CRANE M et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med*, 2001, 135, 248-257
- (93).Michel M, Johanet C, Meyer O, Frances C, Witte F, Michel C, et al. Familial lupus erythematosus. Clinical and immunologic features of 125 multiplex families. *Medicine*, 2001; 80: 153–8.
- (94).Chrysochou C, Randhawa H, Reeve R, Waldek S, Wood G, O'Donoghue D. Determinants of renal functional outcome in lupus nephritis: a single centre retrospective study. *Q J Med* 2008; 101:313-6
- (95).Wernick RM. Reliability of histologic scoring for lupus nephritis: a community-based evaluation. 1993 Oct 15;119(8):805-11.
- (96).Louzir B, Othmani S, Ben Abdelhafidh N. Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Étude multicentrique nationale. À propos de 295 observations. *La revue de médecine interne* 24 (2003) 768–774.
- (97)- Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J, Hill GS, Holley K, Lewis EJ (1992) Role of pathology indices in the management of severe lupus glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Kidney Int* 42:743–7
- (98) .Moutawakil El Ouadghiri. A. Les néphropathies lupiques à propos de 40 cas. Thèse médecine Casablanca n°183. 1997
- (99) .Mokoli VM, Sumaili EK, Lepira FB, Nseka NM. Aspects anatomo-cliniques et évolution des patients suivis pour néphropathie lupique aux Cliniques Universitaires de Kinshasa. Service de Néphrologie, Département de Médecine interne, Cliniques Universitaires de Kinshasa (2009).

- (100).Le Thi Huong DU, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A, Godeau P, Piette JC. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1999 ; 78 : 148-66.
- (101). 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.
- (102).S Beji, H Kaaroud, F Ben Moussa, E Abderrahim, R Goucha, F Hamida, H Hedri, F El Younsi, T Ben Abdellah, A Kheder, H Ben Maiz. Néphropathie Lupique à propos de 211 cas. Service de néphrologie et de médecine interne Hôpital Charles Nicolle Tunis, Tunisie. *La Revue de médecine interne* 26 (2005) 8-18.
- (103). Donadio JV JR, Hart GM, Bergstralh EJ, Holleyke. Pronostic determinants in lupus nephritis: a long- term clinicopathologic study. *Lupus* 1995; 4: 109-15.
- (104).Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:413-24
- (105).Shayakul C, Ong- AJ- Yoothl, Chirawong P, Malassit P. Lupus nephritis in Thailand : clinicopathologic finding and outcome in 596 patients. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26: 300-7.
- (106).Vigera PH, Mery J-PH. Les néphropathies du lupus érythémateux disséminé. *Ency Med Chir (Paris)* 18066 T10-7, 1986.
- (107)- Masson C, Couchouron T, Audran M. Lupus induits. *Rev Rhum* 2005;72 : 168-75.
- (108).A. Karras La néphropathie lupique : le point en 2014 *La Revue de médecine interne* 2015 ; 36 :98–106
- (109).O. Meyer. Lupus érythémateux systémique. *EMC-Rhumatologie Orthopédie* 2 (2005) 1–32.

- (110).F.Z. HaOuNou, L. Benjilali, L. Essaadouni. Score des dommages définitifs (SLICC/ACR:DI) et score d'activité (SLEDAI) comme éléments prédictifs du pronostic du lupus érythémateux systémique La Revue de Médecine Interne, 6/2013, ISSN: 0248-8663, Volume 34, p. A119)
- (111).Specker C, Becker A, Lakomek HJ, Bach D, Grabensee B. Systemic lupus erythematosus in men—a different prognosis? Z Rheumatol 1994; 53:339–45.
- (112).Alarcon GS, McGwin G Jr, Bastian HM. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VII (correction of VIII). Predictors of early mortality in the LUMINAL cohort. LUMINA Study group. Arthritis Rheum. 2001 Apr;45(2):191-202.
- (113).Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. Am Soc Nephrol. 2007 Jan;18(1):244-54
- (114).Al-Attia HM, Al Ahmed YH, Chandani AU. Serological markers in Arabs with lupus nephritis. Lupus 1998;7:198-201
- (115).Contreras G, Lenz O, Pardo V. Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. Kidney Int. 2006 May;69 (10):1846-51.
- (116).Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. Kidney Int. 1994 Feb;45(2):544-50.
- (117).Adler M, Chambers S, Edwards C. An assessment of renal failure in an SLE cohort with special reference to ethnicity, over a 25 year period. Rheumatology. 2006 Sept;45(9):1144-7.
- (118).Malaviya AN, Chandrasekaren AN, Kumar A, Shamar PN. Systemic lupus erythematosus in India. Lupus 1997;6:690–700

- (119).Le Thi Huong D, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A. Renal involvement in systemic lupus erythematosus: a study of 180 patients from a single center. *Medicine* 1999;78:148–66.
- (120).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.
- (121).Thumboo J, Fong KJ, Feng PH. Clinical predictors of nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27: 16-20
- (122).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 (2008) S1–S125.
- (123).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.
- (124).Meyer O, Khan MF. Lupus érythémateux systémique. In Khan MF, Peltier A, Meyer O, Piette JC. *Maladies systémiques*. Ed Paris, Flammarion 2000: 131289.
- (125).Neumann K, Wallace DJ, Azen C, Nessim S, Fichman M, Klineberg JR. Lupus in the 1980s: Influence of clinical Variables, biopsy, and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at single center. *Semin arthritis rheum* 1995; 25: 47-55
- (126).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.

- (127).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.
- (128).Boustma H, Spronk P, Derksen R, de Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J,
et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. Lancet 1995 ;
345: 1595-9.
- (129).Piette J C, Amoura Z, Frances C .Lupus érythémateux systémique-
Syndrome des anti-phospholipides. Rev Prat 2003; 53:2175-2182.
- (130).Gabriel Contrera, M.D., M.P.H., Victoriano Pardo, M.D., Baudouin Leclercq.
Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis. N Engl J Med
2004;350:971-80
- (131).Franco C, Yoo W, Franco D,Xu Z. Predictors of End Stage Renal Disease in
African Americans with Lupus Nephritis. Bulletin of the NYU Hospital for
Joint Diseases 2010;68(4):251-6.
- (132).Rabbani M.A, Tahir M.H, Siddiqui B.K, Ahmad B, A Shamim A, Ahmed Shah
S.M, Ahmad A. Renal Involvement in Systemic Lupus Erythematosus in
Pakistan. J Pak Med Assoc. August 2005 : Vol. 55, No. 8 :328-32.
- (133).McLaughlan JR, Bombardier C, Farewell VT, Gladman DD, Urowitz MB.
Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus (III). Survival analysis
controlling for clinical and laboratory variables. Arthritis Rheum 1994;
37:559-67