



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNÉE 2015

THÈSE N° 120

Facteurs prédictifs d'une néphropathie lupique grave

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08 / 07/2015

PAR

M. **Fodé KEITA**

Né le 10 Février 1985 à Bamako (Mali)

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

Mots clés :

Lupus érythémateux aigu disséminé – Néphropathie lupique –
Facteurs prédictifs.

JURY

Mme. **L. ESSAADOUNI**

Professeur de Médecine Interne

PRÉSIDENT

Mme. **I. LAOUAD**

Professeur agrégée de Néphrologie

RAPPORTEUR

M. **B. ADMOU**

Professeur agrégé d'immunologie

Mme. **W. FADILI**

Professeur agrégée de Néphrologie

Mme. **H. RAIS**

Professeur agrégée Anatomie Pathologie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿٣٢﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

(سورة البقرة)



Serment d'hypocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire

: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique

: Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Général

: Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato- orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISI Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

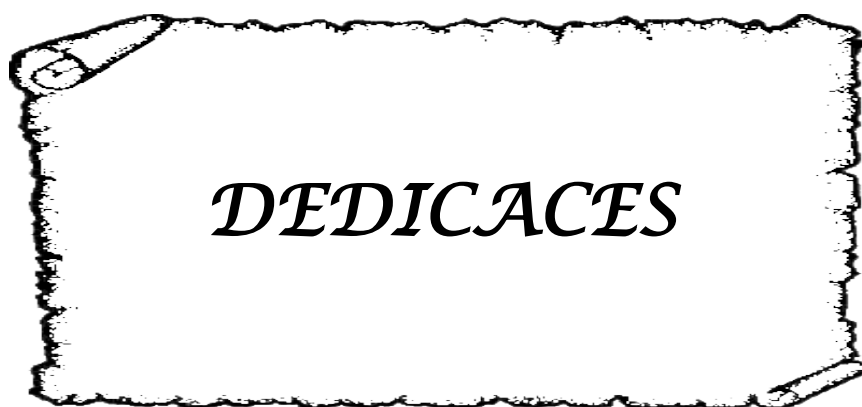
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgie thoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses

EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie

DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique



DEDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... ✍
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
le respect, la reconnaissance... ✍
Aussi, c'est tout simplement que... ✍*



الله

*JE RENDS GRACE A
Allahou Soubhana Wattallah ,*

L'Omniscient,

L'Omnipotent,

Créateur de toutes choses,

Tout ce que Dieu fait est bon,

Ça aurait pu être quelqu'un d'autre,

J'aurais pu être autre chose,

Il m'a choisit , moi, l'enfant timide de Lafiabougou,

Pour soulager la souffrance de mes semblables,

J'accepte ce sacerdoce avec humilité et

*Demande au tout puissant de me guider tout au long de mon
voyage terrestre.*

*Comment écrire ce qui n'est ni écrit, ni dit, ni fait, ni même
pensé, mais senti, mais éprouvé. Ainsi les mots ne sauraient
exprimer les sentiments que je porte pour chacune des
personnes à qui :*



Je dédie cette thèse ... 

A la mémoire de mon père, Madou KEITA

*Homme Pieux et digne, tu m'as appris les
vertus du travail bien fait, le sens de
l'honneur et du partage.*

*Puisse Dieu le tout puissant t'accorder sa
miséricorde.*

A ma Mère Naré KEITA

Au moment de clore ce chapitre de ma vie, je te rends hommage pour ta patience, tes conseils et ton soutiens tout au long de ma vie et particulièrement au cours de mes études médicales,

Trouve ici l'expression de ma reconnaissance !

A mes tontons NAMAN ET MORY KEITA

Votre soutien moral et financier a considérablement contribué à la réussite de ma vie scolaire depuis le bas âge , puisse Dieu le tout puissant vous accorder la longévité dans la bonne santé !

A mes frères et sœurs pour leurs soutiens, leurs patiences et leur présence dans les moments de joie et de peine,

A la mémoire de mes grands parents :

Hadja sitan keita

El hadj Namory keita

Fanta keita

Framandjan keita

A mes amis d'enfance : Sékou ndaou , Oumar sacko ,Sadio Diarra , Sidi Mohamed Diané

Aux amis d'enfance partis trop tôt : bintou cisse ; ndeye coumba balde

A mes très chers amis et collègues :

Dr . Gatcho Modeste Ngouze , mon parrain

Dr. Traoré Youssouf et sa femme Nancy victoire

Dr. Niaré Mahamadou

Dr .Albakaye Mohamed et sa femme Naema hilal

Dr. Sidibé Raphael et sa femme Bijou Koné

Dr .Kharchi Rabie

Dr .Dia Fatimata

Dr .NGUENDAKUMANA ELSA

Dr. Anne Abdramane

Dr. Bouare Fah

Dr .Tahar Mohamed

Dr .Camara Fodé

Dr .Tandia Ahmed Salah

Dr .Tangara Sékou Mamadou

Maiga ismael , Poudiougou ibrahim , Ndiaye ismael ,Kané

nouhoum ,Coulibaly Awa, Konaté Adama

Keita Mariam , BAH OUMAR, Diagouraga Drissa.

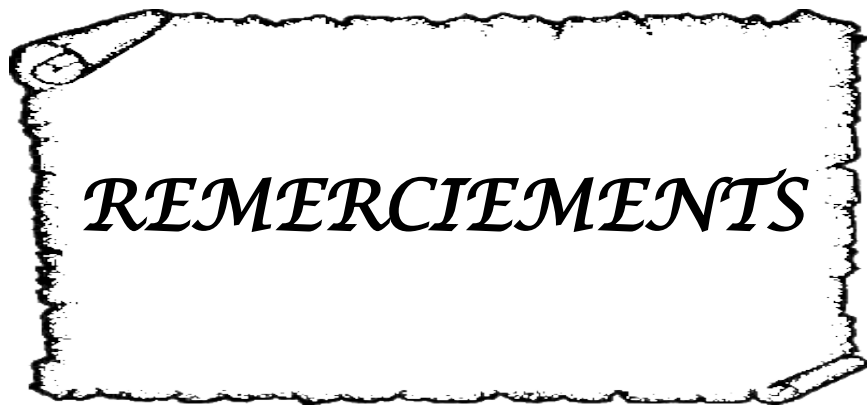
*A tous les étudiants étrangers de la faculté de
Médecine de Marrakech*

*A Toute la communauté Malienne de Marrakech et
d'AGADIR*

*Aux médecins et personnels paramédicaux du CHR
HASSAN II d'AGADIR*

À

*Tous ceux qui auront croisé mon chemin et partagé
avec moi les moments de galère mais aussi de joie et de
bonheur tout au long de ce parcours au merveilleux
royaume chérifien.*



REMERCIEMENTS

La réalisation de cette thèse fut une occasion merveilleuse de rencontres et d'échanges avec de nombreuses personnes. Je ne saurais pas les citer toutes.

Je reconnais que chacune d'elle a, à des degrés divers, mais avec une égale bienveillance, apporté une contribution positive à sa finalisation. Mes dettes de reconnaissance sont, à ce point de vue, énormes à leur égard :

Dr. SEBBANI MAJDA du centre de recherche clinique du CHU Mohammed VI.

Dr. EN-NASRI SANA, néphrologue à MARRAKECH

Dr. CHETTATI MARIAM : service de néphrologie du CHU Mohammed VI.

A

**MON MAITRE ET PRESIDENTE DE JURY Pr. LAMIAA
ESSAADOUNI**

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence.
Veuillez trouver ici, Professeure, l'expression de nos sincères remerciements.*

A

**MON MAITRE ET RAPPORTEURE DE THESE Pr. INASS
LAOUAD**

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touché par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail.

Merci pour m'avoir guidé tout au long de ce travail. Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à chaque fois. Merci d'avoir toujours trouvé le juste équilibre entre la liberté que vous m'avez laissée d'une part, et un soutien total et sans faille dans les moments délicats, d'autre part. Merci avant tout et pour tout.

Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect. Vos qualités humaines et professionnelles jointes à votre compétence et votre dévouement pour votre profession seront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de cette honorable mission.

A

MON MAITRE ET JUGE DE THÈSE Pr. WAFI FADILI

Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand honneur. Par votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre profession. Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.

A

MON MAITRE ET JUGE DE THÈSE Pr. HANANE RAIS

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.

A

MON MAITRE ET JUGE DE THÈSE Pr. BRAHIM ADMOU

J'ai été impressionné par la Clarté et la Rigueur de votre enseignement. Votre modestie, votre compétence ainsi que votre dévouement dans le travail sont remarquables. Vous avez accepté aimablement de faire partie de mon jury. Je vous suis très reconnaissant de l'intérêt que vous avez porté pour ce travail.

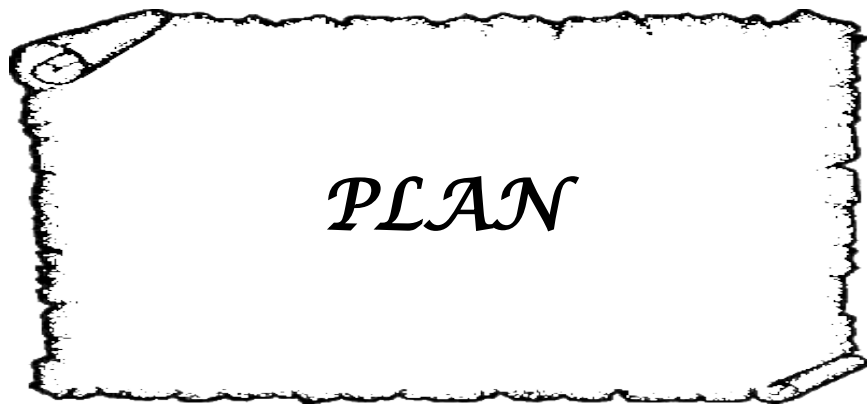


ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

LEAD	: Lupus érythémateux aigu disséminé.
LES	: lupus érythémateux systémique
PBR	: Ponction biopsie rénale.
EPP	: électrophorèse des protéines plasmatiques
ARA	: American Rheumatism Association.
DFG	: Débit de filtration glomérulaire.
AAN	: Anticorps anti nucléaire.
AC	: anticorps
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
NL	: Néphropathie lupique.
MO	: Microscopie optique.
IF	: Immunofluorescence.
IR	: Insuffisance rénale.
Cyp	: Cyclophosphamide.
Aza	: Azathioprine.
MP	: méthylprednisolone
MMF	: Mycophenolate mofétil.
MTX	: Méthotrexate
HBPM	: héparine de bas poids moléculaire
Sd	: Syndrome
CI	: Complexe immun
ACR	: American College of Rheumatology.

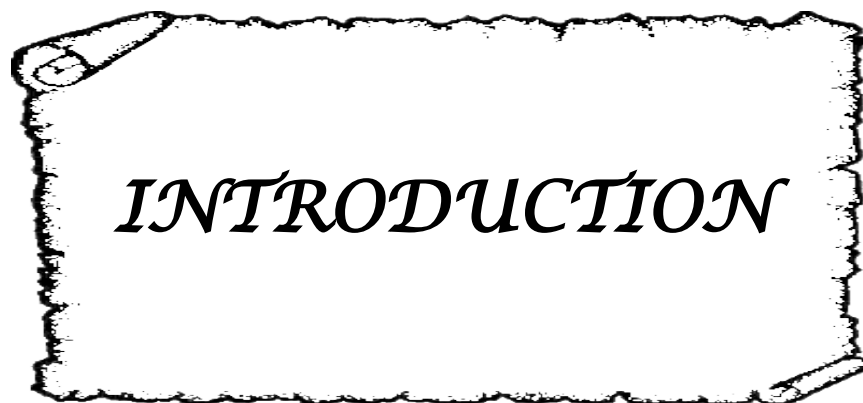
RAA : rhumatisme articulaire aigue
TCA : temps de cephaline activée
VS : vitesse de sédimentation
ISN : International Society of Néphrology
EULAR :European league against rheumatism



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS & MÉTHODES	3
I. CRITÈRES D'INCLUSION :	4
II. LES DEFINITIONS UTILISEES :	4
III. LES PARAMETRES ETUDIES :	5
1. LES DONNEES DEMOGRAPHIQUES :	5
2. LES DONNEES CLINIQUES :	5
3. LES DONNEES BIOLOGIQUES :	6
4. LES DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES (Ponction biopsie rénale) :	6
5. LES MODALITES THERAPEUTIQUES :	7
6. EVOLUTION :	7
IV. L'ANALYSE STATISTIQUE :	8
RÉSULTATS	9
I. Paramètres socio démographiques de nos patients :	10
1. Fréquence :	10
2. Sexe :	10
3. Âge :	10
4. Délai de consultation :	11
II. Paramètres clinico-biologiques de nos Patients :	11
1. Antécédents de nos patients :	11
2. Sédiment urinaire :	12
3. Profil clinico- biologique :	12
4. Le Tableau biologique rénal :	13
III. Données de la Ponction Biopsie Rénale :	14
1. Résultats anatomo-pathologiques selon la classification ISN/2003 :	14
2. Index d'activité :	15
3. Index de chronicité :	15
4. Les caractéristiques clinico-biologiques selon le type histologique	16
IV. LES MODALITES THERAPEUTIQUES :	18
V. EVOLUTION :	19
VI. LES FACTEURS PREDICTIFS D'UNE MAUVAISE EVOLUTION RENALE	19
1. Analyse :	19
2. Les Paramètres cliniques en fonction de l'évolution :	20
3. Les paramètres biologiques en fonction de l'évolution :	20
4. Facteurs prédictifs cliniques :	21
5. Facteurs prédictifs biologiques :	21
6. Facteurs prédictifs histologiques :	22
DISCUSSION	23
I. Epidémiologie :	24
II. Physiopathologie :	25
1. Pathogénie du lupus:	25

2. Pathogénie de l'atteinte rénale au cours du lupus :	29
3. TABLEAU CLINICO-BIOLOGIQUE :	34
III. Ponction biopsie rénale (PBR) :	37
1. Intérêt :	37
2. Indications de la PBR :	38
3. Classifications de la néphropathie lupique :	38
4. Classe IV : Néphrite lupique diffuse :	40
5. Les scores d'activités et de chronicité:	42
6. Ponction biopsie rénale itérative :	45
7. Gravité d'une néphropathie lupique :	46
8. Les caractéristiques clinico-biologiques selon le type histologique:	46
IV. Traitement :	49
1. GLUCOCORTICOÏDES ET CYTOTOXIQUES	50
2. CYCLOPHOSPHAMIDE	50
3. INHIBITEURS DES BASES PURIQUES :	51
V. LE PROFIL EVOLUTIF DES PATIENTS :	54
VI. LES FACTEURS PREDICTIFS D'UNE MAUVAISE EVOLUTION RENALE	55
CONCLUSION	56
ANNEXES	58
RÉSUMÉS	65
BIBLIOGRAPHIE	69



INTRODUCTION

Le lupus érythémateux disséminé (LEAD) est une maladie systémique auto-immune par stimulation du lymphocyte B, responsable de la sécrétion d'immunoglobulines qui sont des auto anticorps [1].

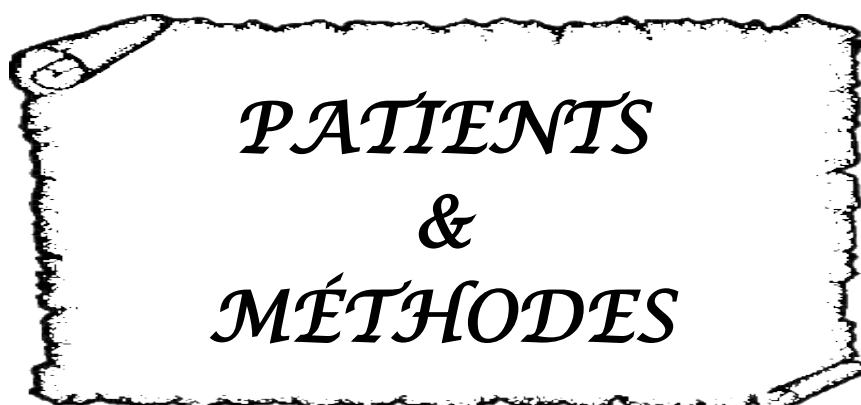
Il s'agit d'une pathologie à expression systémique dont le mode de présentation clinique est très polymorphe, et l'évolution spontanée est caractérisée par des poussées entrecoupées de remissions [2].

Elle atteint surtout la femme en période d'activité génitale, sa prévalence varie en fonction des ethnies mais elle est estimée à 1 pour 1000 avec un rapport femme/homme de l'ordre de 8 à 10 [3 ,4].L'atteinte rénale est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves du lupus érythémateux systémique [5]. Elle concerne environ 50% des patients [6,7].

En cas d'anomalies rénales telles une protéinurie et/ou hématurie ou une insuffisance rénale, l'évaluation clinique et biologique ne permet pas de porter un diagnostic histologique présomptif du fait de l'absence de parallélisme anatomo clinique. Il est donc impératif de réaliser une biopsie rénale. Dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'une forme sévère [8] qui met en jeu le pronostic fonctionnel rénal.

Le traitement doit permettre la rémission de la glomérulonéphrite et la prévention des rechutes dans le but de préserver la fonction rénale et le pronostic vital, avec le moins d'effets indésirables possibles. Ces dernières années, le traitement a fait l'objet d'études contrôlées qui ont permis d'établir, puis d'affiner les stratégies thérapeutiques.

Le but de notre travail est de rechercher les paramètres cliniques, biologiques et histologiques permettant de prédire une mauvaise évolution rénale malgré un traitement médical bien conduit chez des patients suivis pour néphropathie lupique au niveau du CHU Mohammed VI de Marrakech, et de les comparer avec différentes séries existantes dans la littérature.



*PATIENTS
&
MÉTHODES*

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, incluant tous les services du CHU Mohamed VI de Marrakech qui peuvent accueillir des malades atteints de lupus érythémateux aigu disséminé : service de médecine interne, rhumatologie, dermatologie, et néphrologie sur la période de 2009 à 2014

I. CRITÈRES D'INCLUSION :

Les patients retenus dans cette étude présentent un lupus avec une atteinte rénale documentée biologiquement et histologiquement par une ponction biopsie rénale.

L'atteinte rénale est définie par :

- ❖ une protéinurie $\geq 0,5$ g/24h persistant contrôler à 2 reprises associée ou non à un sédiment urinaire actif
- ❖ l'apparition d'une dégradation de la fonction rénale définie par
 - une créatinémie supérieure à 13 mg /l en 48h ou
 - une élévation de la créatinémie de 1.5x en 1 à 7 jours ou
 - une diurèse inférieure ou égale à 0.5ml/kg/h pendant 6h

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

II. LES DEFINITIONS UTILISEES :

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

- **Les anticorps antinucléaires (AAN)** : déterminés par immunofluorescence indirecte utilisant comme substrat le foie de rat ou les cellules Hep-2, considérés positifs s'ils sont $> 1/80$.
- **Les anti-DNA natifs** : déterminés par dosage immunologique (test ELISA) ou immunofluorescence sur *CristidiaLucialia*, considérés positifs à des taux $> 1/70$.
- **L'hypocomplémentemie** est définie par une fraction C3 du complément Sérique $< 0,8$ g/l et/ou une fraction C4 $< 0,10$ g/l.
- **Les Ac anti phospholipides** : anti prothrombines, anti cardiolipines, et anti bêta 2 glycoprotéines est faite par la méthode Elisa, une mesure du temps de céphaline activée est également associée à la recherche d'anticoagulants circulants.

III. LES PARAMETRES ETUDIES :

Nous avons étudié les données à partir des dossiers médicaux des patients

1. LES DONNEES DEMOGRAPHIQUES :

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

2. LES DONNEES CLINIQUES :

- Les signes généraux : asthénie, amaigrissement, fièvre, anorexie
- L'existence d'un syndrome œdémateux

- L'hypertension artérielle
- Les atteintes extra-rénales : dermatologiques, rhumatologiques, cardio- vasculaires, respiratoires et neuropsychiques

3. LES DONNEES BIOLOGIQUES :

- La protéinurie des 24h
- L'urémie
- La créatinémie
- Le Débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la formule MDRD
- Les anomalies hématologiques: anémie, thrombopénie, leucopénie, lymphopénie
- Les anomalies immunologiques: la présence des anticorps antinucléaires (AAN) / anticorps anti DNA
- Le dosage du complément sérique C3, C4
- La protidémie
- L'albuminémie

4. LES DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES (Ponction biopsie rénale) :

- Le nombre de glomérules en microscopie optique
- Le type d'atteinte histologique (selon la classification de l'ISN 2003)
- L'index d'activité
- L'index de chronicité
- L'atteinte tubulaire
- L'atteinte interstitielle
- Les dépôts : type et siège à l'immunofluorescence

5. LES MODALITES THERAPEUTIQUES :

Nous avons analysé les différentes thérapeutiques adoptées:

- Traitement symptomatique
- Corticothérapie
- Cyclophosphamide
- Azathioprine

6. EVOLUTION :

Nous avons suivi nos patients sur une période de 06 mois.

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 estimation du DFG

L'évolution des patients est définie comme suit :

- Rémission complète : négativation de la protéinurie (<0.3g /J) avec une fonction rénale normale.
- Rémission incomplète : baisse de la protéinurie <3g/24 h avec une albuminémie >35g et amélioration de la fonction rénale.
- Absence de rémission : définie par
 - ✓ Aggravation : aggravation de la protéinurie et / ou de la fonction rénale après une rémission initiale
 - ✓ Mort rénale : insuffisance rénale terminale nécessitant une épuration extra rénale
 - ✓ Mort du patient : décès par suite de défaillance d'un organe noble

IV. L'ANALYSE STATISTIQUE :

Les données recueillies ont été saisies sur le logiciel SPSS 16.

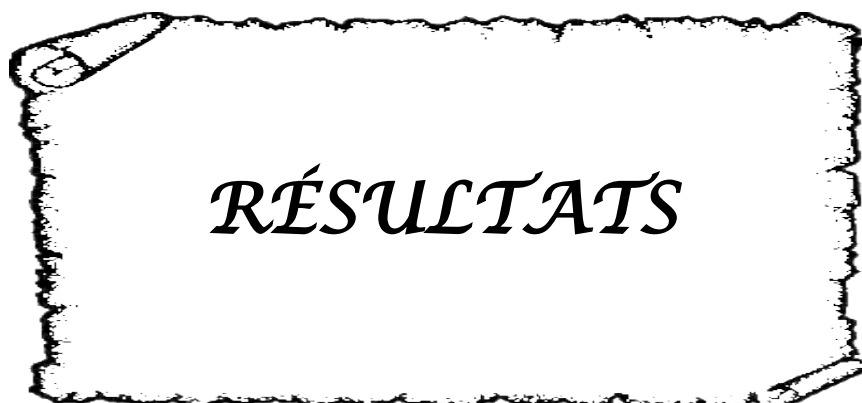
L'analyse statistique des données a été réalisée au centre de recherche clinique du CHU Mohamed VI de Marrakech.

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage correspondants.

Les variables quantitatives sont décrites par des mesures de tendances centrales et de dispersion (moyenne \pm écart-type de la moyenne),

La comparaison des pourcentages en analyse bi variée par le test de khi deux et le test de Fischer.

Le seuil de signification statistique était de 5%.



RÉSULTATS

I. Paramètres socio démographiques de nos patients :

1. Fréquence :

Au cours de notre étude, sur une période de 6ans (2009–2014), nous avons étudiés les dossiers de 149 patients lupiques et nous avons retenus 71 patients présentant une néphropathie lupique, soit une prévalence de 47% parmi les patients lupiques.

2. Sexe :

Dans notre série de 71 patients ,63 étaient de sexe féminin et 8 de sexe masculin, soit un sexe ratio de 1/8 (Figure 1).

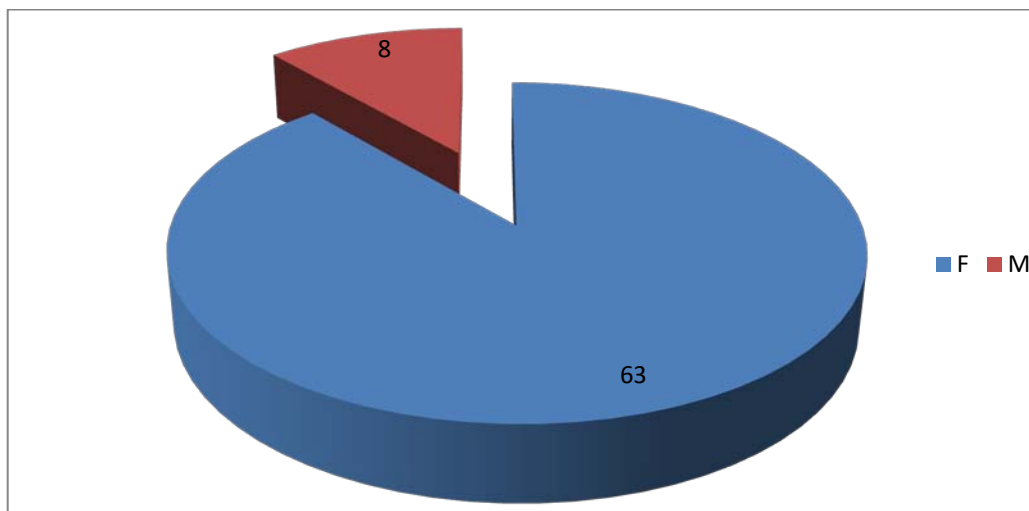


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

3. Âge :

L'âge moyen de nos patients était de 33 ,74 \pm 17 ans avec des extrêmes allant de 16 à 64 ans. La tranche d'âge de 20 à 40 ans était la plus représentée (n=51) Tableau (I).

Tableau I : Répartition selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage
≤ 20 ans	4	5 %
20-40 ans	51	71 %
40-50 ans	11	15 %
≥ 50 ans	5	7 %

4. Délai de consultation :

Le délai moyen d'apparition de la néphropathie par rapport au lupus était de 28 ± 9 mois

II. Paramètres clinico-biologiques de nos Patients :

1. Antécédents de nos patients :

L'HTA chronique était présent chez 19 patients (26 %). Un antécédent d'avortement ou de mort fœtal in utero a été retrouvé chez 16 Patients (22 %). La maladie lupique était présente dans la famille de 10 patients (14%) Tableau (II).

Tableau II : Antécédents des patients

ANTECEDENT	NOMBRE DE CAS	POURCENTAGE
HTA CHRONIQUE	19	26%
DIABETE	8	11%
GOITRE	3	4%
AVORETMENT OU MFIU	16	22%
LUPUS FAMILIAL	10	14%

2. Sédiment urinaire :

La bandelette urinaire a été réalisée chez 58 de nos patients (81 %). nous avons trouvé une protéinurie chez 40 patients, une hématurie chez 21 patients et chez 15 autres la bandelette n'a pas révélé d'anomalies. Tableau (III).

Tableau III : les données de la bandelette urinaire

Paramètres	Nombre de cas	Pourcentage
Hématies	21	36,20 %
Leucocytes	13	22,41 %
Protéines	40	68,96 %
Negative	15	25,86 %

3. Profil clinico- biologique :

Une hypertension artérielle a été trouvée chez 29 patients (40%) et 12 Patients avaient une infection urinaire à l'ECBU (16%). L'anomalie immunologique la plus rencontrée dans notre série était la présence des anticorps anti nucléaires chez 58 malades soit (81%), les anticorps anti DNA étaient positifs chez 46 patients (64%), et une baisse du complément sérique était notée chez 52 malades soit (73 %).

Pour ce qui est de l'atteinte hématologique, l'anémie était retrouvée chez 40 patients, la leucopénie chez 17 malades, la lymphopénie chez 21 patients et la VS était accélérée chez 46 de nos patients (Tableau IV).

Tableau IV : Données clinico-biologiques

DONNEES	NOMBRE	POURCENTAGE
FIEVRE	10	14 %
HTA	29	40 %
INFECTION URINAIRE	12	16 %
ANEMIE	40	56 %
LYMPHOPENIE	21	29 %
LEUCOPENIE	17	23 %
THROMBOPENIE	10	14 %
VS ACCELEREE	46	64 %
CRP POSITIVE	47	66 %
HYPOCOMPLEMENTEMIE	52	73 %
AC ANTI DNA POSITIF	46	64 %
AC ANTI NUCLEAIRES POSITIF	58	81 %
FACTEURS RHUMATOIDES POSITIFS	11	15 %

4. Le Tableau biologique rénal :

La créatinémie moyenne de nos patients était de $22,85 \pm 8,5$ mg/l avec un débit de filtration glomérulaire moyen de $62,77 \pm 32,08$ ml/min/1,73 m². Vingt et un d'entre eux soit 29 % présentaient une insuffisance rénale.

La protéinurie moyenne de 24h était de $2,69 \pm 1,14$ g/24h, avec un taux de protidémie et d'albuminémie moyen estimé respectivement à $55,78 \pm 15,02$ g/l et $26,45 \pm 12,25$ g/l. Il s'agissait d'un syndrome néphrotique chez 15 patients .Tableau (V)

Tableau V : Profil biologique rénal

DONNEES	VALEUR	ECART TYPES
CREATINEMIE (mg /l)	22,85	$\pm 8,5$
DFG (ml/mn /1,73m2)	62 ,77	$\pm 32 ,08$
PROTEINURIE DE 24H (g/24h)	2,69	$\pm 1 ,14$
PROTIDEMIE	55,78	$\pm 15 ,02$
ALBUMINEMIE	26,45	$\pm 12,25$

III. Données de la Ponction Biopsie Rénale :

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

La ponction biopsie rénale a été réalisée chez 65 patients (91%).

L'analyse histologique a été réalisée sur des carottes biopsiques avec une étude en microscopie optique et immunofluorescence.

L'étude histologique en microscopie optique des lésions a porté sur des fragments biopsiques fixés et colorés; en exprimant les lésions histologiques glomérulaires selon la classification de l'ISN2003.

La majorité des malades, soit 60 % avait une classe IV, suivie des classes III et II chez 9 et 8 patients respectivement (figure 2).

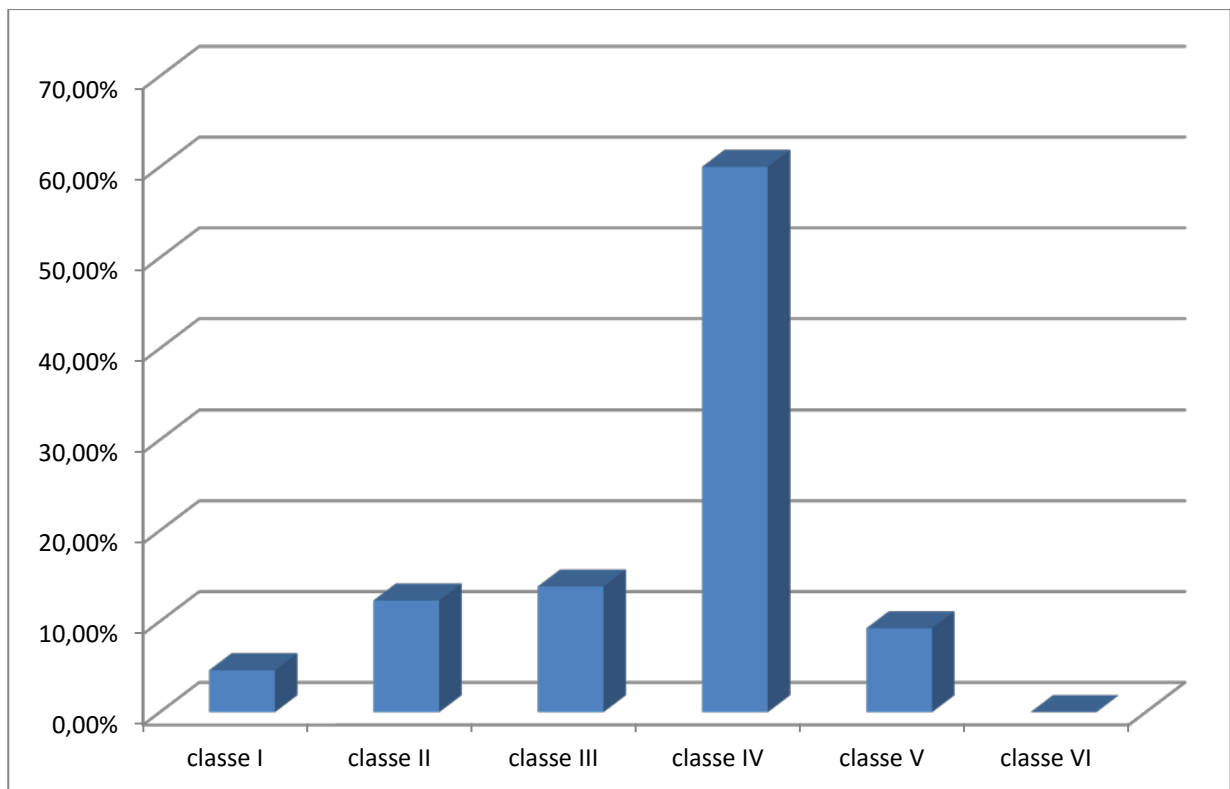


Figure 2 : Type d'atteinte histologique selon la classification ISN/2003

2. Index d'activité :

L'analyse anatomopathologique a permis de classer les résultats de la PBR selon leur index d'activité. Ainsi, 25% de nos malades biopsiés avaient un index d'activité côté à 2 et 20%, un index côté à 5 (Figure 3).

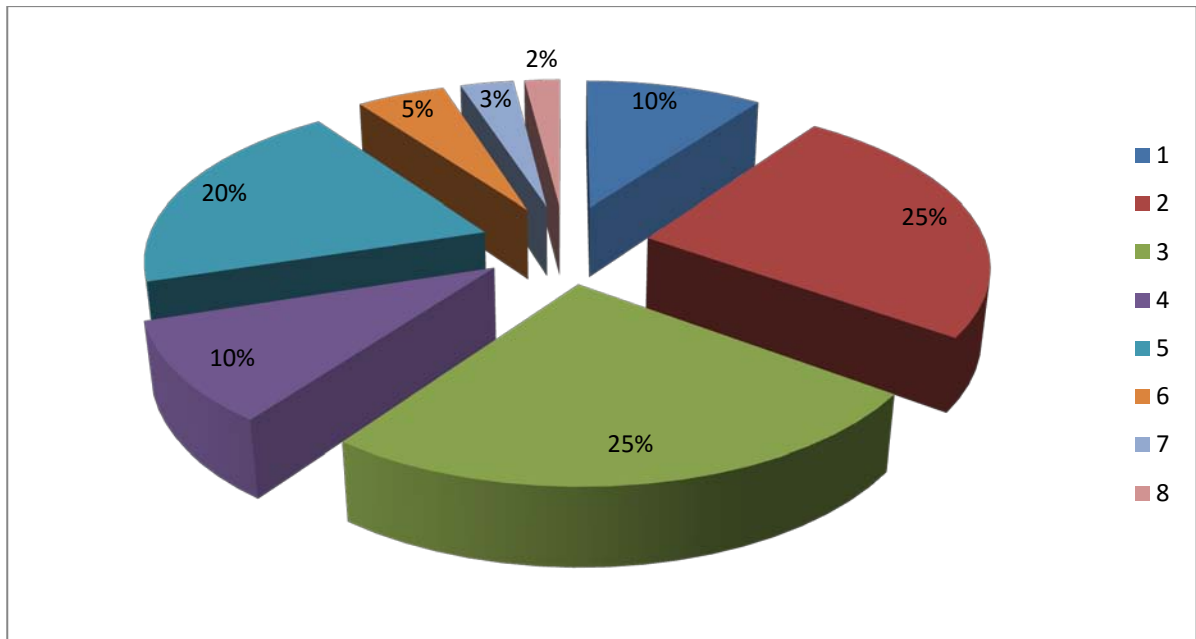


Figure 3 : La répartition de l'index d'activité

3. Index de chronicité :

Vingt cinq pourcents des patients qui ont bénéficié de la PBR avaient un index de chronicité côté à 2, et respectivement 20%, 15% avait un index de 4 et 1 (Figure 4).

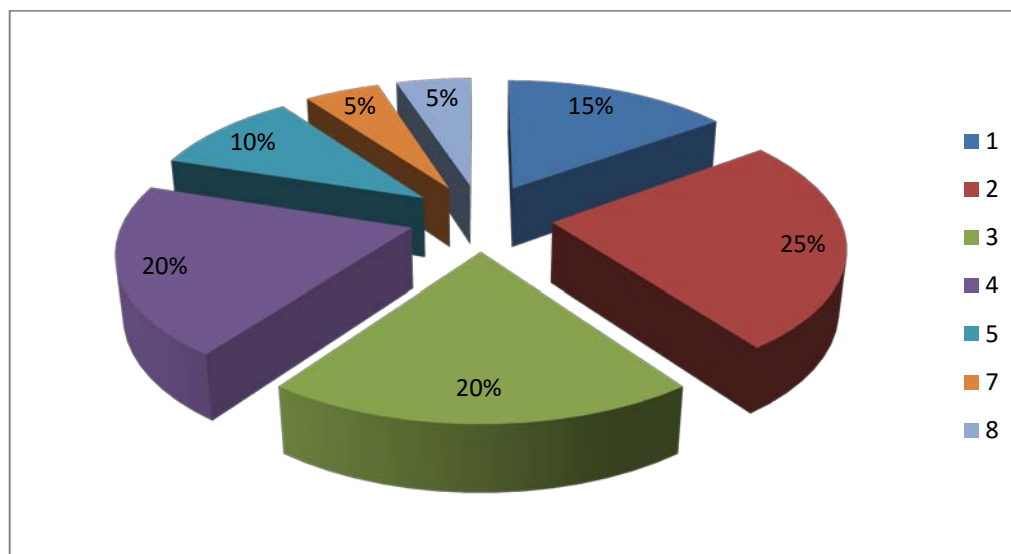


Figure 4 : La répartition de l'index de chronicité

4. Les caractéristiques clinico-biologiques selon le type histologique

4-1 Le profil clinique selon le type histologique :

L'analyse des paramètres cliniques selon le type histologique est résumée dans le tableau(VI).

Tableau VI : Caractéristiques cliniques selon le type histologique

Paramètres étudiés	Classe I N= 3	Classe II N=9	Classe III N=8	Classe IV N=39	Classe v N=6
Age moyen (année)	34 ,3±6	32 ,55±13	32 ,78±12	33 ,7±11	35,33±9
Sexe	3F/0H	9F/0H	8F/0H	34F/5H	5F/1H
Délai moyen d'apparition de NL (mois)	10, 33±2	13 ,51±1	10 ,87±2	14 ,57±5	13 ,66±2
HTA (%)	33	33	50	46	50
Diabète (%)	0	0	12,5	17	0
Avortement ou MFIU (%)	33	33	25	25	0

4-2 Le profil biologique selon le type histologique :

L'analyse des paramètres biologiques chez nos malades en fonction du type histologique est représentée dans le tableau (VII).

Tableau VII A : Caractéristiques biologiques selon le type histologique

Paramètre étudiés	Classe I N= 3	Classe II N=9	Classe III N=8	Classe IV N=39	Classe V N=6
Protéinurie moyenne (g /24h)	1 ,4±0,6	2,54±1,1	2,84±1,5	3,02±2,4	2,78±1,7
Créatinémie moyenne (mg /l)	13,33± 0,71	19,20± 10,59	20,3± 3,1	23,01± 15,45	24,41± 12,6
Protidémie moyenne (g/l)	53± 12,5	55,93± 7,4	54 ,58± 6,2	55,43± 9,5	55 ,56± 10,1
Albuminémie (g/l)	24,33± 4,94	26,77± 11 ,09	26,12± 12,84	26,28± 10,14	26 ,15± 9,4

Tableau VII B : Caractéristiques biologiques selon le type histologique

Paramètre étudiés	Classe I N= 3	Classe II N=9	Classe III N=8	Classe IV N=39	Classe V N=6
Insuffisance rénale (%)	0	11	37,5	30	50
Anémie (%)	0	44,44	55,55	58,9	66,66
Lymphopénie (%)	0	22,22	25	33, 33	33,33
Thrombopénie (%)	0	0	37,5	12,8	33,33
Leucopénie (%)	33,33	0	37 ,5	25 ,64	33,33
Hypocomplémentemie (%)	100	44,44	62,5	74 ,35	50
Anticorps anti DNA+ (%)	33, 33	44,44	87,5	66 ,66	66,66
Anticorps antinucléaire + (%)	66,66	77 ,77	100	79 ,48	83,33
VS accéléré ((%)	33,33	55 ,55	75	69,23	66,66

IV. LES MODALITES THERAPEUTIQUES :

Le traitement a comporté des corticoïdes dans 65 cas (91,5 %) associés au cyclophosphamide (Cyp) dans 45 cas (63,38 %) et à l'imurel dans 8 cas (11,26%).

Les antipaludéens de synthèse ont été administrés dans dix cas (14,08 %). Aucun patient n'a reçu du mycophénolatemofétil (MMF).

Par ailleurs, un anti hypertenseur a été prescrit chez 29 patients (40,84 %) et une contraception a été proposée à 08 femmes.

Nos patients ont tous reçu un traitement d'induction qui comportait une association de corticothérapie et du cyclophosphamide soit selon le protocole NIH le plus souvent ou selon le protocole EuroLupus comme suite :

- *CORTICOTHERAPIE à fortes doses*
 - Bolus de méthyl prédnisone:
 - 10- 15mg/kg/bolus x3jours
 - Relais par corticothérapie per os.
 - 0.5- 1 mg/kg/jour x un mois puis doses dégressives.
 - Une corticothérapie de 7.5 à 10 mg/jour était maintenue

- *CYCLOPHOSPHAMIDE*
 - Forme de bolus IV mensuels à la dose de 1 g /bolus (protocole NIH)
 - Forme de bolus IV bi-mensuels à la dose de 500mg/j (protocole EuroLupus)

V. EVOLUTION :

Nous avons suivi nos patients sur une période de 06 mois .

L'évolution a été marquée par une rémission partielle chez 15 Patients, une rémission complète dans 18 cas. Dix patients ont évolués vers une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse ,8 patients sont décédés.et 4 patients ont été perdus de vue. (Tableau VIII)

Tableau VIII : Evolution des patients

Evolution	Nombre	Pourcentage
Rémission complète	18	25,3 %
Rémission Partielle	15	21,1 %
Aggravation	16	22,5 %
IRCT+Dialyse	10	14,08 %
Décès	8	14 ,1 %
Perdus de vue	4	5%

VI. LES FACTEURS PREDICTIFS D'UNE MAUVAISE EVOLUTION RENALE

1. Analyse :

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

Un mauvais pronostic rénal correspond à une atteinte rénale qui ne répond pas ou qui répond mal (absence de rémission ou aggravation) au terme du traitement d'induction.

Ainsi, nous avons reparti nos patients en deux groupes en fonction de leur évolution sous traitement.

Dans le groupe 1 nous avons répertorié les patients évoluant favorablement sous traitement (rémission complète ou partielle) et dans le groupe 2 les patients évoluant défavorablement (aggravation, IRCT ou Décès).

2. Les Paramètres cliniques en fonction de l'évolution :

Les caractéristiques cliniques des patients selon leur classement en néphropathie grave ou non sont répertoriées dans le tableau IX.

Tableau IX : caractéristiques cliniques en fonction de l'évolution

Paramètres étudiés	Groupe 1 (NL non grave) N= 37	Groupe 2 (NL grave) N=29
SEXE	32F/5H	27F/2H
AGE MOYEN (année)	32,74±8,17	33,53±5,8
HTA (%)	32,43	62,06
Avortement ou MFIU (%)	29,72	17,42
Anomalie du sédiment urinaire (%)	22	33

3. Les paramètres biologiques en fonction de l'évolution :

Les caractéristiques biologiques des patients selon leur profil évolutif sont résumées dans le tableau X.

Tableau X. A : Caractéristiques biologiques en fonction de l'évolution

Paramètres étudiés	Groupe 1 (NL non grave) N= 37	Groupe 2 (NL grave) N=29
Protéinurie moyenne de 24h (g /24h)	1,78±1,02	2,75±1,5
Créatinémie moyenne (mg/l)	23,17±12,6	23,03±15,4
Protidémie (g/l)	55,64±13,3	54,87±14,6
Albuminémie (g/l)	26,31±8,5	25,84±11,7

Tableau X. B : Caractéristiques biologiques en fonction de l'évolution

Paramètres étudiés	Groupe 1 (NL non grave) N= 37	Groupe 2 (NL grave) N=29
Insuffisance rénale (%)	29,72	41,37
Anémie (%)	48	65 ,5
Hypocomplémentemie (%)	68 ,5	65,5
Anticorps anti DNA+ (%)	68,5	51,7
Anticorps antinucléaire + (%)	82,85	79,3

4. Facteurs prédictifs cliniques :

En analyse bi variée, la présence d'une hypertension artérielle était associée une mauvaise évolution rénale (tableau XI).

Tableau XI : Facteurs prédictifs cliniques

Paramètres étudiés	Groupe 1 N=37	Groupe 2 N= 29	P
Age <30ans	18	18	0,393
Age ≥ 30 ans	19	11	0,421
Sexe Masculin	5	2	0,253
HTA	11	18	0,014
Avortement ou MFIU	11	5	0 ,192
Lupus familial	4	4	0,378

5. Facteurs prédictifs biologiques :

En comparant les données biologiques entre les deux catégories de malades, il apparaît que l'insuffisance rénale initiale et une protéinurie de 24H supérieur à 2g sont liées de façon significative à une mauvaise évolution rénale (tableau XII).

Tableau XII : Facteurs prédictifs biologiques

Paramètres étudiés	Groupe 1 N=37	Groupe 2 N=29	P
Insuffisance rénale (%)	29 ,7	41 , 3	0, 039
Protéinurie >2g /24H(%)	40 ,0	65,5	0 ,042
Anémie (%)	48	65,5	0,256
Complément bas (%)	68 ,5	65,5	0 ,796
Anticorps anti DNA+ (%)	68 ,5	51,7	0,169
Anticorps anti Nucléaire +(%)	82,85	79, 3	0,378

6. Facteurs prédictifs histologiques :

En étudiant les formes histologiques de la néphropathie lupique et en les classant selon deux groupes (proliférative ou non proliférative) nous avons trouvé que le caractère prolifératif de la NL était significativement associé à une mauvaise évolution rénale ($p=0,042$) (tableau XIII).

Tableau XIII : Facteurs prédictifs histologiques

Paramètres étudiés	Groupe 1 N= 37	Groupe 2 N=28	P
NL non prolifératif	72,2%	27,8%	0,563
NL prolifératif	35%	65%	0 ,042



DISCUSSION

I. Epidémiologie :

Le lupus érythémateux systémique est une maladie auto-immune non spécifique d'organe où de nombreux facteurs, génétiques, endocriniens, environnementaux et immunologiques, contribuent au déclenchement puis à l'entretien de la maladie.

C'est une pathologie de la femme jeune, notamment dans la tranche d'âge entre 20 à 40 ans. La prévalence est de l'ordre de 5 à 250 cas pour 100 000 habitants. Elle est beaucoup plus fréquente dans la population antillaise, afro-américaine et hispano-américaine [9].

La prédominance féminine est classique, le sex-ratio femme sur homme est de 6,1 au Liban [10], 10 en Europe [11], 11 au Japon [12], 17 en argentine [13].

Il existe un terrain génétique prédisposant, le facteur le mieux établi étant un déficit hétéro- ou homozygote de certains facteurs du complément (C4 et C2 en particulier). Des facteurs hormonaux notamment un excès d'œstrogènes actifs et/ou une diminution des androgènes expliquent la fréquence particulièrement élevée de l'atteinte chez les femmes en période d'activité génitale et la possible induction ou exacerbation du lupus par un traitement hormonal à base d'œstrogènes [14]. La fréquence des lupus familiaux varie de 4 à 12 % selon les séries [15]. Elle est plus élevée, atteignant 30 % dans les familles où le propositus atteint de lupus érythémateux disséminé est de sexe masculin. Chez les jumeaux monozygotes, le taux de concordance varie de 25 à 58 %, mais le phénotype du lupus est discordant dans 30 à 50 % des cas. Ces études soulignent donc le rôle de l'inné (facteur génétique) sur l'acquis (facteur d'environnement) [16]. Dans notre série, 14 % des patients avaient un lupus familial.

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 [11,12]. Dans une analyse rétrospective [17], il apparaît que la néphropathie est bien plus fréquente dans les populations asiatiques (70 %) que hispaniques et noires (40-50 %) 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 [18,19]. 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 Fc gamma-RIIa et RIII [20], impliqués dans l'élimination des complexes immuns solubles) ou immunologiques (présence d'anticorps anti-ADN, anti-C1q [21]), mais il est très difficile, sur le plan individuel de prévoir l'atteinte rénale.

La fréquence de l'atteinte rénale dans notre série qui est de 47 % rejoint les données des autres séries, avec une fréquence variant entre 37 et 73%.

L'existence d'une néphropathie modifie également la survie des patients lupiques. Celle-ci passe de 82% à 20 ans en l'absence de manifestation rénale à 61% en cas de néphropathie lupique [22]. Néanmoins, la survie globale des néphropathies lupiques, notamment les plus sévères s'est nettement améliorée durant les dernières décennies puisque la survie des patients atteints de classe VI était, dans les années 1970 de 55 %, versus 82% dans les années 1990 [23].

II. Physiopathologie :

1. Pathogénie du lupus:

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 [24]. 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 [25].

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 [26].

D'autres auto-Ac peuvent être trouvés chez les patients. Il s'agit par exemple d'Ac anti-ribosome, d'Ac reconnaissant des molécules de surface des cellules hématopoïétiques (Ac anti-plaquettes ou anti-globules rouges), des facteurs du complément (Ac anti-C1q) et des protéines du cytosquelette (Ac anti-actinine).

Les Ac anti-phospholipides et anti-2 glycoprotéine 1 sont associés aux thromboses vasculaires.

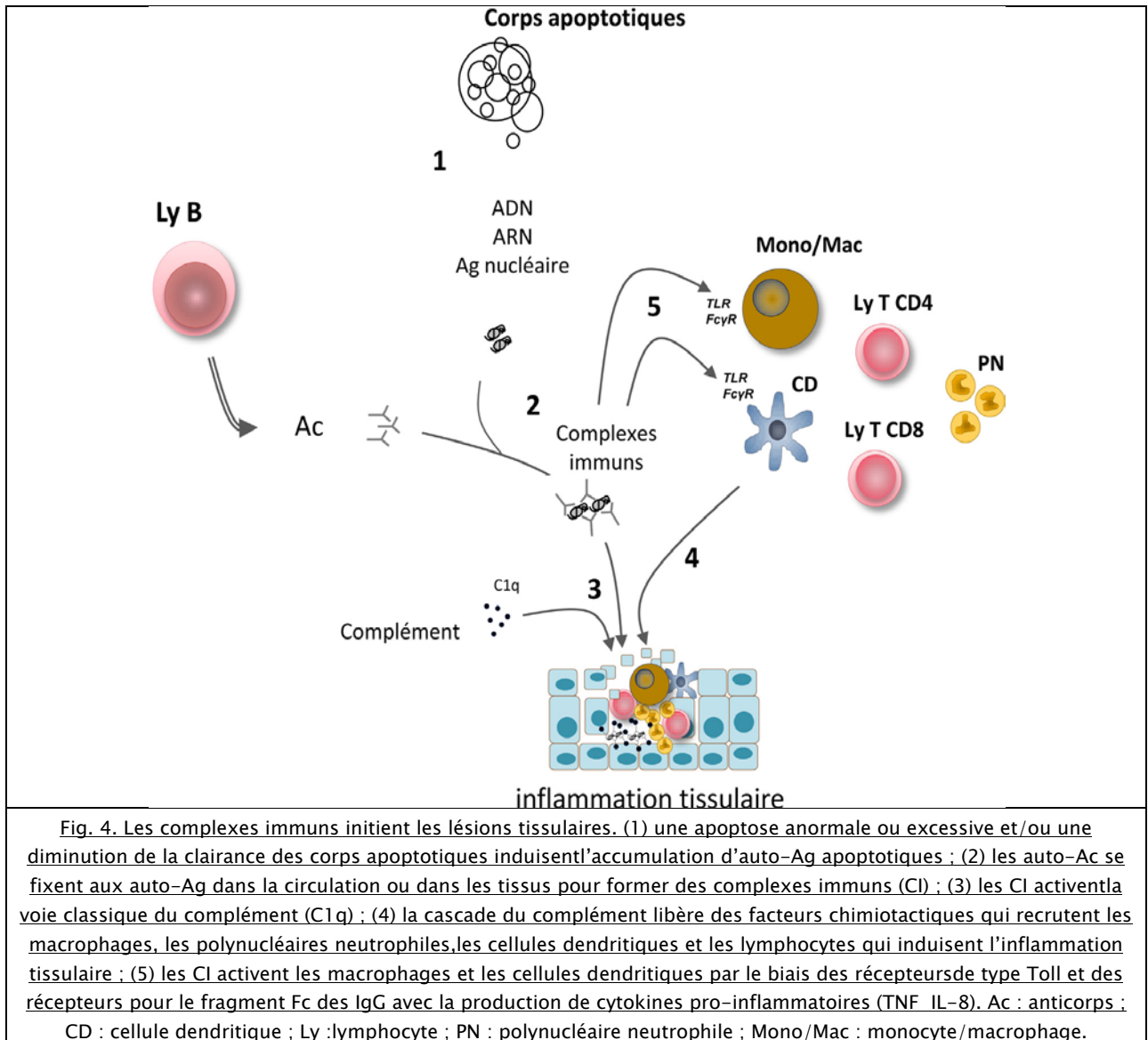
Certains auto-Ac peuvent causer directement, par leur simple fixation sur la cible antigénique, le dysfonctionnement, voire la destruction de la cible moléculaire ou cellulaire. C'est le cas par exemple des Ac dirigés contre le récepteur pour le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui semblent jouer un rôle direct dans l'apparition des manifestations neuropsychiatriques de la maladie [27] 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 [28]. 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. 4). 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

[29]. 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 [30]. 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 [31].

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.) [32-34]. 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 [35]. 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 [36]. 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.(Figure4)



2. Pathogénie de l'atteinte rénale au cours du lupus :

L'atteinte rénale au cours du lupus résulte du dépôt d'un complexe immuns au niveau des glomérules entraînant des dommages tissulaires [36]. Les mécanismes impliqués dans la genèse des lésions histologiques rénales restent aujourd'hui encore mal définis [37,38]. 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 5) :

- 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 [39].

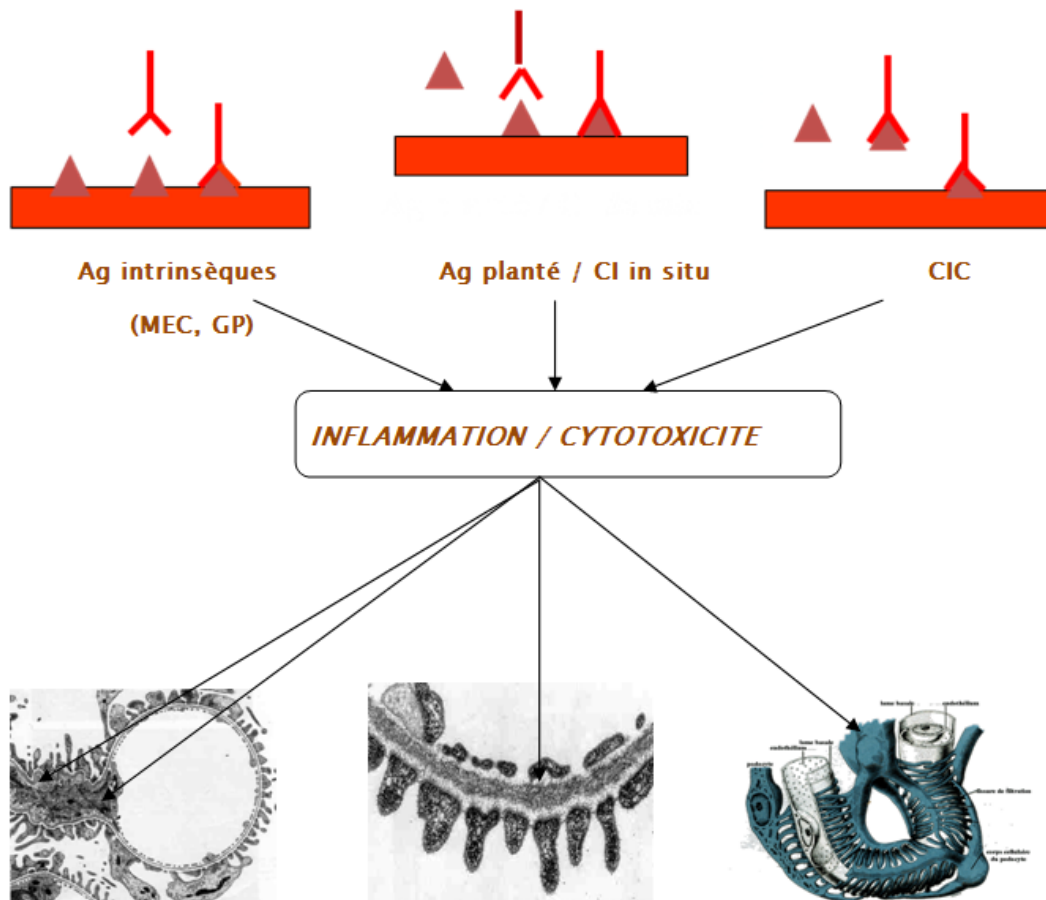


Figure 5: Les mécanismes de la genèse des lésions tissulaires rénales

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 [40]. 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.

2-1. Les anticorps de la néphropathie lupique

a. Anti-ADN et néphropathie lupique

Plusieurs arguments concourent à incriminer les Ac anti-ADN dans la genèse de la NL. Tout d'abord, une augmentation du taux des Ac anti-ADN précède l'atteinte rénale, puis ce taux s'abaisse quand l'atteinte est jugulée [26]. D'ailleurs, pour Bootsma et al. [36], un doublement du taux d'Ac anti-ADN en moins de deux mois démontre une poussée de la NL. La persistance d'un taux élevé d'Ac anti-ADN, en dépit du traitement, majore la probabilité d'une rechute. À l'inverse une réduction thérapeutique des Ac anti-ADN de 50 % la diminue de 50 %.

Dans notre série, le taux élevé d'anticorps anti DNA positif (64%) est du au fait que nous n'avions retenu que les patients présentant une néphropathie lupique confirmée.

L'analyse post-mortem des Ac déposés dans les glomérules rénaux révèle une grande hétérogénéité des Ac. Il est stupéfiant que seulement 10 % des Ac que l'on recueille reconnaissent l'ADN [37]. L'analyse de ces Ac anti-ADN nous apprend que ces derniers sont d'isotype IgG1 et IgG3, de forte affinité et qu'ils fixent pour la grande majorité d'entre eux directement le glomérule puisqu'un traitement par la DNase n'en libère qu'une faible fraction. Enfin, des réactivités croisées avec d'autres protéines distinguent également ces Ac.

b. Anticorps anti-alpha-actinine

C'est en utilisant des Ac monoclonaux anti-ADN capable d'induire une NL chez la souris que deux équipes ont découvert que l'alpha-actinine pouvait servir de cible aux Ac anti-ADN dans le glomérule [41,42]. Ces données ont ensuite été validées chez l'homme [43].

Plusieurs observations contribuent au rôle pathogène des Ac anti-ADN+/alpha-actinine+ [44]. Tout d'abord, il est possible d'induire une NL en immunisant une souris normale par de l'alpha-actinine qui suscite la production des Ac anti-alpha-actinine, mais également des Ac anti-ADN et des Ac anti-chromatine [45]. En revanche, il est impossible d'induire une NL si ce sont de l'ADN ou des nucléosomes que l'on injecte. Chez les souris lupiques, la fixation des Ac anti-alpha-actinine à la surface des cellules mésangiales est directe et favorisée par une

augmentation d'expression de l'alpha-actinine à la surface des cellules, mais cela n'a pas été encore démontré chez l'homme. Enfin, les Ac anti-ADN+/alpha-actinine+ sont des Ac de forte affinité dont l'épitope siège au niveau du domaine de liaison de l'actine.

En pratique, la double positivité Ac anti-ADN+/alpha actinine+ caractérise les sérums lupiques, car cette double réactivité n'existe pas dans les sérums d'autres pathologies.

Notons que les Ac anti-alpha-actinine sont associés avec les Ac anti-ADNdb, mais pas avec les Ac anti-ADNn , ce qui illustre à nouveau qu'il existe plusieurs sous-populations d'Ac anti-ADN. Les Ac anti-alpha-actinine peuvent précéder une atteinte rénale, augmenter au cours de l'atteinte rénale, disparaître dès l'instauration d'un traitement efficace, puis réapparaître en cas de rechute.

c. Anticorps anti chromatine et anticorps anti histones :

Puisqu'une fraction des Ac anti-ADN peut être décrochée du glomérule après traitement par la DNase, on a suggéré que des complexes immuns associant anti-ADNdb et nucléosome se déposaient dans le glomérule. Cette fixation s'effectuant alors sur des cellules en apoptose. Bien que les Ac anti nucléosomes soient détectés dans 70 à 80 % des cas de LED, leur recherche manque de spécificité puisqu'on les retrouve chez 10 à 50 % des témoins affectés par une autre pathologie auto-immune que le LED. Ce piètre pouvoir discriminant s'explique par la faible stabilité du nucléosome. Il consiste en un corps protéique (histones H2A, H2B, H3 et H4) autour duquel s'enroule un ADN db.

Cet ensemble histone-ADN est verrouillé par l'histone H1. Quand cette structure est rompue, des segments d'ADN et d'histones sont libérés et susceptibles d'être reconnus par les Ac.

Toutefois, pour 5 % des LED, on retrouve des Ac anti nucléosome avant les Ac anti-ADN, ce qui, dans cette indication très précise, suffit pour en justifier la recherche.

Donc, cet examen ne doit être réservé que dans les cas où il n'y a ni Ac anti-ADN, ni Ac anti histones, et que le diagnostic de LED est probable.

d. Anticorps anti-C1q [46]

Contrairement aux Ac anti-ADN+/alpha-actinine+, les Ac anti-C1q ne suffisent pas pour induire seuls une néphrite. En effet, les Ac anti-C1q ne sont pathogènes chez l'animal que s'ils sont injectés en présence d'Ac reconnaissant une cible glomérulaire comme les Ac anti-ADN ou les Ac anti alpha-actinine. Une fois fixés, ces derniers, activent le complément, et, avec lui, le C1q qui, lui, est reconnu par les Ac anti-C1q.

La recherche des Ac anti-C1q par ELISA est basée sur la capacité des auto-Ac à reconnaître le C1q fixé sur le support de plastique. Cet examen doit être réalisé en condition Hypertonique (NaCl1M), afin de s'affranchir de la captation des Cl qui reconnaissent le C1q lorsque la force ionique est physiologique. Une variante utilise la partie « collagène » du C1q qui ne fixe pas les Cl, mais retient les Ac anti-C1q, toutefois, cette variante est critiquée, car elle pourrait fixer l'ADN et donc donner de faux positifs.

Des Ac anti-C1q d'isotype IgG apparaissent dans 10 à 30 % des LED en phase active, en particulier ceux qui présentent une NL (80—100 %). Comme pour les anti-alpha-actinine, la valeur prédictive positive (VPP) des Ac anti-C1q pour la néphrite lupique avoisine les 50 % car de nombreux patients avec LED peuvent posséder ces Ac, même à des titres élevés, sans qu'il y ait atteinte rénale. Cependant, si l'on associe ces deux Ac, la VPP tend vers 100 %. Ce qui suggère que l'association anti-actinine+ / anti-C1q+ est peut être suffisante pour induire une NL. À l'inverse, l'absence d'Ac anti-C1q permet pratiquement d'exclure une récurrence rénale avec une valeur prédictive négative proche de 90 %.

Enfin, une augmentation ou une réapparition des Ac anti-C1q Suggère qu'une rechute rénale est en cours.

3. TABLEAU CLINICO-BIOLOGIQUE :

3-1 Signes rénaux :

La néphropathie lupique doit être suspectée chez tout patient lupique présentant :

- une insuffisance rénale, même minime,
- une protéinurie,
- une anomalie du sédiment urinaire ou
- une hypertension artérielle.

Le clinicien peut néanmoins être confronté à plusieurs situations cliniques révélant une néphropathie lupique.

L'atteinte rénale n'est pas toujours cliniquement parlante et il faut rechercher des anomalies biologiques devant toute poussée lupique, typique ou non.

Le bilan minimal doit comprendre :

- une mesure de la pression artérielle,
- un dosage de la créatinémie avec calcul du débit de filtration glomérulaire estimé (DFG) par la formule MDRD ou CKD-EPI,
- un dépistage de l'albuminurie et de l'hématurie par une bandelette urinaire confirmée par un dosage pondéral de la protéinurie.
- une recherche d'hématurie ou de cylindres hématiques à l'ECBU.

Ce bilan doit être proposé lors de chaque évaluation de la maladie lupique, notamment lors de situations associées à un fort risque de poussée (grossesse, diminution du traitement immunosuppresseur, mauvaise observance au traitement) [1]. Selon les recommandations néphrologiques de ces dernières années, reprises dans les propositions de l'ACR, la protéinurie peut désormais être évaluée par le dosage du ratio protéinurie/créatinurie, effectué sur un échantillon urinaire matinal.

Cet examen se révèle tout aussi fiable et beaucoup plus simple à réaliser que le dosage de la protéinurie des 24 heures. Les principaux signes cliniques de la néphropathie lupiques sont l'hypertension artérielle et le syndrome œdémateux. Ces signes peuvent se voir indépendamment du degré d'évolution de l'atteinte rénale au cours du lupus. L'HTA rapportée dans 18 à 52 % des cas publiés [47] a été observée chez 40 % de nos patients. Un syndrome œdémateux est noté dans 65,85 % de nos cas .Cette fréquence, similaire à celle rapportée en Tunisie (66%) [48] est beaucoup moins importante que celle retrouvée en Thaïlande 75 % [49].

Les paramètres biologiques primordiaux au cours de la néphropathie lupique sont la créatininémie plasmatique et la protéinurie de 24heures. Dans notre série, nous avons eu une créatininémie moyenne presque identique à celle retrouvée dans la littérature, mais avec une fréquence d'insuffisance rénale moins importante. Cela s'explique par la variabilité de la définition d'insuffisance rénale utilisée dans chaque série (tableau XIV)

Tableau XIV : Comparaison du bilan rénal avec les différentes séries de la littérature.

	L.Bouatba [50] (n=202)	F. Kanbouchi [51] (n=140)	S.EN-Nasri [39] (n=41)	C.Chrysochou [52] (n=45)	Notre série (n=71)
Créatininémie (mg/l)	22,61	24,8	19,18	12	22,85±20,1
Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1,73 m²)	-	-	77,62	63,26	66,53
Insuffisance rénale	23 ,8 %	50%	39,0%	-	29,0 %
Protéinurie (g/24h)	3,4	3,6	2,51	-	2,69

3-2 Signes extrarénaux :

Le lupus érythémateux aigu disséminé est une affection auto-immune dont la présentation clinique est très polymorphe. La diffusion multiviscérale est une des caractéristiques de la maladie [39]

La fréquence des signes extra-rénaux dans notre série se rapproche de celle des autres séries avec ou sans néphropathie. Dans ces séries comme dans la notre, nous avons noté une prédominance des signes articulaires, cutanéomuqueux et séreux [52, 53, 54,55] (Tableau XV).

Tableau (XV) : Fréquence des données épidémiologiques et cliniques de la néphropathie lupique selon les séries.

	S.Beji[53] (n=211)	M.Rabbani[54] (n=89)	B.Satirapoj[55] (n=80)	C.Chrysochou[52] (n=45)	Notre série (n=71)
Age au moment du diagnostic de la NL (année)	28,8	27	30	36±13	33,7±17
Délai d'atteinte rénale (mois)	54	27,6	39,1±54,4	74±56	28±9
Femme (%)	92,41	78,57	95	88,88	88,73
Fièvre	52	38	50	-	44,32
Manifestations dermatologiques	67,8	76	85	62	58,53
Manifestations rhumatologiques	93,2	28	65	80	65,85
Manifestations cardio-vasculaires	38,4	-	0	-	26,82
Manifestations neuropsychiques	8,5	21	25	-	29,26
Manifestations respiratoires	27	-	10	-	7,31

Le diagnostic de la maladie lupique se base sur une liste de critères de classification du lupus érythémateux aigu disséminé établie par l'American college of Rheumatology (ACR).

Un malade est considéré comme présentant un lupus lorsqu' il satisfait simultanément ou successivement au moins 4 critères de l'ACR (Tableau17).

**Tableau (XVI) : Les critères diagnostiques du lupus érythémateux disséminé
Selon l'American College of Rheumatology 1997**

Critères de l'ARA pour la classification du lupus systémique (révision 1997)
1) Eruption malaire
2) Eruption discoïde
3) Photosensibilité
4) Ulcérations buccales ou nasopharyngées
5) Arthrite destructive (deux ou plusieures articulations)
6) Séríte (pleurésie ou péricardite)
7) Atteinte rénale (protéinurie >0,5 g/jou cylindres cellulaires)
8) Atteinte neurologique (convulsions ou psychose)
9) Atteinte hématologique (anémie hémolytique ou leucopénie < 4000/l ou lymphopénie < 1500/l ou thrombopénie < 100 000/l)
10) Anomalie immunologique : anticorps anti DNA natif ou anticorps antiSm ou anticorps anti-phospholipide ou anticoagulant circulant ou fausse sérologie syphilitique positive persistant pendant plus de 6 mois
11) Anticorps anti-nucléaires

III. Ponction biopsie rénale (PBR) :

1. Intérêt :

En raison de la discordance fréquente entre la gravité histologique et les signes biologiques, l'analyse de la biopsie rénale permet :

- De confirmer le diagnostic
- D'éliminer les néphropathies sans rapport avec le lupus,
- De classer l'atteinte rénale dans les différents sous types histologiques,
- D'établir un pronostic et de guider le traitement spécifique.

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 :

Les indications de la biopsie rénale restent larges dans le Lupus Selon les récentes recommandations de l'ACR et de l'EULAR [43 .44], la biopsie rénale doit être réalisée en cas :

- d'insuffisance rénale (DFG < 60 mL/min/1,73m²), confirmée et non expliquée par le contexte (sepsis, hypovolémie)
- de protéinurie $\geq 0,5$ g/24 h (ou un ratio protéinurie/créatinurie sur échantillon urinaire $\geq 0,05$ g/mmoL), surtout si celle-ci est associée à la présence d'une hématurie microscopique.

Dans les néphropathies vasculaires aiguës (MAT et SAPL), une hypertension artérielle non contrôlée, une thrombopénie ou la nécessité de maintenir une anti coagulation efficace peuvent amener à différer le geste biopsique ou à envisager une biopsie par voie trans jugulaire qui est une technique associée à un moindre risque hémorragique.

3. Classifications de la néphropathie lupique :

3.1 Objectifs d'une classification :

Les atteintes glomérulaires liées au lupus sont polymorphes et complexes. La classification histologique des GN lupiques utilisée actuellement a été publiée il y a une dizaine d'années [56], sous le terme ISN/RPS 2003 (International Society of Nephrology Renal Pathology Society). Elle permet de classer de façon reproductible les GN lupiques dans l'une des 6 catégories majeures, de distinguer les lésions chroniques des lésions actives, et de déterminer les index d'activité et de chronicité de la maladie rénale (Tableau 18). L'adoption d'une classification utilisée par l'ensemble des pathologistes et des cliniciens a surtout permis d'identifier des sous-groupes de patients ayant des caractéristiques cliniques et histologiques

communes, et d'élaborer des essais cliniques et des protocoles thérapeutiques internationaux. Malgré la très large utilisation de cette nomenclature, la valeur pronostique des différentes sous-classes au sein des GN prolifératives reste encore à démontrer. En effet, plusieurs études publiées ne retrouvent pas de différence significative de survie rénale entre les classes IV(S) et IV(G) ou entre les classes III et IV [57,58].

3.2 Classifications anatomopathologiques de la néphropathie lupique : ISN/RPS 2003

Une dernière modification de cette classification a été proposée en 2003 par la Société 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).

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 XVII : 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)

Il existe dans notre série une similitude dans la répartition des classes histologiques avec les différentes autres séries où les formes prolifératives diffuses prédominent variant entre 16 et 63 % des cas (tableau XVIII).

Tableau (XVIII) : Comparaison des classes histologiques de la néphropathie lupique avec la littérature.

	S.Beji[53] (n=211)	M.Rabbani[54] (n=89)	C.Franco[59] (n=67)	L.Bouatba[50] (n=202)	Notre série (n=71)
Classe I	4,7	0	0	5,6	4,61
Classe II	4,7	6,9	9	9	12,30
Classe III	28,2	16,3	17,9	24,8	13,84
Classe IV	45,9	62,9	52,2	42,12	60,00
Classe V	15,3	13,9	17,9	18,4	9,23
Classe VI	1,2	0	3	0	0

4. Classe IV : Néphrite lupique diffuse :

Cette forme est la plus sévère et la plus fréquente, la fréquence de la classe IV, 60 % dans notre étude, concorde avec les différentes études réalisées récemment. La protéinurie et l'hématurie sont observées chez pratiquement tous les patients. Le syndrome néphrotique, l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale sont très fréquentes. Le tableau clinique peut parfois revêtir un syndrome néphritique aigu avec un sédiment urinaire « actif » ou une insuffisance rénale aiguë ou rapidement progressive. L'hypocomplémentémie et l'augmentation significative du taux d'anticorps anti-DNA sont fréquentes, tout spécialement pendant la phase d'activité de la maladie. Elle a un aspect caractéristique à la PBR (figure 6 et 7)

4.1 En microscopie optique :

Les lésions prolifératives concernent par définition plus de 50 % des glomérules en microscopie optique. Les lésions prolifératives sont segmentaires ou globales et, dans les formes les plus sévères, peuvent comporter des atteintes nécrosantes et des croissants extra-capillaires (Figure 6). Ces lésions sont souvent associées à des dépôts sous-endothéliaux d'immunoglobulines et de complément. Lorsqu'ils sont intenses, ces dépôts peuvent épaissir et rigidifier la paroi capillaire glomérulaire (anses « fil de fer » ou « wireloops ») ou donner un aspect proche de celui observé dans la glomérulonéphrite membrano-proliférative.

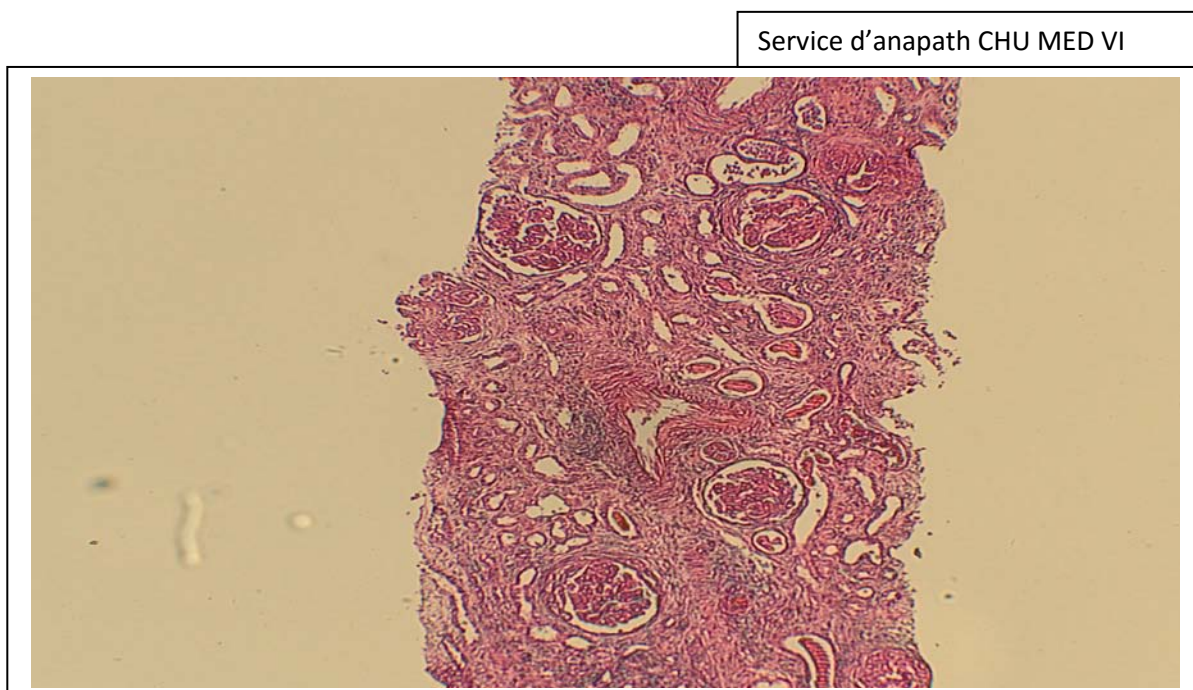


Figure 6 : Quatre glomérules siègent d'une prolifération mésangiale diffuse et globale (×40)

4.2 En immunofluorescence :

Service d'anapath CHU MED VI

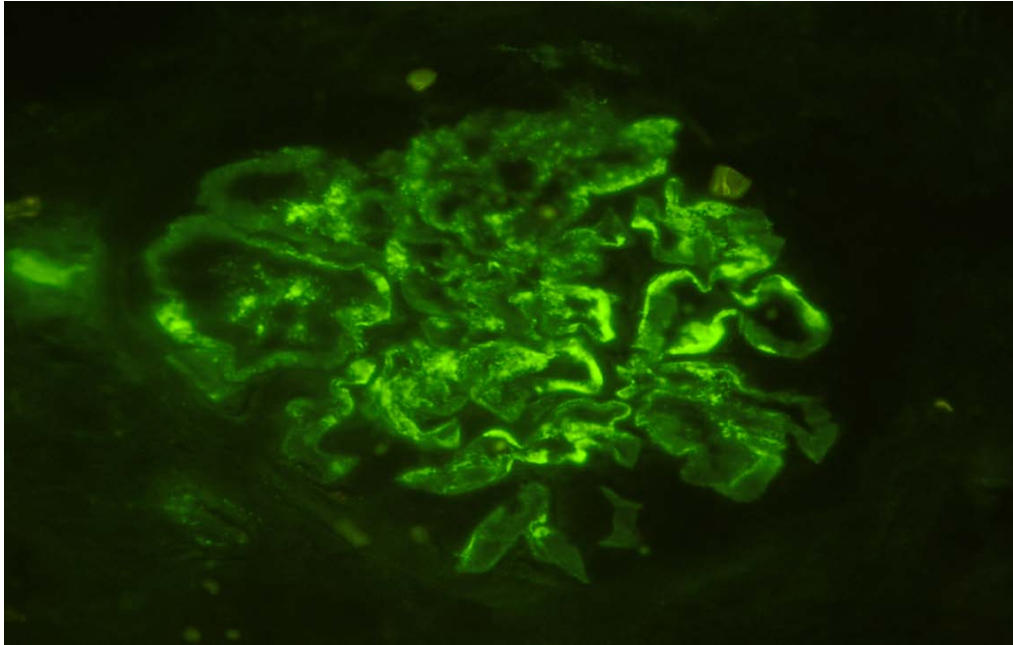


Figure 7 : Très abondants dépôts sous-endothéliaux d'IgA en immunofluorescence avec quelques dépôts éparses sous-épithéliaux (= extra-membraneux)

La glomérulonéphrite proliférative diffuse est une indication à un traitement immunosuppresseur intensif. Cependant malgré un traitement optimal, certains patients continuent à progresser vers l'insuffisance rénale. La sévérité des lésions tubulo-interstitielles et la formation de croissants corrént avec le pronostic à long terme comme au cours des autres formes de maladies glomérulaires progressives.

5. Les scores d'activités et de chronicité:

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

Tableau (XIX) : les lésions d'activité et de chronicité selon le NIH

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

❖ **LE SLEDAI:** (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

Le score de SLEDAI donne une évaluation de l'activité de la maladie lupique au cours du suivi de la maladie. Le poids attribué à chaque variable a été déterminé par analyse de régression multiple. Les manifestations décrites sont prises en compte si elles sont présentes le jour de la consultation ou bien dans les 10 jours précédents (Tableau XX).

Tableau XX : Les scores d'activités de la maladie selon le 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 choroïdiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse
8	Nerfs craniens	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 aldolates ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularites
4	Cylindres urinaires	Cylindres de globules rouges

Tableau XX : Les scores d'activités de la maladie selon le SLEDAI « suite »

valeur	Manifestations	Définition
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 de 0,5g/plus 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/mm ³
1	Leucopénie	< 3 000 GB/mm ³ en l'absence de cause médicamenteuse.

6. Ponction biopsie rénale itérative :

L'intérêt des biopsies rénales itératives au cours du suivi de lupus systémique reste discuté dans la littérature.

Il a été démontré la possibilité d'une transformation histologique d'une classe à une autre, ainsi l'image histologique est un instantané au cours d'un processus dynamique et non une entité histologique stable.

7. Gravité d'une néphropathie lupique :

Au cours du temps, nous avons constaté souvent un espacement des poussées des néphropathies après cinq à dix ans d'évolution. L'atteinte rénale au cours du lupus représente un tournant conditionnant le pronostic de la maladie.

Il a été clairement établi que des lésions de classe I ou II (ISN/2003.) ont un excellent pronostic et ne nécessitent pas de traitement spécifique à part un suivi régulier. D'un autre côté, les maladies proliférantes (classe IV et III de l'ISN 2003.) sont des stades dits fulminants qui requièrent un traitement agressif pour induire une rémission et prévenir la morbidité rénale et la mortalité.

La gravité d'une néphropathie lupique est appréciée sur la réponse rénale après un traitement d'induction bien menée et un suivi à long terme.

L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, le doublement de la créatinémie, le décès sont autant d'éléments permettant au clinicien de savoir qu'il est en face d'une néphropathie grave !

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

Les tableaux Clinique et biologique au cours de la néphropathie lupique varient selon la classe histologique. Les formes prolifératives restent les plus pourvoyeuses de manifestations sévères. En comparant nos résultats, des différents paramètres clinico-biologiques selon la classe histologique, à une étude récente réalisée par Franco [59] nous avons constaté que nos malades étaient plus âgés au moment du diagnostic du lupus dans toutes les classes par rapport à la série afro-américaine, sauf pour les classes IV et V.

Dans notre série les hommes étaient plus atteints des classes IV et V, comme dans la série de Franco [59]

L'HTA est variable selon les classes : les patients ayant la classe V sont les plus hypertendus dans notre série, similaire à une étude afro-américaine. En général, et dans toutes classes confondues, nous n'avons pas plus de 50 % d'HTA.

Contrairement à plusieurs séries de la littérature où les formes prolifératives sont associées à une créatinémie élevée, dans notre série, une plus forte créatinémie moyenne était observée dans la classe V.

L'hypo albuminémie était plus profonde dans la série de Franco [59] que notre série (tableau XXI).

**Tableau XXI : Comparaison des paramètres clinico-biologiques
selon la classe histologique de la néphropathie lupique**

		Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V	Classe VI
Age lors du diagnostic de la NL (année)	C.Franco (n=67)	-	29.6	32.2	36.9	39.6	35
	Notre série (n=71)	34,3	32,55	32,78	33,7	35,33	-
% Femme	C.Franco (n=67)	-	100	100	80	91,67	100
	Notre série (n=71)	100	100	100	87	83	-
% HTA	C.Franco (n=67)	-	83,3	50	74,2	91,6	100
	Notre série (n=71)	33	33	50	46	50	-
Créatininémie (mg/l)	C.Franco (n=67)	-	25 ± 20	41 ± 66	58 ± 57	9 ± 4	15±4
	Notre série (n=71)	13,33	19,20 ± 10	20,3±3,1	23,01± 15	24,41±1 2	-
Albuminémie (g/l)	C.Franco (n=67)	-	23 ± 6	22 ± 7	18 ± 6	2 ± 8	24
	Notre série (n=71)	24 ± 4	26 ± 11	26 ± 12	26 ± 10	26 ± 9	-
% Complément bas	C.Franco (n=67)	-	83.3	100	91.4	100	100
	Notre série (n=71)	100	44,44	62,5	74,35	50	

IV. Traitement :

La mortalité au cours du lupus a sensiblement diminué grâce à l'avènement des thérapeutiques immunosuppressives ainsi qu'au développement de l'épuration extra-rénale. Le traitement de la NL reste difficile, notamment en raison de l'hétérogénéité de la maladie et des incertitudes sur son cours évolutif. Des larges études multicentriques sont indispensables pour réunir suffisamment de patients afin de tester de nouvelles hypothèses, tout en gardant à l'esprit que seul un suivi prolongé (au minimum de cinq ans) est indispensable avant de tirer des conclusions, du moins en termes de perte définitive de la fonction rénale. [60]

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

- a) d'obtenir rapidement une rémission rénale
- b) d'éviter les récurrences
- c) d'éviter l'insuffisance rénale chronique
- d) d'atteindre ces objectifs avec un minimum de toxicité

Une combinaison de cyclophosphamide (CYP) ou azathioprine (AZA) en plus des stéroïdes permet d'améliorer la fonction rénale chez les patients lupiques. Un traitement symptomatique en plus de la prise en charge classique de la néphropathie est fondamental. Le traitement antihypertenseur (cibles tensionnelles < 130/80 mmHg) et anti protéinurique par inhibiteur de l'enzyme de conversion (cible protéinurique < 0,5 g/j) et hypolipémiant par statine (cible LDL cholestérol < 1,0 g/l) est presque toujours indiqué au cours des classes III, IV, V et VI.

Le traitement glucocorticoïde (Gc) et immunosuppresseur comporte [61] :

- un traitement d'induction pour obtenir la rémission clinique et biologique,
- un traitement d'entretien pendant une période prolongée afin de prévenir les rechutes.

L'obtention d'une rémission clinique complète est un facteur de bon pronostic associé à une réduction significative du risque d'insuffisance rénale terminale et à une amélioration de l'espérance de vie.

1. GLUCOCORTICOÏDES ET CYTOTOXIQUES

Une immunosuppression non spécifique par GC et cytotoxiques reste le traitement standard de la NL proliférative (classe III et IV de la classification ISN/RPS) [62] en raison de leurs effets inhibiteurs bien connus sur le système immunitaire, leur efficacité dans les modèles murins de la maladie, leur disponibilité virtuellement universelle et leur coût peu élevé.

Trois méta-analyses ont indiqué la supériorité d'un traitement combinant des GC et des cytotoxiques par rapport aux Gc utilisés seuls. Déjà en 1984, Felson et Anderson, analysant 8 essais cliniques réalisés chez 263 patients, suggéraient que ceux bénéficiant d'une thérapeutique combinée par GC et cytotoxiques [azathioprine (AZA) et CYP (utilisée per os à l'époque)] avaient une évolution plus favorable (moins d'IRT, moins de décès de cause rénale et moins de dégradation de la fonction rénale) que ceux traités par GC seuls [63]. Bansal et Beto [64] ont montré, suite à une analyse de 19 essais cliniques incluant 440 NL, que la combinaison GC et cytotoxiques était plus efficace que les GC administrés seuls, avec moins d'Insuffisance rénale terminal (- 13,2 p. 100) et de mortalité globale (- 12,9 p. 100). Vingt-cinq études, totalisant 909 NL ont été incluses dans la méta-analyse publiée par Flanc et al. [65], qui confirme que les patients recevant du CYP combiné aux GC avaient un moindre risque de doublement de la créatinine sérique (DCS). Il semble donc clair que les patients souffrant de NL proliférative doivent être traités par une combinaison de GC et d'un agent cytotoxique, du moins tant que des thérapeutiques non cytotoxiques efficaces ne seront pas disponibles.

2. CYCLOPHOSPHAMIDE

À la fin des années 1970 et au début des années 1980, le CYP administré par voie orale (et combiné aux GC) était considéré comme le traitement standard de la NL [66, 67].

En raison de la toxicité de l'exposition orale quotidienne au CYP (essentiellement pour la vessie, la moelle hématopoïétique et les ovaires), l'administration orale de CYP a été progressivement remplacée par des perfusions intermittentes intraveineuses (IV). Sur la base des

résultats des essais cliniques pilotés par le groupe des National Institutes of Health (NIH) démontrant que l'administration au long cours de fortes doses de CYC IV (0,75 à 1 g/m²), prescrit mensuellement pendant six mois et ensuite trimestriellement jusqu'à un an après la rémission rénale, est plus efficace que les GC utilisés seuls. Ceci étant dit, quelques cliniciens considèrent encore qu'il est légitime de prescrire du CYC par voie orale dans la phase d'induction (généralement pendant trois à six mois) [68].

Les effets secondaires du cyclophosphamide sont essentiellement hématologiques à type de leuco neutropénie, anémie et thrombopénie.

Cependant, la survenue d'une alopecie, une aménorrhée, ou une azoospermie est possible. Dans des rares cas on peut observer un syndrome inapproprié de sécrétion d'ADH et une hépatite aigue. Le cyclophosphamide administré à fortes doses, a un risque important de cystite hémorragique et de pneumopathie interstitielle.

3. INHIBITEURS DES BASES PURIQUES :

3.1 Azathioprine (Imurel®)

L'azathioprine est un analogue des bases puriques qui inhibe la synthèse d'ADN et d'acide ribonucléique (ARN). IL est utilisé parfois en traitement d'attaque mais souvent en relais du cyclophosphamide dans de nombreuses pathologies inflammatoires notamment le lupus, les vascularites systémiques.

L'azathioprine est administré par voie orale à la dose de 1 à 2 mg/kg/j sans dépasser 200mg/jr. De même, il peut être utilisé par voie intraveineuse à la même posologie.

Il peut avoir comme effet indésirable une toxicité hématologique (leucopénie, anémie macrocytaire, thrombopénie+++)

3.2 Mycophénolatemofétil (MMF) : (Cellcept ®, Myfortic ®) :

Le mycophénolatemofétil (Cellcept ®) est une prodrogue de l'acidemycophénolique (Myfortic ®) qui inhibe de façon réversible une enzyme responsable de la synthèse des bases puriques de l'ADN et de l'ARN appelée inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH).

Cette molécule, sous forme activée, agit ainsi de façon puissante et réversible sur les lymphocytes T et B et peut aussi induire l'apoptose de lymphocytes T activés auto réactifs. Elle n'a pas encore l'AMM dans les maladies systémiques. Cependant elle est de plus en plus utilisée dans le traitement du lupus et de certaines vascularites systémiques.

Il est administré par voie orale en deux prises quotidiennes à heure fixe, à une posologie de 1 à 3 g par jour.

Ses effets secondaires sont principalement liés à son effet antiprolifératif : leucopénie, anémie, thrombopénie, troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales, vomissements).

Le traitement de la NL dépend des lésions histologiques observées. C'est ainsi que dans les classes I et II, le traitement est celui des signes extra-rénaux. Dans la classe V, il n'existe pas de consensus concernant le traitement corticoïde seul ou associé aux immunosuppresseurs. Ceci est dû au manque d'études prospectives randomisées et au nombre réduit de patients inclus. L'Azathioprine (Aza), le chlorambucil, le cyclophosphamide (Cyp) et le MMF ont tous été utilisés avec des résultats variables [69]. L'Azathioprine (Aza) a été administré dans six cas de notre série, dont 5 avaient une classe IV et ceci après 6 bolus de cyclophosphamide. Aucun patient n'avait reçu le mycophénolatemofétil (MMF).

L'efficacité de ces modalités thérapeutiques était démontrée par l'étude de la NIH [70] et confirmé par la méta-analyse de Bansal et Beto [71] puis celle de Balow [72] où les protocoles contenant des immunosuppresseurs étaient nettement supérieurs aux corticoïdes seuls, sur la préservation de la fonction rénale à long terme mais non sur la survie des patients. Depuis l'étude de la NIH, la majorité des auteurs ont utilisé le Cyp ou l'Aza mais avec des schémas thérapeutiques variables. La supériorité du traitement par Cyp par la voie IV par rapport à la voie orale n'a pas été démontrée par les différentes études. Cependant les effets indésirables sont

plus importants avec la voie orale, car la dose toxique est rapidement atteinte. C'est ainsi que l'hypofertilité féminine est plus fréquente avec des doses cumulatives > 12 g [73]. L'étude de Boumpas qui a montré qu'avec 12 bolus, les rechutes et la progression de l'insuffisance rénale étaient moins fréquentes qu'avec six bolus [74]. Toutefois, Houssiau a trouvé le même effet de huit bolus mensuels de $1 \text{ g/m}^2\text{SC}$ et de six bolus bimensuels de $0,5 \text{ g/m}^2\text{SC}$, encourageant ainsi à diminuer les doses. Toutefois dans les deux bras de cette étude, ce traitement a été suivi d'Aza et l'insuffisance rénale était peu fréquente de l'ordre de 20 % [75]. La fréquence des rechutes rénales après traitement par Cyp, pouvant atteindre 50 %, a incité les cliniciens à utiliser un traitement immunosuppresseur d'entretien afin de maintenir les rémissions durables [76]. Ce traitement d'entretien peut reposer sur l'Aza ou le MMF. Dans l'étude de Contreras, après six bolus mensuels de Cyp, le MMF et l'Aza avaient des résultats équivalents mais, meilleurs que les bolus trimestriels de Cyp [77]. Certains auteurs utilisent actuellement le MMF comme traitement inducteur avec des résultats prometteurs [78].

V. LE PROFIL EVOLUTIF 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 similaire tunisienne [79], nous avons noté une meilleure réponse thérapeutique dans notre série avec une rémission complète dans 25,3% versus 19,9%, et une rémission partielle dans 21,1% 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 [1]. Dans notre série la fréquence du recours à l'hémodialyse périodique rejoint les données de la littérature.

Au stade d'insuffisance rénale terminale, l'hémodialyse chronique donne de bons résultats, avec un taux de survie comparable à celui des hémodialysés d'autres origines. L'évolutivité générale de la maladie lupique s'éteint souvent, mais non constamment, à ce stade, permettant un sevrage thérapeutique [16]. La transplantation rénale est possible sans récurrence sur le greffon, avec une survie à 5 ans des reins greffés supérieure à 46 %, soit deux fois plus faible que pour les greffés non lupiques [80].

VI. LES FACTEURS PREDICTIFS D'UNE MAUVAISE EVOLUTION RENALE

Dans notre étude, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale initiale, des chiffres élevés de la protéinurie de 24h, ainsi que la forme proliférative étaient corrélés à une mauvaise réponse rénale.

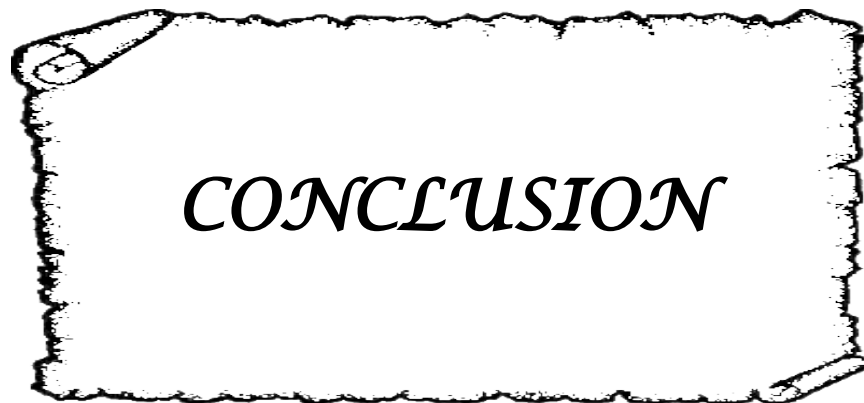
Différentes études ont confirmé la fréquence élevée et la gravité de la néphropathie lupique chez les hommes atteints de lupus contrairement aux femmes [81], ceci n'était pas observé dans notre étude, probablement du fait du nombre très réduit d'hommes parmi nos patients (8 hommes) pour avoir une différence statistiquement validée.

Alarcon a noté une faible réponse rénale au protocole thérapeutique avec un taux de mortalité plus élevé chez les hispaniques et les afro-américains contrairement aux caucasiens [82]. 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 [83].

D'autres travaux ont incriminés des facteurs génétiques [84], mais aussi le niveau socio-économique bas [85] dans la mauvaise évolution de la néphropathie lupique. Nous n'avions pas de sujets de race noire dans notre étude .

Plusieurs facteurs biologique de mauvais pronostic rénal ont été décrits. Austin a rapporté l'anémie, une créatininémie élevée, et une baisse du complément sérique comme étant des facteurs de mauvais pronostic [86]. L'hypocomplémentémie était également décrite par Alder [87], Rabbani [54] et Malaviya [88].

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, la fibrose interstitielle, et l'indice d'activité >9 [52, 89,90].

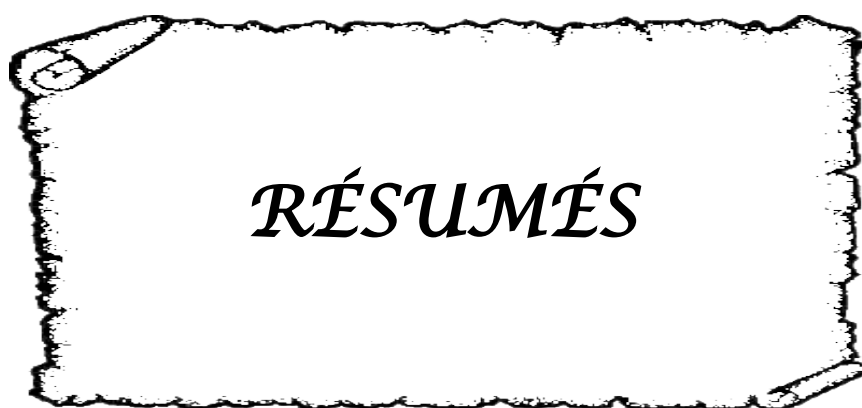


CONCLUSION

La néphropathie lupique est une complication fréquente du LED qui conditionne le pronostic fonctionnel et vital, d'où l'importance de la recherche systématique des anomalies urinaires chez les patients lupiques suivis. Sa gravité, nous a incités à s'intéresser à cette atteinte rénale fréquente dans notre pratique quotidienne. Son diagnostic ainsi que sa prise en charge thérapeutique doivent être instaurés précocement afin d'améliorer le pronostic des malades lupiques. La généralisation de la ponction biopsie rénale (PBR) et l'utilisation des immunosuppresseurs ont permis, ces dernières années l'amélioration du pronostic des patients parfois au prix de complications infectieuses importantes.

La néphropathie lupique est caractérisée dans notre série, par sa fréquence et la sévérité des tableaux clinique et biologique expliquée par la fréquence élevée des formes histologiques prolifératives. L'identification des facteurs liés à une mauvaise évolution rénale (dans notre série HTA, Insuffisance rénale initiale, protéinurie supérieur à 2g /24H) permettra d'améliorer l'approche thérapeutique.

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



Résumé

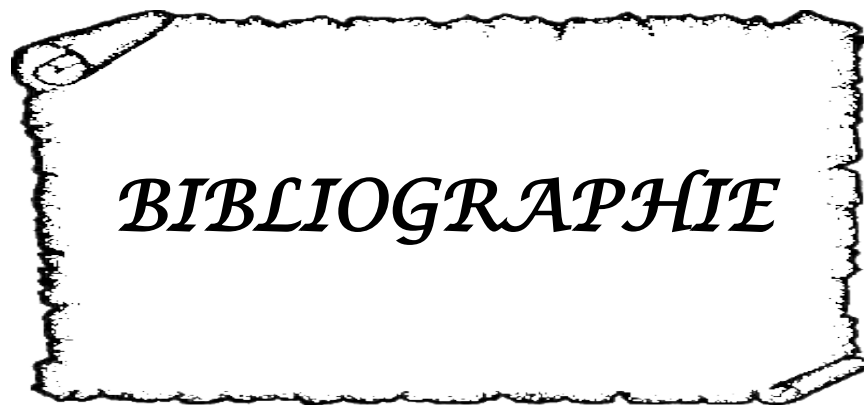
La néphropathie lupique (NL) est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus sévères du lupus érythémateux aigu disséminé. La ponction biopsie rénale reste cruciale pour le choix des modalités thérapeutiques. Le but de notre travail est de rechercher les paramètres cliniques, biologiques et histologiques permettant de prédire une mauvaise évolution rénale chez des patients suivis pour NL au CHU Mohamed VI de Marrakech. De 2009 à 2014, nous avons colligé 71 patients atteints de NL dont 63 femmes. Nous avons analysé les paramètres épidémiologiques, cliniques et biologiques à l'admission et 6 mois plus tard. L'âge moyen était de $33,74 \pm 17$ ans. Le délai d'apparition moyen de la néphropathie par rapport à la maladie lupique était de 28 ± 9 mois. Une hypertension artérielle (HTA) a été retrouvée chez 29 patients. L'anomalie immunologique la plus rencontrée était la présence des anticorps antinucléaires chez 58 malades soit 81 %. Le débit de filtration glomérulaire moyen de $66,53 \pm 38,02$ ml/min/1,73 m². Vingt et un patients soit 29 % présentaient une insuffisance rénale. La protéinurie moyenne était de $2,69 \pm 1,59$ g/24h. La majorité des malades, soit 60% avait une néphropathie classe IV selon la classification ISN 2003. Le traitement a comporté des corticoïdes dans 65 cas, associés au cyclophosphamide dans 45 cas et à l'Imurel dans 8 cas. Les antipaludéens de synthèse ont été administrés dans dix cas. En analyse bi variée, nous avons identifié l'HTA, l'insuffisance rénale, la protéinurie de 24h initiale supérieur à 2g et la classe histologique proliférative comme étant des facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale. La NL est le principal déterminant de 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

Lupus nephritis (LN) is one of the most frequent and most severe manifestations of systemic lupus erythematosus. Renal puncture biopsy remains crucial for the selection of therapeutic modalities. The aim of our study is to search for the clinical, biological and histological parameters that predict a poor outcome in kidney patients followed for LN at Mohamed VI University Teaching Hospital of Marrakech. From 2009 to 2014, we collected 71 patients with LN including 63 women. We analyzed the epidemiological, clinical and biological parameters at admission and 6 months later. The average age was $33, 74 \pm 17$ years. The average onset of nephropathy compared to Lupus disease was 28 ± 9 months. Hypertension (HTA) was found in 29 patients. The most encountered immunological abnormality was the presence of antinuclear antibodies in 58 patients or 81%. The average glomerular filtration rate was $66.53 \pm 38, 02$ ml / min / 1.73 m². Twenty-one patients or 29% presented renal failure. The average proteinuria was 2.69 ± 1.59 g / 24h. The majority of the patients, either 60% had class IV nephropathy according to the ISN 2003 classification. The treatment included corticosteroids in 65 cases, associated with cyclophosphamide in 45 cases and Imurel in 8 cases. Synthetic antimalarial were administered in ten cases. We identified during bivariate analysis HTA, renal failure, initial 24 hour proteinuria superior than 2g and proliferative histological class as predictors of poor renal evolution. LN is the main determinant of mortality in Lupus. The search for predictors of poor renal evolution allows early management and improves the quality and life expectancy of patients with Lupus.

ملخص

التهاب الكلية الناجم عن مرض الذئبة هو واحد من المظاهر الأكثر شيوعا والأكثر حدة من بين مظاهر مرض الذئبة الحمامية. لا تزال خزعة الكلى وسيلة فعالة لاختيار طرائق علاجية. الهدف من دراستنا هو التحقيق في المعطيات السريرية والبيولوجية والنسجية التي التي ستمكننا من التنبؤ بنتيجة سيئة في تطور التهاب الكلى عند المرضى المصابين بمرض الذئبة في المركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس في مراكش. من عام 2009 إلى عام 2014، جمعنا 71 مريضا بينهم 63 امرأة. قمنا بتحليل المعطيات الوبائية والسريرية والبيولوجية خلال الإستشفاء الأول وبعد 6 أشهر. كان متوسط السن $33,74 \pm 17$ عاما. كان متوسط بداية اعتلال الكلية 28 ± 9 أشهر. تم العثور على ارتفاع ضغط الدم عند 29 مريضا. كان شذوذ المناعية الأكثر مصادفة وجود الأجسام المضادة في 58 مريضا أو 81%. معدل الترشيح الكبيبي كان 66.53 ± 38 ، 02 مل / دقيقة / 1.73 متر مربع. واحد وعشرين مريضا أو 29% كانوا يعانون من الفشل الكلوي. كان متوسط بروتينية 2.69 ± 1.59 جم / 24 ساعة. عند غالبية المرضى 60% كان تصنيف التهاب الكلية الدرجة الرابعة وفقا لـ 2003 ISN المعالجة تضمنت في 65 حالة (les corticoïdes) في 45 حالة أضيف (cyclophosphamide) وفي 8 حالات. Imurel كانت تدار الأدوية المضادة للملاريا الاصطناعية في عشر حالات. في التحليل ثنائي المتغير، حددنا ارتفاع ضغط الدم والفشل الكلوي، بروتينية أولى أعلى من 2 G والطبقة النسيجية التكاثرية المعطيات التي تمكن من التنبؤ بالتطور الكلوي. التهاب الكلية هو المحدد الرئيسي للوفيات في مرضى الذئبة الحمراء. البحث عن المؤشرات التي تمكن من التنبؤ بالتطور الكلوي يسمح العلاج المبكر وتحسين متوسط العمر المتوقع للمرضى الذين يعانون من مرض الذئبة الحمراء.



BIBLIOGRAPHIE

1. **A. Karras**
La néphropathie lupique : le point en 2014
La Revue de médecine interne 2015 ; 36 :98-106
2. **Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al.**
Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus.
N Engl J Med 2003;349:1526-33.
3. **Costallat LT, Coimbra AM.**
Systemic lupus erythematosus. Clinical and laboratory aspects related to age at disease of onset.
Clin Exp Rheumatol 1994; 12:603-7.
4. **Janwityanujit S, Totemchokchayakarn K, Verasertriyom O, Vanichapuntu M, Vatanasuk M.**
Age-related differences on clinical and immunological manifestations of SLE.
Asian Pac J Allergy Immunol 1995; 13:145-9.
5. **Cross J, Jayne D.**
Diagnosis and treatment of kidney disease. Best Pract
Res Clin Rheumatol 2005;19:785-98.
6. **Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcon GS, et al.**
Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with medicaid coverage, 2000-2004.
Arthritis Rheum 2013;65:753-63.
7. **Tesar V ,Hruskova Z**
Treatment of proliferative lupus nephritis: a slowly changing landscape
Nat Rev Nephrol. 2011 ;7(2):96-109
8. **Yu F, Wu LH, Tan Y, Li LH, Wang CL, Wang WK, 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;77:820-9
9. **Bastian HM, Roseman JM, McGwin Jr G, Alarcon GS, Friedman AW, Fessler BJ.**
Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis.
Lupus 2002;11:152-60.

10. **Uthman I, Nasr F, Kassak K, Masri AB.**
Systemic lupus erythematosus in Lebanon.
Lupus 1999;8:713-5.
11. **Cervera R, Khamashta A, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, the European working Party on systemic Lupus Erythematosus :** clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients.
Medicine 1993; 72:113-24.
12. **Johnson E, Gordon C, Hobbs FD, Bacon PA.**
Undiagnosed systemic lupus erythematosus in the community.
Lancet 1996;347:367-9.
13. **Bellomio V, Spindler A, Lucero E, Berman A, Santana M, Moreno C.**
Systemic lupus erythematosus: mortality and survival in Argentina. A multicenter study.
Lupus 2000;2:37-381.
14. **Crow YJ.**
Lupus : how much "complexity" is really (just) genetic heterogeneity ?
Arthritis Rheum, 2011 ; 63 : 3661-4.
15. **Michel M, Johanet C, Meyer O, Frances C, Wittke F, Michel C.**
Familial lupus erythematosus. Clinical and immunologic features of 125 multiplex families.
Medicine 2001;80:153-8.
16. **O. Meyer. Lupus érythémateux systémique.**
EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1-32.
17. **Seligman VA, Suarez C, Lum R, Inda SE, Lin D, Li H.**
The Fcγ receptor IIIA-158F allele is a major risk factor for the development of lupus nephritis among Caucasians but not non-Caucasians.
Arthritis Rheum 2001;44:618-25
18. **Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA.**
Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis.
AmJ Med 2002;112:726-9.
19. **Kewalramani R, Singh AK.**
Immunopathogenesis of lupus and lupus nephritis : recent insights.
Cur Op Nephrol Hypertens 2002;11:273-7.

20. **Deng Y, Tsao BP.**
Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus in the genomic era.
Nat Rev Rheumatol, 2010 ;6 : 683–692
21. **Fremaux–Bacchi V, Noel LH, Schifferli JA.**
No lupus nephritis in the absence of antiC1q auto antibodies ?
Nephrol Dial Transplant 2002;17: 2041–3.
22. **Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P.**
Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10–year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients.
Medicine 2003;82:299–308
23. **Cameron J.**
Rheumatology and the kidney. In: Davison A, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, editors. Oxford Textbook of Clinical Nephrology, 2nd edn., 5. Oxford: Oxford University Press; 1997. p. 2709–16
Am J Kidney Dis 1997;90:4–14.
24. **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.
25. **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.
26. **Hahn BH.**
Antibodies to DNA.
N Engl J Med 1998; 338:1359–68.
27. **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.
28. **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 other Ro52 epitopes, induce congenital heart block in a rat model.
Ann Rheum Dis 2012; 71:448–54.

29. **Roumenina LT, Sene D, Radanova M, Blouin J, Halbwachs-Mecarelli L, Dragon-Durey MA, et al.** Functional complement C1q abnormality leads to impaired immune complexes and apoptotic cell clearance.
J Immunol 2011; 187:4369-73
30. **Rahman A, Isenberg DA.** Systemic lupus erythematosus.
N Engl J Med 2008; 358:929-39.
31. **Waters ST, McDuffie M, Bagavant H, Deshmukh US, Gaskin F, Jiang C, et al.** Breaking tolerance to double stranded DNA, nucleosome, and other nuclear antigens nuclear antigens is not required for the pathogenesis of lupus glomerulonephritis.
J Exp Med 2004; 199:255-64.
32. **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.
33. **Groot PG, Derksen RH.** Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome.
J Thromb Haemost 2005; 3:1854-60.
34. **Giannakopoulos B, Krilis SA.** The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome.
N Engl J Med 2013; 368:1033-44.
35. **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.
36. **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.
37. **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

38. **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.
39. **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
40. **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.
41. **Deocharan B, Qing X, Lichauco J, Putterman C.**
Alpha-actinin is a cross-reactive renal target for pathogenic anti-DNA antibodies.
J Immunol 2002;168:3072—8
42. **Croquefer S, Renaudineau Y, Jousse S, Gueguen P, AnsartS, Saraux A, et al.**
The anti-alpha-actinin test completes an anti-DNA determination in systemic lupus erythematosus.
Ann N Y Acad Sci 2005; 1050:170—5
43. **Renaudineau Y, Croquefer S, Jousse S, Renaudineau E, Devauchelle V, Guéguen P, et al.**
Association of alpha-actinin-binding anti-double-stranded DNA antibodies with lupus nephritis.
Arthritis Rheum 2006;54:2523—32
44. **Renaudineau Y, Deocharan B, Jousse S, Renaudineau E, Putterman C, Youinou P.**
Anti-alpha-actinin antibodies: a new marker of lupus nephritis.
Autoimmun Rev 2007;6:464—8.
45. **Deocharan B, Zhou Z, Antar K, Siconolfi-Baez L, Angeletti RH, Hardin J, et al.**
Alpha-actinin immunization elicits antichromatin autoimmunity in nonautoimmune mice.
J Immunol 2007;179:1313—21
46. **Y. Renaudineaua, E. Renaudineaub, Y. Le Meurc, A. Chauveaua, P. Youinoua,**
Intérêt des nouveaux examens sérologiques pour la néphropathie lupique .
Immuno-analyse et biologie spécialisée 2008 ; 23, 137—142

47. **Naiker IP, Chrystal V, Randeree I, Seedat YK.**
The significance of arterial hypertension at the onset of clinical lupus nephritis.
Postgrad Med 1997;23:230-3.
48. **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
49. **Satirapoj B, Wongchinsri J, Youngprang N, Laonapaporn B, Thongdee C, Lapkittichareonchai S, Patumanond J.**
Predictors of Renal Involvement in Patients with Systemic Lupus Erythematosus.
Asian Pacific Journal of Allergy And Immunology (2007) 25: 17-25.
50. **L.Bouatba, H. Bachir, W. Ammouri, M. Maamar, H. Harmouche, M. Adnaoui, Z. Tazi Mezalek**
Néphropathie lupique : à propos de 202 cas ;
La Revue de Médecine Interne Volume 35, Supplément 2, 2014, Pages A143
51. **Kanbouchi.F, Zenasni.N, El. Khayate.S et al.**
Néphropathie lupique : éléments pronostiques à six mois. 2014
Néphrologie & Thérapeutique 10 ; 2014 ; 261-290
52. **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.
QJ Med 2008; 101:313-6
53. **Béji S, Kaaroud H, Ben Moussa F, Abderrahim E, Goucha R, Ben Hamida F, Hedri H, ElYounsi F, Ben Abdallah T, Kheder A, Ben Maiz H.**
Néphropathie lupique : à propos de 211 cas.
La revue de médecine interne 26 (2005) 8-12.
54. **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.
55. **Satirapoj B, Wongchinsri J, Youngprang N, Laonapaporn B, Thongdee C, Lapkittichareonchai S, Patumanond J.**
Predictors of Renal Involvement in Patients with Systemic Lupus Erythematosus.
Asian Pacific Journal of Allergy And Immunology (2007) 25: 17-25.

56. **Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al.**
The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited.
J Am Soc Nephrol 2004;15:241-50
57. **Haring CM, Rietveld A, van den Brand JA, Berden JH.**
Segmental and global subclasses of class IV lupus nephritis have similar renal outcomes.
J Am Soc Nephrol 2012; 23:149-54
58. **Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ, Collaborative Study G.**
The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulo nephritis.
Nephrol Dial Transplant 2008; 23:1298-306
59. **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.
60. **Houssiau et al.**
Traitement de la néphropathie lupique
Ann Rheum Dis 2010 69: 61-64
61. **Korganow and Martin.**
Lupus Erythemateux Systemique. 2002. [Internet Communication]
URL:http://udsmed.ustrasbg.fr/emed/courses/MODULE08/document/lupus_erymateux.pdf?cidReq=MODULE08 (page consulté en Mai 2015).
62. **WEENING JJ, D'AGATI VD, SCHWARTZ MM et al.**
The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited.
J Am Soc Nephrol, 2004, 15, 241-250.
63. **FELSON DT, ANDERSON J.**
Evidence for the superiority of immunosuppressive drugs and prednisone over prednisone alone in lupus nephritis. Results of a pooled analysis.
N Engl J Med, 1984, 311,1528-1533.
64. **BANSAL VK, BETO JA.**
Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials.
Am J Kidney Dis, 1997, 29, 193-199.
65. **FLANC RS, ROBERTS MA, STRIPPOLI GF et al.**
Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis : a meta-analysis of randomized controlled trials.
Am J Kidney Dis, 2004, 43, 197-208.

66. **DONADIO JV Jr, HOLLEY KE, FERGUSON RH et al.**
Progressive lupus glomerulonephritis. Treatment with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide.
Mayo Clin Proc, 1976, **51**, 484–494.
67. **STEINBERG AD, DECKER JL.**
A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis.
Arthritis Rheum, 1974, **17**, 923–937.
68. **MOK CC, HO CT, SIU YP et al.**
Treatment of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis : a comparison of two cyclophosphamide containing regimens.
Am J Kidney Dis, 2001, **38**, 256–264
69. **Sharon L, Kolasinski, James B, Albert DA.**
What do we know about lupus membranous nephropathy? An analytic review. Arthritis and Rheumatism 2002;47:450–5
70. **Austin III HA, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH.**
Therapy of lupus nephritis: controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs.
N Engl J Med 1986;314: 614–9.
71. **Bansal VK, Beto JA.**
Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials.
Am J Kidney Dis 1997;29:193–9.
72. **Balow JE, Austin HD.**
Treatment of proliferative lupus nephritis.
Am J Kidney Dis 2004;43:383–5.
73. **Faedda R, Palamba D, Satta A.**
Immunosuppressive treatment of the glomerulonephritis of systemic lupus.
Clin Nephrol 1995; 44:367–75.
74. **Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH.**
Controlled trial of pulse methyl prednisolone versus two regimens of pulse Cyclophosphamide in severe lupus nephritis.
Lancet 1992; 340:741–5.

75. **Houssiau FA, Vasconcelos C, D'cruz D, Sebastiani GD, Garrido ER, Danieli MG.**
Immunosuppressive therapy in lupus nephritis.
Arthritis and Rheumatism 2002;16:2121-31
76. **Illei GG, Takada K, Parkin D, Austin HA, Crane M, Yarbora CH.**
Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy.
Arthritis and Rheumatism 2002; 40:995-1002.
77. **Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P.**
Sequential therapies for proliferative lupus nephritis.
N Engl J Med 2004;50:971-80.
78. **Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, JiYL.**
Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis.
N Engl J Med 2000;343:1156-62.
79. **J. Labidi , F. Ajili , M. Maiza , Y. Ben Ariba**
Facteurs cliniques et histologiques prédictifs de l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale au cours de la néphropathie lupique.
La Revue de médecine interne, 2013, 34S, A85-A186
80. **Stone JH, Amend WJ, Criswell LA.**
Outcome of renal transplantation in ninety-seven cyclosporine-era patients with systemic lupus erythematosus and matched controls.
Arthritis Rheum 1998; 41:1438-45
81. **Specker C, Becker A, Lakomek HJ, Bach D, Grabensee B.**
Systemic lupus erythematosus in men—a different prognosis?
Z Rheumatol 1994; 53:339-45.
82. **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.
83. **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

- 84. Al-Attia HM, Al Ahmed YH, Chandani AU.**
Serological markers in Arabs with lupus nephritis.
Lupus 1998;7:198-201
- 85. Contreras G, Lenz O, Pardo V.**
Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis.
Kidney Int. 2006 May;69 (10):1846-51.
- 86. 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.
- 87. 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.
- 88. Malaviya AN, Chandrasekaren AN, Kumar A, Shamar PN.**
Systemic lupus erythematosus in India.
Lupus 1997;6:690-700
- 89. 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.
- 90. MacGowan JR, Ellis S, Griffiths M, Isenberg DA.**
Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999.
Rheumatology 2002;41:981-7.



أَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونُ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ بِإِدْلَالٍ وَسَعْيٍ فِي اسْتِنْقَاذِهَا مِنْ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

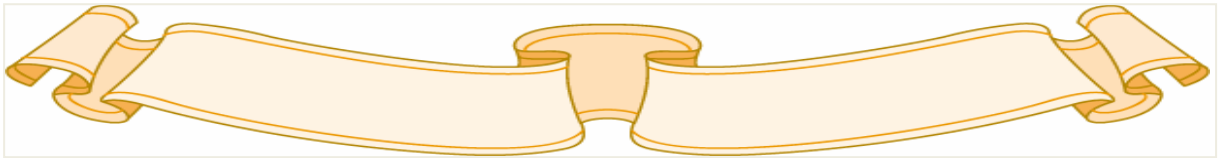
وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أُسَخِّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ





جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم : 120

سنة 2015

العوامل التنبؤية لالتهاب الكلية الحاد الناجم عن مرض الذئبة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2015/ 07 /08

من طرف

السيد فود كيتا

المزداد في 10 فبراير 1985 ببماكو (مالي)

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الذئبة الحمامية الجهازية - التهاب الكلية الذئبة - المؤشرات السريرية.

اللجنة

الرئيس

السيد ل. السعدوني

أستاذ في الطب الباطني

المشرف

السيدة إ. لعواد

أستاذة مبرزة في أمراض الكلي

السيد ب. أدمو

أستاذ مبرز في أمراض المناعة

السيدة و. فاضلي

أستاذة مبرزة في أمراض الكلي

السيدة ح. رايس

أستاذة مبرزة في التشريح المرضي

الحكام