



Université Kasdi Merbah Ouargla
Faculté de Médecine
Département de Médecine



**LES ASPECTS ETIOPATHOGENIQUES, CLINIQUES,
THERAPEUTIQUES ET PRONOSTIQUES DE LA
NEPHROPATHIE LUPIQUE A OUARGLA (2016- 2020)**

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du doctorat en médecine

Présenté par :

BENKANOUNE Djouhaina

Encadré par :

Dr BENSOUNA Salma

Devant le Jury Composé de :

KAHAL Abdelhak	Président	Maître assistant	Médecine interne
BENSOUNA Salma	Encadreur	Maître assistante	Néphrologie
NEGHMOUCHE ALI Maha	Examineur	Maître assistante	Immunologie

Année Universitaire

2020-2021



Université Kasdi Merbah Ouargla
Faculté de Médecine
Département de Médecine



LES ASPECTS ETIOPATHOGENIQUES, CLINIQUES, THERAPEUTIQUES ET PRONOSTIQUES DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE A OUARGLA (2016- 2020)

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du doctorat en médecine

Présenté par :

BENKANOUNE Djouhaina

Encadré par :

Dr BENSOUNA Salma

Devant le Jury Composé de :

KAHAL Abdelhak	Président	Maître assistant	Médecine interne
BENSOUNA Salma	Encadreur	Maître assistante	Néphrologie
NEGHMOUCHE ALI Maha	Examineur	Maître assistante	Immunologie

Année Universitaire

2020-2021

REMERCIEMENTS

Je rends grâce à Dieu le tout puissant et miséricordieux de m'avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **Dr BENSOUNA Salma**, je la remercie pour sa patience, ses conseils durant ma préparation de ce mémoire.

Je remercie également toute l'équipe médicale et paramédicale du service de médecine interne femme, leur esprit d'équipe m'a beaucoup aidé.

Enfin, mes remerciements vont à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

DEDICACES

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A mes parents

A ma très chère et adorable mère : HAMEL Hadja

Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance, parce que je te dois ce qui je suis. Tu m'élevais, tu m'as comblée de ton amour et de ta tendresse. Tu m'as rendu heureuse lorsque tu m'as remonté le moral, en me faisant oublier les problèmes de la 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 c'est avec ta présence et ton soutien, que j'ai dû surmonter des longues années d'étude.

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.

A mon très chère et adorable père : BENKANOUNE Abdelhamid

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. 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. 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.

A mon mari Ilyas

Aucune dédicace ne saurait exprimer ma considération pour les sacrifices, ton amour et le soutien moral que tu as consentis pour mon bien être. Que ce travail soit un témoignage de mon amour sincère. Restons unis et solidaires pour tout le reste de notre vie.

A vous mes frères et sœurs (Housseme, Houari, Halima, Manel, Sara, Nour) qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A la mémoire de mes grands-parents :

HAMEL Omar

KABBASS Fatima Zohra

BENKANOUNE Mohamed

BABA ARBI Moubaraka

A tous mes oncles et tantes

A tous mes cousins, mes voisins

A tous les amis et collègues (Nassiba, Maroua, Amina, Meriem, Soumaia, Amel) merci pour leurs amours et leurs encouragements.

A tous les étudiants de la faculté de médecine de Ouargla.

A tous mes enseignants dans tous mon cursus.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	viii
LISTES DES FIGURES	xi
LISTES DES TABLEAUX.....	xii
LISTE DES ABREVIATIONS	xiii
RESUMES	xvi
INTRODUCTION	4
PARTIE THEORIQUE.....	3
I. EPIDEMIOLOGIE.....	4
II. PHYSIOPATHOLOGIE.....	5
1. Pathogénie du lupus.....	5
2. Pathogénie de l’atteinte rénale au cours du lupus.....	6
2.1. Les anticorps de la néphropathie lupique.....	8
III. TABLEAU CLINICO-BIOLOGIQUE.....	10
1. Signes rénaux.....	10
2. Signes extrarénaux.....	11
3. Maladies rénales lupique et grossesse [20].....	15
4. Maladie rénale lupique et enfant [21].....	15
IV. ANATOMOPATHOLOGIE.....	16
1. Intérêt.....	16
2. Indications de la PBR.....	17
3. Classifications de la néphropathie lupique.....	17
3.1. Objectifs d’une classification.....	17
3.2. Classifications anatomopathologiques de la néphropathie lupique.....	18
3.3. Index d’activité et de chronicité.....	26
4. Ponction biopsie rénale itérative.....	26
V. EVOLUTION – PRONOSTIC.....	27
VI. TRAITEMENT.....	27
1. Objectifs.....	27
2. Moyens.....	28
2.1. Mesures hygiéno-diététiques.....	28
2.2. Traitement symptomatique.....	28
2.3. Traitement spécifique.....	29

3. Indications.....	31
4. Surveillance	34
PARTIE PRATIQUE.....	35
MATERIELS ET METHODES.....	36
I. CRETERES D'INCLUSION	37
1. Les données démographiques.....	37
2. Les données cliniques.....	37
3. Les données biologiques.....	38
4. Les données anatomo-pathologiques (Ponction biopsie rénale).....	38
5. Les modalités thérapeutiques.....	38
RESULTATS	40
I. PARAMETRES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUIVIS POUR LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU SYSTEMIQUE (N=10).....	41
II. PARAMETRES SOCIO DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS PRESENTANTS UNE NEPHROPATHIE LUPIQUE (N=5).....	42
III. PROFIL CLINICO-BIOLOGIQUE AU COURS DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE	43
IV. DONNEES DE LA PONCTION BIOPSIE RENALE AU COURS DE LA NL.....	45
V. LES MODALITES THERAPEUTIQUES.....	46
VI. EVOLUTION	46
DISCUSSION	47
I. CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUIVIS POUR LES.....	48
II. CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES DES PATIENTS PRESENTANTS UNE NEPHROPATHIE LUPIQUE.....	51
III. PROFIL CLINICO-BIOLOGIQUE RENAL AU COURS DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE	54
IV. DONNEES DE LA PONCTION BIOPSIE RENALE AU COURS DE LA NL.....	55
V. LES MODALITES THERAPEUTIQUES.....	55
VI. PROFIL EVOLUTIF DES PATIENTS AVEC NEPHROPATHIE LUPIQUE	55
VII. Les difficultés que nous avons rencontrées dans notre étude.....	56
VIII. Solution aux problèmes.....	56
CONCLUSION	57
BIBLIOGRAPHIE.....	57
ANNEXES.....	57

LISTES DES FIGURES

Figure 1. Les complexes immuns initient les lésions tissulaires[8]	6
Figure 2. Les mécanismes de la genèse des lésions histologiques rénales[3]	7
Figure 3. Classe I de la NL; A en microscope optique ; B en immunofluorescence directe.....	19
Figure 4. Classe II de la NL ; A en microscope optique ; B en immunofluorescence directe ...	20
Figure 5. Classe III de la NL; A en microscope optique ; B en immunofluorescence directe	21
Figure 6. Classe IV de la NL; A en MO ; B en IFD ; C en ME	22
Figure 7. Classe V de la NL ; A en MO ; B en IFD	23
Figure 8. Classe VI de la NL en MO.....	24
Figure 9. Thrombose capillaire et artériolaire	26
Figure 10. Schéma classique de NIH	32
Figure 11. Schéma de protocole EuroLupus.....	33
Figure 12. Manifestations systémiques au cours de la maladie lupique.....	42
Figure 13. Répartition des patients selon le sexe	43

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1. Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES) Proposés par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1982 et mis à jour par l'ACR en 1997[18].	12
Tableau 2. Critères de classification du lupus érythémateux systémique selon le SLICC[19].	13
Tableau 3. Classification de la néphropathie lupique selon l'OMS	18
Tableau 4. les lésions d'activité et de chronicité selon le NIH.	26
Tableau 5. Profil clinico_biotologique des malades lupiques	41
Tableau 6. les données clinico_biotologique au cours de la NL	44
Tableau 7. Profil biotologique rénal	45
Tableau 8. Stade de l'insuffisance rénale chronique de notre patientes selon le KDIGO 2012	45
Tableau 9. Fréquences comparées des signes cliniques du lupus dans plusieurs séries de la littérature	49
Tableau 10. Fréquence comparée des signes biotologiques du lupus dans plusieurs séries de la littérature	51
Tableau 11. Fréquence des données cliniques de la NL selon les série	52
Tableau 12. Les caractéristiques hématologiques et immunologiques selon les série de la littérature.	53
Tableau 13. Comparaison du bilan rénal selon les différentes séries de la littérature.	54

LISTE DES ABREVIATIONS

AAN	Anticorps Anti_Nucléaires.
Ac	Anticorps.
Ac anti ADN db	Anticorps anti ADN double brin.
ACR	American College of Rheumatology.
ADH	Hormone Anti Diurétique.
AINS	Anti_ Inflammatoires Non Stéroïdiens.
ANCA	Anticorps Anticytoplasme Des Polynucléaires Neutrophiles
ARA2	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2.
AVK	Anti Vitamine K.
AZA	Azathioprine.
C	Complément.
CD8	Cluster de Différenciation 8.
CIC	Complexes Immuns Circulants.
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration.
CTC	Corticothérapie
CYC	Cyclophosphamide
DDE	Dépôts Denses aux Electrons.
DFG	Débit De Filtration Glomérulaire.
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay.
Fc	Fragment Cristallisable.
GEM	Glomérulonéphrite Extra_Membraneuse.
GNRP	GloméruloNéphrite rapidement progressive.
GNL	GloméruloNéphrite Lupique.
H	Histone.
HTA	HyperTension Artérielle.
HTP	Hypertension Portale.
IFD	ImmunoFluorescence Directe.
IFN	Interféron.
IG	ImmunoGlobulines
IL	Interleukine.
IRA	Insuffisance Rénale Aiguë.
IRC	Insuffisance Rénale Chronique.
IRCT	Insuffisance Rénale Chronique Terminale.
ISN/RPS	International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society.
IV	Intra Veineuse.
LDL	Low Density Lipopoeins.
LES	Lupus Erythémateux Systémique.
LH-RH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone.
MAT	Micro Angiopathie Thrombotique.
MBG	Membrane basale glomérulaire.
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1.
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease.
MMF	Mucophénolate Mofétil.
MO	Microscopie Optique.
NIH	National Institutes of Health.
OMS	Organisation Mondiale De La Sante.

PBR	Ponction Biopsie Rénale.
PTT	Purpura Thrombotique Thrombocytopénique.
RPR	Rapid Plasma Reagin.
SAPL	Syndrome Des Anticorps Anti-Phospholipide.
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics.
SPSS	Statistical Package for The Social Sciences.
TNF	Tumor Necrosis Factor.
VPP	Valeur Prédictive Positive.

RESUMES

Résumé

La néphropathie lupique (NL) est une atteinte fréquente et grave du lupus érythémateux systémique. L'objectif de notre travail est de savoir diagnostiquer, analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la néphropathie lupique, et de décrire les principes du traitement et de la prise en charge au long cours au niveau de l'hôpital Mohamed BOUDIAF de Ouargla.

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive sur tous les patients lupiques admis et suivis de Janvier 2016 à Décembre 2020. On a distingué deux groupes de patients, le premier comportant des lupiques sans atteinte rénale ; le deuxième composé de ceux souffrants d'une néphropathie lupique. Nous avons colligé dix patientes se sont toutes des femmes, cinq présentaient une néphropathie lupique où le syndrome néphrotique été le principal mode de révélation avec une insuffisance rénale de degré variable .La protéinurie moyenne de nos patientes de 24h était de 3,4 g/24h ; Le débit de filtration glomérulaire moyen de 23 ml/min . La seule ponction biopsie rénale réalisée était classe IV. Nos malades ont reçu le protocole thérapeutique classique partiel, sauf une patiente était traitée par l'Eurolupus.

La NL est le principal déterminant de mortalité au cours du lupus. La recherche des facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale permet une prise en charge précoce et améliore la qualité et l'espérance de vie des patients lupiques.

Mots clés : Lupus érythémateux systémique, protéinurie, débit de filtration glomérulaire, ponction biopsie rénale, Eurolupus.

Abstract

Lupus nephritis (LN) is a frequent and serious disease in systemic lupus erythematosus. The aim of our work is to know how to diagnose, analyze and prioritize the manifestations that suggest Lupus nephritis, and to describe the principles of treatment and long-term care at the level of the Mohamed Boudiaf hospital in Ouargla.

We conducted a descriptive retrospective study on all patients with systemic lupus erythematosus followed from January 2016 to December 2020. We have identified two groups of patients, the first group: involve systemic lupus erythematosus without renal disease; the second group: patient with lupus nephritis. We collected the information of ten patients; they are all women .Five presented a lupus nephritis where nephrotic syndrome was the main mode of revelation with varying degrees of the renal failure. The average proteinuria in 24 hour of our patients was 3.4 g / 24 h; The average glomerular filtration rate of 23 ml / min. The only renal puncture biopsy performed was class IV. Our patients received the classical partial therapeutic protocol, except one patient, who was treated with Euro lupus.

LN is the main determinant of mortality during Lupus disease. The search for predictors of poor renal evolution allows early management and improves the quality and life expectancy of patients with Lupus.

Key words: systemic lupus erythematosus, proteinuria, glomerular filtration rate, renal puncture biopsy, Euro lupus,

ملخص

تعتبر الإصابة الكلوية أثناء مرض الذئبة الحمامية الجهازية الأكثر شيوعا و خطورة. الهدف من عملنا هو معرفة كيفية تشخيص، تحليل وتحديد أولويات المظاهر التي تشير إلى اعتلال الكلية الذئبية ، ووصف مبادئ العلاج والرعاية طويلة الأمد على مستوى مستشفى محمد بوضياف بورقلة.

أجرينا دراسة وصفية بأثر رجعي على جميع المرضى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية الذين تمت متابعتهم من يناير 2016 إلى ديسمبر 2020. لقد حددنا فئتين من المرضى: الأولى تتكون من مرضى بالذئبة الحمامية الجهازية بدون إصابة كلوية، والثانية تتألف من مرضى يعانون من نفس المرض و لديهم إصابة كلوية. أجريت الدراسة على عشرة مرضى، كلهم نساء. كان يعاني خمسة منهن بالإصابة الكلوية، أين نجد المتلازمة الكلوية هي المظهر الأساسي للكشف عن الاعتلال الكلوي مرفوقة بقصور كلوي متفاوت الحدة. . كان متوسط البيلة البروتينية لمرضانا على مدار 24 ساعة 3.4 جم / 24 ساعة ؛ متوسط معدل الترشيح الكبيبي 23 مل / دقيقة . نتيجة التشريح المرضي للخزعة الوحيدة كانت من الدرجة الرابعة. تلقى مرضانا بروتوكول العلاج الجزئي الكلاسيكي، باستثناء مريضة واحدة تم علاجها باستخدام (Eurolupus).

إنّ إلتهاب الكلية هو المحدد الرئيسي للوفيات في مرضى الذئبة الحمامية الجهازية. البحث عن المؤشرات التي تمكن من التنبؤ بالتطور الكلوي يسمح بالعلاج المبكر وتحسين متوسط العمر المتوقع للمرضى الذين يعانون من مرض الذئبة الحمامية الجهازية .

الكلمات المفتاحية : مرض الذئبة الحمامية الجهازية ، البيلة البروتينية ، معدل الترشيح الكبيبي، خزعة البزل

الكلوي، Eurolupus

INTRODUCTION

Le Lupus Erythémateux Systémique (LES) est une maladie auto-immune non spécifique d'organe à l'origine d'une importante morbidité et d'une mortalité non négligeable, variables selon les individus et le type d'atteinte d'organe. De nombreux facteurs génétiques, hormonaux, et environnementaux contribuent au déclenchement et à l'entretien de la maladie.

L'atteinte rénale du lupus est une localisation fréquente, en particulier, la glomérulonéphrite lupique est responsable d'une morbidité élevée chez des sujets jeunes. Selon certaines études, 37 à 60% des patients souffrant de LES présenteront une néphropathie lupique au cours de leur vie[1]. La présence de cette atteinte conditionne le traitement, un dépistage systématique doit être effectué au diagnostic du LES et tout au long du suivi. Sa prise en charge thérapeutique repose principalement sur le type d'atteinte histologique.

La gravité de son pronostic est liée au risque d'évolution vers une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), altérant la qualité de vie des patients et leur survie globale. De lourdes thérapeutiques immunosuppressives sont entreprises pour tenter de contrôler la maladie, et empêcher la survenue de rechute. L'enjeu du traitement de la néphropathie lupique est donc de prévenir la dégradation de la fonction rénale à long terme, tout en limitant les complications, principalement infectieuses, des traitements immunosuppresseurs.

L'objectif de notre étude :

- ✓ Objectif principal :
 - Déterminer le profil épidémiologique de la néphropathie lupique au sein de la population lupique admise au service médecine interne de l'hôpital Mohamed Boudiaf Ouargla (2016-2020).
- ✓ Objectif secondaire :
 - Analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la néphropathie lupique.
 - Décrire les principes du traitement et de la prise en charge au long cours.

PARTIE THEORIQUE

I. EPIDEMIOLOGIE

Le lupus érythémateux systémique 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[2].

La prédominance féminine est classique, le sex-ratio femme sur homme est de 8en Marrakech , 6,1 au Liban , 10 en Europe , 11 au Japon , 17 en argentine [3].

Il existe un terrain génétique prédisposant, le facteur le mieux établi étant un déficit hétéro- ou homozygote de certains facteurs du complément (C2 et C4 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 un traitement hormonal à base d'œstrogènes[4].

La prédisposition à développer une glomérulonéphrite lupique au cours d'un lupus semble influencée par de multiples facteurs génétiques (polymorphismes du MCP-1, des récepteurs Fc gamma-RIIa et RIII, impliquées dans l'élimination des complexes immuns solubles) ou immunologiques (présence d'anticorps anti-ADN, anti-C1q), mais il est très difficile, sur le plan individuel de prévoir l'atteinte rénale[3].

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. 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[3].

II. PHYSIOPATHOLOGIE

1. Pathogénie du lupus

De manière très schématique, le LES résulte d'une « immunisation » contre les composants des corps apoptotiques cellulaires : nucléosome, sous-unité élémentaire de la chromatine constituée d'ADN, histones, certaines ribonucléoprotéines et phospholipides. Cette immunisation est responsable de la production d'anticorps dirigés contre ces constituants : anti-ADN, anti-histones, anti-nucléosomes, antiribonucléoprotéines et antiphospholipides. Plusieurs facteurs viendraient amplifier et étendre cette réponse auto-immune anormale comme l'hyperactivité lymphocytaire T et B, un déséquilibre de production des cytokines et des chémokines et une perturbation de certaines sous-populations lymphocytaires régulatrices[5].

Des lésions endothéliales et une atteinte de la microcirculation artérielle sont fréquemment retrouvées dans les atteintes rénales et cérébrales du LES [6]. Cette agression endothéliale chronique favorise aussi la formation accélérée des plaques d'athérosclérose à l'origine d'un sur-risque d'accident coronaire et vasculaire cérébral.

Plusieurs autres mécanismes participent à l'inflammation tissulaire. L'infiltration de la peau et des reins par des lymphocytes T, en particulier CD8 suggère que la cytotoxicité cellulaire pourrait avoir un rôle direct dans les dommages tissulaires [7]. L'accumulation de débris nucléaires, issus de l'apoptose et de la nécrose cellulaire, induit l'activation directe des lymphocytes et des cellules du système immunitaire inné, telles que les macrophages, les cellules dendritiques et les polynucléaires neutrophiles et la sécrétion de nombreuses molécules pro-inflammatoires comme des cytokines (interférons alpha [IFN-alpha] et gamma [IFN-beta], tumor necrosis factor alpha [TNF], interleukine-8 [IL-8], etc.) et des enzymes qui ont un effet pathogène dans les tissus ciblés. (Figure1)

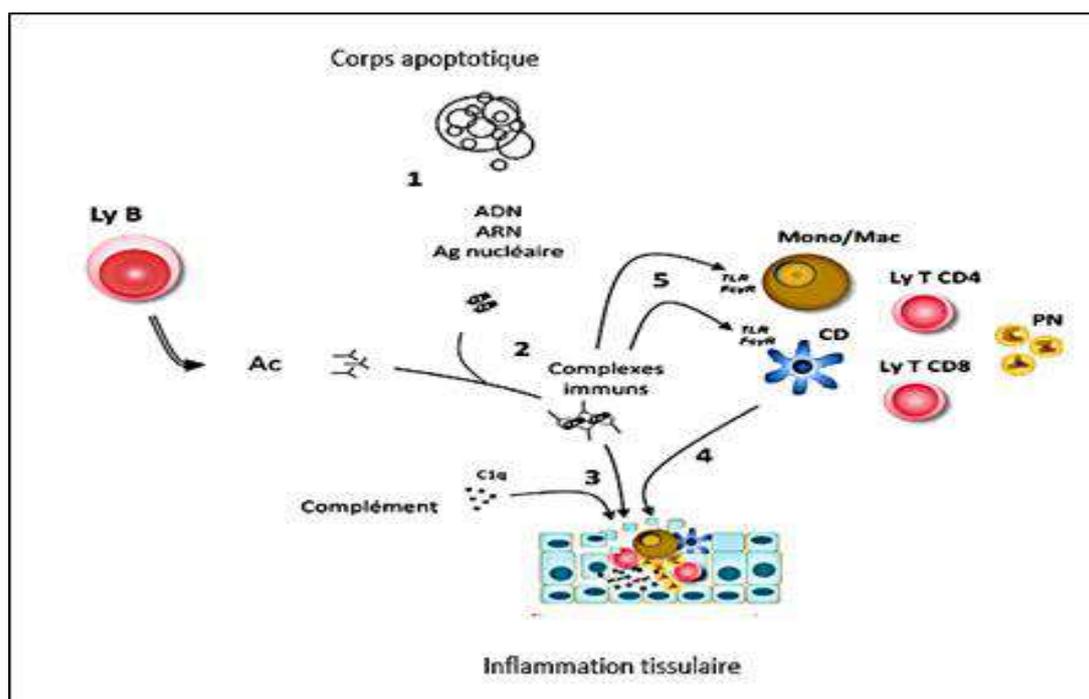


Figure 1. Les complexes immuns initient les lésions tissulaires[8]

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

Ac : anticorps ; CD : cellule dendritique ; Ly : lymphocyte ; PN : polynucléaire neutrophile ; Mono/Mac : monocyte/macrophage.

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

L'atteinte rénale au cours du lupus résulte du dépôt d'un complexe immun au niveau des glomérules entraînant des dommages tissulaires [7]. Les mécanismes impliqués dans la genèse des lésions histologiques rénales restent aujourd'hui encore mal définis [9], [10]. Ceci réside en grande partie dans le fait que les lésions élémentaires de la néphropathie lupique sont extrêmement polymorphes. Néanmoins, on reconnaît aujourd'hui trois types de mécanismes possibles (Figure 2) :

- Les dépôts intra rénaux (essentiellement glomérulaires), de complexes-immuns circulants (CIC).

- L'attaque rénale par des auto-anticorps reconnaissant des antigènes rénaux ou des antigènes circulants qui se sont fixés sur les parois glomérulaires ou vasculaires.
- Les micros thromboses vasculaires résultant de la présence d'anticorps anti phospholipides.

Dans les deux premiers cas, l'inflammation intra rénale est provoquée par le recrutement des protéines du complément ainsi que de cellules inflammatoires, reconnaissant la partie Fc des immunoglobulines déposées dans le parenchyme rénal [3].

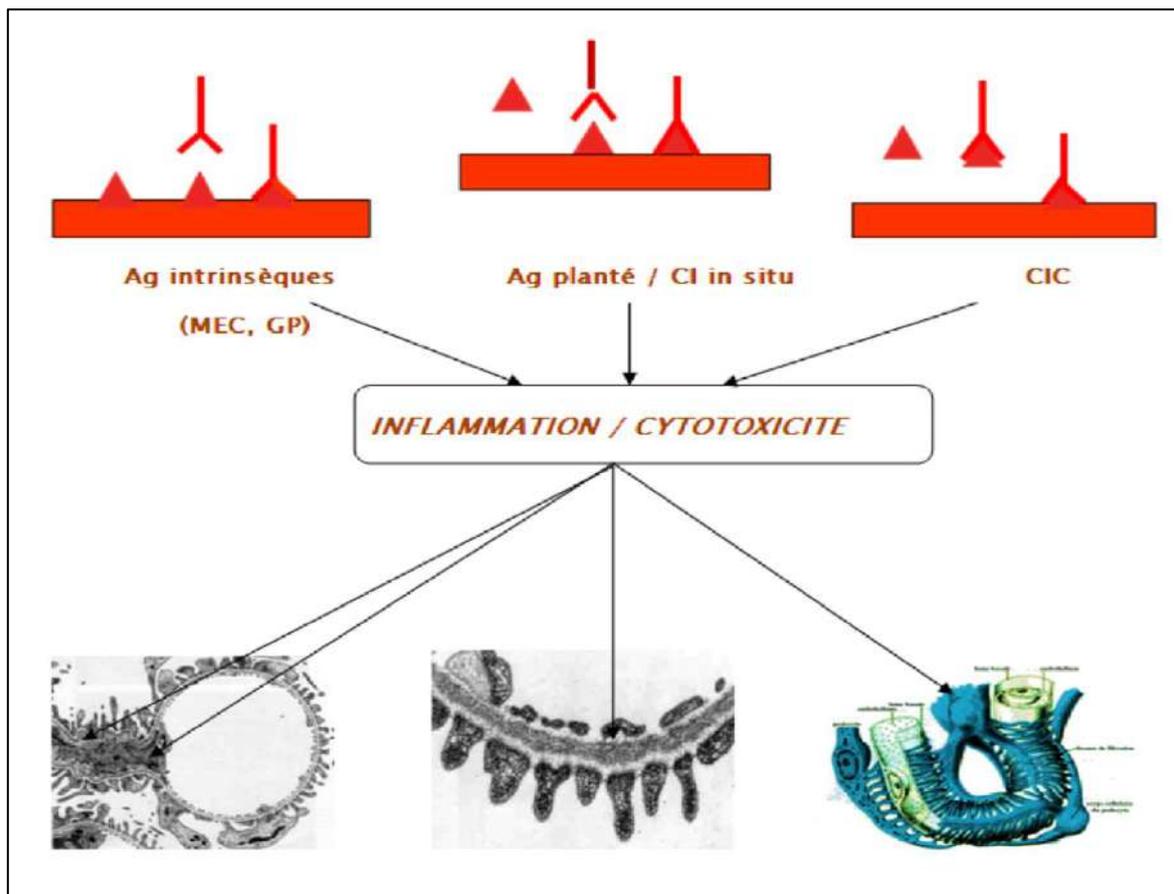


Figure 2. Les mécanismes de la genèse des lésions histologiques rénales[3]

La caractérisation des cibles antigéniques des auto anticorps impliqués dans la néphropathie lupique a permis de mettre en évidence des auto anticorps pathogènes ayant une réactivité croisée avec des constituants glomérulaires tels la laminine ou les héparanes sulfates ou reconnaissant des nucléosomes fixés sur la membrane glomérulaire[11]. De véritables vascularites intra rénales sont parfois observées, secondaires à des auto anticorps encore mal caractérisés, proches des anticorps anti cellules endothéliales ou des ANCA.

2.1. Les anticorps de la néphropathie lupique

a. Anti-ADN et néphropathie lupique

Plusieurs arguments concourent à incriminer les Ac anti-ADNdb dans la genèse de la NL. Tout d'abord, une augmentation du taux des Ac anti-ADNdb précède l'atteinte rénale, puis ce taux s'abaisse quand l'atteinte est jugulée [3]. D'ailleurs, pour Bootsma et al[7], un doublement du taux d'Ac anti-ADNdb en moins de deux mois démontre une poussée de la NL. La persistance d'un taux élevé d'Ac anti-ADNdb, en dépit du traitement, majore la probabilité d'une rechute. À l'inverse une réduction thérapeutique des Ac anti-ADNdb de 50 % la diminue de 50 %.

L'analyse post-mortem des Ac déposés dans les glomérules rénaux révèle une grande hétérogénéité des Ac. Il est stupéfiant que seulement 10 % des Ac que l'on recueille reconnaissent l'ADN [9]. L'analyse de ces Ac anti-ADNdb nous apprend que ces derniers sont d'isotype IgG 1 et IgG3, de forte affinité et qu'ils fixent pour la grande majorité d'entre eux directement le glomérule puisqu'un traitement par la DNase n'en libère qu'une faible fraction. Enfin, des réactivités croisées avec d'autres protéines distinguent également ces Ac.

b. Anticorps anti-alpha-actinine

C'est en utilisant des Ac monoclonaux anti-ADNdb capable d'induire une NL chez la souris que deux équipes ont découvert que l'alpha-actinine pouvait servir de cible aux Ac anti-ADNdb dans le glomérule [12]. Ces données ont ensuite été validées chez l'homme [13].

Plusieurs observations contribuent au rôle pathogène des Ac anti-ADNdb + /alpha-actinine + [14]. Tout d'abord, il est possible d'induire une NL en immunisant une souris normale par de l'alpha-actinine qui suscite la production des Ac anti-alpha-actinine, mais également des Ac anti-ADNdb et des Ac anti-chromatine [15]. En revanche, il est impossible d'induire une NL si ce sont de l'ADN ou des nucléosomes que l'on injecte. Chez les souris lupiques, la fixation des Ac anti-alpha-actinine à la surface des cellules mésangiales est directe et favorisée par une augmentation d'expression de l'alpha-actinine à la surface des cellules, mais cela n'a pas été encore démontré chez l'homme. Enfin, les Ac anti-ADNdb + /alpha-actinine+ sont des Ac de forte affinité dont l'épitope siège au niveau du domaine de liaison de l'actine.

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

c. Anticorps anti-C1q[16]

Contrairement aux Ac anti-ADNdb + /alpha-actinine + , les Ac anti-C1q ne suffisent pas pour induire seuls une néphrite. En effet, les Ac anti-C1q ne sont pathogènes chez l'animal que s'ils sont injectés en présence d'Ac reconnaissant une cible glomérulaire comme les Ac anti-ADNdb ou les Ac anti alpha-actinine. Une fois fixés, ces derniers activent le système complément et précisément le complexe C1 composé de C1q ,2 C1r et 2 C1s et c'est le composant C1q, qui est reconnu par les Ac anti-C1q.

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

Des Ac anti-C1q d'isotype IgG apparaissent dans 10 à 30 % des LES en phase active, en particulier ceux qui présentent une NL (80—100 %). Comme pour les anti-alpha-actinine, la valeur prédictive positive (VPP) des Ac anti-C1 q pour la néphrite lupique avoisine le 50% car de nombreux patients avec LES peuvent posséder ces Ac, même à des titres élevés, sans qu'il y ait atteinte rénale. Cependant, si l'on associe ces deux Ac, la VPP tend vers 100 %. Ce qui suggère que l'association anti-actinine + / anti-C1q+ est peut être suffisante pour induire une NL. À l'inverse, l'absence d'Ac anti-C1q permet pratiquement d'exclure une récurrence rénale avec une valeur prédictive négative proche de 90 %.

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

d. Anticorps anti chromatine et anticorps anti histones [3]:

Puisqu'une fraction des Ac anti-ADNdb peut être décrochée du glomérule après traitement par la DNase, on a suggéré que des complexes immuns associant anti-ADNdb et nucléosome se déposaient dans le glomérule. Cette fixation s'effectuant alors sur des cellules en apoptose. Bien que les Ac anti nucléosomes soient détectés dans 70 à 80 % des cas de LES, leur recherche manque de spécificité puisqu'on les retrouve chez 10 à 50 % des témoins affectés par une autre pathologie auto-immune que le LES. Ce piètre pouvoir discriminant s'explique par la faible

stabilité du nucléosome. Il consiste en un corps protéique (histones H2A, H2B, H3 et H4) autour duquel s'enroule un ADN db.

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

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

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

III. TABLEAU CLINICO-BIOLOGIQUE

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.

1. Signes rénaux

La protéinurie est la manifestation la plus fréquente de la néphropathie lupique, notée dans 100 % des cas. Elle peut être minime mais peut atteindre des valeurs néphrotiques (≥ 3 g/24 heures) dans 45-65 % des cas. La protéinurie peut désormais être évaluée par le dosage du ratio protéinurie/ créatinurie, effectué sur un échantillon urinaire matinal.

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 qu'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[17].

Le suivi de la fonction rénale repose sur le dosage de la créatininémie, de préférence réalisé par technique enzymatique pour éviter les interférences colorimétriques (hémolyse, atteinte hépatique), avec calcul de la clairance glomérulaire par la formule MDRD ou CKD-EPI

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[17]. Cette dernière se manifeste sur le plan rénal par une insuffisance rénale aiguë dans un contexte d'anémie.

2. Signes extrarénaux

Le lupus Erythémateux Systémique est une affection auto-immune dont la présentation clinique est très polymorphe. La diffusion multiviscérale est une des caractéristiques de la maladie.

La classification de référence des LES est celle de l'American College of Rheumatology (Tableau 1). Elle a été élaborée à partir de patients ayant une maladie à expression rhumatologique. Elle permet de distinguer les patients lupiques des patients atteints d'autres maladies inflammatoires systémiques (essentiellement la polyarthrite rhumatoïde). Plus récemment, une nouvelle classification a été proposée par le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (Tableau 2).

Tableau 1. Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES) Proposés par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1982 et mis à jour par l'ACR en 1997[18].

<ol style="list-style-type: none"> 1. Rash malaire ; 2. Lupus discoïde ; 3. Photosensibilité ; 4. Ulcérations orales ou nasopharyngées ; 5. Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement ; 6. Pleurésie ou péricardite ; 7. Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie ; 8. Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique) ; 9. Atteinte hématologique : <ul style="list-style-type: none"> – Anémie hémolytique, ou – Leucopénie < 4 000/pl constatée à 2 reprises, ou – Lymphopénie < 1 500/pl constatée à 2 reprises, ou – Thrombopénie < 100 000/pl, en l'absence de drogues cytopéniantes ; 10. Titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices) ; 11. Perturbations immunologiques : <ul style="list-style-type: none"> - Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-Sm, ou présence d'anticorps antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine en IgG ou IgM.
<p>La présence d'au moins 4 des 11 critères « de classification » proposés par l'ACR permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité et une spécificité de 96 %. Ces critères, qui surreprésentent les items dermatologiques, sont des critères de classification et ne doivent pas être</p> <p>Utilisés dans un but diagnostique à l'échelon individuel (par exemple : le diagnostic de lupus systémique pourra être posé chez un patient avec une polyarthrite, des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-Sm alors qu'il n'a que 3 critères aCr). Ils ne sont notamment pas pertinents pour identifier un éventuel LS chez un malade porteur d'un SAPL.</p>

Tableau 2. Critères de classification du lupus érythémateux systémique selon le SLICC[19].

Critères cliniques	
1.	Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) : -Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde), -Lupus bulleux, -Nécrolyse toxique épidermique lupique, -Éruption maculo-papuleuse lupique, -Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite, OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies).
2.	Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) : -Lupus discoïde classique : o localisé (au-dessus du cou) o généralisé (au-dessus et en dessous du cou), -Lupus hypertrophique ou verruqueux, -Panniculite lupique ou lupus cutané profundus, -Lupus chronique muqueux, -Lupus tumidus, -Lupus engelure, -Forme frontière lupus discoïde / lichen plan.
3.	Ulcères buccaux : -Palatins, -Bouche, -Langue, OU Ulcérations nasales en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behcet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle et acides.
4.	Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique.
5.	Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement, OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes.
6.	Sérites -Pleurésie typique > 24 h, OU Épanchement pleural, OU Frottement pleural, -Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24 h, OU Épanchement péricardique, OU Frottement péricardique, OU Signes électriques de péricardite en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler.
7.	Atteinte rénale : - Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée) OU Cylindres hématiques.
8.	Atteinte neurologique : -Convulsions, -Psychose,

PARTIE THEORIQUE

	-Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive,
	- Myélite, - Neuropathie périphérique ou atteinte des nerfs craniens en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète, - Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse).
9.	Anémie hémolytique.
10.	Leucopénie (< 4000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...), OU Lymphopénie (< 1000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections).
11.	Thrombopénie (< 100 000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT).
Critères immunologiques	
1.	Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire.
2.	Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA).
3.	Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm.
4.	Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : - Présence d'un anticoagulant circulant, - Sérologie syphilitique faussement positive, - Anticorps anticardioline (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort, - Anticorps anti- B2-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM).
5.	Diminution du complément : - C3 bas, - C4 bas, - CH50 bas.
6.	Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique).
<p>La présence d'au moins 4 critères, dont au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique ou une histologie de glomérulonéphrite lupique avec des AAN et/ou des anticorps anti-DNA natifs permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 92%.</p>	

3. Maladies rénales lupique et grossesse [20]

La grossesse chez les femmes atteintes de glomérulonéphrite lupique est associée à un risque accru de perte fœtale et d'aggravation des lésions rénales. Une étude récente montre que le risque d'insuffisance rénale est faible et que le risque de poussée rénale est d'autant plus faible que la maladie lupique est inactive au début de la grossesse.

Lorsque le traitement est nécessaire, les glucocorticoïdes et l'azathioprine sont les médicaments les plus utilisés aux doses minimales efficaces.

La pré-éclampsie est une complication fréquente de la grossesse au cours du lupus survenant chez environ 12% des patientes. Il est souvent difficile de distinguer une pré-éclampsie d'une poussée de la maladie lupique.

Les données de laboratoire peuvent contribuer à distinguer une pré-éclampsie d'une poussée de néphropathie lupique. La protéinurie est associée à une hématurie microscopique lors d'une poussée rénale de lupus alors que la protéinurie est habituellement isolée dans la pré-éclampsie. Les poussées de néphropathie lupique sont fréquemment associées à une hypocomplémentémie et à des taux d'anti-ADN élevés alors que la situation est inverse dans la pré-éclampsie. Enfin, l'existence d'une thrombopénie ainsi que d'une hypocalciurie sont plus fréquentes dans la pré-éclampsie que dans la néphropathie lupique. Cependant, la thrombopénie peut également être associée à des anticorps anti-phospholipides et à une microangiopathie thrombotique.

La perte fœtale était fréquente dans les premières études. Le risque est d'autant plus important qu'il existe une HTA, un lupus actif, une atteinte rénale, une hypocomplémentémie, des taux d'anticorps anti-phospholipides ou une thrombopénie.

4. Maladie rénale lupique et enfant [21]

Les manifestations cliniques du lupus érythémateux sont habituellement plus sévères chez l'enfant que chez l'adulte.

L'analyse des urines avec recherche d'hématurie et dosage des protéines urinaires mérite d'être régulière, mensuelle au début. Elle peut être réalisée à titre de dépistage par les bandelettes urinaires, à confirmer par une étude cytologique urinaire quantitative.

L'atteinte glomérulaire rénale peut également être dépistée par la surveillance de la microalbuminurie.

Parfois un syndrome néphrétique aigu peut être la présentation clinique d'une souffrance rénale aiguë rapidement évolutive avec œdèmes généralisés, prise de poids, oligo-anurie, urine bouillon sale (hématurie macroscopique et protéinurie massive), hypertension artérielle, et insuffisance rénale. Ce tableau doit non seulement faire évoquer une atteinte histologique sévère, mais aussi un syndrome des antiphospholipides à évoquer tout spécifiquement en cas d'anémie hémolytique mécanique (schizocytose, thrombopénie et signes neurologiques).

Le suivi de la fonction rénale par le calcul du DFG par la formule de Schwartz est nécessaire. Néanmoins chez l'enfant atteint de lupus, douloureux et sous corticoïdes, la créatininémie peut être diminuée par réduction de la masse musculaire. La mesure du débit de filtration glomérulaire à partir du dosage plasmatique de la cystatine C se révèle plus fiable, indépendant de la masse musculaire.

IV. ANATOMOPATHOLOGIE

1. Intérêt

La ponction biopsie rénale (PBR) 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.

C'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 de moins de 36 heures en service de néphrologie et permet d'avoir un résultat histologique en quelques jours.

2. Indications de la PBR

La ponction biopsie rénale (PBR) doit être réalisée devant toute suspicion d'atteinte rénale dans la maladie lupique :

- 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 et /ou un rapport pro/créa urinaire >500 mg /mmol.
- Devant 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.
- Devant toute insuffisance rénale (pour éliminer une autre cause de néphropathie évolutive).

En résumé, une première PBR doit être réalisée devant la constatation de toute anomalie rénale au cours d'un lupus (protéinurie, hématurie, insuffisance rénale). La présence d'anomalies histologiques rénales sans anomalie de la protéinurie ou du sédiment urinaire (« silent nephropathy ») est rare et de signification incertaine.

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 troisième mois d'immunosuppression.

3. Classifications de la néphropathie lupique

3.1.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.

3.2. Classifications anatomopathologiques de la néphropathie lupique

a. 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 3). 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 3. Classification de la néphropathie lupique selon l'OMS

Classes	Lésions glomérulaires
Classe I	Glomérule normal (en microscopie optique, immunofluorescence et microscopie électronique)
Classe II	Atteinte purement mésangiale - Cellules mésangiales d'aspect normal en MO, avec des dépôts en if et me - Hypercellularité mésangiale avec des dépôts à l'IF et au ME
Classe III	Glomérulonéphrite focale proliférative (<50%)
Classe IV	Glomérulonéphrite diffuse proliférative (>50%)
Classe V	Glomérulonéphrite extra membraneuse

b. 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 différent. 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 (Figure 3 ;A).

En immunofluorescence directe : présence de dépôts mésangiaux (Figure 3 ;B).

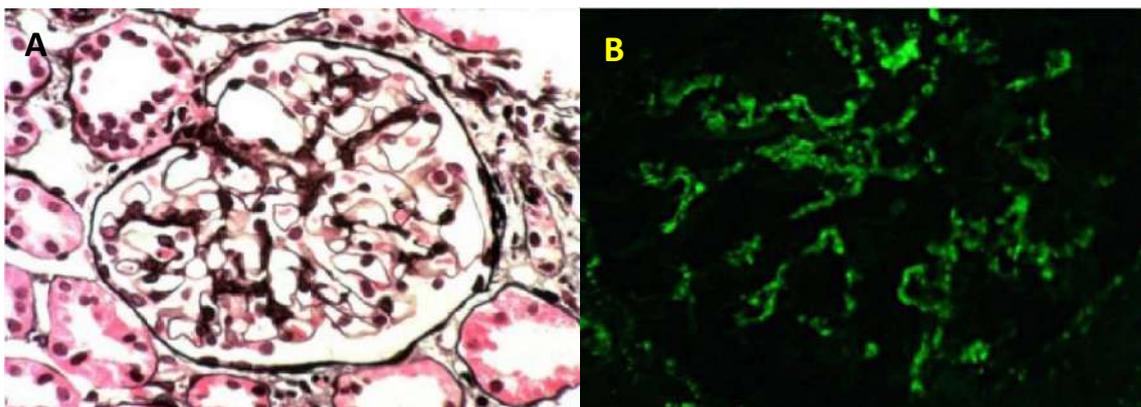


Figure 3. Classe I de la NL; A en microscope optique ; B en immunofluorescence directe

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 (Figure 4;A).

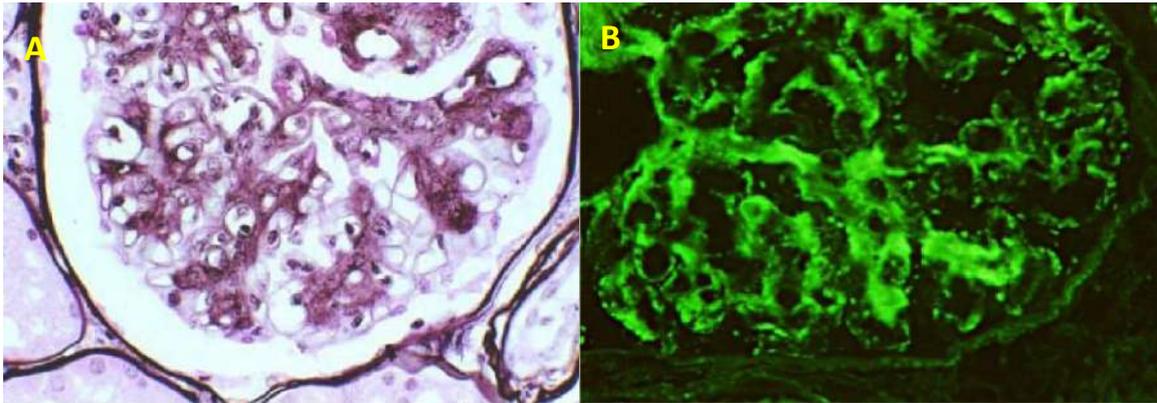


Figure 4. Classe II de la NL ; A en microscope optique ; B en immunofluorescence directe

En immunofluorescence directe : présence de dépôts mésangiaux, pouvant être associés avec quelques dépôts isolés, extramembraneux ou sous endothéliaux (Figure 4 ;B).

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 (Figure 5 ;A).

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.

En immunofluorescence directe : dépôts plus uniformes d'IgG et de C3 (Figure 5 ;B)

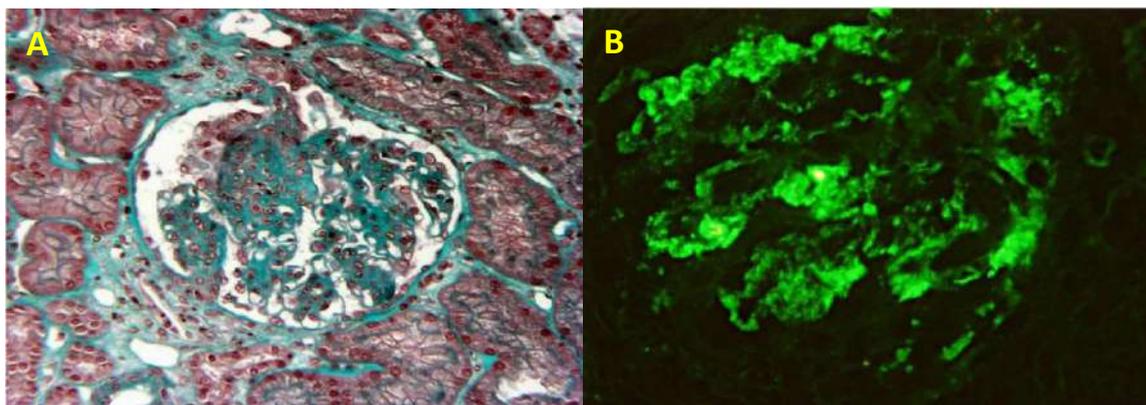


Figure 5. Classe III de la NL; A en microscope optique ; B en immunofluorescence directe

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 néphrétique 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-DNAdb 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-capillaire. 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 (Figure 6 ;A).

❖ **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.

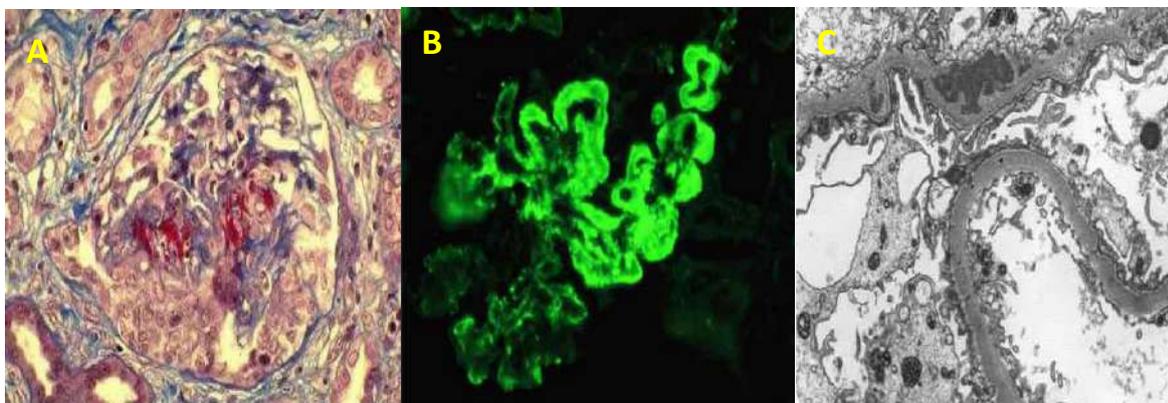


Figure 6. Classe IV de la NL; A en MO ; B en IFD ; C en ME

En immunofluorescence directe : Très abondants dépôts sous-endothéliaux d'IgG en immunofluorescence directe avec quelques dépôts éparses sous-épithéliaux (= extra-membraneux) (Figure 6 ;B).

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 (Figure 6 ;C).

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 MO. et IF ou ME, avec ou sans altérations mésangiales (Figure 7).

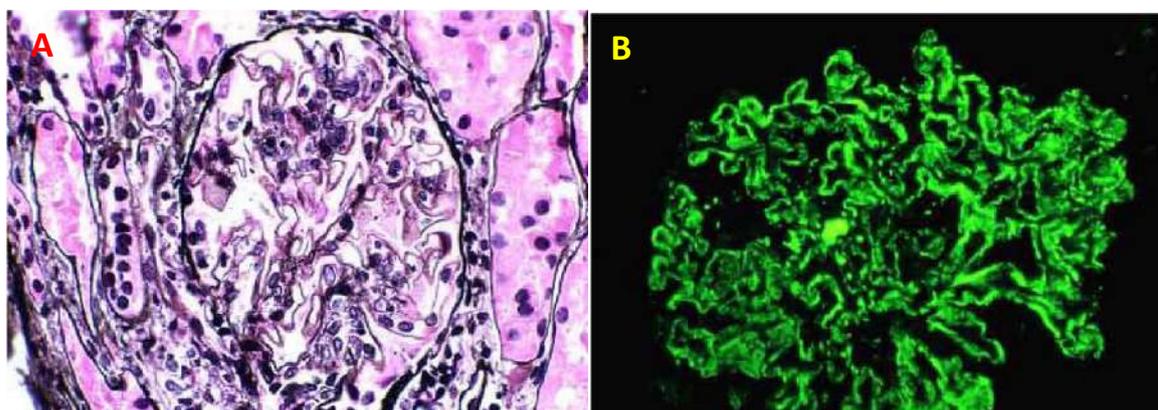


Figure 7. Classe V de la NL ; A en MO ; B en IFD

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.

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(Figure 8).

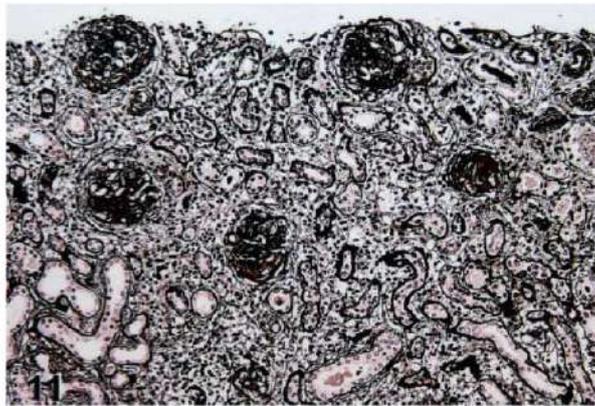


Figure 8. Classe VI de la NL en MO

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.

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 (Figure 9). 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 microangiopathie 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 immunosuppresseur est dans cette situation généralement pas ou peu efficace.

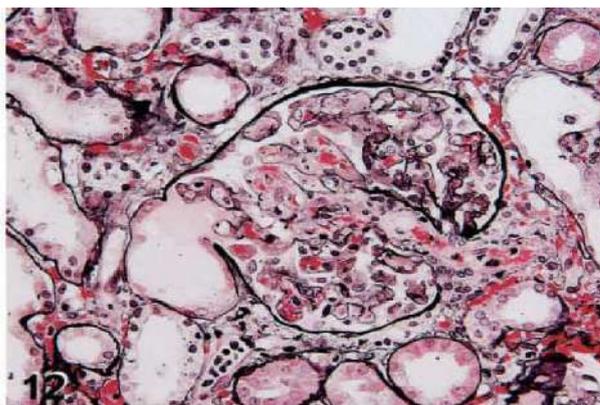


Figure 9. Thrombose capillaire et artériolaire

3.3. Index d'activité et de chronicité

Plusieurs indices morphologiques évaluant la biopsie rénale ont été développés, le plus utilisé reste le NIH Activity Index and Chronicity Index (Tableau :4).

Tableau 4. les lésions d'activité et de chronicité selon le NIH.

	Lésions histologiques	Echelle	Coefficient
Index d'activité /24	Prolifération endocapillaire	0-3	X1
	Infiltration leucocytaire	0-3	X1
	Karyorrhexis et/ou nécrose fibrinoïde	0-3	X2
	Croissants épithéliaux	0-3	X2
	Dépôts hyalins	0-3	X1
	Inflammation interstitielle	0-3	X1
Index de chronicité /12	Fibrose glomérulaire	0-3	X1
	Croissants fibreux	0-3	X1
	Atrophie tubulaire	0-3	X1
	Fibrose interstitielle	0-3	X1

4. Ponction biopsie rénale itérative

La répétition de la biopsie rénale peut permettre de modifier le traitement immunosuppresseur dans les cas où existe : un syndrome néphrotique persistant malgré un traitement adapté ; une élévation inexplicquée de la créatinine plasmatique ; la persistance d'une hématurie microscopique ou sa réapparition malgré un traitement adapté.

La répétition de la biopsie rénale peut être particulièrement utile dans les formes avec récurrence de la maladie de façon à distinguer les lésions actives, qui nécessiteraient un traitement immunosuppresseur, des lésions fibreuses n'en nécessitant pas.

V. EVOLUTION – PRONOSTIC

L'atteinte rénale au cours de l'évolution du lupus représente un tournant péjoratif malgré les thérapeutiques actuelles avec 90% de survie à 10ans. La rémission sous traitement est observée dans 50-80% des cas. Toutefois des récurrences peuvent émailler l'évolution malgré un traitement bien conduit dans au moins 30 % des cas. En général, l'activité de la maladie est diminuée en hémodialyse comme en dialyse péritonéale, ce qui permet une diminution du traitement immunosuppresseur et des stéroïdes. Après transplantation, l'activité de la maladie lupique est encore plus diminuée et le taux de récurrence sur le transplant est faible (4%)[22]. Le décès peut survenir par lupus active dans un tiers des cas, d'infections ou de thrombopathie dans les deux tiers restants.

Facteurs de mauvais pronostic rénal

- Début précoce <15ans.
- Syndrome néphrotique précoce d'emblée.
- Race noire.
- Classe IV avec indice de chronicité élevé.
- Réponse initiale au traitement modérée avec persistance d'une protéinurie.
- Insuffisance rénale initiale.

VI. TRAITEMENT

1. Objectifs

La mortalité au cours du lupus a sensiblement diminué grâce à l'avènement des thérapeutiques immunosuppressives ainsi qu'au développement de l'épuration extra-rénale. Le traitement de la NL reste difficile, notamment en raison de l'hétérogénéité de la maladie et des incertitudes sur son cours évolutif.

Des larges études multicentriques sont indispensables pour réunir suffisamment de patients afin de tester de nouvelles hypothèses, tout en gardant à l'esprit que seul un

suivi prolongé (au minimum de cinq ans) est indispensable avant de tirer des conclusions, du moins en termes de perte définitive de la fonction rénale.

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

- D’obtenir rapidement une rémission rénale.
- D’éviter les récurrences.
- D’éviter l’insuffisance rénale chronique.
- D’atteindre ces objectifs avec un minimum de toxicité.

2. Moyens

2.1. Mesures hygiéno-diététiques

- Éviter l’exposition solaire est la première des recommandations que le patient doit observer.
- Sevrage tabagique (le tabagisme augmente le risque d’athérosclérose).
- Régime hyposodé.
- Régime hypoglycémique.
- Régime hypolipémiant .
- Éviter la prise de médicaments non indispensables.
- Éviter les pilules progestatifs .

2.2. Traitement symptomatique

- Traitement antiprotéinurique : par inhibiteur de l’enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l’angiotensine 2 (ARA 2) où la cible de protéinurie est $< 0.5\text{g}/24\text{h}$ et les cibles tensionnelles $< 130/80\text{ mmHg}$.
- Anticoagulant par les héparines puis les antivitamines K
- Traitement hypolipémiant : par statine (cible LDL cholestérol $< 1,0\text{ g/l}$).
- L’analogue de la LH- RH permet une prévention de l’aménorrhée en induisant un état d’hypo-œstrogénie avec les inconvénients d’une ménopause artificielle (ostéoporose, sécheresse vaginale).
- Epuration extra-rénale si IRA ou GNRP ou IRCT.

2.3. Traitement spécifique

a. Traitements d'induction

Corticothérapie

La base du traitement des formes prolifératives diffuses reste la corticothérapie. Cette corticothérapie est classiquement débutée par voie intraveineuse sous forme de trois bolus de méthylprednisolone relayés par une corticothérapie orale à dose pleine (1 mg/kg/j), puis dégression lente jusqu'à une dose minimale.

L'émergence des complications cardiovasculaires comme cause de morbidité et de mortalité importante incite vivement à une épargne cortisonique et à utiliser d'autres traitements immunosuppresseurs[23].

Cyclophosphamide

Sur la base des résultats des essais cliniques pilotés par le groupe des National Institutes of Health (NIH) démontrant que l'administration au long cours de fortes doses de CYC IV (0,75 à 1 g/m²), prescrit mensuellement pendant six mois et ensuite trimestriellement jusqu'à un an après la rémission rénale, est plus efficace que les CTC utilisés seuls. En raison de la toxicité de l'exposition orale quotidienne au CYC (essentiellement pour la vessie, la moelle hématopoïétique et les ovaires), l'administration orale de CYC a été progressivement remplacée par des perfusions intermittentes intraveineuses (IV). Ceci étant dit, quelques cliniciens considèrent encore qu'il est légitime de prescrire du CYC par voie orale dans la phase d'induction (généralement pendant trois à six mois).

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

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

Mycophénolate mofétil

Le médicament qui est en train d'émerger comme une alternative possible et acceptable au CYC comme traitement d'attaque est indiscutablement le mycophénolate mofétil (MMF). IL est administré par voie orale en deux prises quotidiennes à heure fixe, à une posologie de 1 à 3 g par jour.

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

b. Traitement d'entretien

C'est un objectif majeur puisqu'elles sont un des premiers facteurs de pronostic défavorable. La durée optimale du traitement d'entretien est inconnue. Aucune étude prospective randomisée n'a comparé plusieurs durées de traitement d'entretien. L'attitude qui prévalait jusqu'à présent était de maintenir un traitement d'entretien pendant 18 à 24 mois[23].

- **La corticothérapie à faible dose** est utilisée. Sa durée optimale n'est pas précisée. Son utilité dans les formes stables cliniquement mais actives biologiquement est démontrée.
- **L'azathioprine** est administré par voie orale à la dose de 2 à 3 mg/kg/j sans dépasser 150 mg/j. De même, il peut être utilisé par voie intraveineuse à la même posologie. Il peut avoir comme effet indésirable une toxicité hématologique (leucopénie, anémie macrocytaire, thrombopénie+++).
- **Le MMF** prend aussi une place grandissante dans le traitement d'entretien de la néphropathie lupique.

c. Nouveau traitement [24]

- **La Biothérapie** : Le rôle majeur du lymphocyte B dans le LES est à l'origine du développement de nouvelles molécules ciblant les fonctions de ce dernier. Les stratégies thérapeutiques en cours de développement clinique s'orientent donc vers la mise au point de protocoles de prise en charge sans corticoïdes et visent à restaurer la régulation des mécanismes immunitaires déficients chez les patients atteints du LES. L'objectif ici est de passer d'une approche d'immunosuppression à une approche d'immunomodulation.
 - **Le rituximab (Mabthera©)** : est un anticorps humanisé monoclonal dirigé contre les lymphocytes B (anticorps monoclonal anti-CD20), qui est utilisé en induction si forme réfractaire et en cours d'essai pour le traitement d'entretien.

- **Le belimumab (Benlysta®)** : est un anticorps monoclonal entièrement humanisé, anti BlyS.
- **L'epratuzumab et l'atacept**, ne sont pas indiqués dans l'atteinte rénale du LES.

- **Ciclosporine ou Tacrolimus** : inhibiteurs de la calcineurine, ils pourraient être proposés dans des cas difficiles, en association avec des stéroïdes +/- le MMF en traitement d'attaque et d'entretien. La ciclosporine est proposée dans les GEM lupique pure en association aux CTC en traitement d'attaque et d'entretien.
- **Transplantation des cellules souches autologues** : certaines formes graves et réfractaires de LES peuvent faire discuter l'intensification de l'immunosuppression suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
- **Les plasmaphérèses** peuvent être indiquées en cas de purpura thrombotique thrombocytopénique, de cryoglobulinémies symptomatiques graves, de syndrome d'hyperviscosité, d'hémorragies pulmonaires. Dans ces indications particulières, les plasmaphérèses sont réalisées quotidiennement pendant 4 à 5 jours, suivies de quelques séances par semaine pendant un mois. Dans la NL, elles ont un intérêt en cas de microangiopathie thrombotique diagnostiquée sur une PBR ou si une glomérulonéphrite rapidement progressive est associée.

d. Antipaludéens de synthèse

Efficaces sur l'atteinte cutanée, articulaires, et lors des rechutes.

3. Indications

Les traitements d'induction de rémission dépendent du type histologique et du degré d'activité.

- **Classe II :**

Abstention sous réserve d'une surveillance avec possibilité de CTC (0.5 à 1 mg/kg/j) pour les lésions extra-rénales.

- **Classe III :**

Si l'indice d'activité est faible, le traitement est le même que la classe II.

Si l'indice d'activité est élevé, traiter le patient comme une classe IV.

- **Classe IV :**

- ❖ **Schéma classique du NIH (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH)**

Induction :

- Trois bolus de solumedrol en 3 jours et relais per os 1 mg/kg/j pendant 6-8 semaines.
- Bolus de CYC de 0.75 à 1 mg/m², 6 bolus mensuels .

Entretien :

- Dégression lente sur plusieurs mois des CTC.
- Six bolus de CYC trimestriels, avec une durée totale de deux ans.
- Ou AZA à raison de 2 à 3mg/kg/j, la durée du traitement peut atteindre 24 mois.

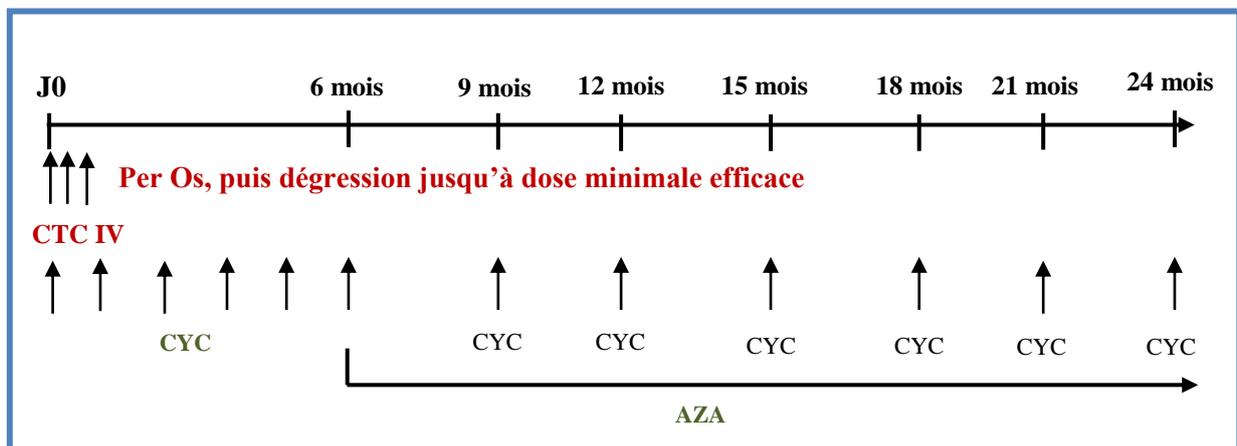


Figure 10. Schéma classique de NIH

- ❖ **Protocole Euro lupus**

Induction :

- Trois bolus de CTC puis relais per os.
- CYC en 6 bolus de 0.5 g /15jours ; la dose totale d'excédant pas 3g.

Entretien :

- CTC en dégression lente sur plusieurs mois.
- AZA 2mg/kg/j.

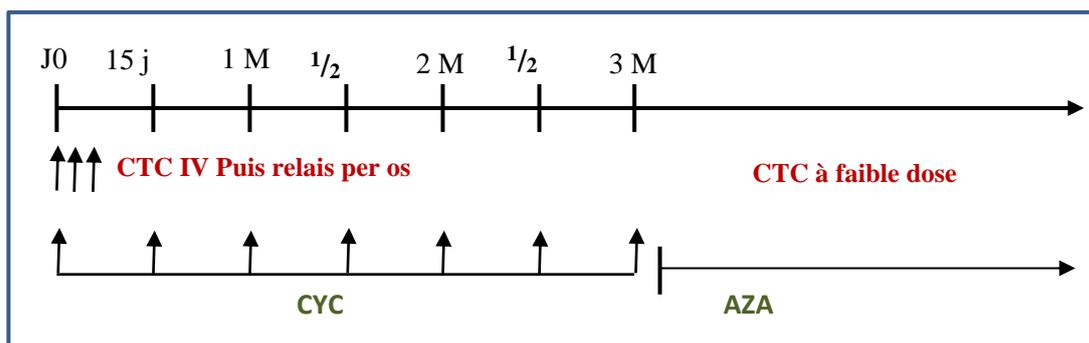


Figure 11. Schéma de protocole Euro Lupus

❖ **Le protocole non cytotoxique (ASPREVA LUPUS MANAGEMENT STUDY – ALMS/ MAINTAIN) [25] : de plus en plus utilisé**

Induction :

- Corticoïdes fortes doses (bolus), puis diminution rapide
- Mycophenolate Mofétil (MMF) : Cellcept® 1 à 3 gr/j

Entretien :

- Corticoïdes petites doses
- Mycophenolate Mofétil (MMF) : Cellcept®

• **Classe V :**

Le risque d'évolution vers l'IRCT ainsi que le risque thrombotique, notamment de thrombose des veines rénales, ne permet pas de considérer la glomérulonéphrite extra-membraneuse lupique pure comme étant de bon pronostic. Elle justifie un traitement, bien qu'aucun essai contrôlé ne soit disponible. Les traitements proposés actuellement pour cette classe sont :

- CTC et CYC selon le Protocole Ponticelli.
- Ou Ciclosporine 5mg/kg/j avec CTC à faible dose.
- Si association de classe IV le protocole eurolupus est appliqué.
- MMF associé à un traitement néphroprotecteur mérite d'être testé.

- **Classe VI :**

- Traitement conservateur de l'insuffisance rénale terminale.
- Préparation au traitement de suppléance par : hémodialyse, dialyse péritonéale ou transplantation rénale.

- **Traitement des rechutes :**

Devant toute rechute clinico-biologique une PBR s'impose. Le traitement proposé dans la plupart des cas consiste en une cure CYC pendant 4 mois avec relais MMF de 6 mois.

Certains patients dont le CYC avait une dose cumulée de 3 gr, le Rituximab est utilisé d'emblée, avec CTC rapidement dégraissés.

4. Surveillance

Durant le traitement, la protéinurie est contrôlée chaque 3 à 4 mois de même que la fonction rénale avec estimation du DFG et de la numération formule sanguine ainsi qu'un dosage du complément et des AC anti ADNn

PARTIE PRATIQUE

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive concernant des patients atteints de LES sur une période de cinq ans s'étalant de Janvier 2016 à Décembre 2020 au niveau du service de médecine interne de l'hôpital Mohammed Boudiaf Ouargla.

I. CRITERES D'INCLUSION

Les patients retenus dans cette étude ont au moins quatre critères de classification du lupus érythémateux systémique selon le SLICC (adapté de Petri et al. Arthritis Rheum 2012) 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) $<60 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ 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.
- L'origine.
- La couverture sociale.
- La profession.
- 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 coexistante 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, cardiovasculaires, respiratoires et neuropsychiques.

3. Les données biologiques

- La protéinurie des 24h.
- Le taux sanguin de l'urée.
- La créatininémie.
- Le débit de filtration glomérulaire (DFG).
- Le stade de la maladie rénale chronique.
- Les anomalies hématologiques: anémie, thrombopénie, leucopénie, lymphopénie.
- Les anomalies immunologiques: la présence des anticorps antinucléaires (AAN) /anticorps anti DNA.
- Le complément sérique C3, C4, CH50.
- 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.
- Mycophénolate mofétil.
- Traitements symptomatiques.

III. L'ANALYSE STATISTIQUE

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

- **SPSS (Statistical Package For The Social Sciences)**

Est un logiciel sophistiqué d'analyse et de traitement de données conçu par IBM. Il s'agit d'une solution classée dans la catégorie des logiciels d'analyse statistique ou Business Analysis, au même titre que Stata, Minitab, Power BI et Statistica.

RESULTATS

I. PARAMETRES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUIVIS POUR LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU SYSTEMIQUE (N=10)

Sur une période de cinq ans (2016-2020), 10 patients étaient suivis à l'hôpital Mohamed Boudiaf pour lupus érythémateux systémique au niveau du service de médecine interne. Il s'agissait de 10 femmes, la maladie lupique était diagnostiquée à un âge moyen de 37 ans (extrêmes : 23 et 52 ans). Toutes les patientes avaient une asthénie. Neuf (9/10) avaient une photosensibilité, sept (7/10) une éruption malaire en aile de papillon. Toutes les patientes avaient des anticorps anti DNA natif positifs, et anticorps anti Sm. Le complément était bas chez huit des lupiques (tableau 5).

Tableau 5. Profil clinico_biotologique des malades lupiques

Paramètres	Nombre	Moyenne
Age	/	37
Sexe	10F	/
Fièvre	3	/
Amaigrissement	4	/
Asthénie	10	/
Anorexie	7	/
Erythème malaire	7	/
Photosensibilité	9	/
Ulcères buccaux	5	/
Protéinurie (g/24)	/	1.9
Créatinémie (g/l)	/	22
Urée(g/l)	/	0,6
Anémie	4	/
leucopénie	3	/
Lymphopénie	2	/
Thrombopénie	3	/
Ac antinucléaires	9	/
Ac anti ADN natif	10	/
Ac anti Sm	10	/
Complément bas	8	/

Selon la classification de SLICC : La présence d'au moins 4 critères, dont au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique ou une histologie de glomérulonéphrite lupique avec des AAN et/ou des anticorps anti-DNA natifs permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 92%.

Les atteintes multi systémiques sont dominées par l'atteinte dermatologique et rhumatologique (12).

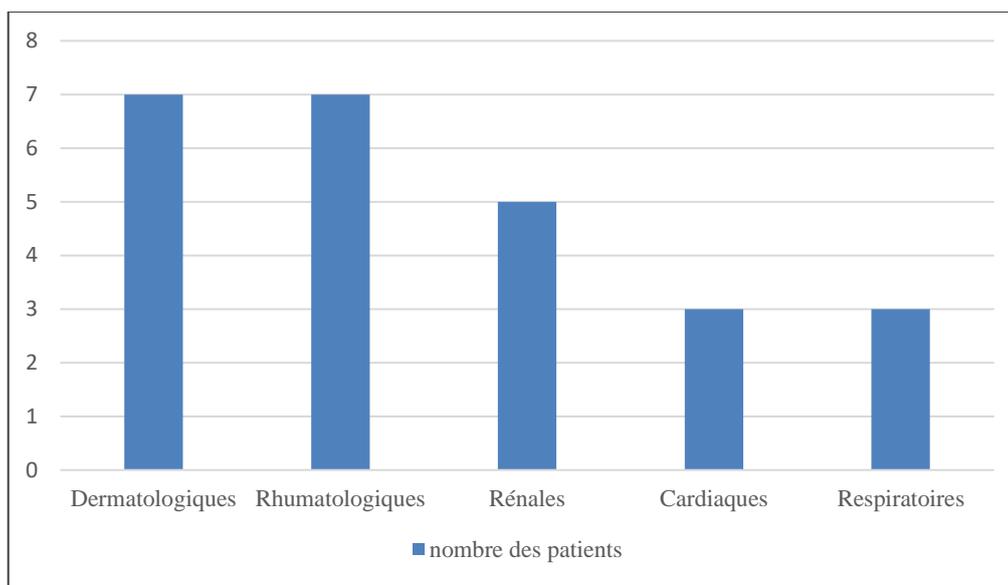


Figure 12. Manifestations systémiques au cours de la maladie lupique

II. PARAMETRES SOCIO DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS PRESENTANTS UNE NEPHROPATHIE LUPIQUE (N=5)

1. Fréquence

Parmi les 10 patients lupiques inclus dans notre étude, 05 malades soit 50% avait une atteinte rénale associée.

2. Sexe

Dans notre série de 05 patients, tous les patients étaient de sexe féminin.

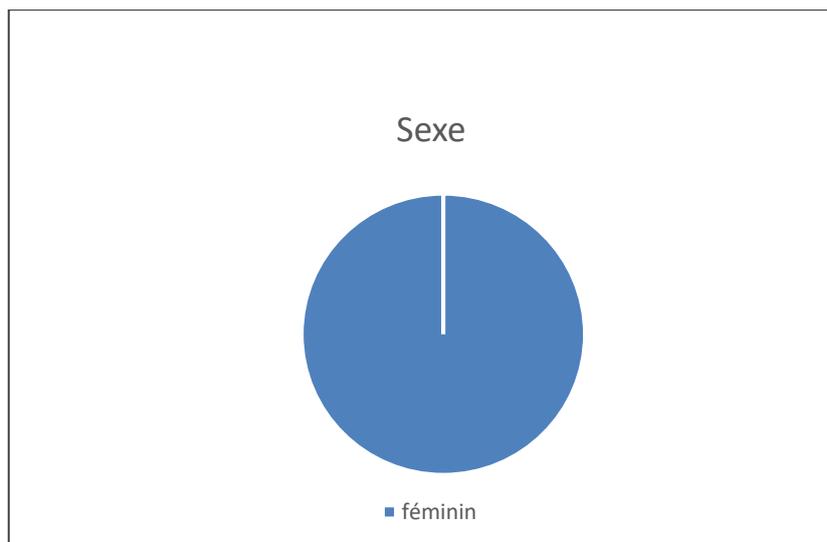


Figure 13. Répartition des patients selon le sexe

3. Âge

L'âge moyen au moment du diagnostic du lupus est de 36 ans (extrêmes de 23ans et 42ans).

4. Diagnostic de l'atteinte rénale

L'atteinte rénale était inaugurale dans trois cas, et deux cas dans l'évolution de LES.

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

1.Profil clinico- biologique

Une hypertension artérielle a été trouvée chez une seule patiente, les antécédents d'avortement ou de mort fœtal in utero ne sont pas mentionnés sur les dossiers.

Pour ce qui est de l'atteinte hématologique, l'anémie était retrouvée chez deux patientes, la leucopénie ainsi que la lymphopénie étaient notées chez une malade, la thrombopénie chez deux patientes.

L'anomalie immunologique la plus rencontrée dans notre série est la présence de Ac antinucléaires, Ac anti ADN natif et anticorps anti Sm chez tous les malades lupiques avec atteinte rénale, et une baisse du complément sérique était notée chez quatre malades (Tableau6).

Tableau 6. les données clinico_biological au cours de la NL

Paramètres	Nombre de cas
HTA	1
Fièvre	3
Amaigrissement	3
Asthénie	5
Anémie	2
Leucopénie	1
Lymphopénie	1
Thrombopénie	2
Ac antinucléaires	5
Ac anti ADN natif	5
Ac anti Sm	5
Complément bas	4

2- Le Tableau biologique rénal

Il s'agissait d'un syndrome néphrotique chez toutes les patientes (Tableau7).

Un taux de protidémie et d'albuminémie moyen estimé respectivement à 45 ± 8 g/l et à 20 ± 5 g/l.

La protéinurie moyenne de nos patientes de 24h était de $3,4 \pm 0,5$ g/24h ; La créatinémie moyenne était de 35 ± 19 mg/l avec un débit de filtration glomérulaire moyen de 23 ± 16 ml/min ;

Tableau 7. Profil biologique rénal

Données	Moyenne	Ecart type
Protéinurie de 24H (g/24H)	3,4	0,5
Créatinémie (mg/l)	35	19
DFG (ml/mn/1,73 m ²)	23	16
Protidémie (g/l)	45	8
Albuminémie (g/l)	20	5

3. Classification de l'insuffisance rénale chronique de nos patientes

La classification de l'insuffisance rénale chronique qui a été retenue dans notre étude est celle du KDIGO 2012[26] ; La formule utilisée pour le calcul du débit de filtration glomérulaire est celle du MDRD (Tableau 8).

Deux patientes sont au stade 5 terminal de l'insuffisance rénale chronique ,02 au stade 3b et un est au stade 4.

Tableau 8. Stade de l'insuffisance rénale chronique de notre patientes selon le KDIGO 2012

Stades d'IRC	DFG	Effectif
Stade 3a	45-59	0
Stade 3 b	44-30	2
Stade 4	29-15	1
Stade 5	<15	2

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

La ponction biopsie rénale a été réalisée chez une seule patiente. Alors que, chez les autres malades lupiques qui présentaient une atteinte rénale la PBR n'était pas réalisée par refus du geste chez deux malades, tandis qu'une patiente était perdue de vue, et une décédée avant même la réalisation de la PBR.

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

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

La patiente avait une classe IV prolifératif active.

V. LES MODALITES THERAPEUTIQUES

Quatre patientes ont reçu un traitement d'induction à base de corticothérapie seule, selon le protocole classique de la NIH. Une patiente avait bénéficié d'un traitement à base d'azathioprine et de corticothérapie en induction selon le protocole Eurolypus appliqué chez la femme enceinte.

Les antipaludéens de synthèse ont été administrés à toutes les patientes.

VI. EVOLUTION

L'évolution sur le plan rénal de nos patientes, Une patiente avait mené sa grossesse à terme avec rémission partielle de son syndrome néphrotique après arrêt volontaire de traitement. Alor que, deux patientes sont décédées par suite de poussées rénale et pulmonaire grave, et deux patientes sont perdues de vu.

DISCUSSION

Au terme de notre étude, les objectifs fixés au préalable étaient de savoir :

- Diagnostiquer une néphropathie lupique chose qui est retrouvée chez toutes nos patientes à travers un dépistage par la protéinurie de 24h. Le dosage du ratio protéinurie/créatinurie n'était pas un moyen courant de dépistage faute de laboratoire et de moyens techniques spécifiques.
- Les manifestations devant faire évoquer la néphropathie lupique ont été clairement établies et analysées. Le grand obstacle diagnostique était la PBR, qui malheureusement non réalisable à notre niveau. Sur les cinq patientes étudiées, une seule avait bénéficié de cette exploration dans un grand centre hospitalier.
- Concernant les traitements administrés et les protocoles appliqués, la quasi-totalité avait bénéficié du protocole de la NIH.

I. CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES DES PATIENTS SUIVIS POUR LES

1. Données démographiques

Le LES est une pathologie de la femme jeune, l'âge moyen de survenue dans notre étude est de 37 ± 8 ans en accord avec les principales séries de la littérature [27],[28],[29].

La prédominance féminine est classique, le sex-ratio femme/homme est de 6,1 au Liban [30], 10 en Europe [31], et exclusivement féminine dans notre étude.

La fréquence des lupus familiaux varie de 4 à 12 % selon les séries [32]. Elle est plus élevée, atteignant 30 % dans les familles où le proposant atteint de lupus érythémateux systémique 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) [33].

Dans notre étude, les renseignements concernant les antécédents familiaux ne sont pas clairement précisés et n'ont pas fait objet d'exploration.

2. Manifestations cliniques

Les principaux signes cliniques au moment du diagnostic sont comparables dans la plupart des études (Tableau 9).

Les manifestations cliniques associent en général des atteintes cutané- articulaires, rénales, cardiovasculaires, pleuro-pulmonaires, avec concordance dans étude.

L'atteinte neurologiques n'était pas retrouvée chez nos patientes.

Le rash malaire caractéristique du LES est observé dans notre étude dans 70% des cas, 62% étant retrouvé en Tunisie. Les ulcérations buccopharyngées sont notées entre 14,4 et 40% qui est à peu près similaire dans notre étude.

L'atteinte articulaire est fréquente avec 70 % dans notre série et 90 % dans l'étude tunisienne.

L'HTA était notée entre 20 et 37,2% dans les données de la littérature, une fréquence nettement plus faible est observée dans notre série.

Tableau 9 . Fréquences comparées des signes cliniques du lupus dans plusieurs séries de la littérature

	Liban [30] (n :100)	Koweit [34] (n :108)	Tunisie [35] (n :295)	Marrakech [17] (n :105)	Notre étude (n :10)
Fièvre	44	28	56	37,1	30
HTA	37,2	20	-	27,6	10
Atteinte articulaire	95	87	90	56.2	70
Atteinte neuropsychique	19	23	14,5	13,3	-
Rach malaire	52	43	62	53,1	70
Photosensibilité	15	48	46	56 ,1	90
Ulcération orale	40	33	15	14,3	50

3. Caractéristiques biologiques et immunologiques

Concernant les anomalies biologiques retrouvées dans notre série et les données de la littérature (Tableau :10) , la découverte d'une anémie à la numération formule sanguine est habituelle à 40% , et était le plus souvent de type inflammatoire, ferriprive ou secondaire à une insuffisance rénale évolutive .

La leucopénie était notée dans notre travail dans 30 % des cas, fréquence à peu bas à celle observée dans les séries tunisiennes.

Une thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ s'observe chez 30% des cas. Il s'agit d'une thrombopénie périphérique. Elle est plus souvent modérée, entre 50 et 100 000/mm³, c'est une thrombopénie de consommation. Il en est de même des rares accidents de purpura thrombotique thrombocytopéniques rapportés dans la littérature [36], dans notre série une seule patiente avait une poussée hématologique sévère avec pancytopénie et purpura .

Sur le plan immunologique, les anticorps antinucléaires étaient positifs dans plus de 50% des cas de la littérature, ce qui est en accord avec la fréquence de notre étude.

La détection des anticorps anti-DNA natifs dans notre étude est de 100% ; fréquence nettement plus élevée que les autres séries où ils n'ont été positifs que dans 50 et 74 % des cas, ceci pourrait être expliqué par le nombre faible d'effectif et la sensibilité variable des différentes techniques de recherche. Les tests Elisa anti-ADN natif actuellement commercialisés sont hautement sensibles mais manquent de spécificité.

Le complément bas est noté chez 80% des patients de notre série, fréquence nettement plus élevée que les données des autres séries.

Tableau 10 .Fréquence comparée des signes biologiques du lupus dans plusieurs séries de la littérature

	Liban [30] (n :100)	Koweit [34] (n :108)	Tunisie [35] (n :295)	Marrakech [17] (n :105)	Notre série (n :10)
Anémie	10	-	6,7	65,7	40
Leucopénie	17	83	45	20	30
Lymphopénie	-	-	47	41,9	20
Thrombopénie	33	26	16	18,1	30
AC anti-ADN natif	50	58	74	61	100
ACantinucléaires	87	94	92	54,3	90
Complément bas	-	46,3	61	40	80

II. 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. Il apparaît que la néphropathie est bien plus fréquente dans les populations asiatiques (70 %) que hispaniques et noires (40–50 %) ou caucasiennes (20 %). Dans notre série, la fréquence est de 50% se rapprochant des populations hispaniques et noires vue l'hétérogénéité de la population de Ouargla.

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.

Dans notre étude, le sexe est exclusivement féminin, avec un âge moyen de diagnostic de 36 ans et une origine non caucasienne, favorisant la survenue précoce de la néphropathie.

2. Caractéristiques cliniques

La NL est une des atteintes les plus fréquentes du lupus révélant la maladie lupique dans 36 à 46,34%. Il en a été ainsi pour 60% de nos patients ou les signes de lupus étaient jusque là méconnus, non explorés ou pris pour une autre pathologie.

L'atteinte rénale survient à un âge jeune, 36 ans dans notre série, un âge à peu près similaire à celui noté dans une étude britannique (36 ans) [37]. 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 [38],[39].

La fréquence des signes extra-rénaux dans notre série était dominée par les signes articulaires, dermatologiques qui se rapproche de celle des autres séries (Tableau 11).

Tableau 11. Fréquence des données cliniques de la NL selon les série

	C.Chrysochou [37] (n :45)	S.EN-Nasri [17] (n :41)	Notre série (n :5)
NL inaugurale	36	46,34	60
Femme	88,88	95,12	100
Fièvre	-	34,14	60
Manifestation dermatologiques	62	58,53	80
Manifestation rhumatologiques	80	65,85	80
Manifestation cardiaques	-	26,82	40
Manifestation respiratoire	-	7,31	40
Manifestation neuropsychique	-	29,26	-

3. Le profil biologiques et immunologiques au cour de la NL

Les anticorps antinucléaires constituent un marqueur biologique quasi constant du lupus

Érythémateux systémique et de la néphropathie lupique, ceci est confirmé par plusieurs études et c'est le cas dans notre étude.

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) [40]. La fréquence des anticorps anti ADN natif était chez tous les patients où la fréquence varie entre 61 et 80% ; Dans notre étude cette fréquence a atteint 100%.

L'hypocomplémentémie est très fréquente au cours du lupus avec atteinte rénale, elle s'observe chez 80% dans notre étude. En fait, il s'agit au mieux d'un marqueur devant faire redouter une atteinte rénale lorsqu'il s'abaisse. Nos résultats rejoignent les données des autres études, cette anomalie immunologique présente dans 39 à 60% des patients étudiés dans d'autres séries.

Les perturbations hématologiques constatées dans notre série se contrastent avec les données des autres études (tableau 12).

Tableau 12. Les caractéristiques hématologiques et immunologiques selon les série de la littérature.

	IW.Uthman [41] (n=50)	S.EN-Nasri [17] (n :41)	Notr série (n :5)
Anémie	72	36,6	40
Leucopénie	-	26,8	20
Lymphopénie	-	22	20
Thrombopénie	-	22	40
AC anti-ADN natif	80	61	100
AC antinucléaires	90	80,48	100
Complément bas	60	39	80

III. 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 [42], à été observée chez 10% de nos patients.

2. Le tableau biologique rénal

Les paramètres biologiques primordiaux au cours de la néphropathie lupique sont la protéinurie des 24heures et la créatininémie. Dans notre série nous avons eu une créatininémie moyenne plus élevée à celle retrouvée dans la littérature, et de protéinurie moyenne presque identique à celle retrouvée dans la littérature (Tableau :13).

Tableau 13 . Comparaison du bilan rénal selon les différentes séries de la littérature.

	C.Chrysochou [37] (n=45)	S.EN-Nasri [17] (n :41)	Notre série (n :5)
Créatininémie (mg/l)	12	19,18	35
DFG (ml/min/1,73m²)	3,26	77,62	23
Protéinurie (g/24h)	-	2,51	3,4

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

Dans notre série ,la seule résultat de la ponction biopsie rénale au cours de néphropathie lupique était la forme proliférative diffuse (classe IV), qui est la forme prédominant entre 16 et 63 % des cas à Marrakech [17]. 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. Malheureusement Le grand obstacle était la non accessibilité de la PBR à notre niveau.

V. 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[17].

L'AZA , le CYC et le MMF ont tous été utilisés avec des résultats variables [43], la corticothérapie a été administré dans tous les cas de notre série, dont une avait reçu l'azathioprine en induction .

VI. 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.

Dans notre série, on note une rémission partielle du syndrome néphrotique dans 10 %, alors que la rémission partielle était de 39,02% dans l'étude de Marrakech.

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 [44], dans notre série 20% ont évolués vers le stade terminal après presque 6 semaines d'évolution.

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. Dans notre série, on note un taux de mortalité de 20 % après presque 6 semaines de la mise en route de l'hémodialyse.

L'évolutivité générale de la maladie lupique s'éteint souvent, mais non constamment, à ce stade, permettant un sevrage thérapeutique [45]. 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 [46]. Dans notre série, aucune patiente n'a atteint le stade de suppléance justifiant une greffe rénale.

VII. Les difficultés que nous avons rencontrées dans notre étude

- Dossiers manquants aux archives.
- Informations incomplètes et non précises.
- Les fiches de consultations externes incomplètes.
- Absence de contact téléphonique des patients.

VIII. Solution aux problèmes

- Bien remplir les dossiers avec une écriture lisible.
- Insérer une fiche d'exploitation pour les malades lupiques.
- Améliorer les moyens techniques d'exploration biologiques standards (dosage du ratio protéinurie/créatinémie) et immunologiques.
- La pratique de la PBR et la lecture histologique à notre niveau.
- Elargir l'application du protocole EuroLupus chez les patients lupiques avec atteinte rénale.

CONCLUSION

La néphropathie lupique est une complication fréquente du LES qui conditionne le pronostic fonctionnel et vital, d'où l'importance de la recherche systématique des anomalies urinaires chez les patients lupiques suivis. Son diagnostic ainsi que sa prise en charge thérapeutique doivent être instaurés précocement afin d'améliorer le pronostic des malades.

La généralisation de la ponction biopsie rénale (PBR) et l'utilisation des immunosuppresseurs ont permis, ces dernières années d'améliorer nettement le pronostic rénal et général des patients.

Dans notre série, la faible fréquence de l'atteinte rénale caractérise notre population, malgré le dépistage précoce dès le diagnostic de LES. L'association de syndrome néphrotique profond et d'insuffisance rénale rapidement progressive ont été relié à un mauvais pronostic rénal et vital.

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

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Roucoules *et al.*, « Protéinurie et autres facteurs pronostiques d'insuffisance rénale chronique dans la néphropathie lupique de classe III/IV : étude rétrospective monocentrique sur 118 patients », *Rev. Médecine Interne*, vol. 40, p. A59-A60, juin 2019, doi: 10.1016/j.revmed.2019.03.028.
- [2] H. M. Bastian *et al.*, « Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis », *Lupus*, vol. 11, n° 3, p. 152-160, mars 2002, doi: 10.1191/0961203302lu158oa.
- [3] D. Keita, « Facteurs prédictifs d'une néphropathie lupique grave », CADI AYYAD, MARRAKECH, 2015.
- [4] Y. J. Crow, « Lupus: How much “complexity” is really (just) genetic heterogeneity? », *Arthritis Rheum.*, vol. 63, n° 12, p. 3661-3664, 2011, doi: 10.1002/art.30603.
- [5] « pnds lupus - Recherche Google ».
<https://www.google.com/search?q=pnds+lupus&oq=Pnd&aqs=chrome.3.69i57j0i512l9.5948j1j15&sourceid=chrome&ie=UTF-8> (consulté le août 25, 2021).
- [6] S. G. Ellis et M. A. Verity, « Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: A review of neuropathologic findings in 57 cases, 1955–1977 », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 8, n° 3, p. 212-221, févr. 1979, doi: 10.1016/S0049-0172(79)80009-8.
- [7] H. Bootsma *et al.*, « Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus », *The Lancet*, vol. 345, n° 8965, p. 1595-1599, juin 1995, doi: 10.1016/S0140-6736(95)90114-0.
- [8] A. Mathian, L. Arnaud, et Z. Amoura, « Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014 », *Rev. Médecine Interne*, vol. 35, p. 503-511, août 2014, doi: 10.1016/j.revmed.2013.10.334.
- [9] M. Mannik, C. E. Merrill, L. D. Stamps, et M. H. Wener, « Multiple autoantibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus. », *J. Rheumatol.*, vol. 30, n° 7, p. 1495-1504, juill. 2003.
- [10] G. Mostoslavsky *et al.*, « Lupus anti-DNA autoantibodies cross-react with a glomerular structural protein: a case for tissue injury by molecular mimicry », *Eur J Immunol*, p. 7.

- [11] C. Kramers *et al.*, « Anti-nucleosome antibodies complexed to nucleosomal antigens show anti-DNA reactivity and bind to rat glomerular basement membrane in vivo. », *J. Clin. Invest.*, vol. 94, n° 2, p. 568-577, août 1994, doi: 10.1172/JCI117371.
- [12] B. Deocharan, X. Qing, J. Lichauco, et C. Putterman, « α -Actinin Is a Cross-Reactive Renal Target for Pathogenic Anti-DNA Antibodies », *J. Immunol.*, vol. 168, n° 6, p. 3072-3078, mars 2002, doi: 10.4049/jimmunol.168.6.3072.
- [13] Y. Renaudineau *et al.*, « Association of α -actinin-binding anti-double-stranded DNA antibodies with lupus nephritis », *Arthritis Rheum.*, vol. 54, n° 8, p. 2523-2532, 2006, doi: 10.1002/art.22015.
- [14] Y. Renaudineau, B. Deocharan, S. Jousse, E. Renaudineau, C. Putterman, et P. Youinou, « Anti-alpha-actinin antibodies: A new marker of lupus nephritis », *Autoimmun. Rev.*, vol. 6, n° 7, p. 464-468, août 2007, doi: 10.1016/j.autrev.2007.02.001.
- [15] B. Deocharan *et al.*, « α -Actinin Immunization Elicits Anti-Chromatin Autoimmunity in Nonautoimmune Mice », *J. Immunol.*, vol. 179, n° 2, p. 1313-1321, juill. 2007, doi: 10.4049/jimmunol.179.2.1313.
- [16] Y. Renaudineau, E. Renaudineau, Y. Le Meur, A. Chauveau, et P. Youinou, « Intérêt des nouveaux examens sérologiques pour la néphropathie lupique », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 23, n° 3, p. 137-142, juin 2008, doi: 10.1016/j.immbio.2008.02.003.
- [17] Sana EN-NASRI, « Néphropathie lupique au CHU de Marrakech », CADI AYYAD, MARRAKECH, 2011.
- [18] « Les critères de classification du lupus : ACR et SLICC - Lupus en 100 questions ». https://www.rhumatismes.net/index.php?id_ann=126 (consulté le août 25, 2021).
- [19] « Critères de classification selon le SLICC - Fai2r ». <https://www.fai2r.org/les-pathologies-rares/lupus-systemique/criteres/criteres-de-classification-selon-slicc/> (consulté le août 25, 2021).
- [20] P. Cacoub, C. Isnard-Bagnis, et G. Deray, *Atteintes uro-néphrologiques au cours des maladies systémiques*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion, 2009.

- [21] M. Fischbach, « Les néphropathies lupiques de l'enfant », *Arch. Pédiatrie*, vol. 17, n° 6, p. 628-629, juin 2010, doi: 10.1016/S0929-693X(10)70031-2.
- [22] « Ponticelli C, Moroni G: Renal transplantation in lupus nephritis, *Lupus* 2005, 14:95-98 - Recherche Google ».
- [23] F. Fakhouri et P. Lesavre, « Traitements actuels des néphropathies lupiques », *Rev. Rhum.*, vol. 74, n° 8, p. 759-764, sept. 2007, doi: 10.1016/j.rhum.2007.07.004.
- [24] « Centre de Référence pour le Lupus, le Syndrome des Antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares/ 2017 - Recherche Google ».
- [25] G. B. Appel *et al.*, « Mycophenolate Mofetil *versus* Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis », *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 20, n° 5, p. 1103-1112, mai 2009, doi: 10.1681/ASN.2008101028.
- [26] « KDIGO 2012 Clinical practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, Volume 3 / issue 1 / January 2013 - Recherche Google ».
- [27] V. Bellomio *et al.*, « Systemic lupus erythematosus: mortality and survival in Argentina. A multicenter study », *Lupus*, vol. 9, n° 5, p. 377-381, 2000.
- [28] K. Al-Jarallah *et al.*, « Systemic lupus erythematosus in Kuwait—hospital based study », *Lupus*, vol. 7, n° 7, p. 434-438, 1998.
- [29] M. M. Ka *et al.*, « Aspects évolutifs du lupus érythémateux systémique à Dakar. A propos de 30 cas », *Bull Soc Path Ex*, vol. 91, p. 306-308, 1998.
- [30] I. Uthman, F. Nasr, K. Kassak, et A.-F. Masri, « Systemic lupus erythematosus in Lebanon », *Lupus*, vol. 8, n° 9, p. 713-715, 1999.
- [31] R. Cervera *et al.*, « Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. », *Medicine (Baltimore)*, vol. 72, n° 2, p. 113-124, 1993.

- [32] M. MICHEL *et al.*, « Familial lupus erythematosus: clinical and immunologic features of 125 multiplex families », *Medicine (Baltimore)*, vol. 80, n° 3, p. 153-158, 2001.
- [33] O. Meyer, « Lupus érythémateux systémique », *EMC-Rhumatol.-Orthopédie*, vol. 2, n° 1, p. 1-32, 2005.
- [34] C. Ponticelli, P. Zucchelli, G. Moroni, L. Cagnoli, G. Banfi, et S. Pasquali, « Long-term prognosis of diffuse lupus nephritis. », *Clin. Nephrol.*, vol. 28, n° 6, p. 263-271, 1987.
- [35] B. Louzir, S. Othmani, et N. B. Abdelhafidh, « Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Étude multicentrique nationale. À propos de 295 observations », *Rev. Médecine Interne*, vol. 24, n° 12, p. 768-774, 2003.
- [36] F. Musio, E. M. Bohen, C. M. Yuan, et P. G. Welch, « Review of thrombotic thrombocytopenic purpurin the setting of systemic lupus erythematosus », in *Seminars in arthritis and rheumatism*, 1998, vol. 28, n° 1, p. 1-19.
- [37] C. Chrysochou *et al.*, « Determinants of renal functional outcome in lupus nephritis: a single centre retrospective study », *QJM Int. J. Med.*, vol. 101, n° 4, p. 313-316, 2008.
- [38] S. Béji *et al.*, « Néphropathie lupique: à propos de 211 cas », *Rev. Médecine Interne*, vol. 26, n° 1, p. 8-12, 2005.
- [39] M. A. Rabbani *et al.*, « Renal involvement in systemic lupus erythematosus in Pakistan », *J. Pak. Med. Assoc.*, vol. 55, n° 8, p. 328, 2005.
- [40] A. F. Kavanaugh, D. H. Solomon, et A. C. of R. A. H. C. on I. T. Guidelines, « Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: Anti-DNA antibody tests », *Arthritis Care Res.*, vol. 47, n° 5, p. 546-555, 2002.
- [41] I. W. Uthman, A. A. Muffarij, W. A. Mudawar, F. W. Nasr, et A.-F. Masri, « Lupus nephritis in Lebanon », *Lupus*, vol. 10, n° 5, p. 378-381, 2001.
- [42] I. P. Naiker, V. Chrystal, I. G. Randeree, et Y. K. Seedat, « The significance of arterial hypertension at the onset of clinical lupus nephritis. », *Postgrad. Med. J.*, vol. 73, n° 858, p. 230-233, 1997.

[43] S. L. Kolasinski, J. B. Chung, et D. A. Albert, « What do we know about lupus membranous nephropathy? An analytic review », *Arthritis Care Res.*, vol. 47, n° 4, p. 450-455, 2002.

[44] K. A. Belendiuk, H. Trinh, M. D. Cascino, L. Dragone, D. Keebler, et J. Garg, « FRI0285 Lupus nephritis is associated with increased rates of hospitalization and in-hospital mortality compared with non-renal lupus and matched controls: an analysis of insurance claims data ». BMJ Publishing Group Ltd, 2017.

[45] O. Meyer, « Lupus érythémateux systémique », *EMC - Rhumatol.-Orthopédie*, vol. 2, n° 1, p. 1-32, janv. 2005, doi: 10.1016/j.emcrho.2004.08.005.

[46] J. H. Stone, W. J. Amend, et L. A. Criswell, « Outcome of renal transplantation in ninety-seven cyclosporine-era patients with systemic lupus erythematosus and matched controls », *Arthritis Rheum. Off. J. Am. Coll. Rheumatol.*, vol. 41, n° 8, p. 1438-1445, 1998.

ANNEXES

Fiche d'exploitation : néphropathie lupique

I. IDENTITE :

Nom : _____ Prénom : _____ Date de
naissance : _____ Age : _____

Sexe : F M

Profession : _____ Origine : _____

Couverture sociale : Oui Non

II. ANTECEDENTS :

1. Gynéco obstétricaux :

- Nombre de grossesse :
- Avortement
- Mort in utéro
- Accouchement Prématuré

- Contraception orale autre

2. Pathologies médicales :

3. Prise médicamenteuse :

4. Pathologie Chirurgicale :

III. DIAGNOSTIC DU LES

Date de diagnostic du LES :

Signes généraux :

Fièvre Amaigrissement Asthénie Anorexie

Manifestations dermatologiques :

Manifestations rhumatologiques :

- Profil électrophorétique :
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) OUI Non

IV. CRITERES DIAGNOSTIC DU LES (LA CLASSIFICATION SLICC) :
A. CRITÈRES CLINIQUES

1. Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) :

- Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde)
- Lupus bulleux
- Nécrolyse toxique épidermique lupique
- Éruption maculo-papuleuse lupique
- Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite

OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasi-formes ou polycycliques non indurées résolutive sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies)

2. Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) :

- Lupus discoïde classique
 - localisé (au-dessus du cou)
 - généralisé (au-dessus et en dessous du cou)
- Lupus hypertrophique ou verruqueux
- Panniculite lupique ou lupus cutané profundus
- Lupus chronique muqueux
- Lupus tumidus
- Lupus engelure
- Forme frontière lupus discoïde / lichen plan

3. Ulcères buccaux

- Ulcérations nasales
- Palatins bouche langue

4. Alopécie non cicatricielle

5. Synovite de plus de deux articulations

OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes

6. Sérites

Pleurésie typique > 24 h

- OU Épanchement pleural
- OU Frottement pleural

Douleur péricardique typique > 24 h

- OU Épanchement péricardique
- OU Frottement péricardique
- OU Signes électriques de péricardite

7. Atteinte rénale

Rapport protéinurie / créatinine urinaire OU protéinurie > 500 mg/24 h

OU Cylindres hématiques

8. Atteinte neurologique

- Convulsions
- Psychose
- Mono-névrite multiple
- Myélite
- Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes
- Syndrome confusionnel aigu

9. Anémie hémolytique

10. Leucopénie (< 4 000/mm³, un épisode suffit)

OU Lymphopénie (< 1 000/mm³, un épisode suffit)

11. Thrombopénie (< 100 000/mm³ un épisode suffit)

B. CRITÈRES IMMUNOLOGIQUES

1. Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire

Traitement d'entretien

Endoxan

MMF

Azathioprine

Effets secondaires notés :

- Autres traitements :



BENKANOUNE Djouhaina



LES ASPECTS ETIOPATHOGENIQUES, CLINIQUES, THERAPEUTIQUES ET PRONOSTIQUES DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE A OUARGLA (2016- 2020)

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du doctorat en médecine

Résumé

La néphropathie lupique (NL) est une atteinte fréquente et grave du lupus érythémateux systémique. L'objectif de notre travail est de savoir diagnostiquer, analyser et hiérarchiser les manifestations devant faire évoquer la néphropathie lupique, et de décrire les principes du traitement et de la prise en charge au long cours au niveau de l'hôpital Mohamed BOUDIAF de Ouargla.

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive sur tous les patients lupiques admis et suivis de Janvier 2016 à Décembre 2020. On a distingué deux groupes de patients, le premier comportant des lupiques sans atteinte rénale ; le deuxième composé de ceux souffrants d'une néphropathie lupique. Nous avons colligé dix patientes se sont toutes des femmes, cinq présentaient une néphropathie lupique où le syndrome néphrotique été le principal mode de révélation avec une insuffisance rénale de degré variable. La protéinurie moyenne de nos patientes de 24h était de 3,4 g/24h ; Le débit de filtration glomérulaire moyen de 23 ml/min. La seule ponction biopsie rénale réalisée était classe IV. Nos malades ont reçu le protocole thérapeutique classique partiel, sauf une patiente était traitée par l'Eurolupus.

La NL est le principal déterminant de mortalité au cours du lupus, la recherche des facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution rénale permet une prise en charge précoce et améliore la qualité et l'espérance de vie des patients lupiques.

Mots clés : Lupus érythémateux systémique, protéinurie, débit de filtration glomérulaire, ponction biopsie rénale, Eurolupus

Encadreur : BENSOUNA Salma

**Année Universitaire
2020-2021**