



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

ANNEE 2011

THESE N°130

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence? Quelle forme histologique? Et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale?

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .../.../2011
PAR

Mlle. **Sana EN-NASRI**

Née le 13 Mars 1984 à Khouribga

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

Lupus érythémateux aigu disséminé - Néphropathie lupique - Facteurs prédictifs

JURY

Mr. **M.SBIHI**

Professeur de Pédiatrie

Mme. **L. ESSAADOUNI**

Professeur agrégé de Médecine Interne

Mr. **Z.DAHAMI**

Professeur agrégé d'Urologie

Mme. **I.AIT SAB**

Professeur agrégé de Pédiatrie

Mr. **A.KHARCHAFI**

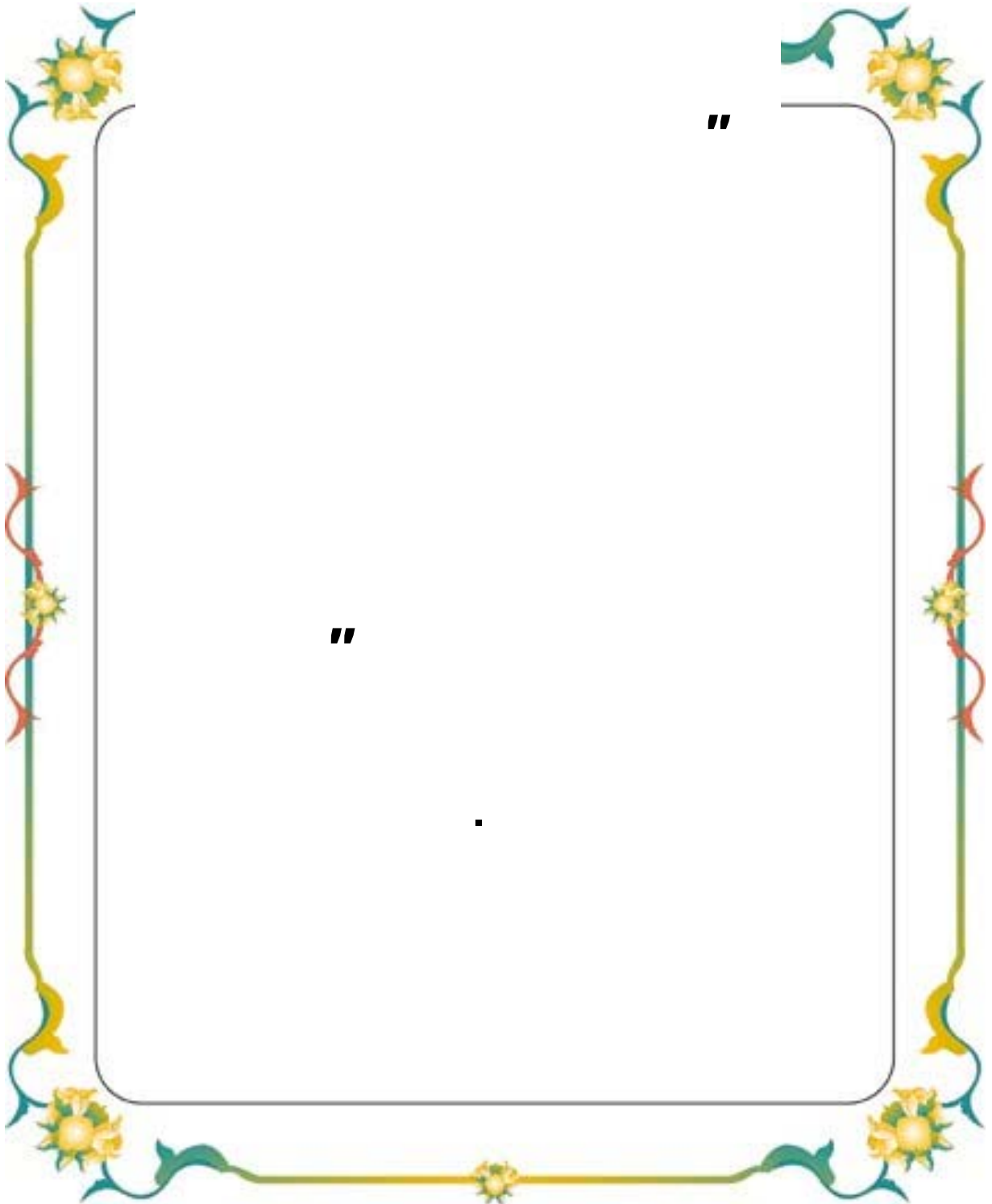
Professeur agrégé de Médecine Interne

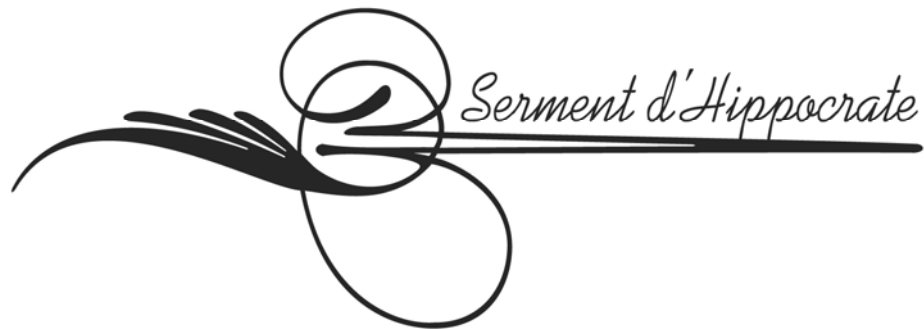
PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





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-Azzamann MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

Vice doyen

: Pr. Ahmed OUSEHAL

Vice doyen

: Pr. Ag Zakaria DAHAMI

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ABOUSSAD	Abdelmounaim	Néonatalogie
AIT BENALI	Said	Neurochirurgie
ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-phtisiologie
BELAABIDIA	Badia	Anatomie-Pathologique
BOUSKRAOUI	Mohammed	Pédiatrie A
CHOULLI	Mohamed Khaled	Neuropharmacologie
EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
ESSADKI	Omar	Radiologie

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

FIKRY	Tarik	Traumatologie- Orthopédie A
FINECH	Benasser	Chirurgie – Générale
KISSANI	Najib	Neurologie
KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
LATIFI	Mohamed	Traumato – Orthopédie B
MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
SARF	Ismail	Urologie
SBIHI	Mohamed	Pédiatrie B
SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique A

PROFESSEURS AGREGES

ABOULFALAH	Abderrahim	Gynécologie – Obstétrique B
AIT SAB	Imane	Pédiatrie B
AKHDARI	Nadia	Dermatologie
AMAL	Said	Dermatologie
ASMOUKI	Hamid	Gynécologie – Obstétrique A
ASRI	Fatima	Psychiatrie
BENELKHAIAT BENOMAR	Ridouan	Chirurgie – Générale
BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
CHABAA	Laila	Biochimie
CHELLAK	Saliha	Biochimie-chimie

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

DAHAMI	Zakaria	Urologie
EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie Pédiatrique
EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
ELFIKRI	Abdelghani	Radiologie
ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
ETTALBI	Saloua	Chirurgie – Réparatrice et plastique
GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillo-faciale Et stomatologie
MOUDOUNI	Said mohammed	Urologie
NAJEB	Youssef	Traumato - Orthopédie B
OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie pédiatrique
SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie A
SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie- Réanimation
TAHRI JOUTEI HASSANI	Ali	Radiothérapie
YOUNOUS	Saïd	Anesthésie-Réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

ABKARI	Imad	Traumatologie-orthopédie B
ABOU EL HASSAN	Taoufik	Anesthésie - réanimation
ABOUSSAIR	Nisrine	Génétique
ADALI	Imane	Psychiatrie

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

ADALI	Nawal	Neurologie
ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
ADMOU	Brahim	Immunologie
AGHOUTANE	El Mouhtadi	Chirurgie – pédiatrique
AIT BENKADDOUR	Yassir	Gynécologie – Obstétrique A
AIT ESSI	Fouad	Traumatologie-orthopédie B
ALAOUI	Mustapha	Chirurgie Vasculaire périphérique
ALJ	Soumaya	Radiologie
AMINE	Mohamed	Epidémiologie - Clinique
AMRO	Lamyae	Pneumo - phtisiologie
ANIBA	Khalid	Neurochirurgie
ARSALANE	Lamia	Microbiologie- Virologie
ATMANE	El Mehdi	Radiologie
BAHA ALI	Tarik	Ophtalmologie
BAIZRI	Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques
BASRAOUI	Dounia	Radiologie
BASSIR	Ahlam	Gynécologie – Obstétrique B
BELKHOU	Ahlam	Rhumatologie
BEN DRISS	Laila	Cardiologie
BENCHAMKHA	Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique
BENHADDOU	Rajaa	Ophtalmologie

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

BENHIMA	Mohamed Amine	Traumatologie-orthopédie B
BENJILALI	Laila	Médecine interne
BENZAROUEL	Dounia	Cardiologie
BOUCHENTOUF	Rachid	Pneumo-phtisiologie
BOUKHANNI	Lahcen	Gynécologie – Obstétrique B
BOURRAHOUAT	Aicha	Pédiatrie
BOURROUS	Monir	Pédiatrie A
BSSIS	Mohammed Aziz	Biophysique
CHAFIK	Aziz	Chirurgie Thoracique
CHAFIK	Rachid	Traumatologie-orthopédie A
CHAIB	Ali	Cardiologie
CHERIF IDRISI EL GANOUNI	Najat	Radiologie
DIFFAA	Azeddine	Gastro - entérologie
DRAISS	Ghizlane	Pédiatrie A
DRISSI	Mohamed	Anesthésie -Réanimation
EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
EL ANSARI	Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL BARNI	Rachid	Chirurgie Générale
EL BOUCHTI	Imane	Rhumatologie
EL BOUIHI	Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
EL HAOUATI	Rachid	Chirurgie Cardio Vasculaire

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

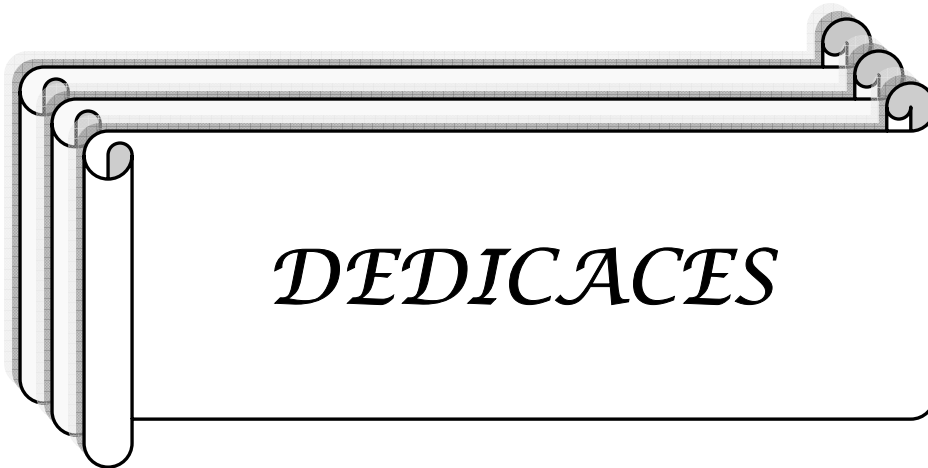
EL HAOURY	Hanane	Traumatologie-orthopédie A
EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie B
EL IDRISSI SLITINE	Nadia	Pédiatrie (Néonatalogie)
EL JASTIMI	Said	Gastro-Entérologie
EL KARIMI	Saloua	Cardiologie
EL KHAYARI	Mina	Réanimation médicale
EL MANSOURI	Fadoua	Anatomie - pathologique
EL MGHARI TABIB	Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
EL OMRANI	Abdelhamid	Radiothérapie
FADILI	Wafaa	Néphrologie
FAKHIR	Bouchra	Gynécologie – Obstétrique B
FICHTALI	Karima	Gynécologie – Obstétrique B
HACHIMI	Abdelhamid	Réanimation médicale
HAJJI	Ibtissam	Ophtalmologie
HAOUACH	Khalil	Hématologie biologique
HAROU	Karam	Gynécologie – Obstétrique A
HERRAG	Mohammed	Pneumo-Phtisiologie
HOCAR	Ouafa	Dermatologie
JALAL	Hicham	Radiologie
KADDOURI	Said	Médecine interne
KAMILI	El ouafi el aouni	Chirurgie – pédiatrique générale

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

KHALLOUKI	Mohammed	Anesthésie-Réanimation
KHOUCHANI	Mouna	Radiothérapie
KHOULALI IDRISI	Khalid	Traumatologie-orthopédie
LAGHMARI	Mehdi	Neurochirurgie
LAKMICHI	Mohamed Amine	Urologie
LAOUAD	Inas	Néphrologie
LOUHAB	Nissrine	Neurologie
MADHAR	Si Mohamed	Traumatologie-orthopédie A
MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
MAOULAININE	FadlMrabihrabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
MATRANE	Aboubakr	Médecine Nucléaire
MOUAFFAK	Youssef	Anesthésie - Réanimation
MOUFID	Kamal	Urologie
MSOUGGAR	Yassine	Chirurgie Thoracique
NARJIS	Youssef	Chirurgie générale
NEJMI	Hicham	Anesthésie - Réanimation
NOURI	Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
OUALI IDRISI	Mariem	Radiologie
QACIF	Hassan	Médecine Interne
QAMOUSS	Youssef	Anesthésie - Réanimation
RABBANI	Khalid	Chirurgie générale

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

RADA	Noureddine	Pédiatrie
RAIS	Hanane	Anatomie-Pathologique
ROCHDI	Youssef	Oto-Rhino-Laryngologie
SAMLANI	Zouhour	Gastro - entérologie
SORAA	Nabila	Microbiologie virologie
TASSI	Noura	Maladies Infectieuses
TAZI	Mohamed Illias	Hématologie clinique
ZAHLANE	Mouna	Médecine interne
ZAHLANE	Kawtar	Microbiologie virologie
ZAOUI	Sanaa	Pharmacologie
ZIADI	Amra	Anesthésie - Réanimation
ZOUGAGHI	Laila	Parasitologie –Mycologie



A mes parents

A qui je dois tout, puisse dieu vous garder toujours à mes côtés en bonne et parfaite santé...



A MA TRÈS CHÈRE ET ADORABLE MÈRE : FAWZI AICHA

Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance, parce que je te dois ce que je suis. Tu m'as donné la vie, tu m'as élevée, tu m'as comblée de ton amour et de ta tendresse. Il me faudra plus que les mots pour exprimer mon amour. Je t'aime, maman, plus que tout dans ce monde. Tu m'as rendu heureuse lorsque tu m'as remontée le moral, en me faisant oublier les problèmes de vie, tu m'as conseillée du courage pour battre surtout pour ne pas m'affaiblir devant les banalités de la vie, comme tu les appelles, et je savais si quelque chose m'arrivait, tu seras là et toujours à mes côtés, et c'est avec ta présence et ton soutien, que j'ai dû surmonter des longues années d'étude.

Dans ce travail modeste que je te dédie, j'espère que tu trouveras le fruit de ton amour, de ta tendresse et de ta patience, et en ce jour, je souhaite réaliser l'un de tes rêves et que tu seras fière de moi.

Ma très chère Maman, je t'aime très fort et je t'aimerai toujours. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. J'espère que tu seras toujours fière de moi.

Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence

A MON TRÈS CHER ET ADORABLE PÈRE : EN-NASRI AHMED

A celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenue toute ma vie, à celui à qui je dois ce que je suis et ce que je serai. Voici le jour que tu as attendu impatiemment. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être. Merci pour tes sacrifices le long de ces années. Merci pour ta présence rassurante. Merci pour tout l'amour que tu procures à notre petite famille. Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Sans toi, je ne saurais arriver où je suis. Avec toi, j'ai appris tout ce qu'il me faut pour y arriver à ce stade : la discipline, l'honnêteté, et beaucoup de valeurs qu'il me faut un ouvrage pour les citer. J'espère rester toujours digne de ton estime. Ta bonté et ta générosité sont sans limites. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études. Puisse Dieu tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime très fort, mon très cher papa, et j'espère que tu seras toujours fier de moi.

Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence



A Mes Adorables Sœurs AMINA et GHIZLANE

Et Mon cher petit Frère MOHAMMED AMINE

Je vous suis toujours reconnaissante pour votre soutien moral que vous m'avez accordé tout au long de mon parcours. Vous avez toujours cherché mon plaisir et mon sourire dans les moments les plus difficiles de ma vie. Vous savez que l'affection et l'amour que je vous porte sont sans limite. Je vous dédie ce travail en témoignage de tout ce que je ressens pour vous, qu'aucun mot ne le saurait exprimer. Puisse nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte tout le bonheur et toute la réussite et vous aide à réaliser tous vos rêves. Je vous adore.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND PERE MATERNEL

Qui n'a pas pu voir ce que je suis devenue, et j'ai tant aimé qu'il assiste à ma soutenance, je te dédie ce travail en reconnaissance pour ton amour sans limites, et ta gentillesse inégale, tu étais à mes côtés par tes prières et ton cœur. Que Dieu tout puissant, t'accorde de sa clémence et sa miséricorde et t'accueille dans son saint paradis.

Je t'aime et je pense à toi... !!!!

A MES GRANDES MÈRES

Je vous dédie ce travail en reconnaissance pour votre amour et gentillesse inégale. Vous étiez à mes côtés par vos prières et vos cœurs. Que Dieu tout puissant vous protège et vous accorde longue vie.

A TOUS MES ONCLES ET TANTES

A TOUS MES COUSINS ET COUSINES

A TOUTES LES FAMILLES EN-NASRI ET FAWZI

A MES TRÈS CHERS AMIS ET COLLÈGUES

Rabab, Fatima zahra E, Saloua L, Zineb F, Hanane, Abir, Rachida, Amina, Amal, Malika, Raja, Fatima zahra H, Siham, Mustapha, Ghizlane, Imane K, Zineb E, Saloua A, Fouad, Nour elhouda, Amina, Imane E, Hafssa...

A TOUS LES AMIMIENS ET LES AMIMIENNES

Pour tous les forts moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce modeste travail en vous souhaitant beaucoup de bonheur et une bonne continuation. Je ne peux pas vous citer tous, car les pages ne le permettraient pas, et je ne peux pas vous classer en ordre, car vous m'êtes tous chers. Et vive notre AMIMA.

A TOUTE L'ÉQUIPE DE NEPHROLOGIE

Que cette thèse soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.

A MA TRÈS CHÈRE PROFESSEUR WAFIA FADILI

A TOUTE L'ÉQUIPE DE : MÉDECINE INTERNE, DERMATOLOGIE, ET
RHUMATOLOGIE

A TOUS MES ENSEIGNANTS DU PRIMAIRE, SECONDAIRE, ET DE LA
FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARRAKECH

Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous apporte de même que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour ma formation, mon instruction et mon bien être. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et longue vie.

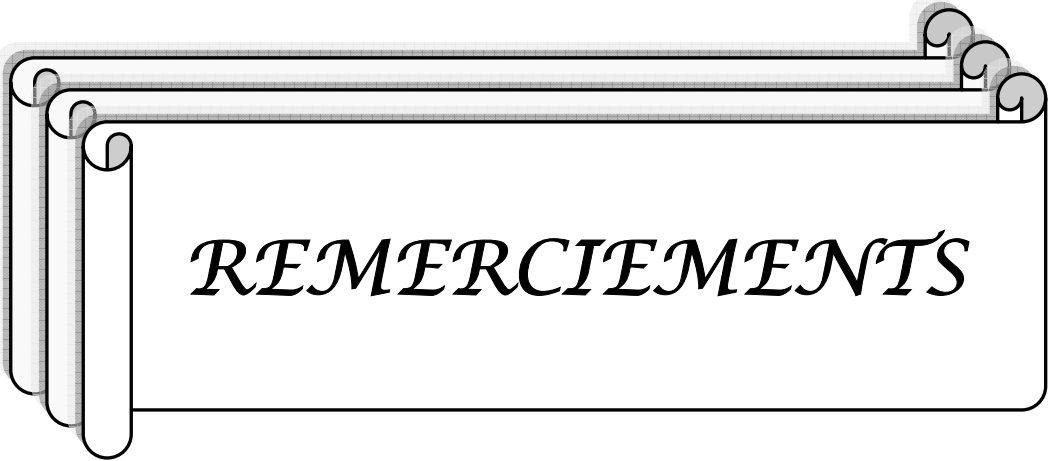
A TOUS MES COLLÈGUES, CONFRÈRES ET ENSEIGNANTS DE LA
FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARRAKECH

A TOUS LES MÉDECINS DIGNES DE CE NOM

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHÈRES ET QUE J'AI OMI DE LES CITER

Je vous dédie ce travail modeste.....

Cette thèse



REMERCIEMENTS



A

MON MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

PROFESSEUR LAMIA ESSAADOUNI

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail. Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément marqué et nous servent d'exemple. Vous nous avez à chaque fois réservée un accueil aimable et bienveillant. J'ai été impressionnée par la Clarté et la Rigueur de votre enseignement. Votre modestie, votre compétence ainsi que votre dévouement dans le travail sont remarquables.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.



A

MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

PROFESSEUR MOHAMMED SBIHI

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.

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de nos sincères remerciements.



A

MON MAITRE ET JUGE DE THÈSE

PROFESSEUR IMANE AIT SAB

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

PROFESSEUR ZAKARIA DAHAMI

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. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos qualités professionnelles lors de mon passage en tant qu'interne au service d'urologie.

Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.



A

MON MAITRE ET JUGE DE THÈSE

PROFESSEUR AZIZ KHARCHAFI

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

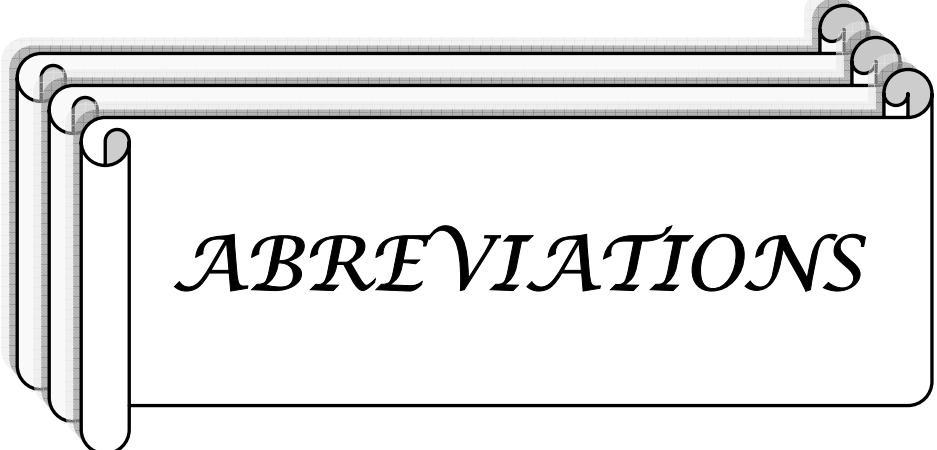


A

MON MAITRE PROFESSEUR INASS LAOUAD

Vous m'avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant de diriger mon travail. Votre disponibilité et vos précieuses recommandations ont été pour moi d'une grande aide. Vous nous avez comblés par votre sympathie, votre modestie et vos qualités humaines, nous vous remercions pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps, de m'avoir guidé dans ce travail avec rigueur et bienveillance. Vos remarques successives ont permis d'améliorer les différentes versions de ce travail. Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Je suis très touchée par votre disponibilité et par le réconfort que vous m'avez apporté lors de l'élaboration de ce travail. Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de ma profonde gratitude.

A toute personne qui a contribué de près ou loin à la réalisation de ce travail.



ABREVIATIONS

LEAD : Lupus érythémateux aigu disséminé.

PBR : Ponction biopsie rénale.

ARA : American Rheumatism association.

DFG : Débit de filtration glomérulaire.

AAN : Anticorps anti nucléaire.

OMS : Organisation mondiale de la sante.

NL : Néphropathie lupique.

MO : Microscopie optique.

IF : Immunofluorescence.

IR : Insuffisance rénale.

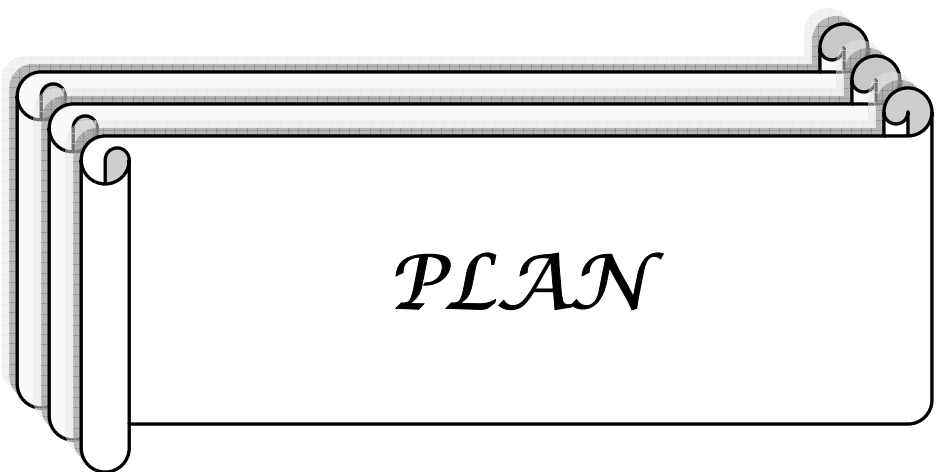
Cyp : Cyclophosphamide.

Aza : Azathioprine.

MMF : Mucophenolate mofetil.

Sd : Syndrome.

ACR : American College of Rheumatology.



PLAN

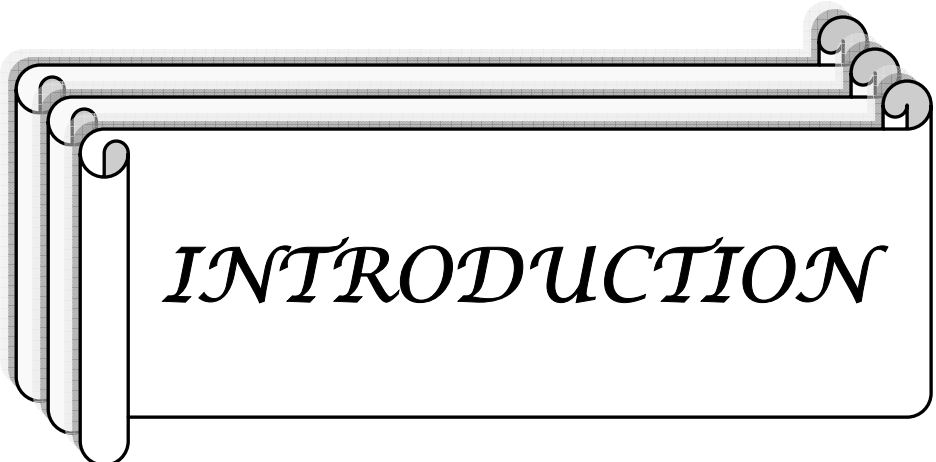
Introduction	1
Patients et méthodes	3
I. Critères d'inclusion	4
II. Paramètres étudiés	4
1. Données démographiques	4
2. Données cliniques	5
3. Données biologiques	5
4. Données anatomo-pathologiques	5
5. Modalités thérapeutiques	6
III. Définitions utilisées	6
IV. Analyse statistique	6
Resultats	8
I. Paramètres démographiques, cliniques et biologiques des patients suivis pour lupus érythémateux aigu disséminé	9
II. Caractéristiques clinico-biologiques des patients présentant une néphropathie lupique	11
1. Le profil clinique	11
2. Le profil biologique :	12
III. Profil clinico -biologique rénal au cours de la néphropathie lupique :	13
1. Le tableau clinique rénal :	13
2. Le tableau biologique rénal	14
IV. Données de la ponction biopsie rénale au cours de la NL :	15
1. Description générale	15
2. Les résultats anatomopathologiques selon la classification de l'OMS	15
3. Les caractéristiques clinico-biologiques selon le type histologiques	16
3.1-Le profil clinique selon le type histologique	16
3.2-Le profil biologique selon le type histologique	17
4. Index d'activité et de chronicité :	18
4.1. Index d'activité	18
4.2. Index de chronicité	18
V. Les modalités thérapeutiques	19
VI. Le profil évolutif des patients avec néphropathie lupique	19
VII. Les facteurs prédictifs d'une atteinte rénale au cours du lupus	20
1. Les facteurs prédictifs cliniques	20
2. Les facteurs prédictifs biologiques	21
VIII. Les facteurs prédictifs d'une atteinte proliférative au cours de la néphropathie lupique	22
1. Les facteurs prédictifs cliniques:	22
2. Les facteurs prédictifs biologiques	23
IX. Les facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale	24

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

1. Les facteurs prédictifs cliniques	25
2. Les facteurs prédictifs cliniques:	25
3. Les facteurs prédictifs biologiques	26
Discussion	28
I. Généralités :	29
1-Epidémiologie	29
2-Physiopathologie :	30
2.1-Pathogénie	30
2.2-Fixation glomérulaire d'auto-anticorps dans la néphropathie lupique	32
2.3-Cibles glomérulaires pour les auto-anticorps néphropathogènes :	34
3- Tableau clinico-biologique	37
3.1-Signes rénaux :	37
3.2-Signes extrarénaux :	38
3.3-Signes biologiques et immunologiques :	39
4- La ponction biopsie rénale (PBR) :	39
4.1-Intérêt :	39
4.2-Indications de la PBR :	40
4.3-Classifications de la néphropathie lupique :	41
a. Objectifs d'une classification :	41
b. Classifications anatomopathologiques de la néphropathie lupique :	41
▪ Classification de l'OMS	41
▪ Classification ISN/RPS (2003)	42
c. Index d'activité et de chronicité	55
4.4-Ponction biopsie rénale itérative	56
II. Paramètres démographiques, cliniques et biologiques des patients suivis pour LEAD:	57
1. Données démographiques :	57
2. Manifestations cliniques :	58
3. Caractéristiques biologiques et immunologiques :	59
4. Systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI):	61
III. Caractéristiques clinico-biologiques des patients présentant une néphropathie lupique :	63
1. Le profil épidémiologique:	63
2. Caractéristiques cliniques :	63
3. Le profil biologique :	64
IV. Profil clinico-biologique rénal au cours de la néphropathie lupique :	66
1. Le tableau clinique rénal	66
2. Le tableau biologique rénal :	67
V. Données de la ponction biopsie rénale au cours de la NL :	67
1. Répartition des classes anatomopathologiques :	67
2. Les caractéristiques clinico-biologiques selon le type histologique:	68
VI. Les modalités thérapeutiques :	71

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

VII. Le profil évolutif des patients avec néphropathie lupique :	72
VIII. Les facteurs prédictifs d'une atteinte rénale au cours du lupus :	73
IX. Les facteurs prédictifs d'une atteinte proliférative au cours de la néphropathie lupique	74
X. Les facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale :	75
Conclusion	76
Annexe	78
Résumés	84
Bibliographie	88



INTRODUCTION

Le lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) est une maladie systémique multifactorielle dont la pathogénie complexe fait intervenir des facteurs génétiques, hormonaux, et environnementaux [1,2].

L'atteinte rénale est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves au cours de cette maladie [3,4]. Elle est variable allant de la forme asymptomatique jusqu'à l'insuffisance rénale. Elle est le meilleur facteur prédictif de mauvais pronostic au cours du lupus [5,6] et concerne environ 60 % des patients [7].

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

Dans plus de la moitié des cas, il s'agit d'une forme sévère (glomérulonéphrite proliférative avec activité : classes III et IV A ou A/C de la classification ISN/RPS 2003) qui met en jeu le pronostic fonctionnel rénal [8]. 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 possible. Ces trois dernières décennies, le traitement a fait l'objet d'études contrôlées qui ont permis d'établir, puis d'affiner les stratégies thérapeutiques.

Le but de notre étude est de décrire :

- ❖ l'atteinte rénale chez les malades lupiques suivis aux services de médecine interne, rhumatologie, dermatologie, et de néphrologie au CHU Mohammed VI.
- ❖ Les caractéristiques histologiques de cette atteinte rénale dans notre contexte
- ❖ Le profil évolutif de la néphropathie lupique
- ❖ Les facteurs prédictifs de l'atteinte rénale au cours du lupus et de sa détérioration

*PATIENTS
ET METHODES*

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique, incluant tous les services qui peuvent accueillir des malades atteints de lupus érythémateux aigu disséminé : service de médecine interne, rhumatologie, dermatologie, et néphrologie.

I- CRITERES D'INCLUSION :

Les patients retenus dans cette étude ont quatre critères ou plus de l'American Rheumatism Association (ARA) pour le diagnostic du lupus.

L'atteinte rénale est définie par :

- ❖ une protéinurie $\geq 0,5\text{g}/24\text{h}$ persistante contrôlée à 2 reprises associée ou non à un sédiment urinaire actif
- ❖ l'apparition d'une dégradation de la fonction rénale définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ indépendamment de la protéinurie et en dehors de toute anomalie des vaisseaux rénaux

II- LES PARAMETRES ETUDIES :

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

1. Les données démographiques :

- Le sexe
- La profession
- L'origine
- La couverture sociale
- L'âge au moment du diagnostic du lupus
- L'âge au moment du diagnostic de la néphropathie lupique

- Le délai d'apparition de l'atteinte rénale par rapport au lupus
- L'Atteinte rénale inaugurale ou coexistente au lupus

2. Les données 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 données biologiques :

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

4. Les données anatomo-pathologiques (Ponction biopsie rénale) :

- Le nombre de glomérules en microscopie optique
- Le nombre de glomérules à l'immunofluorescence

- Le type d'atteinte histologique (selon la classification de l'OMS)
- L'index d'activité
- L'index de chronicité
- L'atteinte tubulaire

5. Les modalités thérapeutiques :

Nous avons analysé les différentes thérapeutiques adoptées:

- Corticothérapie
- Cyclophosphamide
- Azathioprine
- Traitements symptomatiques

III– LES DEFINITIONS UTILISEES :

6. L'Insuffisance rénale est définie par un débit de filtration glomérulaire inférieur à <60 ml/min/1,73 m²
7. L'évolution des patients est définie comme suit :
 - **Rémission complète** : négativation de la protéinurie avec une fonction rénale normale
 - **Rémission incomplète** : baisse de la protéinurie < 2 g par 24 heures avec une amélioration de la fonction rénale

IV– L'ANALYSE STATISTIQUE :

Les données recueillies ont été saisies sur le logiciel SPSS.

L'analyse statistique des données a été réalisée au laboratoire d'épidémiologie de la faculté de médecine de Marrakech.

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne $\pm$ écart-type de la moyenne, et ont été comparées à l'aide du test t de Student. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage et comparées par le test de khi deux. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

RESULTATS

I. PARAMETRES DEMOGRAPHIQUES, CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUIVIS POUR LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINÉ (N=105):

Sur une période de 8 ans (2003–2010), 105 patients étaient suivis au centre hospitalier universitaire Mohammed VI pour lupus érythémateux aigu disséminé, 50 malades (47,6%) au service de médecine interne, 38 (36,19%) au service de dermatologie, 11 (10,5%) au service de rhumatologie, et 6 patients (5,7%) au service de néphrologie.

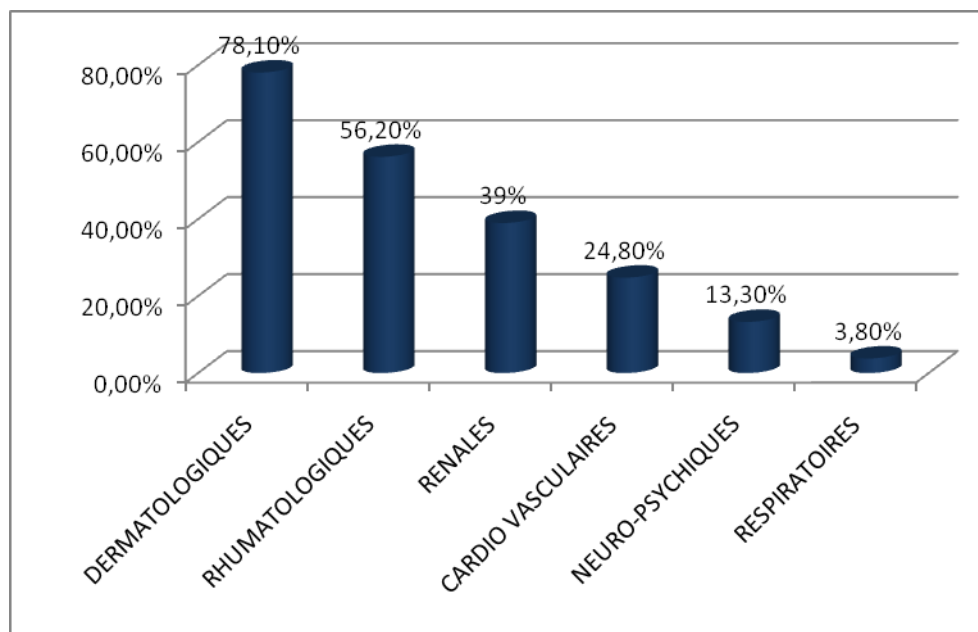
Il s'agissait de 100 femmes et 5 hommes, la maladie lupique était diagnostiquée à un âge moyen de $36,1 \pm 13,05$ ans (extrêmes : 12 et 80 ans). 27 patients soit 27,6% sont hypertendus, 64 (61%) avait des anticorps anti DNA positifs. Le complément était bas chez 40 % des lupiques (tableau: 1)

Tableau 1 : profil clinico-biologique des malades lupiques

Paramètres	Moyenne± écart- type	N(%)
Age au moment du diagnostic du lupus (année)	36,1±13,05	
sexe		100F/5H
Couverture sociale		26(24,76)
fièvre		39(37,1)
Amaigrissement		40(38,1)
Asthénie		43(41)
Anorexie		26(24,8)
Syndrome œdémateux		27(25,7)
HTA		29(27,6)
Créatininémie(mg/l)	12,2±13,79	
Urée (g/l)	0,5±1,01	
Protéinurie (g/24h)	1,2±2,12	
Ac anti nucléaires		57(54,3)
Anti DNA		64(61)
Complément bas		42(40)
Anémie		69(65,7)
Leucopénie		21(20)
Lymphopénie		44(41,9)
thrombopénie		19(18,1)

Tous les patients avaient quatre critères ou plus de l'American Rheumatism Association (ARA) avec une moyenne de $5,3 \pm 1,1$ critères/malade. Ces atteintes multi systémiques sont dominées par l'atteinte dermatologique retrouvée chez 82 patients (78,1%) : 64(61%) avaient une éruption en aile de papion, 57(54,3%) une photosensibilité, et 43(41%) présentaient un lupus discoïde.

Le reste des atteintes multi systémiques est résumé dans la figure(1).



Figure(1) : Manifestations systémiques au cours de la maladie lupique

II. CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES DES PATIENTS PRESENTANTS UNE NEPHROPATHIE LUPIQUE (N=41):

1. Le profil clinique:

Parmi les 105 patients lupiques inclus dans notre étude, quarante et un malades soit 39% avait une atteinte rénale associée, avec une prédominance féminine 39 femmes/2 hommes. L'âge moyen au moment du diagnostic du lupus est de $33 \pm 10,2$ ans (extrêmes de 15 et 54 ans). La néphropathie lupique était diagnostiquée à un âge moyen de $34,2 \pm 11,15$ ans (extrêmes de 15 et 64 ans), et elle est donc survenue dans un délai moyen de 30 ± 10 mois après le diagnostic de la maladie lupique.

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

L'atteinte rénale était inaugurale dans 19 cas (46,34%), et 4 malades se sont présentés avec une insuffisance rénale aigue nécessitant des séances d'hémodialyse.

L'atteinte systémique la plus rencontrée en association avec la néphropathie lupique était l'atteinte rhumatologique (tableau : 2)

Tableau 2 : profil clinique des patients lupiques avec atteinte rénale :

Paramètres étudiés	Moyenne± écart- type	N(%)
Age au moment du diagnostic du lupus (année)	33±10,2	
Age au moment du diagnostic de la NL (année)	34,2±11,15	
Délai d'atteinte rénale (mois)	30±10	
NL inaugurale		19(46,34)
sexe		39F/2H
fièvre		14(34,14)
Amaigrissement		16(39,02)
Asthénie		16(39,02)
Anorexie		11(26,82)
Manifestations dermatologiques		24(58,53)
Manifestations rhumatologiques		27(65,85)
Manifestations cardio-vasculaires		11(26,82)
Manifestations neuropsychiques		12(29,26)
Manifestations respiratoires		3(7,31)

2. Le profil biologique :

L'anomalie immunologique la plus rencontrée dans notre série est la présence des anticorps anti nucléaires chez 33 malades lupiques avec atteinte rénale soit (80,48%), les anti DNA étaient positifs chez 25 patients (61%), et une baisse du complément sérique était notée chez 16 malades soit (39%).

Pour ce qui est de L'atteinte hématologique, l'anémie était retrouvée chez 15 patients, la leucopénie chez 11 malades, et la lymphopénie ainsi que la thrombopénie étaient notées chez 4 patients (Tableau:3)

Tableau 3 : les anomalies immunologiques et hématologiques

Paramètres biologiques	N	%
Ac anti nucléaires	33	80,48
Anti DNA	25	61
Complément bas	16	39
Anémie	15	36,6
Leucopénie	11	26,8
Lymphopénie	9	22
thrombopénie	9	22

III. PROFIL CLINICO-BIOLOGIQUE RENAL AU COURS DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE :

1- Le tableau clinique rénal :

Le tableau clinique rénal des malades atteints d'une néphropathie lupique était dominé par un syndrome œdémateux et l'hypertension artérielle respectivement chez 65,85% et 29,26% (Tableau :4)

Tableau (4) : profil clinique rénal au cours de la NL

Paramètres étudiés	N	%
Syndrome œdémateux	27	65,85
HTA	12	29,26

2- Le Tableau biologique rénal :

La créatininémie moyenne des patients lupiques était de $19,18 \pm 20,14$ mg/l avec un débit de filtration glomérulaire moyen de $77,62 \pm 46,06$ ml/min/1,73 m². Seize d'entre eux soit 39,02% présentaient une insuffisance rénale.

Quatre patients (3%) se sont présentés initialement avec une insuffisance rénale aigue nécessitant l'épuration extra rénale.

Il s'agissait d'un syndrome néphrotique chez 9 patients ; la protéinurie moyenne des 24h était de $2,51 \pm 1,59$ g/24h, avec un taux de protidémie et d'albuminémie moyen estimé respectivement à $62,8 \pm 11,67$ g/l et $36,6 \pm 11,14$ g/l (Tableau :5)

Tableau (5) : profil biologique rénal au cours de la NL

Paramètres étudiés	Moyenne $\pm$ écart- type	N(%)
Créatininémie (mg/l)	$19,18 \pm 20,14$	
Urée (g/l)	$0,72 \pm 0,28$	
Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1,73m ²)	$77,62 \pm 46,06$	
Insuffisance rénale		16(39,02)
Protéinurie (g/24h)	$2,51 \pm 1,59$	
Taux de protide (g/l)	$62,8 \pm 11,67$	
Taux d'albumine (g/l)	$36,6 \pm 11,14$	

IV. DONNEES DE LA PONCTION BIOPSIE RENALE AU COURS DE LA NL :

1. Description générale :

L'étude anatomopathologique sur des carottes de ponction biopsie rénale était réalisée chez 30 patients. Alors que chez les 11 autres malades lupiques qui présentaient une atteinte rénale ; la PBR n'était pas réalisée car le malade refusait le geste, perdu de vue, ou qu'il est décédé avant même la réalisation de la PBR.

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

Le nombre moyen de glomérule était de $18,3 \pm 8$ glomérules en MO, et de $11,7 \pm 5,85$ glomérules en IF.

2. Les résultats anatomopathologiques selon la classification de l'OMS :

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'OMS.

La majorité des malades (63,3%) avait une classe IV, suivie des classe III et II chez 4 patients soit 13,33% (Tableau:6)

Tableau (6): type d'atteinte histologique rénale selon la classification de l'OMS

Les classes	N	%
Classe I	2	6,7
Classe II	4	13,3
Classe III	4	13,3
Classe IV	19	63,3
Classe V	1	3,3

3. Les caractéristiques clinico-biologiques selon le type histologiques:

3.1-Le profil clinique selon le type histologique :

L'âge du diagnostic du lupus érythémateux aigu disséminé ainsi que celui du diagnostic de la néphropathie lupique étaient plus jeune dans les formes prolifératives. Les malades souffrant de la classe VI étaient plus hypertendus que les autres classes (Tableau:7).

Tableau (7) : Les caractéristiques cliniques des malades selon le type histologique :

Paramètres étudiés	Classe I N=2	Classe II N=4	Classe III N=4	Classe IV N=19	Classe V N=1
Age lors du diagnostic du lupus (année)	43±9,89	37,25±7,5	35±8,83	31,89±9,8	54
Age lors du diagnostic de la NL (année)	43±9,89	40,25±10	37,75±8,0	32,36±9,7	64
sexe	1F/1H	4F/0H	3F/1H	19F/0H	1F/0H
HTA	0%	25%	25%	42,1%	100%
Atteinte rénale inaugurale	100%	25%	0%	68,42%	0%
Délai d'atteinte rénale (mois)	0	36±4,08	33±4,85	5,64±1,61	120

3.2-Le profil biologique selon le type histologique :

L'analyse des paramètres biologiques chez les malades avec une néphropathie lupique est représentée dans le tableau (8).

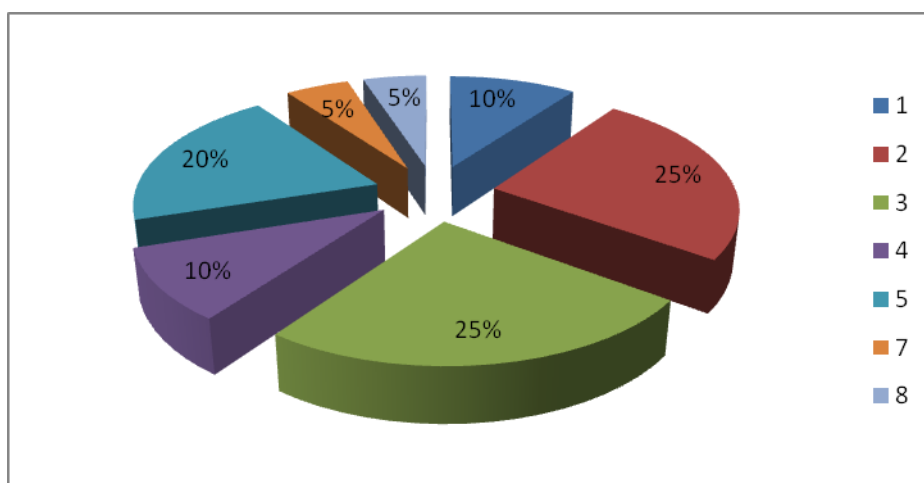
Tableau (8) : Les caractéristiques biologiques des malades selon le type histologique :

Paramètres étudiés	Classe I N=2	Classe II N=4	Classe III N=4	Classe IV N=19	Classe V N=1
Créatininémie (mg/l)	13,5±0,71	13,25±10,5	9,5±3,1	29,63±25,4	15
Protéinurie (g/24h)	1,88±1,23	2,07±1,1	2,98±1,2	2,98±1,2	0,92
IR	50%	25%	25%	57,89%	100%
Protidémie (g/l)	72,5±3,53	62,5±8,58	54,25±12,4	59,42±11,9	73
Albuminémie (g/l)	45,5±4,94	35,5±11,09	31,25±12,8	33,63±10,1	51
Anémie	50%	25%	25%	47,36%	0%
Leucopénie	0%	0%	25%	10,52%	0%
Lymphopénie	50%	25%	50%	68,42%	100%
Thrombopénie	0%	0%	0%	26,31%	0%
Complément bas	100%	50%	25%	52,63%	0%
Anti DNA	50%	50%	75%	63,15%	100%
Anti nucléaires	50%	50%	75%	63,15%	100%

4. Index d'activité et de chronicité :

4.1-Index d'activité :

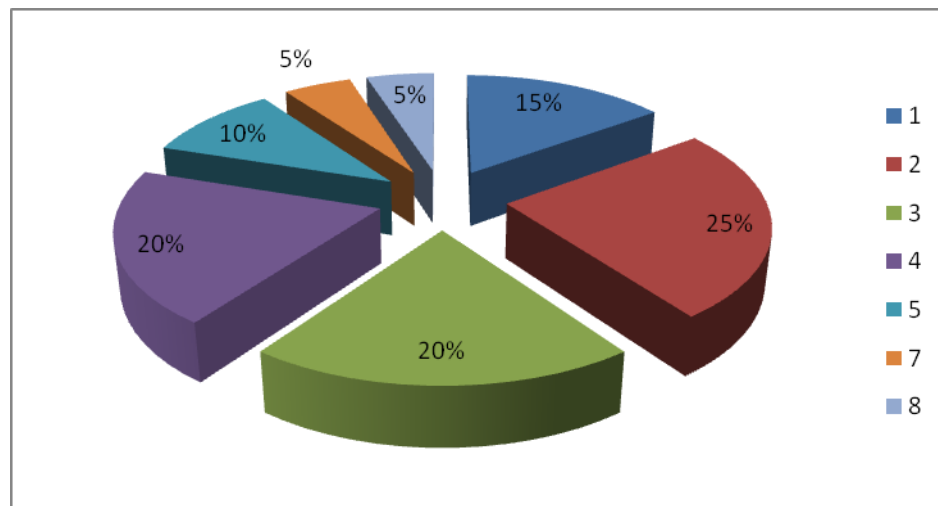
L'analyse anatomopathologique a permis de classer les résultats de la PBR selon leurs index d'activité. Ainsi 25% de nos malades biopsiés avaient un index d'activité coté à 2 et 3, suivis du 5, 1 et 4 notés respectivement chez 20%, 10% et 10% des patients (Figure: 2)



Fig(2): la répartition de l'index d'activité au cours de la NL

4.2-Index de chronicité :

Vingt cinq % des patients qui ont bénéficié de la PBR avaient un index de chronicité coté à 2, et respectivement 20% , 20% et 15% avait un index de 3, 4 et 1 (Figure: 3).



Fig(3): la répartition de l'index de chronicité au cours de la NL

V. LES MODALITES THERAPEUTIQUES :

Le traitement a comporté des corticoïdes dans 38 cas (92,7%) associés au cyclophosphamide (Cyp) dans 33 cas (80,5%).

L'Azathioprine (Aza) a été administré dans six cas, dont 5 avaient une classe IV et ceci après 6 bolus de cyclophosphamide. Aucun patient n'avait reçu le mycophénolate mofétil (MMF).

VI. LE PROFIL EVOLUTIF DES PATIENTS AVEC NEPHROPATHIE LUPIQUE :

Après un recul d'un an ; l'évolution sur le plan rénal a été marquée par une rémission totale chez 43,9% des patients, une rémission partielle dans 39,02%, un dédoublement de la créatinémie dans 4,87%, et une mort rénale chez 12,19%.

En analysant les 2 paramètres biologiques primordiaux au cours de la néphropathie lupique au moment du diagnostic de l'atteinte rénale et au cours du dernier suivi (consultation

ou hospitalisation), nous avons constaté que la créatininémie est presque stable. Alors que la protéinurie de 24h moyenne s'est nettement améliorée, passée de $2,51 \pm 1,59$ g/24h à $0,96 \pm 1,23$ g/24h (Tableau: 9).

Tableau (9): évolution des paramètres biologiques

Paramètres	Au moment du diagnostic	Dernier suivi
Créatininémie (mg/l)	$19,18 \pm 20,14$	$20,5 \pm 25,85$
Protéinurie (g/24h)	$2,51 \pm 1,59$	$0,96 \pm 1,23$

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

1. Les facteurs prédictifs cliniques:

En analyse univariée; nous avons trouvé que l'âge jeune du diagnostic du lupus érythémateux aigu disséminé était significativement associé à une atteinte rénale. Par ailleurs ni la différence de sexe ni l'hypertension artérielle n'étaient associés de façon significative à la survenue de l'atteinte rénale (Tableau:10).

Tableau (10) : les facteurs prédictifs cliniques d'une atteinte rénale au cours du lupus

Paramètres	Groupe (1) (n=64)	Groupe (2) (n=41)	p
Age lors du diagnostic du lupus (année)	38,1 ± 14	33 ± 10,2	0,04
Age lors du diagnostic de la NL (année)	–	34,2 ± 11,15	–
Sexe	0,05	0,05	1
HTA	26,6%	29,3%	0,825
Atteinte rénale inaugurale	–	46,34%	–
Délai d'atteinte rénale (mois)	–	30 ± 10	–

2. Les facteurs prédictifs biologiques:

En analysant les paramètres biologiques entre les deux groupes étudiés dans notre série, on a constaté que la présence d'anémie ainsi que la positivité des anticorps anti nucléaires étaient des facteurs prédictifs d'une atteinte rénale lors de la maladie lupique dans notre série. La lymphopénie était aussi liée au risque de développer une néphropathie lupique mais avec un degré de significativité faible. Par ailleurs ni les perturbations hématologiques ou immunologiques n'étaient liées à l'atteinte rénale au cours du lupus (Tableau:11).

Tableau (11) : les facteurs prédictifs biologiques d'une atteinte rénale au cours du lupus

Paramètres	Groupe (1) (n=64)	Groupe (2) (n=41)	p
Créatininémie (mg/l)	7,65±1,84	19,18±20,14	0,001
Protéinurie (g/24h)	0,08±0,19	2,51± 1,59	0
IR	–	39%	–
Protidémie (g/l)	75,2±8,7	60,8±11,67	0,812
Albuminémie (g/l)	41±9,12	36,6±11,13	0,124
Anémie	36,6%	84,4%	0,000
Leucopénie	34,4%	53,7%	0,212
Lymphopénie	34,37%	53,65%	0,051
Thrombopénie	15,6%	22%	0,444
Complément bas	40,6%	39%	1
Anti DNA	60,93%	61%	0,997
Anti nucléaires	37,5%	80,5%	0

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

1. Les facteurs prédictifs cliniques:

Les facteurs prédictifs cliniques d'une néphropathie lupique proliférative dans notre série étaient : l'âge jeune lors du diagnostic du lupus et de la néphropathie lupique. Alors que la différence de sexe, l'existence d'une hypertension artérielle, l'atteinte rénale inaugurale, et le

délai d'atteinte rénale n'ont pas influencé le risque de développer une atteinte rénale proliférative au cours du lupus érythémateux aigu disséminé (Tableau:12).

Tableau (12) : les facteurs prédictifs cliniques d'une néphropathie lupique proliférative

Paramètres étudiés	NL non proliférative N=7	NL proliférative N=23	p
Age lors du diagnostic du lupus (année)	41,28±9,16	32,43±9,52	0.039
Age lors du diagnostic de la NL (année)	44,42±12,13	33,30±9,55	0,017
Sexe	6F/7H	22F/1H	0,921
HTA	28,6%	39,1%	0,284
Atteinte rénale inaugurale	42,9%	56,5%	0,738
Délai d'atteinte rénale (mois)	95,59±134,23	29,81±74,27	0.254

2. Les facteurs prédictifs biologiques :

En comparant les données biologiques entre deux catégories de malades : Ceux ayant développés une néphropathie lupique proliférative, et ceux avec une atteinte rénale proliférative ; il apparait que seule la gravité de l'insuffisance rénale exprimée par des chiffres élevés de la créatininémie était liée d'une façon significative au risque de développer une néphropathie lupique proliférative (Tableau:13).

Tableau (13) : les facteurs prédictifs biologiques d'une néphropathie lupique proliférative

Paramètres étudiés	NL non proliférative	NL proliférative	p
Créatininémie (mg/l)	13,57±7,52	26,13±24,34	0.04
Protéinurie (g/24h)	1,85±0,89	2,91±1,85	0.05
IR	42,9%	52,2%	0,287
Protidémie (g/l)	66,85±8,27	58,52±11,91	0,097
Albuminémie (g/l)	40,57±10,43	33,21±10,37	0.112
Anémie	28,6%	43,5%	0,912
Leucopénie	0%	13,0%	0,098
Lymphopénie	42,9%	65,2%	0,167
Thrombopénie	0%	21,7%	0,256
Complément bas	42,9%	47,8%	0,672
Anti DNA	57,1%	65,2%	0,493
Anti nucléaires	85,7%	78,3%	0,916

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

Nous avons identifié deux groupe de patients lupiques en suivant leurs évolution : ceux avec une rémission rénale qu'elle soit totale ou partielle, et un deuxième groupe ayant eu une mauvaise évolution rénale : dédoublement de la créatininémie ou mort rénale nécessitant l'hémodialyse.

1. Les facteurs prédictifs cliniques:

Le développement d'une atteinte rénale comme premier signe révélateur du lupus était le principal paramètre associé à une mauvaise évolution de la néphropathie lupique (Tableau:14).

Tableau(14): les facteurs prédictifs cliniques d'une mauvaise réponse rénale:

Paramètres étudiés	Rémission rénale N=34	Dédoublement de la créatininémie/Mort rénale N=7	P
Age lors du diagnostic du lupus (année)	34,05±9,62	28,28±12,61	0.288
Age lors du diagnostic de la NL (année)	35,44±10,61	28,28±12,61	0.123
Sexe	32F/2H	7F/0H	0,852
HTA	26,5%	42,9%	0,182
Atteinte rénale inaugurale	35,3%	100,0%	0.002
Délai d'atteinte rénale (mois)	45,64±87,082	0,00±0,00	0.004

2. Les facteurs prédictifs biologiques:

La présence d'une insuffisance rénale avec des chiffres élevés de la créatinine plasmatiques étaient corrélés à une mauvaise évolution rénale au cours de la néphropathie lupique. Par ailleurs ni les perturbations hématologiques ni immunologiques n'étaient liées à ce risque (Tableau:15).

Tableau (15): les facteurs prédictifs biologiques d'une mauvaise réponse rénale:

Paramètres étudiés	Rémission rénale	Dédoublement de la créatininémie/Mort rénale	p
Créatininémie (mg/l)	11,69±7,77	55,57±22,58	0.000
Protéinurie (g/24)	2,56±1,57	2,31±1,82	0.713
IR	26,5%	100,0%	0.001
Protidémie (g/l)	62,02±12,14	66,42±8,81	0.370
Albuminémie (g/l)	36,08±11,64	39,14±8,47	0.435
Anémie	32,4%	57,1%	0,172
Leucopénie	29,4%	14,3%	0,298
Lymphopénie	47,1%	85,7%	0,611
Thrombopénie	23,5%	14,3%	0,716
Complément bas	35,3%	57,1%	0,981
Anti DNA	64,7%	42,9%	0,546
Anti nucléaire	79,4%	85,7%	0,645

3. Les facteurs prédictifs histologiques et thérapeutiques :

En étudiant la forme histologique de la néphropathie lupique (proliférative ou non proliférative) ainsi que le protocole thérapeutique administré, nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative entre les malades selon leur évolution rénale (Tableau :16).

Tableau(16) : les facteurs prédictifs histologiques et thérapeutiques d'une mauvaise réponse rénale:

Paramètres étudiés	Rémission rénale	Dédoubllement de la créatininémie/Mort rénale	p
NL non proliférative	30,4%	0%	0,009
NL proliférative	69,6%	100,0%	0,198
Cyclophosphamide	76,5%	100,0%	0,629
Cyc+AZA	17,6%	0%	0,783



DISCUSSION

I. GENERALITES :

1-Epidémiologie :

Le lupus érythémateux aigu disséminé 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, celle-ci étant beaucoup plus fréquente dans les populations antillaise, afro-américaine et hispano-américaine [9].

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'estrogènes 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 les estrogènes thérapeutiques [10].

Les patients avec un lupus sont sujets à un très grand nombre de symptômes liés à l'atteinte inflammatoire qui peut toucher virtuellement tous les organes. La présentation la plus classique est une association de signes généraux et d'une atteinte cutanée, musculo-articulaire, hématologique et des modifications sérologiques. Cependant, certains patients ont une atteinte prédominante hématologique, rénale ou neurologique. Le type de présentation prédominant au cours des premières années de la maladie tend à rester au premier plan par la suite.

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 [13], 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 [14,15,16]. 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 FcγRIIa et RIII [14], impliquées dans l'élimination des complexes immuns solubles) ou immunologiques (présence d'anticorps anti-ADN, anti-C1q [17]), mais il est très difficile, sur le plan individuel de prévoir l'atteinte rénale.

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 [11,18]. Néanmoins, la survie globale des néphropathies lupiques, notamment les plus sévères (classe IV), s'est nettement améliorée durant les 30 dernières années puisque la survie des patients atteints de classe VI était, dans les années 1970 de 55 %, versus 82% dans les années 1990 [19].

2-Physiopathologie :

2-1-Pathogénie :

Les mécanismes impliqués dans la genèse des lésions histologiques rénales restent aujourd'hui encore l'objet de controverses [20,21]. Ceci réside en grande partie dans le fait que les lésions élémentaires de la néphropathie lupique sont extrêmement polymorphes. Néanmoins, on reconnaît aujourd'hui trois types de mécanismes possibles : les dépôts intra rénaux (essentiellement glomérulaires), de complexes-immuns circulants ; l'attaque rénale par des auto anticorps reconnaissant des antigènes rénaux ou des antigènes circulants qui se sont fixés sur les parois glomérulaires ou vasculaires ; les micro 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 (Fig 4).

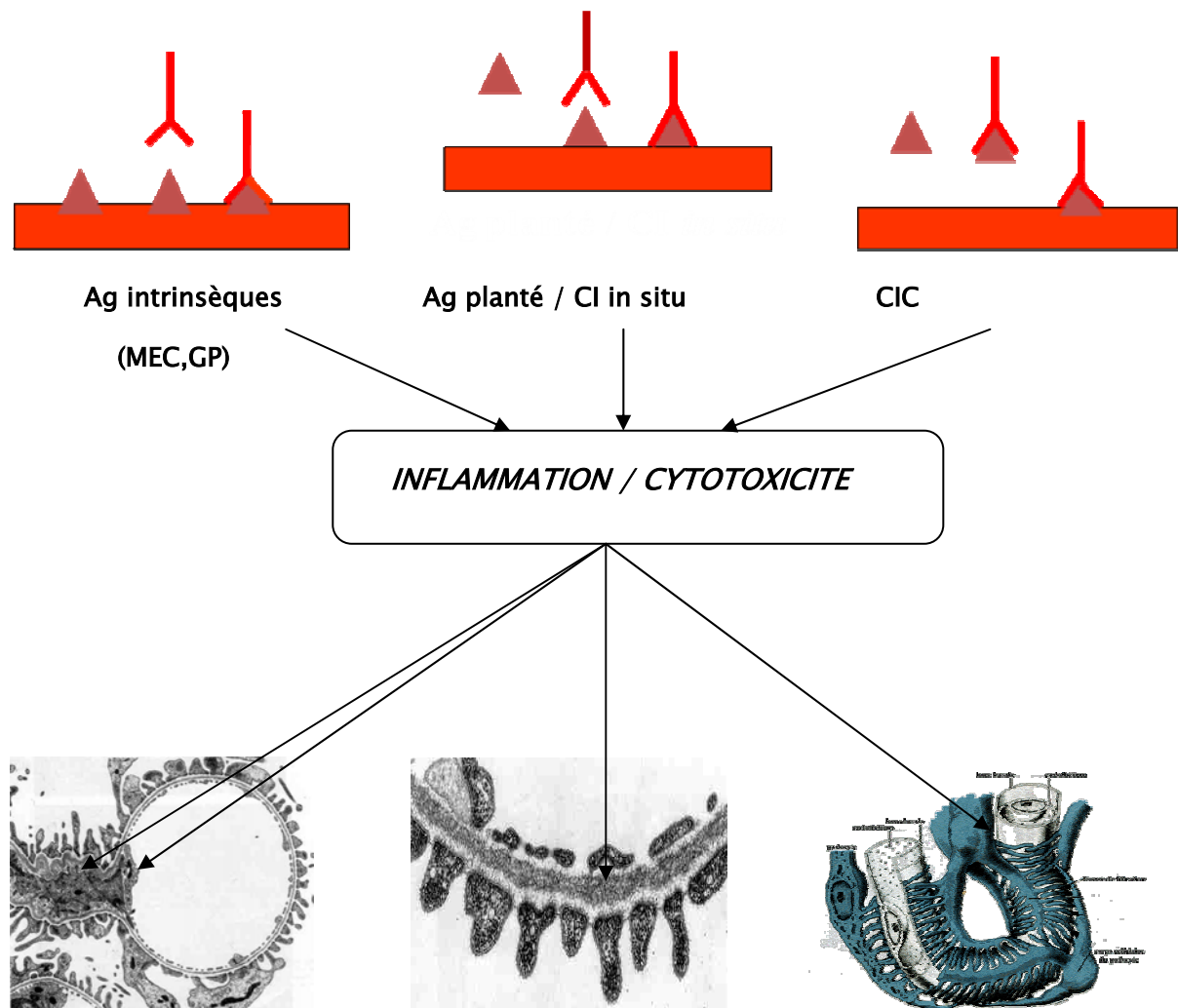


Fig (4): Pathogénie des Lésions Tissulaires Rénales [22]

La caractérisation des cibles antigéniques des autoanticorps impliqués dans la néphropathie lupique a permis de mettre en évidence des autoanticorps pathogènes ayant une réactivité croisée avec des constituants glomérulaires tels la laminine ou les héparanes sulfates [23] ou reconnaissant des nucléosomes fixés sur la membrane glomérulaire [24]. De véritables

vascularites intrarénales sont parfois observées, secondaires à des autoanticorps encore mal caractérisés, proches des anticorps anticellules endothéliales ou des ANCA.

2-2-Fixation glomérulaire d'auto-anticorps dans la néphropathie lupique :

Chez un patient atteint de lupus avec atteinte rénale, la biopsie peut mettre en évidence différentes anomalies histologiques [22]. L'examen en immunofluorescence met systématiquement en évidence des dépôts composés d'immunoglobulines (Ig) et de complément. Suivant le degré des anomalies, ces dépôts sont localisés au moins dans le mésangium (néphrite lupique des classes I et II de la classification ISN/RPS), mais sont également observés très fréquemment le long de la paroi des capillaires glomérulaires au niveau sous-endothélial (classes III et IV de la classification ISN/ RPS) ou extramembraneux (classe V de la classification ISN/RPS). La microscopie optique révèle que les dépôts sous-endothéliaux sont accompagnés de lésions prolifératives constituées d'une prolifération endocapillaire, d'une infiltration par des cellules inflammatoires, d'une nécrose de l'anse capillaire et dans certains cas, d'une prolifération extracapillaire avec formation de croissants. Des dépôts importants associés à ces lésions aiguës peuvent également être observés le long de la paroi capillaire (anses en fil de fer ou wire loops). L'examen au microscope électronique montre que ces dépôts sont des structures denses aux électrons, localisées dans le mésangium, au niveau sous-endothélial et sous-épithélial.

Des recherches ont été conduites depuis de nombreuses années afin de comprendre comment se forment ces dépôts glomérulaires. Étant donné que le développement d'une glomérulonéphrite chez un patient lupique est, dans la majorité des cas, accompagné par des titres élevés et souvent croissants d'anticorps antiADN bicaténaire (ADNdb) [25] et de taux abaissés de facteurs de complément C3 et C4, il a été suggéré que les anticorps anti-ADNdb forment des complexes avec l'ADN et que ces complexes se déposent dans le glomérule, fixent le complément et, par conséquent, attirent les cellules inflammatoires. Ces événements

déclenchent une attaque inflammatoire provoquant des lésions glomérulaires. Pour que ceci soit vrai, de multiples études ont étudiés deux hypothèses [26,27,28,29]:

- l'ADNdb est immunogène ;
- les complexes d'anti-ADNdb et d'ADNdb sont néphropathogènes.

Par conséquent, elles ont conclu que, les complexes immuns ADNdb/anti-ADNdb ne sont pas eux-mêmes ni immunogènes ni néphropathogènes mais les complexes nucléosome/anti-nucléosome sont les vrais complexes néphropathogènes (Fig :5).

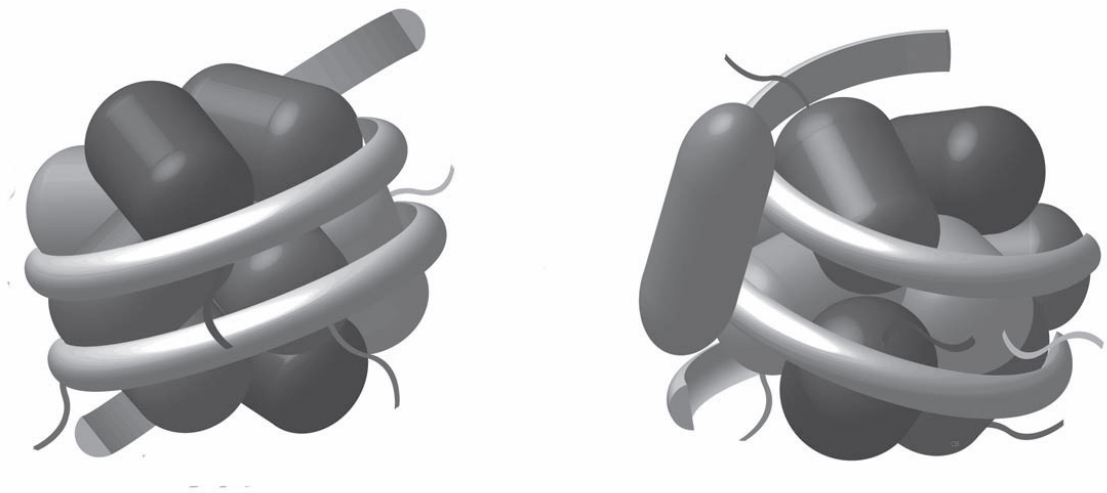
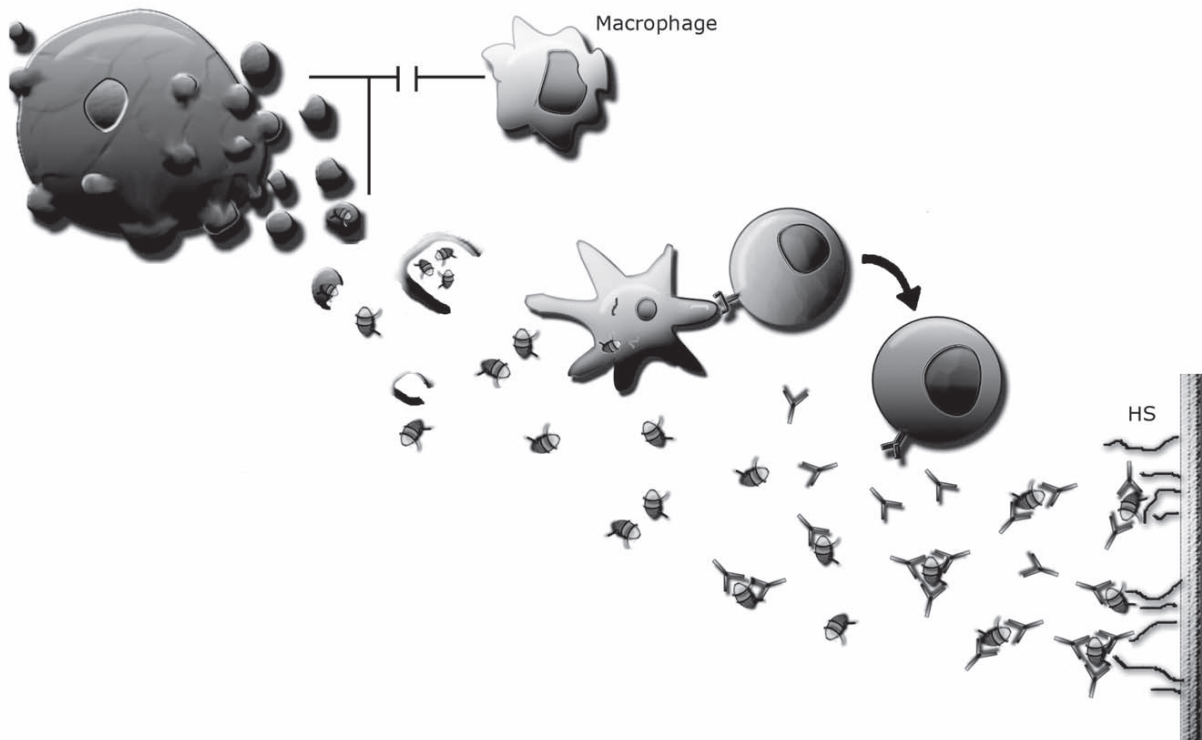


Fig (5) : Topographie du nucléosome. Le nucléosome est constitué d'une protéine centrale comprenant des paires d'histones H2A, H2B, H3 et H4. L'ADNdb est enroulé autour du corps cylindrique de ces histones. Ce complexe est maintenu par l'histone H1, qui est positionnée comme un doigt sur un nœud.



Fig(6) : Représentation schématique de la séquence d'événements dans la réponse auto-immune dans le LED, comprenant la liaison de complexes néphropathogènes dans des tissus cibles, représentés sur cette figure par la membrane basale glomérulaire.

2-3-Cibles glomérulaires pour les auto-anticorps néphropathogènes :

L'équipe de Ole-Petter Rekvig a conduit des études de colocalisation par immunomicroscopie électronique sur la néphrite lupique chez des souris [30] et chez des humains [31] en utilisant différentes sondes marquées avec des particules d'or de 5 nm ou 10 nm. Dans la néphrite lupique murine et humaine, la détection à l'aide de particules d'or de 5 nm marquées avec la protéine A indique que les Ig liées in vivo sont confinées aux dépôts denses dans les MBG et la matrice mésangiale. L'utilisation d'anticorps contre différents composants de la chromatine (histone H1, histone H3, ADNdb ou protéine de liaison de boîte TATA (TBP)) marqués avec des particules d'or de 10 nm a pu démontrer que ces anticorps se fixent également sur les dépôts denses (fig :7). Afin de déterminer si les auto-anticorps sont

colocalisés avec la laminine, des anticorps anti-laminine ont également été utilisés en tant que sondes.

Cependant, aucune colocalisation n'a été observée et les anticorps anti-laminine se lient aux MBG en dehors des dépôts denses (fig :7). En outre, un essai TUNEL, ne mettant pas en jeu d'anticorps, a été conduit afin d'écarter la possibilité que des anticorps anti-chromatine puissent reconnaître des antigènes glomérulaires intrinsèques par réaction croisée, comme décrit ci-dessus. Un matériau TUNEL positif a été détecté uniquement dans les dépôts denses et est systématiquement colocalisé in vivo avec les auto-anticorps déposés, révélés par la protéine A marquée par des particules d'or de 5 nm. Ces résultats obtenus par des études minutieuses de microscopie électronique, démontrent clairement que la chromatine apoptotique est la structure cible exclusive des auto-anticorps néphropathogènes.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si ce matériau nucléosomique apoptotique est formé localement ou provient de la circulation. De plus, il serait souhaitable d'identifier les structures glomérulaires auxquelles se lie ce matériau nucléosomique. Sur la base de nos observations, nous suggérons que l'HS peut constituer un tel ligand. De plus, Lefkowitz et al. ont mis en évidence que le collagène IV est également capable de lier le nucléosome [32].

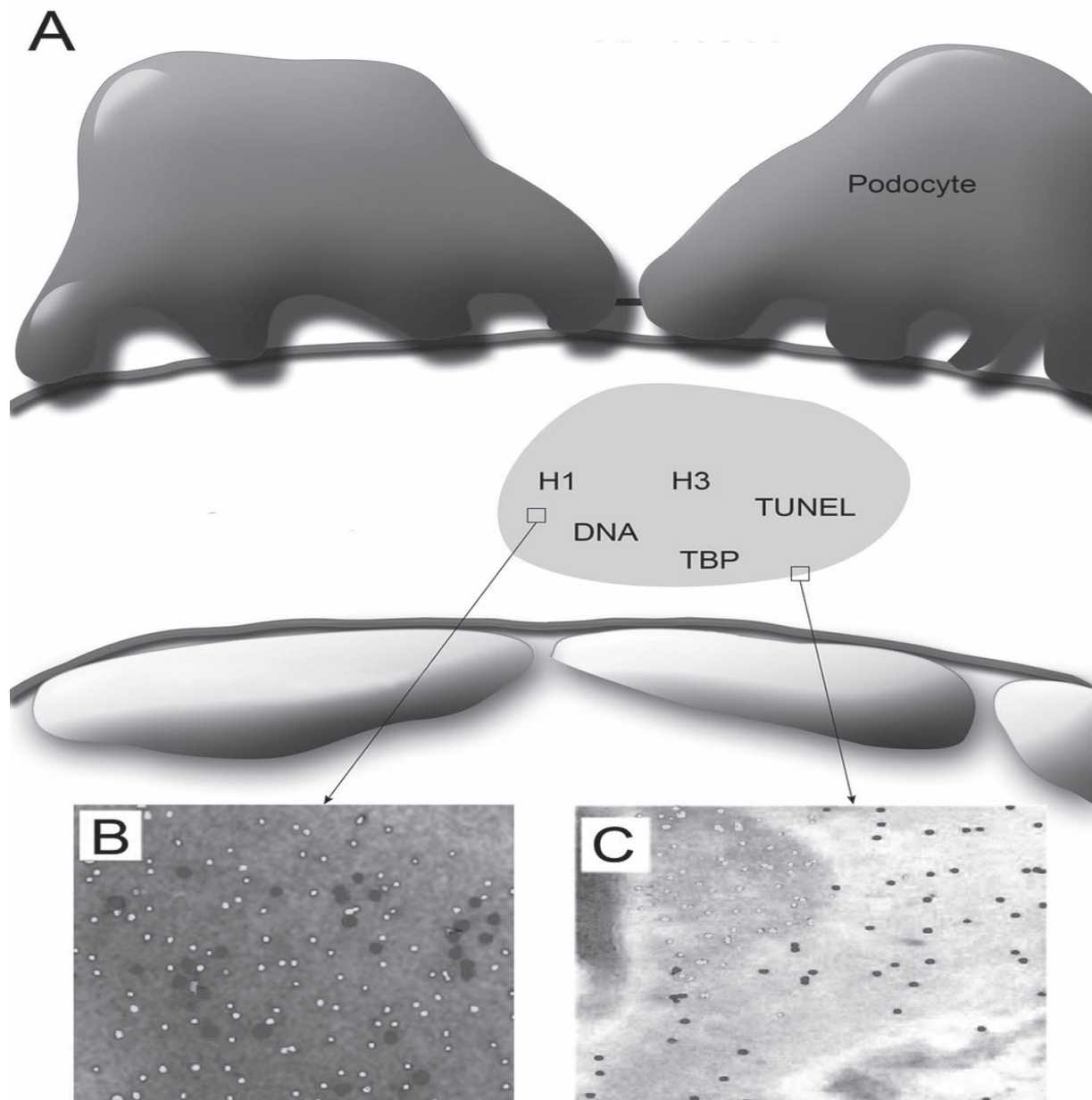


Fig (7) : Localisation glomérulaire d'auto-anticorps néphropathogènes dans la néphrite lupique.

Le panneau supérieur (A) représente schématiquement la composition de dépôts denses aux électrons (DDE) en microscopie électronique dans la MBG pour la néphrite lupique. Dans les dépôts denses, les différentes sondes permettent de détecter l'histone H1, l'histone H3, l'ADNdb et la protéine de liaison de boîte TATA (TBP) conjointement avec des immunoglobulines (Ig) liées *in vitro*. Dans les panneaux inférieurs, des régions de la MBG sont représentées. A gauche (B), les dépôts denses sont révélés par des Ig liées *in vivo* à des particules d'or de 5 nm (en blanc) et avec des anticorps anti-ADNdb marqués avec des particules d'or de 10 nm (en noir). Le panneau droit (C) montre des DDE situés en dehors de la GBM. Des anticorps anti-laminine (taches noires) se fixent dans la GBM et ne sont pas colocalisés avec des Ig liées *in vivo* dans le DDE (taches blanches, en haut à gauche). Adapté à partir de [30].

Des études récentes d'affinité par résonance de surface conduites avec le système Biacore ont démontré que les nucléosomes possèdent une affinité élevée pour le collagène IV et la laminine (valeurs de K_d de 10^{-8} à 10^{-9} M) [33]. Ces résultats sont en contradiction avec les études TUNEL mentionnées ci-dessus dans lesquelles aucune colocalisation du matériau positif TUNEL n'est observée avec les anticorps anti-laminine dans les dépôts denses. De manière similaire au cas de l'HS, ceci peut être expliqué par le fait que la laminine est masquée dans les dépôts denses par les nucléosomes. Par conséquent, des études d'élution doivent être conduites afin d'éliminer les complexes déposés pour déterminer si la laminine peut être extraite des dépôts denses, comme nous avons pu l'observer récemment pour l'HS [34].

3-Tableau clinico-biologique :

3-1-Signes rénaux :

La protéinurie est la manifestation la plus fréquente de la néphropathie lupique [7], notée dans 100 % des cas, atteignant le syndrome néphrotique (> 3 g/24 heures) dans 45-65 % des cas. Une hématurie microscopique est notée dans près de 80 % des néphropathies lupiques à un stade ou un autre de l'évolution. La présence de cylindres urinaires signe l'origine rénale de l'hématurie microscopique, ce qui parfois peut permettre d'éliminer une cause urologique telle une tumeur urothéliale.

L'atteinte rénale est souvent précoce, survenant dans les trois premières années d'évolution du lupus systémique. L'insuffisance rénale est néanmoins rarement présente lors des phases initiales de la maladie mais peut survenir dans les années qui suivent et même parfois conduire à l'épuration extrarénale. Le syndrome des antiphospholipides quant à lui peut être responsable d'hypertension artérielle, parfois maligne, d'occlusion de l'artère ou de la veine rénale, ainsi que de véritables crises de microangiopathie thrombotique [35]. Cette dernière se manifeste sur le plan rénal par une insuffisance rénale aiguë dans un contexte d'anémie

hémolytique mécanique et de thrombopénie, associées à des troubles neurologiques (syndrome hémolytique et urémique, purpura thrombopénique thrombocytopénique).

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.

Le diagnostic de la maladie lupique se base sur une liste de critères de classification du lupus érythémateux aigu disséminé établie par l'American Rheumatism Association (ARA). Un malade est considéré comme présentant un lupus lorsqu'il satisfait simultanément ou successivement au moins 4 critères de l'ARA (Tableau :17)

Tableau (17) :Critères diagnostiques du lupus érythémateux disséminé Selon l'American College of Rheumatology 1997 [36]

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 plus articulations)
6) Sèrite (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 antiDNA 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

3-3-Signes biologiques et immunologiques :

Ils regroupent plusieurs anomalies (Tableau:17) :

- ❖ Syndrome inflammatoire
- ❖ Syndrome hématologique
 - Anémie inflammatoire
 - Leucopénie et/ou lymphopénie
 - Thrombopénie
- ❖ Baisse du complément sérique :
 - CH50 , C3 , C4 , C1q sont effondrés
 - Baisse associée à la néphropathie lupique : Marqueur des poussées de la maladie
- ❖ Présence d'autoanticorps associés à la néphropathie lupique :
 - AAN , DNA natifs , Anti Sm, Ac AntiC1q et antinucléosome
- ❖ Présence d'anticoagulants circulants

4-la ponction biopsie rénale (PBR) :

4-1-Intérêt :

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

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

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

4-2-Indications de la PBR :

La ponction biopsie rénale (PBR) doit être réalisée devant toute suspicion d'atteinte rénale dans la maladie lupique. Celle-ci est évoquée devant une protéinurie à la bandelette urinaire, confirmée par un dosage pondéral sur les urines des 24 heures (protéinurie > 0,5 g/24 heures), en dehors de la période menstruelle ou d'un contexte d'infection urinaire. La présence d'une hématurie microscopique confirmée, non liée à une infection urinaire, est également évocatrice d'une atteinte rénale, signant souvent son caractère prolifératif. Pour finir, l'insuffisance rénale suggérée par l'augmentation de la créatinine plasmatique et confirmée par la diminution de la clairance de la créatinine (< 60 ml/min) justifie une consultation spécialisée en milieu néphrologique pour éliminer une autre cause de néphropathie et discuter l'exploration histologique rénale.

Les anomalies urinaires évocatrices de néphropathie lupique doivent être recherchées au cours de toute poussée de la maladie, tout comme la dégradation de la fonction rénale. Au cours du suivi systématique d'un lupus systémique en période de rémission, nous estimons que la réalisation d'une bandelette urinaire réactive à la recherche d'une protéinurie et d'une hématurie, ainsi qu'un dosage de la créatinine plasmatique doit être réalisée de façon semestrielle au minimum. La présence d'anomalies histologiques rénales sans anomalie de la protéinurie ou du sédiment urinaire (« silent nephropathy ») est rare et de signification incertaine.

La ponction biopsie rénale est un geste simple, dont les risques sont très faibles. Sa réalisation nécessite l'arrêt des antiagrégants plaquettaires et des AINS, interférant avec l'hémostase primaire, le contrôle des tests de coagulation et de la tension artérielle, l'élimination d'anomalies morphologiques sur l'échographie rénale. Elle implique une courte hospitalisation (36 heures) en service de néphrologie et permet d'avoir un résultat histologique en quelques jours.

En résumé, une 1^{ère} PBR doit être réalisée devant la constatation de toute anomalie rénale au cours d'un lupus (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale). Une biopsie de contrôle après traitement n'est pas utile dans la majorité des cas, mais un contrôle histologique est

souhaitable en cas d'aggravation sous traitement ou de non-réponse au-delà du 3e mois d'immunosuppression.

4-3-Classifications de la néphropathie lupique :

a) Objectifs d'une classification :

Au cours des atteintes rénales lupiques, toutes les lésions élémentaires glomérulaires peuvent être retrouvées. Cette diversité histologique a nécessité la mise en place d'une classification des lésions glomérulaires ayant comme but d'améliorer la qualité de communication entre anatomopathologistes qui traduisent des images statiques (instantanées) en expressions descriptives et néphrologues cliniciens qui emploient ces expressions pour aider à développer une image composée d'une maladie en évolution.

La mise en évidence d'une classification permet aussi de fournir une structure logique pour la catégorisation des groupes de patients pour les études épidémiologiques, de pronostic ou interventionnelles (essais thérapeutiques), mais aussi d'aider la gestion clinique de patients différents en termes de prise de décision thérapeutique et prévision pronostique.

b) Classifications anatomopathologiques de la néphropathie lupique :

▪ Classification de l'OMS :

La description des différentes variétés histologiques de néphropathie lupique a été entreprise dès les années 1970, avec une première classification OMS en 1974. Depuis cette date plusieurs modifications ont été apportées à cette classification, tout en gardant ses grandes lignes (Tableau :18). Cette classification a permis de définir cinq classes de glomérulonéphrite, présentant des caractéristiques histologiques distinctes, des mécanismes physiopathologiques vraisemblablement spécifiques et une gravité différente sur le plan du pronostic rénal. Elle a permis surtout d'établir un vocabulaire commun pour la description des patients et de leur atteinte rénale, et d'homogénéiser les études cliniques de ces dernières années.

Tableau (18): Classification de la néphropathie lupique selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS):

classes	Lésions glomérulaires
Classe I	glomérule normal (en microscopie optique, immunofluorescence et microscopie électronique)
Classe II	atteinte purement mésangiale a. cellules mésangiales d'aspect normal en MO, avec des dépôts en IF et ME b. hypercellularité mésangiale avec des dépôts a l'IF et au ME
Classe III	glomérulonéphrite focale proliférative (<50%)
Classe IV	glomérulonéphrite diffuse proliférative (≥50%)
Classe V	glomérulonéphrite extra membraneuse

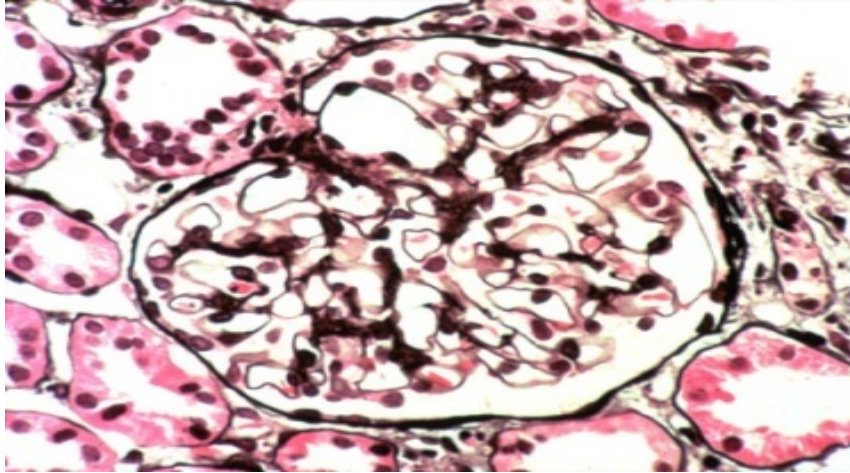
▪ **Classification ISN/RPS (2003) :**

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

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.

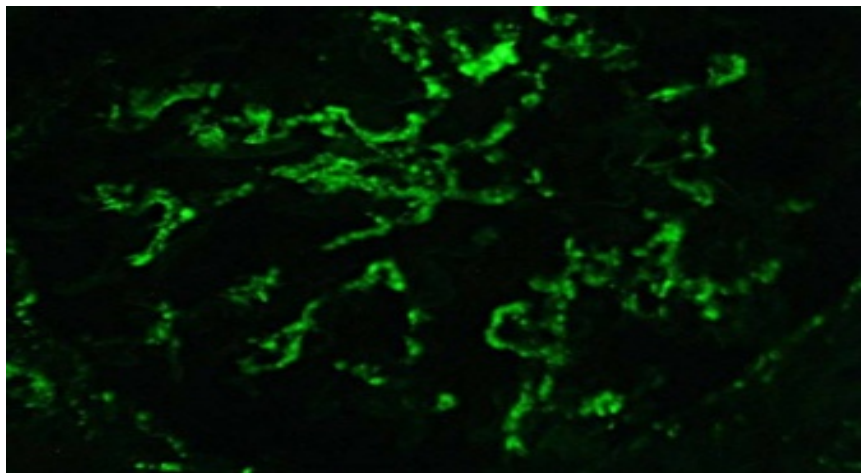
➤ Classe I : Néphrite lupique mésangiale minimale :

- ❖ en microscopie optique : aspect normal des glomérules fig (8)



Fig(8) : Classe I de la NL (MO).

- ❖ en immunofluorescence : présence de dépôts mésangiaux Fig (9)

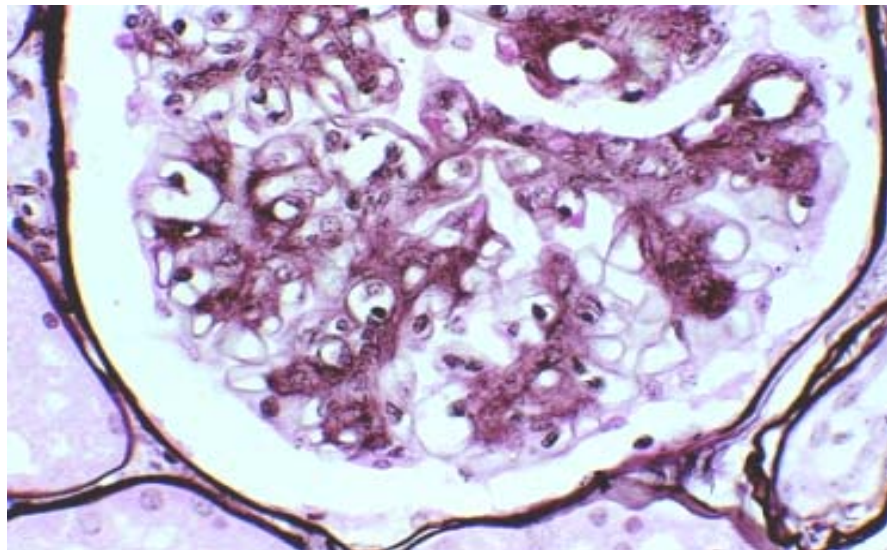


Fig(9) : Classe I de la NL (IF).

➤ **Classe II : Néphrite lupique mésangiale proliférative :**

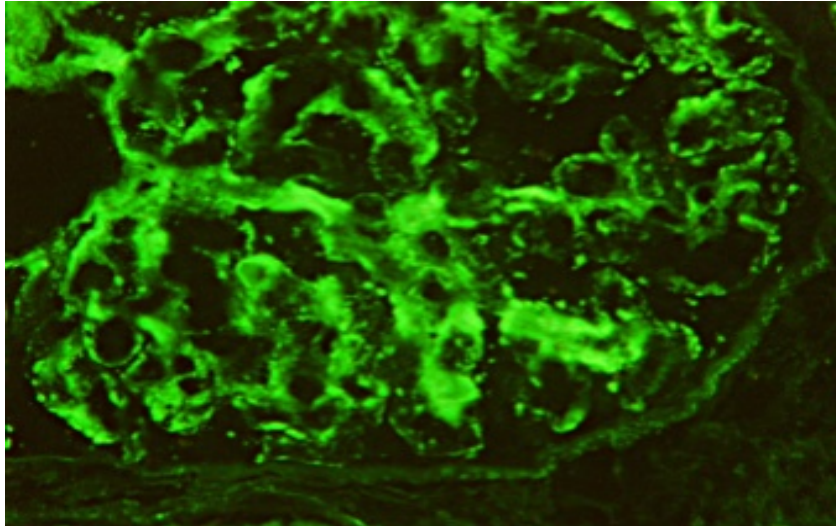
Cette forme atteint 10 à 20 % des cas et représente la forme la plus précoce et la plus modérée d'atteinte glomérulaire. Cliniquement, ces atteintes se traduisent par une hématurie microscopique et/ou une protéinurie de faible abondance. L'hypertension artérielle est rarissime et le syndrome néphrotique et l'insuffisance rénale virtuellement absents. Il n'y a pas d'hypocomplémentémie et parfois une faible augmentation du titre d'anticorps anti-DNA. Le pronostic rénal est excellent et il n'y a pas de traitement spécifique.

- ❖ **en microscopie optique :** caractérisée par une Prolifération mésangiale d'importance variable ou une expansion mésangiale Fig (10).



Fig(10) : Classe II de la NL (MO).

- ❖ **en immunofluorescence** : présence de dépôts mésangiaux, pouvant être associés avec quelques dépôts isolés, extramembraneux ou sous endothéliaux Fig(11).



Fig(11) : Classe II de la NL (IF).

➤ **Classe III : Néphrite lupique focale** :

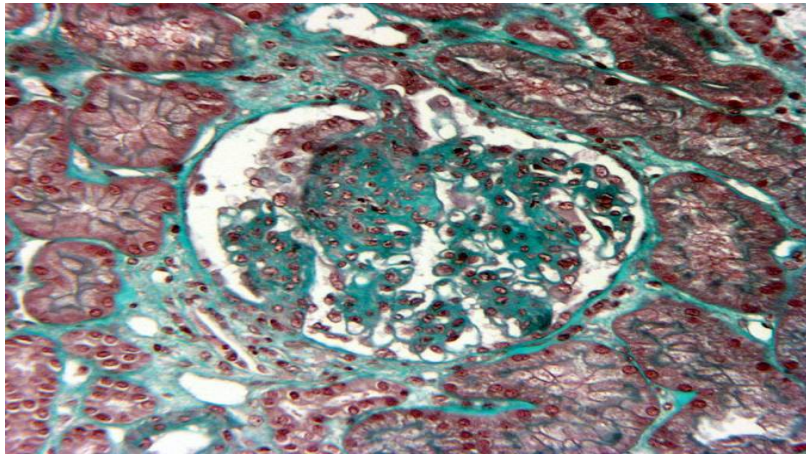
Cette forme survient chez 10 à 20 % des patients et représente une forme plus avancée d'atteinte glomérulaire que la mésangiopathie. La protéinurie et l'hématurie sont quasi-constantes et parfois associées à un syndrome néphrotique, une hypertension et/ou une insuffisance rénale.

- ❖ **en microscopie optique** : Moins de 50% des glomérules sont atteints par la prolifération, elle peut être segmentaire(S) ou globale(G) ; active (A) ou inactive (C) ; endo et/ou extra capillaire, typiquement avec des dépôts sous- endothéliaux focaux, avec ou sans altérations mésangiales Fig(12).

Des sous classes ont été définies :

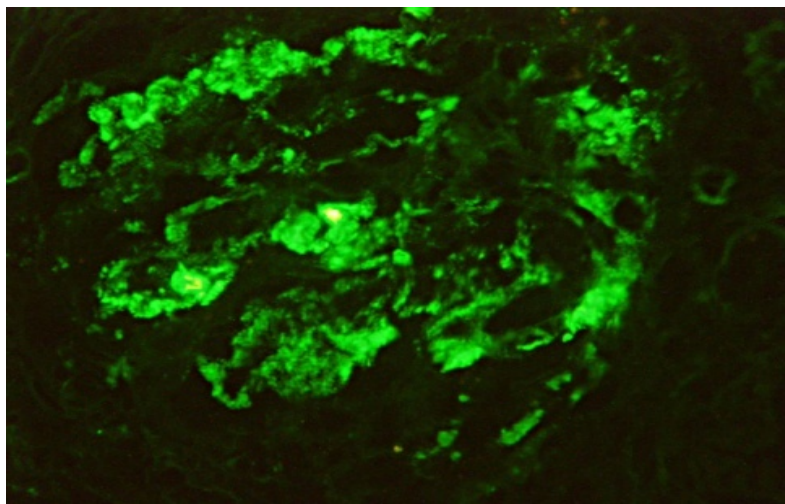
- **Classe III (A)** : Néphrite lupique proliférative focale avec lésions actives

- Classe III (A/C) : Néphrite lupique proliférative et sclérosante focale avec des lésions actives et chroniques
- Classe III (C) : Néphrite lupique sclérosante focale avec des lésions chroniques inactives.



Fig(12) : Classe III de la NL (MO).

❖ en immunofluorescence : dépôts plus uniformes d'IgG et de C3 Fig (13)



Fig(13): Classe III de la NL (IF).

Le pronostic rénal de ces formes est plus variable et plus difficile à prédire. La distinction histologique entre glomérulonéphrite focale et diffuse est en partie arbitraire d'autant plus qu'une détermination précise du pourcentage de glomérules atteints est parfois difficile à obtenir à partir du petit nombre de glomérules présents dans une biopsie percutanée (erreur d'échantillonnage).

L'insuffisance rénale progressive est relativement peu fréquente lorsque moins de 25 % des glomérules sont atteints et que ces glomérules sont atteints par une prolifération seulement segmentaire. Dans ce contexte, un traitement immunosuppresseur spécifique n'est probablement pas justifié quoique de nombreux patients reçoivent des glucocorticoïdes pour une atteinte extra-rénale.

Inversement, les patients ayant une atteinte plus diffuse et plus sévère, c'est-à-dire 40 à 50 % des glomérules atteints par des plages de nécrose ou des croissants extra-capillaires, avec cliniquement une protéinurie de rang néphrotique et une hypertension artérielle ont un pronostic à long terme qui est similaire à celui des atteintes diffuses. L'incidence d'insuffisance rénale terminale à 5 ans est alors de 15 à 25%.

➤ **Classe IV : Néphrite lupique diffuse :**

Cette forme est la plus sévère et la plus fréquente, environ 50 % des patients lupiques avec atteinte rénale. La protéinurie et l'hématurie sont observées chez pratiquement tous les patients et le syndrome néphrotique, l'hypertension et l'insuffisance rénale sont très fréquents. 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.

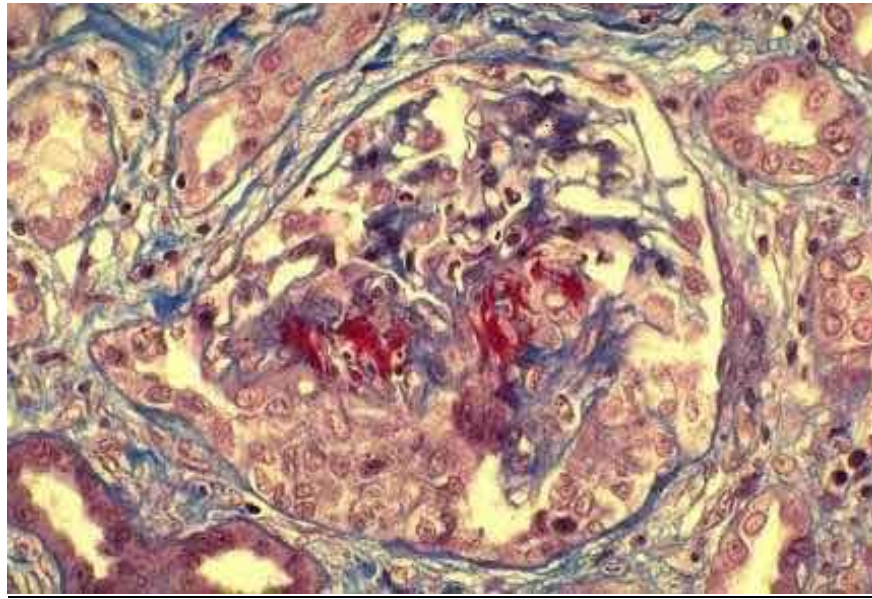
❖ en microscopie optique :

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. 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 « wire loops ») ou donner un aspect proche de celui observé dans la glomérulonéphrite membrano-proliférative Fig(14).

Des sous-classes additionnelles sont distinguées selon la présence ou l'absence de lésions actives (A) ou chroniques (C) :

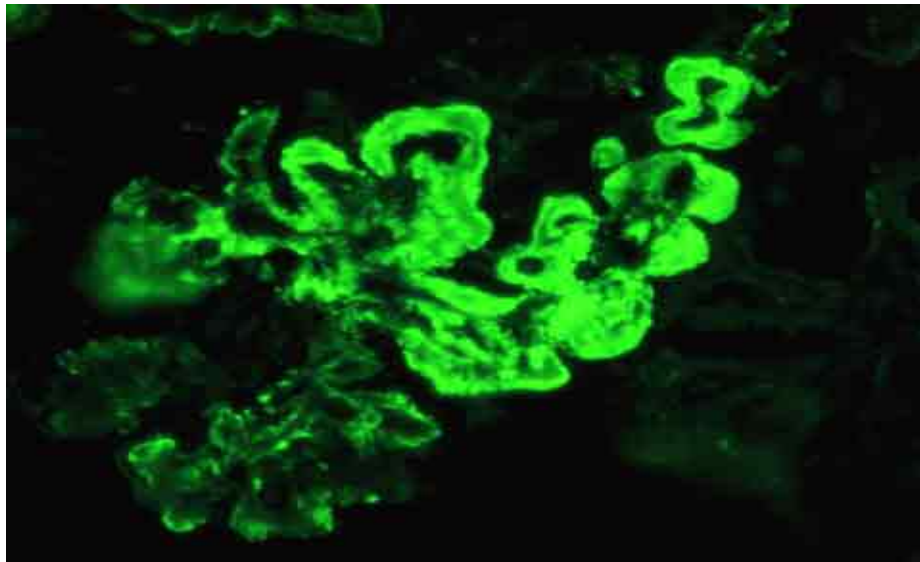
- Classe IV-S (A) : Néphrite lupique. proliférative diffuse segmentaire
- Classe IV-G (A) : Néphrite lupique proliférative diffuse globale
- Classe IV-S (A/C) : Néphrite lupique proliférative et sclérosante segmentaire diffuse
- Classe IV-G (A/C) : Néphrite lupique. proliférative et sclérosante globale diffuse
- Classe IV-S (C) : Néphrite lupique sclérosante segmentaire diffuse
- Classe IV-G (A) : Néphrite lupique sclérosante globale diffuse

Une appréciation semi-quantitative du degré d'activité (inflammation active) ou de chronicité (lésions cicatricielles glomérulaires, fibrose interstitielle et atrophie) a été proposée afin de mieux évaluer le risque évolutif et l'intérêt d'un traitement immunosuppresseur intensif. Ce système est d'utilité controversée car les indices d'activité et de chronicité sont souvent peu différents chez des patients qui progressent vers l'insuffisance rénale et ceux qui gardent une fonction rénale stable.



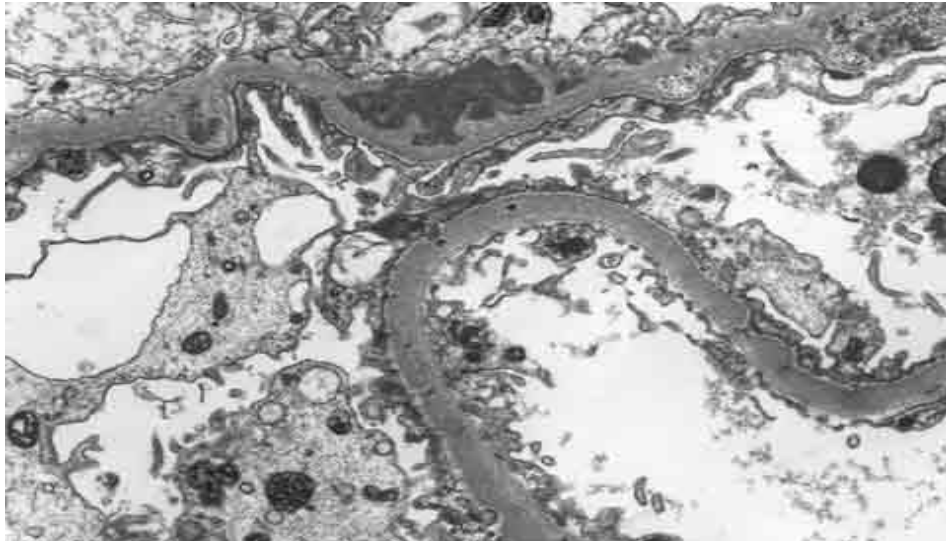
Fig(14) : Classe VI de la NL (MO).

- ❖ en immunofluorescence : Très abondants dépôts sous-endothéliaux d'IgG en immunofluorescence avec quelques dépôts éparses sous-épithéliaux (= extra-membraneux) Fig(15).



Fig(15) : Classe IV de la NL (IF).

- ❖ **en microscopie électronique** : Très abondants dépôts sous-endothéliaux voire intra-membraneux, quelques dépôts éparses sous-épithéliaux. Notez la présence de structures réticulaires en "empreinte de doigt" (en bas à gauche) typiquement associées à des concentrations élevées d'interféron alpha. Les pieds des podocytes sont presque complètement effacés Fig(16).



Fig(16) : Classe IV de la NL (ME).

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 corréleront avec le pronostic à long terme comme au cours des autres formes de maladies glomérulaires progressives.

➤ **Classe V : Néphrite lupique extra-membraneuse :**

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) lupique affecte 10 à 20 % des patients. La présentation clinique classique est un syndrome néphrotique, avec une hématurie microscopique

et parfois une hypertension artérielle. La concentration de créatinine plasmatique est habituellement normale ou peu élevée.

L'atteinte histologique consiste en des dépôts immuns extramembraneux, segmentaires ou globaux ou leurs séquelles morphologiques par M.O. et IF ou ME, avec ou sans altérations mésangiales Fig(17-18).

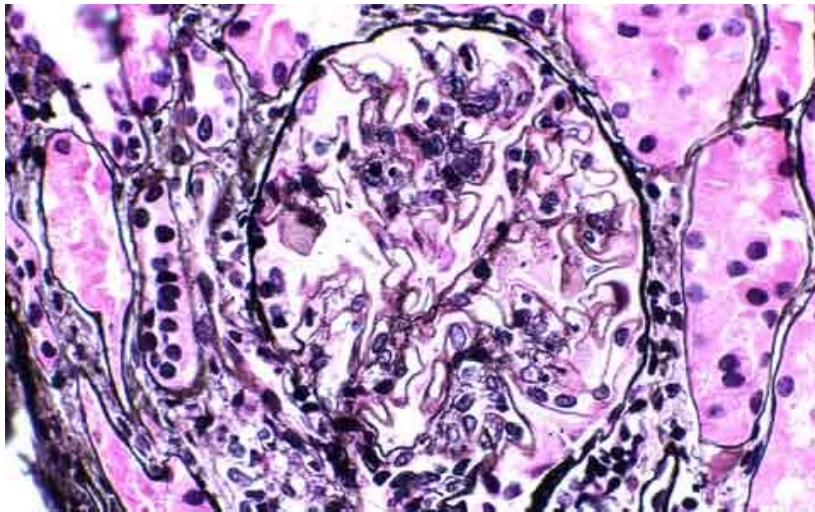
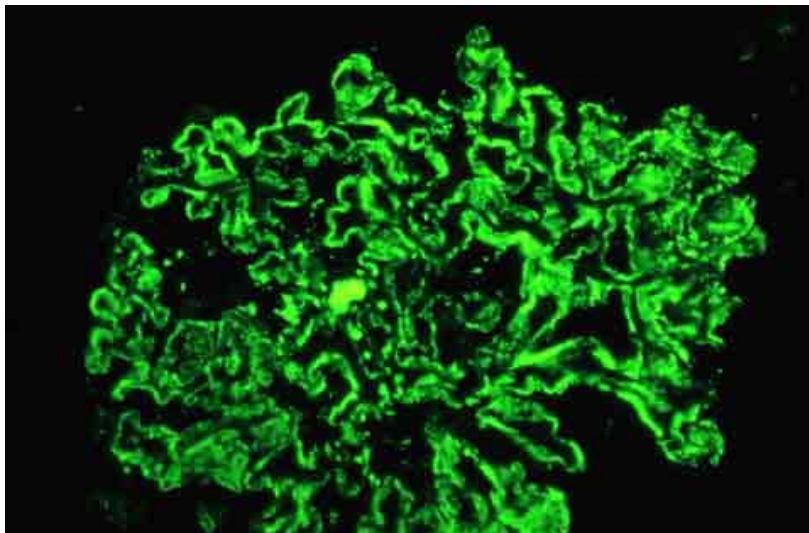


Fig (17) :Classe V de la NL (MO).



Fig(18) :Classe V de la NL (IF).

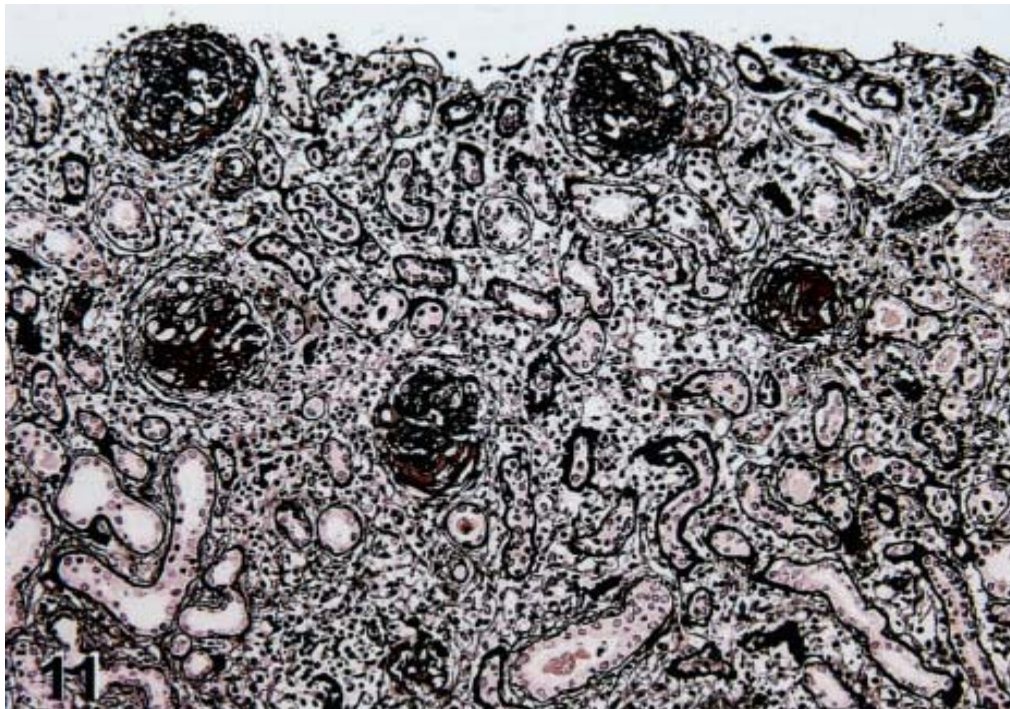
Une glomérulonéphrite proliférative de classe III ou de classe IV peut s'observer en association avec une GEM lupique. Ces formes sont maintenant spécifiquement désignées comme des formes combinées III+V ou IV+V en raison des implications thérapeutiques.

La plupart des patients avec une GEM lupique ont une fonction rénale qui reste stable avec un recul de 5 ans et plus et un traitement immunosuppresseur n'est habituellement pas indispensable car la rémission spontanée est possible. Cependant, les patients ayant un syndrome néphrotique sévère symptomatique ou des signes d'insuffisance rénale progressive sont assez souvent traités par une association de glucocorticoïde à faible dose (5 à 15 mg/j) et de cyclosporine (3 à 5 mg/kg/j) ou de mycophénolate mofetil (2 g/j).

Ces formes répondent habituellement bien au traitement immunosuppresseur avec un taux de survie rénale de 90 % à 10 ans.

➤ **Classe VI : Néphrite lupique sclérosante avancée :**

La glomérulonéphrite sclérosante avancée représente une forme de cicatrisation d'une lésion inflammatoire antérieure définie par plus de 90 % des glomérules globalement sclérosés en microscopie optique sans activité résiduelle Fig (19).



Fig(19) :Classe V de la NL (MO).

Ces patients se présentent cliniquement avec une insuffisance rénale lentement progressive associée à une protéinurie variable parfois abondante mais sans signe d'activité du sédiment urinaire (pas d'hématurie ou de leucocyturie, pas de cylindre). L'identification de ce type de lésion par la biopsie rénale est fondamentale car le traitement immunosuppresseur y est inefficace.

Une grande proportion de ces patients développe progressivement une insuffisance rénale terminale, souvent en l'absence de tout signe clinique ou sérologique d'activité de la maladie lupique. Ces lésions progressent donc secondairement selon un mode "hémodynamique" non spécifique plus ou moins acutisées par des récives inflammatoires actives. Ce stade ne ressort plus que du traitement symptomatique (IEC, traitement antihypertenseur, statine, etc...).

➤ **Autres formes de néphropathies lupiques :**

A côté des glomérulonéphrites à dépôts de complexes immuns et d'immunoglobulines, d'autres formes moins fréquentes d'atteinte rénale du lupus peuvent être observées :

- ❖ **La néphrite tubulo-interstitielle**, avec ou sans dépôts immuns le long des membranes basales tubulaires, est fréquente, presque toujours associée à une atteinte glomérulaire.

Dans quelques cas, l'atteinte tubulo-interstitielle est la seule manifestation de l'atteinte rénale du lupus et doit être évoquée devant une insuffisance rénale rapidement progressive et un syndrome urinaire limité à une hématurie ou une leucocyturie. Parfois s'associent des signes de dysfonction tubulaire distale (acidose tubulaire de type 4, hyperkaliémie) liés à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les constituants des cellules intercalaires. Les glucocorticoïdes sont habituellement efficaces pour préserver la fonction rénale dans cette situation.

- ❖ **L'atteinte vasculaire** du lupus peut revêtir deux formes :

- ✓ une atteinte de type vascularite : avec des lésions de nécrose fibrinoïde obstructive. Classiquement il y a peu ou pas d'inflammation, alors que les dépôts de complexes immuns sont abondants. Cette forme s'accompagne d'une hypertension artérielle souvent sévère et d'une insuffisance rénale rapidement progressive et elle est de mauvais pronostic. Le traitement est identique à celui des formes glomérulaires mais avec une plus grande fréquence de résistance aux traitements conventionnels.
- ✓ Une atteinte de type microangiopathie thrombotique : avec la présence de thrombi fibrineux dans les petites artères et les capillaires glomérulaires et parfois dans les plus grosses branches artérielles du rein Fig(20). Ces formes, souvent associée à des anticorps anti-phospholipides circulants, peuvent survenir isolément ou être associées à une glomérulonéphrite à complexes immuns. La survenue d'une micro-angiopathie thrombotique lupique avec insuffisance rénale rapidement progressive,

hypertension artérielle sévère, signes cutanés (livedo-reticularis et neurologiques) est une situation grave nécessitant le recours aux échanges plasmatiques initialement et un traitement anticoagulant par AVK au long cours. Le traitement immuno-suppresseur est dans cette situation généralement pas ou peu efficace.

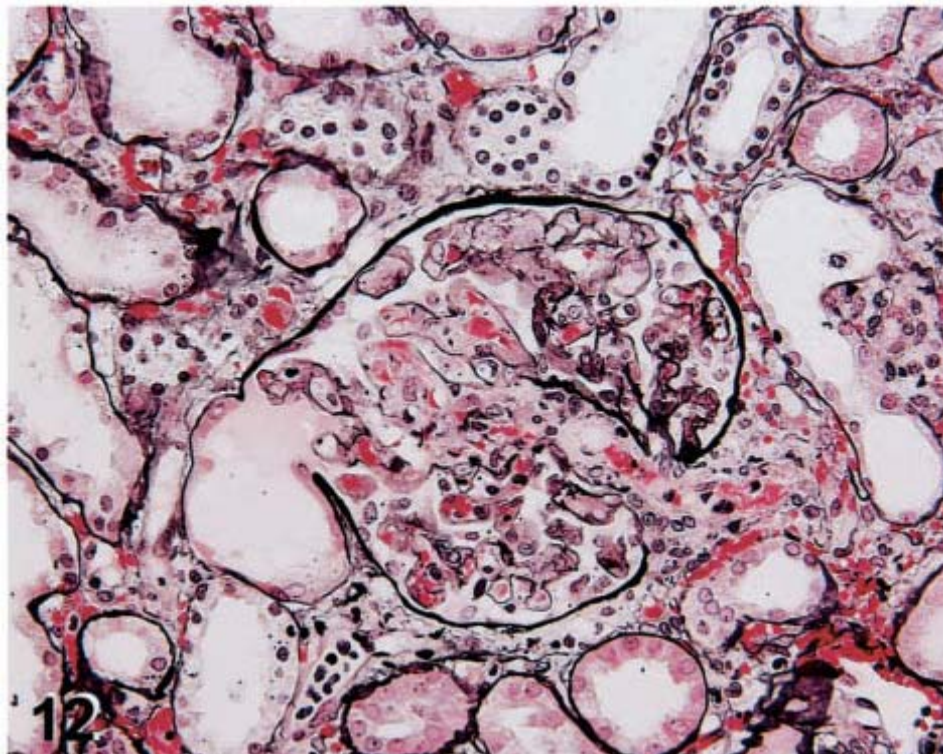


Fig (20) : Thrombose capillaire et artériolaire, gonflement des cellules endothéliales, et dépôts de neutrophiles des érythrocytes.

c) Index d'activité et de chronicité :

Plusieurs indices morphologiques évaluant la biopsie rénale ont été développés, le plus utilise reste le NIH Activity Index and Chronicity Index (Tableau :19)

Tableau (19) : 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

4-4-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.

II. PARAMETRES DEMOGRAPHIQUES, CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUIVIS POUR LEAD:

1. Données démographiques :

Le LEAD est une pathologie de la femme jeune, l'âge moyen de survenue dans notre étude est de $36,1 \pm 13,05$ ans en accord avec les principales séries de la littérature [37,38,39,40,41]. Un âge moyen plus jeune est observé en Inde : 24,5 ans [42] et au Liban : 25 ans [43]. La prédominance féminine est classique, le sex-ratio femme/homme est de 6,1 au Liban [43], 10 en Europe [39], 11 au Japon [44], 17 au Brésil [38], et 20 dans notre étude.

L'incidence de la maladie (nombre de nouveaux malades par an pour 100 000 habitants) varie selon les pays, de 0,2 à 10. La prévalence (nombre total de cas par an pour 100 000 habitants) varie, selon les enquêtes, de 15 à 60 [66]. La maladie est deux à cinq fois plus fréquente chez les sujets noirs vivant aux États-Unis ou dans les pays de la zone des Caraïbes [100] que chez les sujets blancs. Elle est trois fois plus fréquente chez les sujets originaires d'Extrême-Orient que chez les Européens [101,102]. La fréquence des lupus familiaux varie de 4 à 12 % selon les séries [103]. 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) [66].

Le lupus systémique est une maladie polygénique : plusieurs de ces gènes sont situés dans le complexe majeur d'histocompatibilité : ainsi les sujets B8 DR3 ont un risque relatif (RR) calculé à 8,3. Le génotype A1B8 DR3 est retrouvé chez 35 % des lupus et l'allèle DR2 ou DR3 est deux fois plus fréquent chez les lupus que chez les témoins. Certains allèles DQ sont très fortement associés à la présence de certains auto-anticorps définissant des sous-types

sérologiques de lupus. D'autres gènes du complexe human leucocyte antigen (HLA) interviennent également dans le déterminisme génétique. Citons le gène gouvernant le taux sérique du tumour necrosis factor α (TNF- α) et surtout certains allèles des gènes du C4A ou du C4B, tel le gène silencieux C4AQ0, deux fois plus fréquent au cours du lupus que chez les témoins. Dix à 18 % des lupus sont homozygotes pour cet allèle [68]. En dehors de la région HLA, d'autres régions chromosomiques ont été retrouvées associées au lupus : citons la région 1q23 qui code pour les gènes des Fc récepteurs des immunoglobulines G (IgG), la région 1q25-31, la région 1q41-42 où se situe le gène de PARP (polyADPribose) synthétase, la région 2q35-37 qui code pour le gène PDC-01 de mort cellulaire programmée [69,70], la région 4p16-15-2 et la région 16q12. Pour la plupart de ces régions, les gènes candidats sont inconnus et les études sont en cours pour délimiter le plus finement possible la partie du chromosome codant pour un gène d'intérêt.

2. Manifestations cliniques :

Les principaux signes cliniques au moment du diagnostic sont comparables, quelle que soit la région étudiée (Tableau :20). Les manifestations cliniques associent en général des atteintes cutanéopulmonaires, rénales, cardiovasculaires, pleuropulmonaires et neurologiques avec quelques petites différences selon le pays étudié. Le rash malaire caractéristique du LEAD est observé dans notre étude dans 53,1 % des cas, 62% en Tunisie[9], 58 % en Europe [39], 57 % en Amérique du Nord [10], ce signe est plus rare au Koweït 43 % [40]. Les ulcérations buccopharyngées sont notées dans 22 à 55 % des cas [46,39,42,43], une fréquence nettement plus faible est observée dans notre série, en Tunisie et au Brésil, où ce signe n'est noté que dans 14,3%, 15 et 11 % des cas [38]. L'atteinte articulaire est fréquente, elle est souvent inaugurale : 56,2 % dans notre travail et 69 % dans l'étude européenne [39]. L'HTA était notée chez 27,6% des patients dans notre série alors que sa fréquence varie entre 37,2 et 16% dans les données de la littérature [43,42].

Tableau(20) : fréquence comparée des signes cliniques du lupus dans plusieurs séries de la littérature.

	Inde [42] (n:1366)	Europe [39] (n:1000)	Malaisie [47] (n :539)	Amérique du Nord [46](n:177)	Liban [43] (n:100)	Koweït [40] (n :108)	Brésil [38] (n :685)	Tunisie [45] (n : 295)	Notre étude (n :105)
Rash malaire	58,5	58	60,8	57	52	43	51	62	53,1
Lupus discoïde	7	10	3,1	18	19	10	9	9	6,3
Photosensibilité	48	45	25,9	43	16	48	47	46	56,2
Ulcérations orales	55	24	23,7	27	40	33	11	15	14,3
Atteinte articulaire	85	84	36	86	95	87	92	90	56,2
Atteinte neuropsychique	51	27	23	20	19	23	–	14,5	13,3
Sd œdémateux	19,2	11	28,2	15	30,3	21	19,6	23	25,7
HTA	16	22	18,3	32,1	37,2	20	19	–	27,6
Fièvre	43	33,2	29	38,4	44	28	39,2	56	37,1

3. Caractéristiques biologiques et immunologiques :

Les anomalies biologiques retrouvées dans notre série sont similaires aux données de la littérature (Tableau :21). La découverte d'une anémie à la numération formule sanguine est habituelle : elle est le plus souvent non spécifique : inflammatoire, ferriprive ou secondaire à une insuffisance rénale. L'anémie hémolytique avec un test de Coombs positif, de type IgG et complément est rare (5 %), contrastant avec l'extrême fréquence d'un test de Coombs positif sans hémolyse (20 à 40 %) [30]. Le taux de récurrence est faible (4/100 personnes/année) [107]. Elle s'associe volontiers à une thrombopénie auto-immune, aux thromboses et aux anticorps antiphospholipides. Exceptionnellement, le mécanisme de l'anémie est une microangiopathie thrombotique [108], une anémie réfractaire, une érythroblastopénie auto-immune, une anémie

mégalo-blastique. En revanche, une anémie a été notée dans notre travail dans 65,7 % des cas : une fréquence significativement plus importante que dans la série tunisienne 6,7 % des cas [45].

La leucopénie est notée dans notre travail dans 20 % des cas, fréquence à peu près similaire à celle observée dans les séries libanaise, Malaisienne et indienne [43,47,42], elle est en revanche significativement moins fréquente que dans les études koweïtienne, nord américaine et tunisienne où cette cytopénie n'est notée que dans respectivement 83, 46 et 45 % des cas [40,46,45].

La leucopénie, notée à un moment ou à un autre de l'évolution, intéresse essentiellement les lymphocytes (41,9 % des cas dans notre série). La neutropénie isolée sans lymphopénie est exceptionnelle.

Une thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ s'observe chez 10 à 50 % des cas. Il s'agit d'une thrombopénie périphérique, avec test de Dixon positif, elle est rarement très profonde, exposant à des accidents hémorragiques [66]. La thrombopénie est plus souvent modérée, entre 50 et 100 000/mm³, volontiers associée à un syndrome des anticorps antiphospholipides, avec accidents de thrombose. C'est alors une thrombopénie de consommation. Il en est de même des rares accidents de purpura thrombotique thrombocytopéniques [108].

Sur le plan immunologique, les anticorps antinucléaires sont positifs dans plus de 90 % des cas : 99 % chez les NordAméricains [46], 98 % en Inde et en Arabie Saoudite [42,48], 96 % dans les études européenne et brésilienne [38,39] et dans 92 % dans l'étude tunisienne [45], alors que sa fréquence est plus faible dans notre étude et celle Malaisienne avec respectivement 54,3 et 69,1%. La fluorescence au cours du lupus est le plus souvent de type homogène ou de type moucheté. Les autres aspects sont exceptionnellement trouvés isolés au cours du lupus. L'aspect homogène correspond habituellement à des anticorps antinucléoprotéines, anti-ADN natif ou dénaturé, antihistones. L'aspect moucheté doit faire rechercher des anticorps spécifiques d'antigènes solubles, telles que les spécificités U1-RNP, Sm, plus rarement SS-B, et pour certains substrats anti-SS-A (Ro) [66].

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

La détection des anticorps anti-DNA natifs dans notre étude est de 61 % ; fréquence à peu près similaire à celle observée en Amérique du Nord et au Koweït [46,40] mais nettement plus élevée que dans l'étude brésilienne [38] ou malaisienne [47] où ils n'ont été positifs que dans respectivement 47 et 34 % des cas, ceci pourrait être expliqué par la sensibilité variable des différentes techniques de recherche. Les tests Elisa anti-ADN natif actuellement commercialisés sont hautement sensibles mais manquent de spécificité [49].

Le complément bas est noté chez 40% des patients de notre série, fréquence similaire aux données des autres séries [39,47,46,40], mais nettement plus faible que la fréquence détectée dans l'étude tunisienne [45].

L'atteinte rénale dans notre série rejoint les données des autres séries, avec une fréquence variant entre 37 et 73%.

Tableau(21) : fréquence comparée des signes biologiques du lupus dans plusieurs séries de la littérature.

	Inde [42] (n:1366)	Europe [39] (n:1000)	Malaisie [47] (n :539)	Amérique du Nord [46](n:177)	Liban [43] (n: 100)	Koweït [4] (n :108)	Brésil [38] (n : 685)	Tunisie [45] (n : 295)	Notre étude (n :105)
Anémie	7	8	14,6	18	10	–	7	6,7	65,7
Leucopénie	16	–	24,1	46	17	83	30	45	20
Lymphopénie	14	–	43,5	–	–	–	–	47	41,9
Thrombopénie	11	22	16,2	21	33	26	13	16	18,1
AC anti-DNA	55	78	34	67	50	58	47	74	61
AC anti-nucléaires	98	96	69,1	99	87	94	96	92	54,3
Complément bas	–	42,2	40,3	39	–	46,3	–	61	40
Atteinte rénale	73	39	49,5	51	50	37	52	56	39

4. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI):

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 déterminés par analyse de

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

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 :22).

Tableau (22) : critères d'activité : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (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 crâniens	Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien
8	Céphalées	Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistant aux antalgiques majeurs.
8	AVC	Accident vasculaire cérébral d'apparition récente. Artériosclérose exclue.
8	Vascularite	Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus péri-unguéaux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite.
4	Arthrites	Plus de 2 articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire).
4	Myosite	Douleur/faiblesse musculaire proximale associées à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite.
4	Cylindres urinaires	Cylindres de globules rouges
4	Hématurie	> 5 GR / champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause.
4	Protéinurie	>0,5 g/24h. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5g/24h
4	Pyurie	> 5 GB/champ en l'absence d'infection
2	Alopécie	Apparition récente ou récurrence d'une alopécie en plaque ou diffuse.
2	Ulcères muqueux	Apparition récente ou récurrence d'ulcérations orales ou nasales
2	Pleurésie	Douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaississement pleural.
2	Péricardite	Douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique.
2	Complément	Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < à la normale inférieure du laboratoire
2	Anti-ADN	Positivité > à 25% par le test de Farr ou taux > à la normale du laboratoire
1	Fièvre	>38° en l'absence de cause infectieuse
1	Thrombopénie	< 100 000 plaquettes/mm ³
1	Leucopénie	< 3 000 GB/mm ³ en l'absence de cause médicamenteuse.

III. CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES DES PATIENTS PRESENTANTS UNE NEPHROPATHIE LUPIQUE :

1. Le profil épidémiologique:

La néphropathie lupique survient chez 30 à 75% des patients lupiques selon les critères utilisés pour définir l'atteinte rénale et le type de population étudiée [40,51], 39% dans notre série. Dans une analyse rétrospective récente [52], 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. Elle peut révéler la maladie lupique dans 25 à 70 % des cas [53], 46,34% dans notre série.

2. Caractéristiques cliniques :

La NL est une des atteintes les plus fréquentes du lupus ; elle peut révéler la maladie lupique dans 36 à 75% [57,56]. Il en a été ainsi pour 46,34% de nos patients où les signes de lupus étaient jusque là méconnus, non explorés ou pris pour une autre pathologie. L'atteinte rénale survient à un âge jeune ; 34,2 ans dans notre série, un âge à peu près similaire à celui noté dans une étude britannique (36 ans) [57]. Un âge encore plus jeune était observé dans la population tunisienne et pakistanaise avec respectivement un âge de diagnostic de la néphropathie lupique de 28,8 et 27 ans [54,55].

La fréquence des signes extra-rénaux dans notre série se rapproche de celle des autres séries avec ou sans néphropathie avec une prédominance des signes articulaires, cutanéomuqueux et séreux [39,54,57,64] (Tableau :23).

Tableau (23): Fréquence des données épidémiologiques et cliniques de la néphropathie lupique selon les séries.

	S.Beji[54] (n=211)	M.Rabbani[55] (n=89)	B.Satirapoj[56] (n=80)	C.Chrysochou[57] (n=45)	Notre série (n=41)
Age au moment du diagnostic du lupus (année)	–	–	–	32±14	33±10,2
Age au moment du diagnostic de la NL (année)	28,8	27	30	36±13	34,2±11,15
Délai d'atteinte rénale (mois)	54	27,6	39,1±54,4	74±56	30±10
NL inaugurale	60,2	–	75	36	46,34
Femme	92,41	78,57	95	88,88	95,12
fièvre	52	38	50	–	34,14
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

3. Le profil biologique :

Les anticorps antinucléaires constituent un marqueur biologique quasi constant du lupus érythémateux systémique et de la néphropathie lupique. Cette anomalie constitue à elle seule le onzième critère de classification de l'ACR. Ceci est confirmé par plusieurs études [54,58,60,61]. En revanche une fréquence moins importante était constatée dans notre série 80,48%, ainsi que dans une étude pakistanaise 79% [55].

Les anticorps anti-DNA natif sont présents chez 70 % des lupiques à un moment quelconque de l'évolution (66 % des lupus actifs, mais 86 % des lupus rénaux actifs) [65]. La fréquence des anticorps anti DNA était plus basse dans notre étude (61%) par rapport aux autres séries où la fréquence varie entre 69 et 82,5% [59,54]. Dans une étude emiratienne cette fréquence a atteint 100% [60].

L'hypocomplémentémie est très fréquente au cours du lupus avec atteinte rénale, elle s'observe également chez la moitié des lupus sans atteinte rénale [66]. Le dosage du complément total et des fractions C3 et C4 fait classiquement partie des examens de surveillance immunologique du lupus. En fait, il s'agit au mieux d'un marqueur devant faire redouter une atteinte rénale lorsqu'il s'abaisse. Nos résultats se contrastent avec les données des autres études, puisque l'hypocomplémentémie était observée chez seulement 39% des cas, alors que cette anomalie immunologique présente dans 60 à 86% des patients étudiés dans d'autres séries [57,58,55].

Les perturbations hématologiques constatées dans notre série rejoignent les données de la littérature, à l'exception de la lymphopénie qui était moins présente dans notre série (22%) contre 81% dans une étude américaine [59] (Tableau :24).

Tableau (24) : Les caractéristiques immunologiques et hématologiques selon les séries de la littérature.

	S.Beji[54] (n=211)	M.Rabbani[55] (n=89)	IW.Uthman [58] (n=50)	T.Julian [59] (n=180)	HM.AI- Attia [60] (n=21)	HA.Austin [61] (n=58)	Notre série (n=41)
Ac anti nucléaires	94,9	79	90	-	94	95	80,48
Anti DNA	82,5	74	80	69	100	72,2	61
Complément bas	84,8	86	60	74	60		39
Anémie	80	69	72	30	41	43,3	36,6
Leucopénie	36,4	21	-	35	-	-	26,8
Lymphopénie	32,6	48	-	81	-	32	22
thrombopénie	14,6	21	-	37	-	-	22

IV. PROFIL CLINICO-BIOLOGIQUE RENAL AU COURS DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE :

1-Le tableau clinique rénal :

Les principaux signes cliniques de la néphropathie lupique 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 [62], a été observée chez 29,26% de nos patients. Un syndrome œdémateux est noté dans 65,85% de nos cas, fréquence similaire à celle présente dans la population tunisienne 66% [45], mais beaucoup moins importante que celle retrouvée en Thaïlande 75% [56].

2- Le Tableau biologique rénal :

Les paramètres biologiques primordiaux au cours de la néphropathie lupique sont la créatininémie plasmatique et la protéinurie des 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 [18] (Tableau :25).

Tableau(25) : Comparaison du bilan rénal selon les différentes séries de la littérature.

	S.Beji[54] (n=211)	M.Rabbani[55] (n=89)	B.Satirapoj[56] (n=80)	C.Chrysochou [57] (n=45)	Notre série (n=41)
Créatininémie (mg/l)	22,61	24,8	11,9	12	19,18±20,14
Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1,73m ²)	–	–	75,4	3,26	77,62±46,06
Insuffisance rénale (%)	51,7	–	–	–	16(39,02)
Protéinurie (g/24h)	3,4	3,6	–	–	2,51± 1,59

V-DONNEES DE LA PONCTION BIOPSIE RENALE AU COURS DE LA NL :

1. Répartition des classes anatomopathologiques :

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 :26). Bien que les manifestations cliniques les plus graves ont tendance à

s'associer aux formes histologiques les plus sévères, le tableau clinique ne peut pas prédire avec certitude les lésions histologiques, d'où l'indication large de la PBR au cours de NL, voire selon certains auteurs en l'absence de signes rénaux.

Tableau (26) : Comparaison des classes histologiques de la néphropathie lupique selon la littérature.

	S.Beji[54] (n=211)	M.Rabbani [55] (n=89)	C.Franco[63] (n=67)	C.Chrysochou[57] (n=45)	Notre série (n=41)
Classe I	4,7	0	0	0	6,7
Classe II	4,7	6,9	9	9	13,3
Classe III	28,2	16,3	17,9	25	13,3
Classe IV	45,9	62,9	52,2	33	63,3
Classe V	15,3	13,9	17,9	33	3,3
Classe VI	1,2	0	3	0	0

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

Le tableau Clinique et biologique au cours de la néphropathie lupique varie selon la classe histologique (Tableau :27), les formes prolifératives restent les plus pourvoyeuses de manifestations sévères. En comparant nos résultats, à une étude récente réalisée par Franco [63] nous avons constaté que nos malades étaient plus âgés au moment du diagnostic du lupus sauf pour la classe IV.

Dans notre série les hommes étaient plus atteints des classes I et III, versus les classes IV et V pour Franco.

L'HTA est variable selon les classes : les patients ayant la classe IV sont les plus hypertendus dans notre série, alors qu'il n'y avait pas d'HTA dans la classe I. Les malades classe V étaient plus hypertendus dans l'étude afro-américaine. En général, et dans toutes classes confondues, nous avons une faible fréquence d'HTA.

Dans toutes les séries de la littérature ainsi que dans notre série, les classes prolifératives et surtout la classe IV était liée à des chiffres élevés de la créatinine plasmatique.

L'hypoalbuminémie était plus profonde dans la série de Franco que dans notre série.

Le complément était bas chez tous les malades classes I dans notre étude et classe V et VI dans la série de Franco, dans les autres classe la baisse du complément était plus notée chez les afro-américains.

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

Tableau (27) : comparaison des paramètres clinico-biologiques selon la classe anatomopathologique 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[63] (n=67)	-	29.6 ± 10.2	32.2 ± 8.3	36.9 ± 11.6	39.6 ± 12.4	35 ± 5.6
	Notre série	43±9,89	40,25±10,46	37,75±8,01	32,36±9,77	64	-
Femme	C.Franco[63] (n=67)	-	100	100	80	91,67	100
	Notre série	50	100	75	100	100	-
HTA	C.Franco[63] (n=67)	-	83,3	50	74,2	91,6	100
	Notre série	0%	25%	25%	42,1%	100%	-
Créatininémie (mg/l)	C.Franco[63] (n=67)	-	25 ± 20	41 ± 66	58 ± 57	9 ± 4	15 ± 4
	Notre série	13,5±0,71	13,25±10,59	9,5±3,1	29,63±25,45	15	-
Albuminémie (g/l)	C.Franco[63] (n=67)	-	23 ± 6	22 ± 7	18 ± 6	2 ± 8	24
	Notre série	45,5±4,94	35,5±11,09	31,25±12,84	33,63±10,14	51	-
Complément bas	C.Franco[27] (n=67)	-	83.3	100	91.4	100	100
	Notre série	100%	50%	25%	52,63%	0%	-

VI. LES MODALITES THERAPEUTIQUES :

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 [67]. 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 mycophénolate mofétil (MMF).

L'efficacité de ces modalités thérapeutiques était démontrée par l'étude de la NIH [68] et confirmée par la méta-analyse de Bansal et Beto [69] puis celle de Balow [70] 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 [71]. L'étude de Boumpas a montré qu'avec 12 bolus, les rechutes et la progression de l'insuffisance rénale étaient moins fréquentes qu'avec six bolus [72]. 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. 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 % [73]. 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 [74]. 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 [75]. Certains auteurs utilisent actuellement le MMF comme traitement inducteur avec des résultats prometteurs [76].

VII. LE PROFIL EVOLUTIF DES PATIENTS AVEC NEPHROPATHIE LUPIQUE :

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 [45], on note une meilleure réponse thérapeutique dans notre série avec une rémission totale dans 43,9% versus 31,9%, et une rémission partielle dans 39,02% versus 23,4%.

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 [7]. 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 hémodialisés d'autres étiologies. L'évolutivité générale de la maladie lupique s'éteint souvent, mais non constamment, à ce stade, permettant un sevrage thérapeutique [66]. 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 [78].

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

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

Différentes études ont étudiés les facteurs influençant la survenue de l'atteinte rénale au cours de la maladie lupique. Dans notre série l'âge jeune au diagnostic du lupus ainsi que la présence d'une anémie et des anticorps anti-nucléaires étaient significativement liés à l'évolution vers l'atteinte rénale lors de la maladie lupique.

Dans d'autres études les patients ayant des anticorps anti DNA étaient plus susceptibles de développer une atteinte rénale au cours du lupus [56,79]. Les anti DNA semblent avoir un rôle important dans l'expression de la maladie, certaines études expérimentales ont démontré le lien direct entre ces anticorps et l'atteinte rénale [80,81], mais aussi ils peuvent induire des dépôts immuns glomérulaires chez les souris [82]. Le taux des anticorps anti DNA tend à croître parallèlement à la sévérité de la maladie rénale [59]. Cette corrélation a été largement démontrée dans différentes populations : caucasienne [91], afro-caribéenne [92], et asiatique [93].

Une étude pakistanaise a montré la contribution significative de la photosensibilité dans l'évolution vers l'atteinte rénale [56], ce résultat est discordant avec d'autres études qui indiquent que les patients ayant une atteinte rénale lupique avaient plus d'alopécie et d'ulcération buccale que ceux sans néphropathie lupique, mais ils avaient moins d'arthrite, d'éruption faciale lupique, et de phénomène de Raynaud [83]. D'autres travaux n'ont pas révélé de lien entre les manifestations cliniques extra-rénales et l'évolution vers la néphropathie lupique [84,85]. Cette discordance dans les résultats entre les séries peut être due à une

variabilité dans la prédisposition génétique, la réponse aux mécanismes déclenchant, et la différence dans l'environnement [56].

Certains centres ont impliqué le sexe masculin et l'âge jeune du diagnostic du lupus dans la genèse de la néphropathie lupique [86].

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

La néphropathie lupique proliférative est souvent liée à une insuffisance rénale chronique terminale aussi bien dans notre série que dans d'autres études [74]. La maladie rénale survient habituellement chez 5 à 25% des cas de néphropathie lupique proliférative dans 5 ans selon le nombre de glomérules atteints [87].

La baisse du taux du complément est fréquemment observée avec les formes prolifératives de la néphropathie lupique [63], Yang a suggéré deux propositions pour ce lien : la déficience génétique et la baisse du taux plasmatique de la protéine C4 dans la population caucasienne [88]. Une étude prospective récente réalisée par Moroni a noté une baisse du taux plasmatique du C3 et C4 respectivement dans 80 et 77% des 228 patients atteints de néphropathie lupique. Dans cette série il a constaté qu'un taux normal de C3 et C4 a une valeur prédictive négative pour développer une atteinte proliférative [89].

Dans notre série l'âge jeune du diagnostic du lupus et de la néphropathie lupique, ainsi que des taux élevés de la créatininémie et de la protéinurie de 24h étaient liés à la forme proliférative de la néphropathie lupique.

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

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

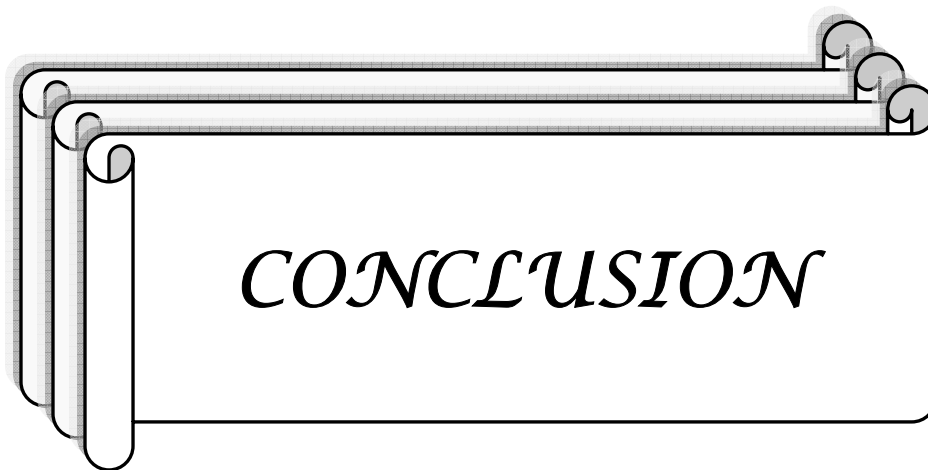
Différentes études ont confirmé la fréquence élevée et la gravité de la néphropathie lupique chez les hommes atteints de lupus contrairement aux femmes [90], mais cela n'était pas noté dans notre étude probablement vu le nombre d'hommes qui était très réduit (5 hommes) pour avoir une différence statistiquement validée.

Alarcon a noté une faible réponse rénale au protocole thérapeutique avec un taux de mortalité plus élevé chez les hispaniques et les afro-américains contrairement aux caucasiens [94]. 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 [95].

D'autres travaux ont incriminé des facteurs génétiques [60], mais aussi le niveau socio-économique bas [97] dans la mauvaise évolution de la néphropathie lupique.

Plusieurs facteurs biologiques de mauvais pronostic rénale ont été décrits, Austin a rapporté : l'anémie, une créatininémie élevée, et une baisse du complément sérique [98]. L'hypocomplémentémie était également décrite par Alder [96], Rabbani [55], et Malaviya [42].

D'autres études ont incriminé : le délai court entre la découverte du lupus et de la néphropathie lupique, l'HTA, le syndrome néphrotique, la thrombocytose, l'insuffisance rénale initiale, les anticorps anti DNA, la classe VI, la fibrose interstitielle, et l'indice d'activité >9 [57,64,99].



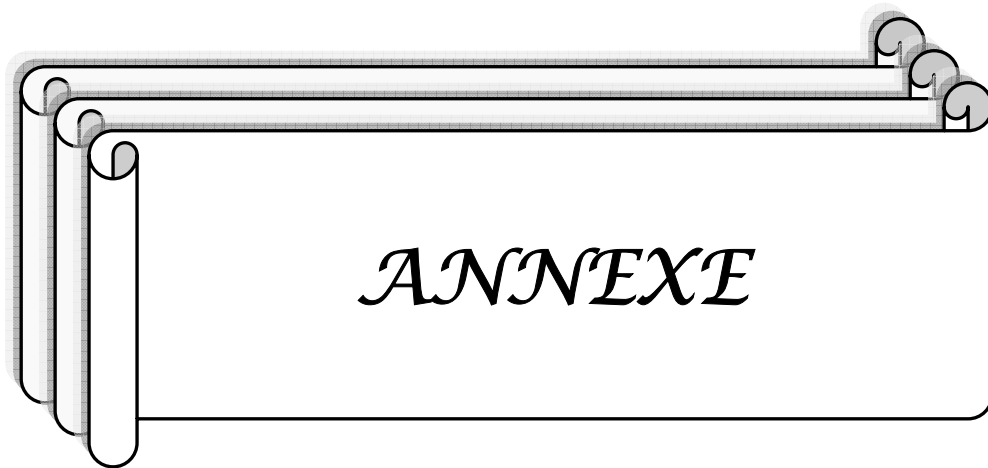
L'atteinte rénale est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves du lupus érythémateux aigu disséminé conditionnant en grande partie le pronostic. Elle réalise en général un tableau de néphropathie glomérulaire de sévérité variable.

La néphropathie lupique est le principal déterminant de mortalité au cours du lupus. 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 mais au prix de complications infectieuses importantes.

La néphropathie lupique est caractérisée dans notre série par sa fréquence et la sévérité du tableau clinique et biologique expliquée par la fréquence élevée des formes histologiques prolifératives.

L'identification des facteurs liés à l'atteinte rénale (dans notre série : l'âge jeune du diagnostic du lupus, l'anémie et les anticorps anti nucléaires) mais aussi ceux de la mauvaise réponse rénale (dans notre étude : délai précoce d'atteinte rénale et la sévérité de l'insuffisance rénale) permettra d'améliorer l'approche thérapeutique.



Fiche d'exploitation : néphropathie lupique

Identité :

NE : Service d'origine :
Nom : Prénom : Age :
Sexe : F ☐ M ☐
Profession : Origine :
Couverture sociale : Oui ☐ Non ☐

Antécédents :

Gynéco obstétricaux :
- grossesse :
- contraception orale ☐
Prise médicamenteuse :
Autres :

Signes généraux :

Fièvre ☐ Amaigrissement ☐ Asthénie ☐ Anorexie ☐

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

Manifestations Néphrologiques :

Cliniques :

- Date d'apparition du lupus :

- Atteinte rénale :

- inaugurale : ☐
- coexistente du lupus : ☐
 - o Délai d'apparition de l'atteinte rénale par rapport au lupus :

- Syndrome oedémateux ☐ - HTA ☐

- Bandelette urinaire : Prt : Sg : Lc : N :

Biologiques :

- Protéinurie de 24h :

- Hématurie ☐ - Leucocyturie ☐

- Créatininémie : DFG : Urée :

- Protidémie : - Albuminémie :

PBR :

- Nombre de glomérules : MO : IF :
- Type d'atteinte histologique:
- Signes d'activité :
- Signes de chronicité :
- Atteinte tubulaire :
- Biopsie antérieure (dans le cadre d'une transformation histologique)

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

Manifestations dermatologiques : ☐

Manifestations rhumatologiques : ☐

Manifestations cardiaques : ☐

Manifestations neuro-psychiques : ☐

Manifestations respiratoires : ☐

Bilan immunologique :

-Ac antinucléaires	☐	-Ac anti RNP	☐
-Anti DNA natifs	☐	-Ac anti nucléosomes	☐
-Anti Sm	☐	-Anti phospholipides	☐
-Anti Ssa	☐	-Anti Ssb	☐
- complement bas	☐		

Diagnostic positif : Critères de l'ACR

1- Eruption malaire en ailes de papillon	☐		
2- Eruption du lupus discoïde	☐		
3- Photosensibilité	☐		
4- Ulcérations buccales	☐	ou nasopharyngées	☐
5- Polyarthrite non érosive	☐		
6- Pleurésie ou péricardite	☐		
7- Protéinurie > 0.5 g/j	☐	ou cylindres urinaires	☐
8- Convulsions ou psychose	☐		
9- Anémie hémolytique	☐		
ou leucopénie < 4000 / mm ³	☐		
ou lymphopénie < 1500 / mm ³	☐		
ou thrombopénie < 100 000 / mm ³	☐		

Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

10- Désordres immunologiques

AC anti-ADN natif

☐

ou AC anti-SM

☐

ou fausse sérologie syphilitique

☐

11- Titre anormal de facteurs antinucléaires

☐

Traitement :

- Corticothérapie :

- Immunosuppresseurs :

-Endoxan

Traitement d'induction

-MMF

Traitement d'entretien

-Azathioprine

- Antipaludéens de synthèse :

-Autres :

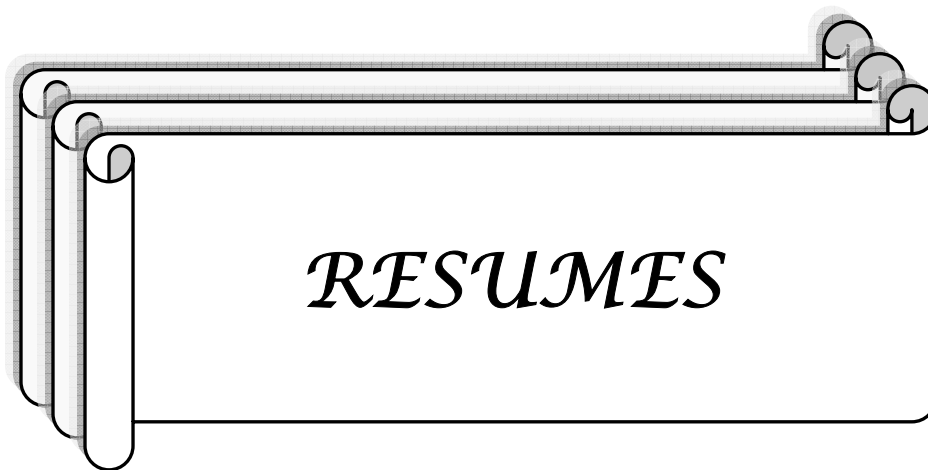
Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ?

Evolution de l'atteinte rénale

Réponse au traitement	Admission				
TA					
Poids					
Sd œdémateux					
Protéinurie					
Leucocytaire					
Créatininémie					
DFG					
NFS					
Bilan immunologique					
C3-C4					
<u>Complications</u>					
Infectieuses					
Hématologiques					
Aménorrhée					
<u>Traitement</u>					

Survie rénale

Survie du malade



RESUME

La néphropathie lupique est une atteinte fréquente et grave du lupus érythémateux aigu disséminé. L'objectif de cette étude est d'évaluer la fréquence, le profil évolutif ainsi que les facteurs prédictifs de la sévérité de l'atteinte rénale chez les malades lupiques dans notre centre hospitalier universitaire. Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique portant sur tous les patients lupiques suivis entre 2003 et 2010. Nous avons analysé les paramètres épidémiologiques, la présentation clinique, ainsi que le tableau biologique à l'admission et au cours de l'évolution. Nous avons défini deux groupes de patients : groupe 1 comportant des lupiques sans atteinte rénale; et groupe 2 composé de ceux souffrant d'une néphropathie lupique. Nous avons colligé 105 patients dont 100 femmes. Quarante et un patients présentent une néphropathie lupique survenue après une période de 30 ± 10 mois d'évolution du lupus. Quatre patients (3%) se sont présentés initialement avec une insuffisance rénale aiguë nécessitant l'hémodialyse. Les données de la ponction biopsie rénale sont respectivement : classe IV, III et II chez 19 patients (63,3%), 4 patients (13,3%), et 4 patients (13,3%). Nos malades présentant une néphropathie lupique ont reçu divers protocoles thérapeutiques: 38 patients (92,7%) ont reçu la corticothérapie, et associée au cyclophosphamide dans 33 (80,5%) cas. Seuls l'âge jeune et l'anémie étaient corrélés à l'existence d'une atteinte rénale. Les facteurs prédictifs de la sévérité de la néphropathie lupique étaient le délai court de survenue d'une atteinte rénale ainsi que des chiffres élevés de la créatininémie. En outre la néphropathie lupique est caractérisée dans notre série par la sévérité du tableau clinique et biologique expliquée par la fréquence des formes prolifératives, d'où la nécessité d'une prise en charge précoce et adéquate.

SUMMURY

Lupus nephritis is a common and serious damage in systemic lupus erythematosus. The aim of our study is to define the frequency and to identify the predictors of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus in our university hospital. We conducted a multicenter retrospective study on all systemic lupus erythematosus patients followed between 2003 and 2010. We analyzed the epidemiological, clinical and biological presentation at admission and during follow-up. We have identified two groups of patients : group 1 involving systemic lupus erythematosus without renal disease, group 2 : patient with lupus nephritis. We collected 105 patients including 100 women, 41 (39%) with lupus nephritis occurred after a period of 30 ± 10 months of development of lupus. 4 patients (3%) were initially presented with acute renal failure requiring hemodialysis. The pathological findings of renal biopsy is respectively : class IV, III and II in 19 patients (63.3%), 4 patients (13.3%), and 4 patients (13.3%). Our patients with lupus nephritis received various treatment regimens: 38 patients (92.7%) received corticosteroids and combined with cyclophosphamide in 33 (80.5%) cases. Only young age and anemia were correlated with the risk of occurrence of renal damage. Moreover either the biological and immunological disturbances or regimen did not influence the risk of renal disease in our patients. Lupus nephritis in our series is characterized by a severity of the clinical and biological explained by the frequency of proliferative forms, hence the necessity for early and adequate management.

ملخص

تعتبر الإصابة الكلوية أثناء مرض الذئب الحمامي الجهازى الأكثر شيوعا و خطورة. الهدف من بحثنا هو دراسة وثيرة الإصابة الكلوية، و العوامل المسؤولة عنها أثناء الذئب الحمامي الجهازى داخل المركز الإستشفائى الجامعى. أجرينا دراسة رجعية متعددة المراكز على المرضى المصابين بالذئب الحمامي الجهازى، ما بين سنتي 2003 و 2010، و قمنا بتحليل العوامل الوبائية السريرية و البيولوجية عند أول معاينة و أثناء تطور الحالة. لقد حددنا فئتين من المرضى : الأولى تتكون من مرضى بالذئب الحمامي الجهازى بدون إصابة كلوية، و الثانية تتألف من مرضى يعانون من نفس المرض و لديهم إصابة كلوية. أجريت الدراسة على 105 مريضا من بينهم 100 امرأة. كان يعاني 41 مريضا من إصابة كلوية بعد فترة تقدر ب 30 ± 10 شهرا من تطور المرض، و 4 (3%) مرضى أصيبوا في البداية بقصور كلوي حاد استوجب التصفية الدموية. أظهرت نتائج التشريح المرضى للخرعة الكلوية أن كلا من الدرجة الرابعة و الثالثة و الثانية تتواجد تباعا لدى 19 (63,3%) مريضا، 4 (13,3%) مرضى، و 4 (13,3%) مرضى. وقد تلقى المرضى أنظمة علاجية مختلفة من بينهم 38 (92,7%) مريضا أخذوا الكورتيزونات و 33 (80,5%) حالة أخذوها مع السيكلوفوسفاميد. و يعد السن المبكر و فقر الدم العاملين الوحيدين المرتبطين بخطر الإصابة الكلوية، في حين لا يوجد أي تأثير للاضطرابات البيولوجية والمناعية ولا المخطط العلاجي على خطر هذه الإصابة. تتميز الإصابة الكلوية أثناء الذئب الحمامي الجهازى في سلسلتنا بصعوبة الحالة السريرية والبيولوجية وذلك بسبب كثرة الأشكال التكاثرية، لذا فلا بد من تكفل علاجي مبكر وملائم لهذا المرض.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Meyer.O.**
Lupus érythémateux systémique.
EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 ; 2005 1-32.
2. **Michel M, Meyer O, Frances C, Tournier-Lasserre E, Piette JC.**
Bases immunogénétiques du lupus systémique chez l'homme.
Revue Med Interne 1998 ;19 :726-30.
3. **Cross J, Jayne D.**
Diagnosis and treatment of kidney disease.
Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;19:785-98.
4. **Ponticelli C, Zucchelli P, Moroni G.**
Long-term prognosis of diffuse lupus nephritis.
Clin Nephrol 1987; 28: 263-271.
5. **Bono L, Cameron JS, Hicks JA.**
The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. Q J Med 1999; 92: 211-218.
6. **Donadio JVJ, Hart GM, Bergstralh EJ, Holley KE.**
Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study. Lupus 1995; 4: 109-115.
7. **Cameron JS.**
Lupus nephritis.
J Am Soc Nephrol 1999;10:413-24.
8. **Barr G, Seliger S, Appel G, Zuniga R, D'Agati V, Radhakrishnan JS.**
Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity.
Nephrol Dial Transplant (2003) 18: 2039-2046.
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. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P.

Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients.
Medicine 1993;72:113-24.

11. 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.

12. Vlachoyiannopoulos PG, Karassa FB, Karakostas KX, Drosos AA, Moutsopoulos HM.

Systemic lupus erythematosus in Greece. Clinical features, evolution and outcome: a descriptive analysis of 292 patients.
Lupus 1993;2:303-12.

13. 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.

14. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA.

Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis.
Am J Med 2002;112:726-9.

15. Hopkinson ND, Jenkinson C, Muir KR, Doherty M, Powell RJ.

Racial group, socioeconomic status, and the development of persistent proteinuria in systemic lupus erythematosus.
Ann Rheum Dis 2000;59:116-9.

16. Houg DL, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Blétry O, Baumelou A.

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

17. Fremeaux-Bacchi V, Noel LH, Schifferli JA.

No lupus nephritis in the absence of antiC1q autoantibodies?
Nephrol Dial Transplant 2002;17: 2041-3.

18. Bujan S, Ordi-Ros J, Paredes J, Mauri M, Matlas L, Cortes J.

Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients.
Ann Rheum Dis 2003;62:859-65.

19. 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. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis 1997;90:4–14.

20. C. Molino , F. Fabbian , C. Longhini.

Clinical approach to lupus nephritis: Recent advances.
European Journal of Internal Medicine 20 (2009) 447–453.

21. Kewalramani R, Singh AK.

Immunopathogenesis of lupus and lupus nephritis : recent insights.
Cur Op Nephrol Hypertens 2002;11:273–7.

22. Berden JH.

Lupus nephritis.
Kidney Int, 1997 ; 52 : 538–558.

23. Van Den Born J, Van Den Heuvel LP, Bakker MA.

Distribution of GBM heparan sulfate proteoglycan core protein and side chains in human glomerular diseases.
Kidney Int, 1993 ; 43 : 454–463.

24. 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.

25. Ter borg EJ, Horst G, Hummel EJ.

Measurement of increases in anti-double-stranded DNA antibody levels as a predictor of disease exacerbation in systemic lupus erythematosus. A long-term, prospective study.
Arthritis Rheum, 1990 ; 33 : 634–643.

26. Van bavel CC, Van der vlag J, Berden JH.

Glomerular binding of anti-dsDNA autoantibodies : the dispute resolved ?
Kidney Int, 2007 ; 71 : 600–601.

27. Radic M, Marion T, Monestier M.

Nucleosomes are exposed at the cell surface in apoptosis.
J Immunol, 2004 ; 172 : 6692–6700.

28. Kalaaji M, Mortensen E, Jorgensen L.

Nephritogenic lupus antibodies recognize glomerular basement membrane-associated chromatin fragments released from apoptotic intraglomerular cells.
Am J Pathol, 2006 ; 168 : 1779–1792.

29. Kalaaji M, Fenton KA, Mortensen ES.

Glomerular apoptotic nucleosomes are central target structures for nephritogenic antibodies in human SLE nephritis.
Kidney Int, 2007 ; 71 : 664–672.

30. Kalaaji M, Mortensen E, Jorgensen L.

Nephritogenic lupus antibodies recognize glomerular basement membrane-associated chromatin fragments released from apoptotic intraglomerular cells.
Am J Pathol, 2006 ; 168 : 1779–1792.

31. Kalaaji M, Fenton KA, Mortensen ES.

Glomerular apoptotic nucleosomes are central target structures for nephritogenic antibodies in human SLE nephritis.
Kidney Int, 2007 ; 71 : 664–672.

32. Lefkowitz JB, Gilkeson GS.

Nephritogenic autoantibodies in lupus: current concepts and continuing controversies.
Arthritis Rheum, 1996 ; 39 : 894–903.

33. Mjelle JE, Rekvig OP, Fenton KA.

Nucleosomes possess a high affinity for glomerular laminin and collagen IV and bind nephritogenic antibodies in murine lupus-like nephritis.
Ann Rheum Dis, 2007 ; 66 : 1661–1668.

34. Rops AL, Van den hoven MJ, Bakker MA.

Expression of glomerular heparan sulphate domains in murine and human lupus nephritis.
Nephrol Dial Transplant, 2007 ; 22 : 1891–1902.

- 35. Vlachoyiannopoulos PG, Kanellopoulos P, Tektonidou M, Moutsopoulos HM.**
Renal involvement in antiphospholipid syndrome.
Nephrol Dial Transplant 2001;16(Suppl 6):60-2.
- 36. Hochberg MC.**
Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.
Arthritis Rheum 1997;40:1725.
- 37. 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.
- 38. Chahade WH, Sato EL, Moura JE, Costallat LTL, Andrade LEC.**
Systemic lupus erythematosus in Sao Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview.
Lupus 1995;4:100-3.
- 39. Cervera R, Khamashta A, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, the European working Party on systemic Lupus Erythematosus.**
Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients.
Medicine 1993;72:113-24.
- 40. Al-Jarallah K, Al-Awadi A, Siddiqui H, Al-Salim J, Shehab D, Umamaheswaran I.** Systemic lupus erythematosus in Kowait hospital based study.
Lupus 1998;7:434-8.
- 41. Ka MM, Diouf B, Mbengue M, Keane A, Wade B, Diallo S, Diop TM.**
Aspects évolutifs du lupus érythémateux disséminé à Dakar. À propos de 30 cas.
Bull Soc Pathol Exot 1998;4:30-6-8.
- 42. Malaviya AN, Chandrasekaran AN, Kumar A, Sharmar PN.**
Systemic lupus erythematosus in India.
Lupus 1997;6:690-700.
- 43. Uthman I, Nasr F, Kassak K, Masri AB.**
Systemic lupus erythematosus in Lebanon.
Lupus 1999;8:713-5.

44. Johnson E, Gordon C, Hobbs FD, Bacon PA.

Undiagnosed systemic lupus erythematosus in the community.
Lancet 1996;347:367-9.

45. 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.

46. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mc Shane DJ, Rothfield NF.

The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982;25:1271-7.

47. Wang F, Wang CL, Tan CT, Manivasagar M.

Systemic lupus erythematosus in Malaysia: a study of 539 patients and comparison of prevalence and disease expression in different racial and gender groups.
Lupus 1997;6:248-53.

48. Al-Balla SR.

Systemic lupus erythematosus in Saudi patients.
Clin Rheumatol 1995;14:342-6.

49. Youinou P, Le Goff P, Saraux A.

Pratique et interprétation des examens biologiques dans les maladies systémiques. In: Kahn MF, Peltier A, Meyer O, Piette JC, editors. Maladies et syndromes systémiques. Paris: Flammarions Médecine. Sciences; 2000. p.78-128.

50. 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.

51. Vlachoyiannopoulos PG, Karassa FB, Karakostas KX, Drosos AA, Moutsopoulos HM.

Systemic lupus erythematosus in Greece. Clinical features, evolution and outcome: a descriptive analysis of 292 patients. Lupus 1993;2:303-12.

52. 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.

53. Kewalramani R, Singh AK.

Immunopathogenesis of lupus and lupus nephritis : recent insights.
Cur Op Nephrol Hypertens 2002;11:273-7.

54. 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.

55. 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.

56. 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.

57. Chrysochou C, Randhawa H, Reeve R, Waldek S, Wood G, O'Donoghue D.

Determinants of renal functional outcome in lupus nephritis: a single centre retrospective study.
Q J Med 2008;101:313-6.

58. Uthman IW, Muffarij AA, Mudawar WA, Nasr FW, Masri A.

Lupus nephritis in Lebanon,
Lupus 2001;10:378-81.

59. Julian T, Uramoto, W. Michael O' Fallon.

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

60. Al-Attia HM, Al Ahmed YH, Chandani AU.

Serological markers in Arabs with lupus nephritis.
Lupus 1998;7:198-201.

61. Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE.

High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients.
Nephrol Dial Transp 1995;10:1620-8.

62. 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.

63. 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.

64. Le Thi Huong D, Papo T, Beaufile 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.

65. Kavanaugh AF, Solomon DH and the American College of Rheumatology ad hoc Committee on immunologic testing guidelines.

Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum* 2002;47:546-55.

66. O. Meyer.

Lupus érythémateux systémique.
EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1-32.

67. 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.

68. 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.

69. Bansal VK, Beto JA.

Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis* 1997;29:193-9.

70. Balow JE, Austin HD.

Treatment of proliferative lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004;43:383-5.

71. Faedda R, Palamba D, Satta A.

Immunosuppressive treatment of the glomerulonephritis of systemic lupus. Clin Nephrol 1995;44:367-75.

72. Boumpas DT, Austin HA, Vaughan EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarbora CH. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse Cyclophosphamide in severe lupus nephritis.

Lancet 1992;340:741-5.

73. 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.

74. 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.

75. 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.

76. 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.

77. Martins L, Rocha G, Rodrigues A, Santos J, Vasconcelos C, Correia J.

Lupus nephritis a retrospective review of 78 cases from a single center.

Clin Nephrol 2002;57:114-9.

78. 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.

79. Petri M.

Hopkins Lupus Cohort. 1999 update.

Rheum Dis Clin North Am 2000; 26: 199-213.

80. Dang H, Harbeck RJ.

The *in vivo* and *in vitro* glomerular deposition of isolated anti-double-stranded-DNA antibodies in NZB/W mice.

Clin Immunol Immunopathol 1984; 30: 265-78.

81. Koffler D, Schur PH, Kunkel HG.

Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus.

J Exp Med 1967; 126: 607-23.

82. Vargas MT, Gustilo K, D'Andrea DM, Kalluri R, Foster MH, Madaio MP.

Structural features of nephritogenic lupus autoantibodies.

Methods 1997; 11: 62-9.

83. Wallace DH, Hahn BH.

Dubois' lupus erythematosus, 4th edition. Baltimore: Lea & Febiger; 1993.

84. Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE.

Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data.

Kidney Int 1994; 45: 544-50.

85. Wallace DJ, Podell TE, Weiner JM, Cox MB, Klinenberg JR, Forouzesh S.

Lupus nephritis. Experience with 230 patients in a private practice from 1950 to 1980.

Am J Med 1982; 72: 209-20.

86. Petri M.

Epidemiology of systemic lupus erythematosus.

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

87. Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL, Lewis EJ.

The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. Kidney Int. 1987 Aug;32(2):274-9.

88. Yang Y, Hebert LA, Chung EK.

Caucasian patients with systemic lupus erythematosus (SLE) nephritis have low C4A gene copy numbers and low plasma C4 protein levels.

Molecular Immunology. 2007 Jan;44(1-3):261.

89. Moroni G, Radice A, Giammarresi G.

Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6 year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis.
Ann Rheum Dis. 2009 Feb;68(2):234–7.

90. Specker C, Becker A, Lakomek HJ, Bach D, Grabensee B.

Systemic lupus erythematosus in men—a different prognosis?
Z Rheumatol 1994; 53:339–45.

91. Neumann K , Wallace DJ, Azen C, Nessim C, Fichman M, Metzger AL.

Lupus in the 1980s: III. Influence of clinical variables, biopsy, and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at a single center.
Semin Arthritis Rheum 1995;25:47–55.

92. Swaak AJ, Huysen V, Nossent JC, Smeenk RJ.

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

93. Abu-Shakra M, Urowitz MB, Gladman DD, Gough J.

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

94. 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.

95. 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.

96. 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.

97. Contreras G, Lenz O, Pardo V.

Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis.
Kidney Int. 2006 May;69(10):1846–51.

98. 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.

99. 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.

100. Deligny C, Thomas L, Dubreuil F, Theodose C, Garsaud AM, Numeric P.

Lupus systémique en Martinique : enquête épidémiologique.

Rev Med Interne 2002;23:21-9.

101. Lopez P, Mozo L, Gutierrez C, Suarez A.

Epidemiology of systemic lupus erythematosus in northern Spanish population: gender and age influence on immunological features.

Lupus 2003;12:860-5.

102. Mok CC, Lau CS.

Lupus in Hong Kong Chinese.

Lupus 2003;12:717-22.

103. 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.

104. Wallace DJ, Hahn BH.

Dubois' lupus erythematosus. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2002 1348p.

105. Gaffney PM, Moser KL, Graham RR, Behrens TW.

Recent advances in the genetics of systemic lupus erythematosus.

Rheum Dis Clin North Am 2002;28:111-26.

106. Tsao BP.

The genetics of human systemic lupus erythematosus.

Trends Immunol 2003;24:595-602.

107. SI, Ioannidis JP, Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM.

Autoimmune haemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus.
Am J Med 2000;108:198-204.

108. Musio F, Bohen EM, Yuan CM, Welch PG.

Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus.
Semin Arthritis Rheum 1998;28:1-9.



جامعة القادسيه عياض
كلية الطب والصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 130

سنة 2011

الإصابة الكلوية أثناء مرض الذئب الحماني الجهازى داخل المركز الاستشفائى الجامعى: أية وثيرة؟ أى شكل نسيجى؟ و ما هى العوامل التنبؤية للإصابة الكلوية؟

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2011/.../...

من طرف

الآنسة سناء الناصري

المزداة فى 13 مارس 1984 بخريكة

نل شهادة الدكتوراه فى الطب

الكلمات الأساسية:

الذئب الحماني الجهازى - الإصابة الكلوية أثناء الذئب الحماني الجهازى
العوامل التنبؤية.

اللجنة

الرئيس

م. صبيحي

السيد

أستاذ فى طب الأطفال

المشرف

ل. السعدوني

السيدة

أستاذة مبرزة فى الطب الباطنى

ز. دحامي

السيد

أستاذ مبرز فى جراحة المسالك البولية

إ. ايت الصاب

السيدة

أستاذة مبرزة فى طب الأطفال

ع. خرشافي

السيد

أستاذ مبرز فى الطب الباطنى

الحكام

