

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي
جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN DES ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Thème : PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE
LA NÉPHROPATHIE LUPIQUE**

Présenté par :
Mr RABAH ABDENNASSER
Mr MANSOUR BENAOUF OMAR

Soutenu le 15 juin 2014

Le Jury

Président : A. GHAF FOUR

Professeur en Hémobiologie transfusion sanguine

Membres :

Pr M. KENDOUCI TANI

Professeur en Médecine interne

Dr R. GRARI

Maitre-assistant en Néphrologie

Dr N. ABOUREJAL

Maitre-assistant en Toxicologie

Dr M. GHARBI

Maitre-assistant en Pharmacologie

Encadreur :

Pr S.T HEBRI

Professeur en Médecine interne

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

*Certe la louange est à ALLAH,
nous le louons et nous lui demandons aide et pardon,
et nous cherchons refuge auprès d'ALLAH contre le mal de nos âmes,
et contre nos mauvaises actions.*

*Celui qu'ALLAH guide, nul ne peut l'égarer,
et celui qu'IL l'égare, il ne sera point guidé.*

*Et nous témoignons que rien ne mérite d'être adoré à part ALLAH
seul et sans associé, et nous témoignons que Mouhammed est Son
serviteur et Son messager.*

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur HEBRI

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir assurer la direction de notre mémoire.

Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez accordée, pour la pertinence de vos conseils, pour les heures que vous nous avez consacrées, pour votre patience et votre disponibilité sans faille qui nous ont permis de mener à bien ce travail doctorale.

A Monsieur le Professeur GHAF FOUR

Merci pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant d'être le Président du Jury de ce mémoire, pour la qualité de votre enseignement, vos talents de pédagogue et vos encouragements.

A Monsieur le Professeur KENDOUCI TANI

Merci de nous avoir accueillis au sein de votre service et d'avoir mis à notre disposition l'ensemble des informations nécessaire à la bonne réalisation de notre étude. Nous sommes particulièrement honorées de votre présence dans ce jury de soutenance.

A Monsieur le Docteur GRARI

En dépit de la charge de travail qui vous incombe, vous avez accepté de faire partie de notre jury et de juger notre travail

Veillez trouver ici l'expressive de notre gratitude et de notre profond respect.

A Madame le Dr GHARBI

Nous tenons à vous adresser notre profonde reconnaissance pour les efforts que vous avez déployés afin de réussir cette année universitaire, en tant que président du comité pédagogique de la 6ème année pharmacie.

Vous nous faite honneur de siéger à ce jury de soutenance de thèse.

A Madame le Dr ABOUREJAL

Merci pour l'intérêt que vous portez à l'égard de notre mémoire, pour vos conseils avisés, et votre disponibilité, c'est un honneur que vous jugiez notre travail.

Nous avons été extrêmement sensibles à vos qualités humaines d'écoute et de compréhension. Pour cela, veuillez accepter nos remerciements les plus sincères

A Monsieur le Docteur BESTAOUI

Résident en médecine interne

Nous tenons à vous remercier pour les précieux conseils qui vous avez bien voulu nous fournir afin de réaliser ce travail, vous vous êtes toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Un remerciement particulier aux personnels du service de médecine interne pour leur soutien et encouragement.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

Enfin, nous remercions tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

DEDICACES

A MA TRÈS CHÈRE MÈRE

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.

*Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours.
Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.*

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A MON TRÈS CHÈR PÈRE

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquents soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A la mémoire de mon grand-père maternel

*Qui a été toujours dans mon esprit et dans mon cœur,
je vous dédie aujourd'hui ma réussite.*

Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A

Ma chère grand-mère maternelle, ma chère grand-mère paternelle, Et mon cher grand-père paternel

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières.

Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A mes très chères sœurs et mon très chère frère

Pour toute l'ambiance dont vous m'avez entouré.

Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous vos vœux.

Ne voyez pas en moi un exemple à suivre, mais à dépasser.

A tous les membres de ma famille

Que je ne pourrais nommer de peur d'en oublier.

Mon affection et ma tendresse les plus sincères.

A mon très cher ami Omar...



***A mes très chère amis Farid et Anwar....
A tous mes amis ; absolument TOUS...***

À Ma Mère,

O Mère, Femme de cœur, vous n'êtes que générosité, douceur, amour, gaieté, patience, pardon...

Je vous demande pardon pour chaque larme versée et chaque inquiétude ressentie.

Que DIEU le Tout Miséricordieux vous protège et vous apporte santé, bonheur, prospérité et longévité.

Je t'aime énormément...

À Mon Père,

Les mots me manquent pour exprimer mes sentiments... toute la richesse de la langue reste muette devant vous.

Vous n'avez jamais hésité à faire des sacrifices pour nous.

Vous avez toute mon admiration et ma gratitude.

Merci à vous pour cet amour.

Qu'ALLAH vous apporte une longue vie, afin que nous puissions jouir de votre présence. Ce modeste travail est le tien.

À Mes Frères et Sœurs, Abderrahman, Khadidja, Yahia et Zineb

J'ai toujours apprécié, l'estime que vous portez à mon égard, sachez qu'elle est réciproque.

Puissions-nous rester toujours ainsi dans la tendresse, solidarité dans la vie et fidèles à l'éducation que nos chers parents ont sue nous inculquer.

Ce travail est aussi le vôtre. Courage et persévérance.

À Abdelkader...

À Tous Les Membre De Ma Famille, Mon affection et ma tendresse les plus sincères.

À Tous Musulman Dans le monde entier et en particuliers Les Savants de l'Islam,

À Tous Mes Maitres,

Merci pour votre enseignement

***À Tous ; Absolument TOUS Mes Frères et Amis, En souvenir
des moments inoubliables passés ensemble***

À Mon Cher Ami Anes...

منصور بن عوف
منصور بن عوف

Abréviations

AAN : Anticorps anti-nucléaires	GNL : Glomérulonéphrite lupique
Auto-Ac : Autoanticorps	CYC : Cyclophosphamide
ACR : American college of rheumatology	DFG : Débit de filtration glomérulaire
ADNn : ADN natif	CTC : Corticoïdes
Ag : Antigène	HTA : Hypertension artérielle
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens	IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
AMM : Autorisation de mise sur le marché	IF : Immunofluorescence
Anti-ADNn : Anti-ADN natif	IL : Interleukine
Anti-PCNA : Anti proliferating cell nuclear antigen	INFα : Interféron alpha
Anti-RNP : Anti-ribonucléoprotéides	IR : Insuffisance rénale
Anti-Sm : Anti Smith	IRT : Insuffisance rénale terminale.
APL : Anticorps anti-phospholipidiques	ISN : International Society of Nephrology
APS : Antipaludéens de synthèse	IV : Intraveineux
AZA : Azathioprine	LED : Lupus érythémateux disséminé
BAFF : B-cellactivating factor of the TNF family	LES : Lupus érythémateux Systémique
BAV : Bloc auriculo ventriculaire	MMF : Mycophénolate Mofétil
BCMA : B-cell maturation antigen	NIH : National institutes of health
BLys : B Lymphocytes stimulator	PBR : Ponction biopsie rénale
CI : Complexes immuns	RTX : Rituximab
CRP : Protéine C réactive	RRT : Thérapie de remplacement rénale
CYC : Cyclophosphamide	SAPL : Syndrome des anti-phospholipides
ENA : Extractible nuclear antigen	SLEDAI : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
FAN : Facteur anti-nucléaire	SN : Syndrome néphrotique.
FNS : Formule de numérotation sanguine	TAC1 : Transmembrane activator and cyclophilin ligand interactor
	Vs : Vitesse de sédimentation

Table des matières

INTRODUCTION	1
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	3
1. DU LUPUS À LA NÉPHROPATHIE LUPIQUE	4
1.1. Historique	4
1.2. Définition du lupus	5
1.3. Classification et diagnostic	5
1.4. Formes particulières	5
1.5. Evolution de la maladie lupique	6
1.6. La néphropathie lupique : présentation	7
2. ÉPIDÉMIOLOGIE	7
3. PHYSIO-PATHOLOGIE	8
3.1. Étiologie	8
3.2. Formation des auto-anticorps	8
3.3. Pathogénicité des auto-anticorps	8
4. SIGNES CLINIQUES DE LA NÉPHROPATHIE LUPIQUE	11
5. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE	13
6. LES MANIFESTATIONS EXTRA-RÉNALES	16
6.1. Signes généraux	16
6.2. Manifestations cutanées	16
6.3. Manifestations articulaires	18
6.4. Manifestations neurologiques	18
6.5. Manifestations cardiaques	19
6.6. Les signes pulmonaires	19
6.7. Les signes hématologiques	20
6.8. Troubles de l'hémostase	20
6.9. Manifestations vasculaires	20
6.10. Manifestations abdominales	20
6. MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES	21
6.1. Anomalies non spécifiques	21
6.2. Anomalies spécifiques immunologiques	22
6.2.1. Anticorps anti-acides nucléiques	23
6.2.2. Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles (anti ENA)	24
6.2.3. Autres anticorps de valeur diagnostique ou pronostic	25

6.2.4. Cytokines et récepteurs des cytokines circulantes	26
6.3. Auto-anticorps spécifiques de la néphropathie lupique	26
6.3.1. Les Ac anti-ADN natifs	26
6.3.2. Les Ac anti-nucléosomes	27
6.3.3 Les Ac anti- α actinine	27
6.3.4. Les Ac Anti C1q	28
7. LE SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES SECONDAIRE	28
8. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	30
8.1. Corticoïdes	30
8.2. Immunosuppresseurs	32
8.2.1. Cyclophosphamide	32
8.2.2. Mycophénolate mofétil	34
8.2.3. Azathioprine	34
8.2.4. Inhibiteurs de la calcinurine : tacrolimus et ciclosporine	35
8.3. Stratégies thérapeutiques	35
8.3.1. Classe I	36
8.3.2. Classe II	36
8.3.3. Classe III (A et A/C) et IV (A et A/C)	36
8.3.4. Glomérulonéphrite extra-membraneuse (Classe V)	38
8.3.5. Classe VI	39
8.4. Traitement néphroprotecteur	40
8.4.1. Antipaludéens de synthèse	40
8.4.2. Antihypertenseurs	41
8.4.3. Anti-protéinuriques	41
8.5. Autres traitements associés	41
9. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC	42
10. ÉVALUATION THÉRAPEUTIQUE	43
10.1. Suivi biologique	44
10.2. Évaluation sur des critères cliniques : Les principaux scores du lupus	46
10.2.1. Paramètres à mesurer	46
10.2.2. Mesure de l'activité	46
10.2.3. Scores spécifiques de la NL	47
10.2.4. Importance des critères de jugement	47
10.2.5. La standardisation	48
11. BIOTHÉRAPIE DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE	48

11.1. Immunomodulateurs ciblant Blys/BAFF	49
11.1.1. Les antagonistes sélectives : Belimumab	49
11.1.2. Les antagonistes non sélectives : Atacicept	50
11.2. Rituximab	50
MATÉRIELS ET MÉTHODES	52
RÉSULTATS	59
1. Caractères sociodémographiques	60
1.1. Prévalence et incidence	60
1.2. Sexe	61
1.3. Age	61
1.4. Répartition géographique	62
2. Données cliniques	62
2.1 Délais d'apparition de la néphropathie lupique	62
2.2. Indice de masse corporelle	63
2.3. Manifestations extra-rénales	64
2.4. Atteinte rénale	66
3. Données biochimiques	67
3.1. Protéinurie	67
3.2. Hématurie	68
3.3. Leucocyturie	68
3.4. Electrophorèse des protéines plasmatiques	68
3.5. Fonction rénale	69
3.6. Urée	70
3.7. Ionogramme	70
3.8. Autres paramètres biochimiques	71
4. Données immunologiques	72
4.1. Les anticorps anti nucléaires	72
4.2. Anti cardiolipines	72
4.3. Complément	73
5. Données hématologiques	73
6. Répartition selon les données morphologiques	74
7. Histologie	75
8. Néphropathie lupique et Grossesse	76
8.1. Antécédents obstétricaux	76
8.2. Impact de la grossesse sur la néphropathie lupique	76

8.3. Impact de la néphropathie lupique sur la grossesse	77
9. Traitement de la néphropathie lupique	78
9.1. Glucocorticoïdes	78
9.2. Immunosuppresseurs	79
9.3. Evolution sous traitement immunosuppresseur.....	80
9.4. Changement du traitement d'induction	81
9.5. Traitement d'entretien	82
9.6. Thérapeutique selon les stades de NL	83
9.7 Traitements associés	84
10. Evolution.....	84
10.1. Complications	84
10.2 Evolution de l'état de santé de tous les patients	85
10.3. Observance du traitement	86
10.4. Perte de vue.....	86
11. Analyse statistique	88
11.1. Traitement immunosuppresseur	88
11.2. Autres facteurs thérapeutiques	89
11.3. Facteurs gynécologiques	90
11.4 Autres facteurs	90
DISCUSSION	93
1. Caractères sociodémographiques	95
2. Données cliniques	96
3. Données immunologiques	101
4. Atteintes hématologiques	106
5. Données biochimiques	107
6. Néphropathie lupique et grossesses.....	108
7. Histologie.....	109
8. Traitement	111
9. Evolution	116
CONCLUSION	122
ANNEXES	124
RÉFÉRENCES	133

Liste des figures

Figure 1 : Formation de complexes immuns au cours de la néphropathie lupique	9
Figure 2 : Physiopathologie de la néphropathie lupique	10
Figure 3 : Atteintes glomérulaires de la néphropathie lupique.....	13
Figure 4 : Les différentes classes histologiques (microscopie et immunofluorescence)	15
Figure 5 a : Atteintes cutanées du lupus aigu	17
Figure 5 b : Atteintes cutanées du lupus subaigu	17
Figure 5 c : Atteintes cutanées dans le lupus discoïde	18
Figure 6 : Liens entre activité, séquelles et état de santé	46
Figure 7 : La biothérapie de la néphropathie lupique.....	48
Figure 8 : Les molécules ciblant Blys/BAFF	49
Figure 9 : Prévalence de la néphropathie lupique	60
Figure 10 : Incidence annuelle des nouveaux cas de néphropathie lupique	60
Figure 11 : Répartition des cas selon le sexe	61
Figure 12 : Répartition des cas selon les tranches d'âge	61
Figure 13 : Répartition selon l'habitat avant le diagnostic.....	62
Figure 14 : Répartition des cas en fonction du délai d'apparition de la NL	63
Figure 15 : Répartition des cas selon l'indice de masse corporelle	64
Figure 16 : Répartition des cas selon les atteintes extra-rénales	65
Figure 17 : Répartition des cas selon les signes rénaux.....	66
Figure 18 : Electrophorèse des protéines sériques au cours de la NL.....	68
Figure 19 : Répartition des cas selon la fonction rénale à l'admission	69
Figure 20 : Perturbation de l'ionogramme au cours de la NL	70
Figure 21 : Répartition des cas selon le profil immunologique	73
Figure 22 : Répartition des cas selon l'atteinte hématologique	74
Figure 23 : Répartition des cas selon la classe histologique	75
Figure 24 : Répartition des cas selon la présence de grossesse au cours du LES	76
Figure 25 : Impact de la néphropathie lupique sur la grossesse	78
Figure 26 : Répartition des cas selon le traitement immunosuppresseur.....	79
Figure 27 : Evolution des patients après le traitement d'induction	81
Figure 28 : Traitement d'induction en fonction des classes histologiques	83
Figure 29 : Evolution des patients sous traitements	86

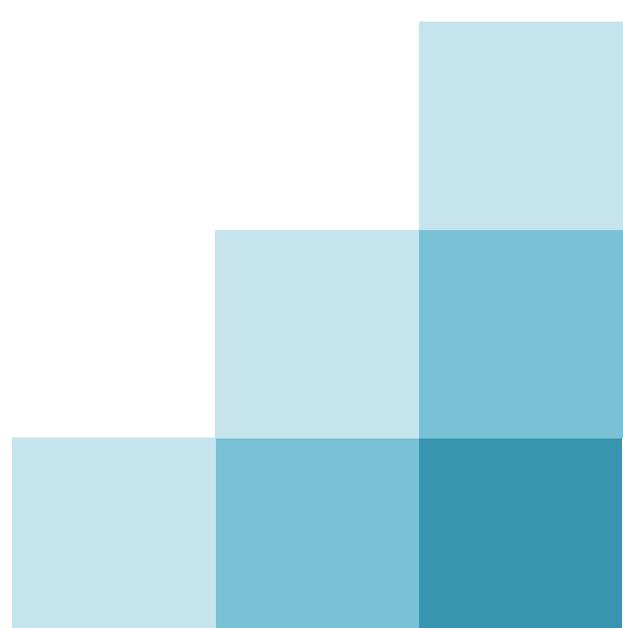
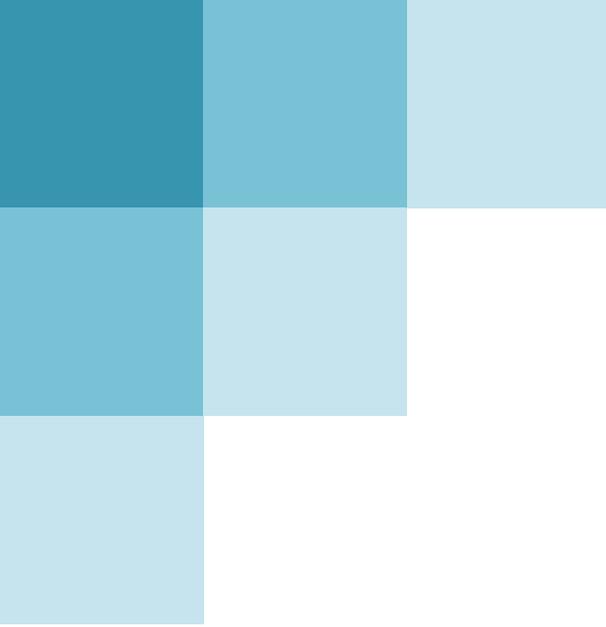
Liste des tableaux

<i>Tableau I : Classification histologique simplifiée</i>	14
<i>Tableau II : Aspects de fluorescence sur cellules Hep-2</i>	23
<i>Tableau III : Sensibilité et spécificité (%) des anticorps anti-nucléaires</i>	25
<i>Tableau IV : Suivi biologique de la néphropathie lupique</i>	45
<i>Tableau V : Indice de masse corporelle</i>	55
<i>Tableau VI : Appréciation semi-quantitative de la protéinurie</i>	56
<i>Tableau VII : Les normes de l'électrophorèse des protéines sériques</i>	56
<i>Tableau VIII : Evaluation de la fonction rénale</i>	56
<i>Tableau IX : Délais d'apparition de la néphropathie lupique</i>	62
<i>Tableau X : Score d'ACR</i>	64
<i>Tableau XI : Fréquences des manifestations extra-rénales</i>	65
<i>Tableau XII : Fréquences des signes rénaux</i>	66
<i>Tableau XIII : Recherche de protéines à la bandelette urinaire</i>	67
<i>Tableau XIV : Quantification de la protéinurie des 24 heures</i>	67
<i>Tableau XV : Recherche d'hématurie à la bandelette urinaire</i>	68
<i>Tableau XVI : Répartition des patients selon le taux d'urée</i>	70
<i>Tableau XVII : Recherche des auto-anticorps</i>	72
<i>Tableau XVIII : Répartition selon le type d'anémie présent au moment du diagnostic</i>	73
<i>Tableau XIX : Répartition selon les données morphologiques</i>	74
<i>Tableau XX : Répartition des patients selon le nombre total de grossesses (NG)</i>	76
<i>Tableau XXI : Pertes fœtales au cours de la néphropathie lupique</i>	77
<i>Tableau XXII : Les posologies de corticoïdes utilisées au cours de la NL</i>	78
<i>Tableau XXIII : Les immunosuppresseurs utilisés comme traitement d'induction</i>	79
<i>Tableau XXIV : Evolution des patients sous traitement immunosuppresseur</i>	80
<i>Tableau XXV : Evolution des patients après changement du protocole thérapeutique</i>	81
<i>Tableau XXVI : Traitement d'entretien</i>	82
<i>Tableau XXVII : Traitement de la NL en fonction de la classe histologique</i>	83
<i>Tableau XXVIII : Traitements associés</i>	84
<i>Tableau XXIX : Effets secondaires du traitement de la néphropathie lupique</i>	85
<i>Tableau XXX : Evolution de tous les patients atteints de néphropathie lupique</i>	86
<i>Tableau XXXI : Tableau croisé : protocoles thérapeutiques / PBR / évolution</i>	87
<i>Tableau XXXII : Influence des immunosuppresseurs sur la rémission</i>	88

<i>Tableau XXXIII : Influence des facteurs thérapeutiques sur la rémission</i>	89
<i>Tableau XXXIV : Influence des grossesses sur la rémission</i>	90
<i>Tableau XXXV : Influence des différents facteurs sur la rémission</i>	90
<i>Tableau XXXVI : Prévalence de la néphropathie lupique selon les différents auteurs</i>	94
<i>Tableau XXXVII : Sex-ratio et âge moyen de NL selon les différentes séries.....</i>	95
<i>Tableau XXXVIII : Fréquences des signes cliniques au cours de la néphropathie lupique selon les différentes études.....</i>	98
<i>Tableau XXXIX : Fréquences des auto-anticorps et des abaissements du taux de C3 et C4 au cours de la néphropathie lupique dans différents pays</i>	101
<i>Tableau XXXX : Comparaison avec les résultats histologiques des différentes séries.....</i>	110
<i>Tableau XXXXI : Evolution de la survie à 5 ans de la NL au fil du temps.....</i>	116

Liste des annexes

<i>Annexe A : Critères d'ACR modifiés en 1997 pour le diagnostic du LES.....</i>	124
<i>Annexe B : Index d'activité SLEDAI</i>	125
<i>Annexe C : Fiche d'exploitation</i>	126



INTRODUCTION

Le lupus érythémateux systémique « LES » est une maladie auto-immune, non spécifique d'organe, touchant préférentiellement les femmes (9 femmes pour 1 homme), généralement en période d'activité génitale et évoluant par poussées. Il est caractérisé par des manifestations très polymorphes sur le plan clinique ; il peut être responsable d'une atteinte cutanée, articulaire, rénale, hématologique, cardiaque ou neurologique etc.

Sa prévalence est variable, elle est de 30 à 40 cas pour 100 000 personnes en Europe du Nord et jusqu'à plus de 200 cas pour 100 000 personnes dans les populations noires [1].

Le LES fait intervenir les différents acteurs de l'immunité cellulaire et humorale. Il est caractérisé par l'interaction de gènes de susceptibilité et de facteurs environnementaux ayant pour conséquence une réponse immune anormale avec hyperréactivité lymphocytaire T et B et la production d'auto-anticorps responsables de destruction tissulaire soit par lyse directe soit par dépôt de complexes immuns notamment au niveau rénale entraînant le développement de lésions essentiellement glomérulaires.

L'atteinte rénale est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves du LES conditionnant en grande partie le pronostic. Elle réalise en général un tableau de néphropathie glomérulaire de sévérité variable et se manifeste cliniquement par une protéinurie supérieure à 0,5 g/24h avec présence éventuelle d'hématurie ou de leucocyturie. L'hypertension artérielle et le syndrome néphrotique sont volontiers présents dans les formes sévères.

Ces éléments cliniques, consolidés par les données immunologiques sont très évocateurs de la néphropathie lupique, mais seule la biopsie rénale permettra d'en préciser la sévérité, la classe histologique et le pronostic. La biopsie rénale est formellement indiquée dès les premiers signes de néphropathie, elle est indispensable pour évaluer les indications thérapeutiques.

Il n'existe toujours pas de traitement spécifique de la néphropathie lupique. Les corticoïdes sont la pierre angulaire du traitement. Les corticoïdes sont utilisés seuls ou combinés à des immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil et l'azathioprine. A côté de l'immunosuppression, des mesures thérapeutiques générales sont mises en place pour traiter les conséquences de l'atteinte rénale (HTA, dyslipidémie, protéinurie), prévenir les effets secondaires des traitements (ostéoporose,

dyslipidémie, diabète etc.), et traiter les autres complications associées (Anti-malariques de synthèse pour traiter les atteintes cutanées et articulaires etc.).

La posologie, la durée et la voie d'administration des corticoïdes, le type d'immunosuppresseurs, les traitements généraux associés peuvent être très variables suivant la classe histologique, les manifestations extrarénales, et les habitudes des équipes médicales.

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

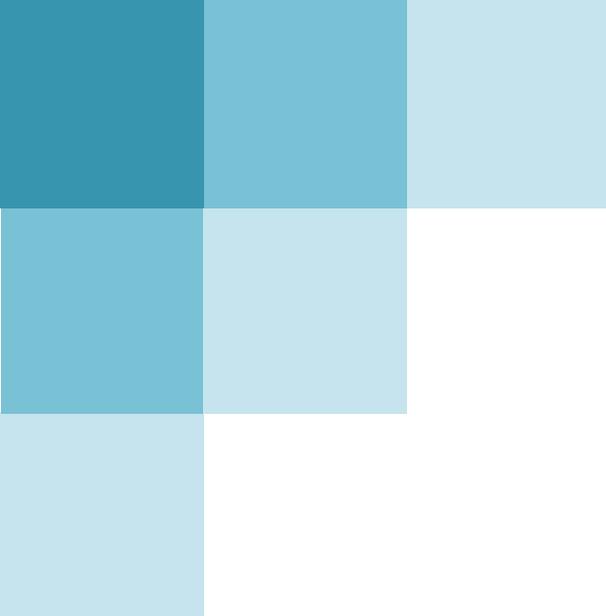
Pour répondre à cette question nous avons fixé les objectifs suivants :

Objectifs principales

L'objectif principal de ce travail est de déterminer les facteurs pronostics qui influencent la réponse de la néphropathie lupique aux différents traitements, à travers l'étude des caractéristiques thérapeutiques, cliniques, biologiques, immunologiques, histologiques et sociodémographiques de nos patients.

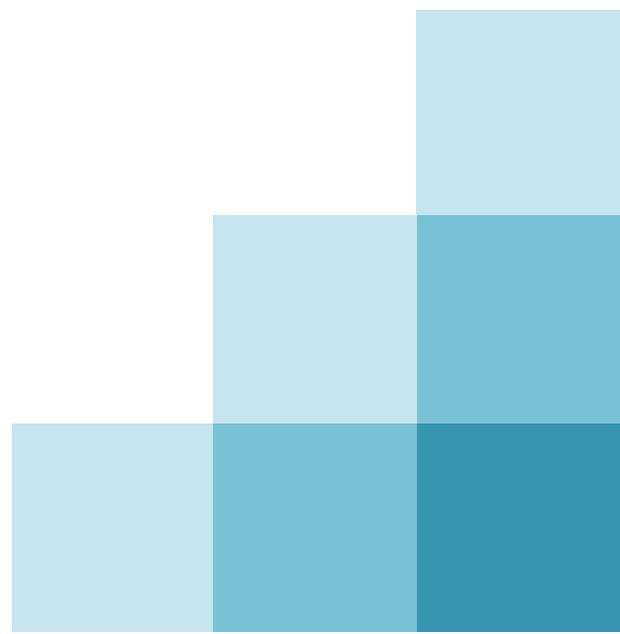
Objectifs secondaires

- Décrire la prise en charge thérapeutique de la néphropathie lupique.
- Décrire les caractéristiques sociodémographiques, cliniques, biologiques, histologiques, immunologiques, et évolutives de la néphropathie lupique.
- Déterminer la prévalence de la néphropathie lupique dans le service de médecine interne du centre hospitalier universitaire de Tlemcen.
- Comparer nos résultats à ceux trouvés dans d'autres études nationales et internationales.
- Décrire la grossesse au cours de la néphropathie lupique et ses risques associés.



REVUE

BIBLIOGRAPHIQUE



1. DU LUPUS À LA NÉPHROPATHIE LUPIQUE

Le Lupus Erythémateux Systémique (LES) est une affection assimilée au groupe des maladies auto-immunes, désignées autrefois par le terme « maladies du collagène » ou « collagénose » [8]. Le syndrome de Gougerot-Sjögren, , les sclérodermies, la polyarthrite rhumatoïde, les polymyosites et les dermatomyosites sont également des exemples de maladies dites du collagène. Ce terme qu'on lui admet une équivalence avec celui de « connectivite » est considéré comme obsolète : on lui préfère aujourd'hui celui de maladies systémiques [7].

L'origine de ces maladies, qui résultent toutes d'une activation inadaptée du système immunitaire, a été l'objet de nombreuses controverses dans le passé et n'a été comprise qu'avec l'avènement de l'immunologie moderne et la découverte des cellules dites auto-réactives [8].

La recherche des facteurs d'auto immunité est effectuée lorsque des signes cliniques et biologiques très divers, souvent non spécifiques, amènent à faire évoquer le diagnostic de connectivite [10].

1.1. Historique

- Lupus (loup en latin) a d'abord désigné une ulcération cutanée rappelant une morsure de loup. Les causes pouvaient en être multiples. Il faut attendre 1828 pour trouver la description des manifestations dermatologiques par Bielt et son élève Cazenave, dermatologues parisiens.
- Kaposi, à Vienne à la fin du XIXe siècle, remarque que certains lupus cutanés peuvent se compliquer de manifestations viscérales diffuses, parfois mortelles.
- La description des formes systémiques ou « lupoviscérites » sans atteinte cutanée revient à William Osler en Angleterre.
- C'est à Hargraves, en 1948, que revient le mérite de décrire le premier autoanticorps antinucléaire responsable de la formation in vitro des cellules LE.
- En 1957, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'anticorps anti-ADN natif, signature biologique caractéristique de l'affection [6].

1.2. Définition du lupus

Le Lupus Erythémateux Systémique (LES) ou Disséminé (LED) est le prototype des maladies auto-immunes qui, sous forme d'inflammation chronique, affecte la peau, les articulations, les reins, les poumons, le système nerveux, les séreuses et/ou d'autres organes. Cette affection multi-système conduit à des expressions cliniques différentes d'un sujet à l'autre avec comme point commun des poussées entrecoupées par des périodes de rémission [8].

1.3. Classification et diagnostic

En 1971, une liste de critères de classification du LES a été établie par l'American Rheumatism Association (ARA). Cette liste a été révisée deux fois par l'American College of Rheumatology (ACR anciennement l'ARA) car différentes études ont montré que sa fiabilité n'était pas optimale [9]. La liste actuelle des critères de l'ACR remonte à 1997 (Annexes A).

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

1.4. Formes particulières

Lupus et Syndrome des antiphospholipides (SAPL) secondaire

Environ 30 % des patients lupiques présentent un SAPL [2]. Le SAPL peut être primitif ou associé à diverses maladies en particuliers le LES dont il représente un facteur potentiel de gravité.

Le SAPL est une thrombophilie [12] définie par l'association de

- manifestations cliniques (thromboses vasculaires ou avortements répétés) ;

- manifestations biologiques : présence d'anticorps antiphospholipides à titre significatif et confirmée par deux recherches espacées d'au moins 6 semaines.

Le mécanisme des complications thrombotiques fait appel à l'interaction des anticorps antiphospholipides avec l'endothélium vasculaire et les plaquettes [2].

Lupus infantile

Environ 10 % des malades ont un début clinique remontant à la première décennie. En raison de la fréquence de l'atteinte rénale devant un diagnostic souvent retardé à cet âge, les formes pédiatriques sont volontiers plus sévères que celles débutant à l'âge adulte [6].

Lupus induit

Les lupus induits sont secondaires à l'administration prolongée de certains médicaments dont la liste est longue, mais les produits majeurs sont : les anti-épileptiques, les Béta-bloquants, les anti-arythmiques, l'alpha-méthyl-dopa, la D-pénicillamine, le procaïnamide, l'isoniazide.

Les lupus induits se distinguent du lupus spontané par [10] :

- une survenue à un âge plus tardif,
- une prédominance féminine moins marquée,
- une forme clinique généralement bénigne, les atteintes rénales et neurologiques sont exceptionnelles,
- l'arrêt du médicament inducteur suffit généralement à faire régresser les manifestations cliniques en quelques semaines.

1.5. Evolution de la maladie lupique

Il existe deux formes évolutives de la maladie :

- une forme bénigne, réduite aux signes généraux avec fièvre, éruption cutanée, polyarthrite, pleurésie et péricardite modérée, dont le traitement relèvera des AINS et des anti-malariques de synthèse,
- une forme grave, qui engage le pronostic vital et comporte une ou plusieurs atteintes suivantes : atteinte du système nerveux central, anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombopénique, péricardite majeure, myocardite, endocardite grave ou glomérulonéphrite proliférative active [10].

1.6. La néphropathie lupique : présentation

La néphropathie lupique (NL) est une complication majeure et fréquente du LES, cette complication est précoce et s'installe rapidement, puisqu'elle se développe en quelques jours ou quelques semaines. La NL consiste, le plus souvent en une atteinte glomérulaire ; certaines données biologiques peuvent indiquer sa présence (hypertension artérielle récente, protéinurie importante, hématurie associée à une leucocyturie sans infection urinaire), mais seule une biopsie rénale permettra d'en préciser la sévérité et le pronostic. La fonction glomérulaire s'en trouvant donc altérée, le malade court le risque d'une insuffisance rénale chronique [14]. On la rencontre dans 25% des cas, cependant il n'existe pas de corrélation étroite entre la gravité de l'atteinte rénale et celles des autres atteintes viscérales [10].

2. ÉPIDÉMIOLOGIE

Les données épidémiologiques du lupus et de sa manifestation rénale varient selon les séries et les régions géographiques.

Le LES touche 0,04 à 0,2% de la population mondiale, sa prévalence varie selon l'ethnie [15], elle est de 30 à 40 cas pour 100 000 personnes en Europe du Nord et jusqu'à plus de 200 cas pour 100 000 personnes dans les populations noires. Aux Etats-Unis le nombre de patients atteints de lupus dépasse 250 000. Les femmes, notamment dans la tranche d'âge des 20-40 ans, sont plus souvent atteintes que les hommes. Cette prépondérance féminine est de l'ordre de 9 contre 1 [16].

La néphropathie survient chez 30 à 75% des patients lupiques selon les critères utilisés pour définir l'atteinte rénale et le type de population étudiée [15,17]. Dans une analyse rétrospective récente, il apparaît que la néphropathie est bien plus fréquente dans les populations asiatiques (70 %) que hispaniques et noires (40-50 %) ou caucasiennes (20 %). Ces mêmes auteurs rapportent que l'âge < 33 ans, le sexe masculin et l'origine ethnique non-Caucasienne sont des facteurs de risque de l'atteinte rénale précoce [18].

3. PHYSIO-PATHOLOGIE

Cette affection est caractérisée par une efflorescence d'autoanticorps (auto-Ac), l'activation du complément, et des dépôts de complexes immuns (CI). Ceux-ci provoquent des lésions à de multiples d'organes : la peau, le système nerveux, les articulations, le système cardiovasculaire, et surtout les reins [19].

3.1. Étiologie

Plusieurs pistes étiologiques ont été évoquées à l'origine de l'auto-immunité du LES [15], la suractivation du système immunitaire observée dans cette maladie est en partie favorisée par des facteurs de prédisposition génétique. De nombreuses études publiées ces dernières années [20] ont confirmé le rôle important de certains facteurs génétiques portant sur des gènes de régulation de l'immunité, tels des polymorphismes HLA, des gènes liés à l'interféron alpha (INF α), des gènes de protéines du complément, des récepteurs d'immunoglobulines ou des récepteurs Toll-like, des molécules d'adhésion cellulaire ou des molécules impliquées dans l'activation lymphocytaire.

3.2. Formation des auto-anticorps

Le problème du mécanisme de la formation des auto-Ac est loin d'être résolu. Plusieurs hypothèses s'affrontent encore. Tout d'abord, l'auto-antigène (Ag) peut reproduire la structure d'un Ag extérieur (mimétisme moléculaire). Ensuite, l'auto-Ag peut plutôt être modifié, ce qui le rend immunogène (en étant hypométhylé par exemple). Enfin, des auto-Ag peuvent être anormalement exposés au système immunitaire à cause d'une déficience de la clairance des corps apoptotiques. Il en résulte une activation anormale des cellules dendritiques et des cellules T par cet afflux d'auto-Ag et surtout une production importante d'auto-Ac par des lymphocytes B stimulés de façon excessive [19].

3.3. Pathogénicité des auto-anticorps

Les auto-Ac exercent leur pathogénicité par trois mécanismes (Fig. 2).

- Des CI d'Ac anti-ADN se fixent à l'ADN, formés dans la circulation ou in situ. Ces CI peuvent se déposer dans les reins et engager une cascade inflammatoire.
- Le deuxième processus repose sur la théorie de l'Ag « planté » que les auto-Ac prennent pour cible glomérulaire [21].

- Enfin, une réaction croisée entre un auto-Ac et un constituant du glomérule rénal, tels l' α -actinine ou la laminine, lance la cascade immunitaire [5].

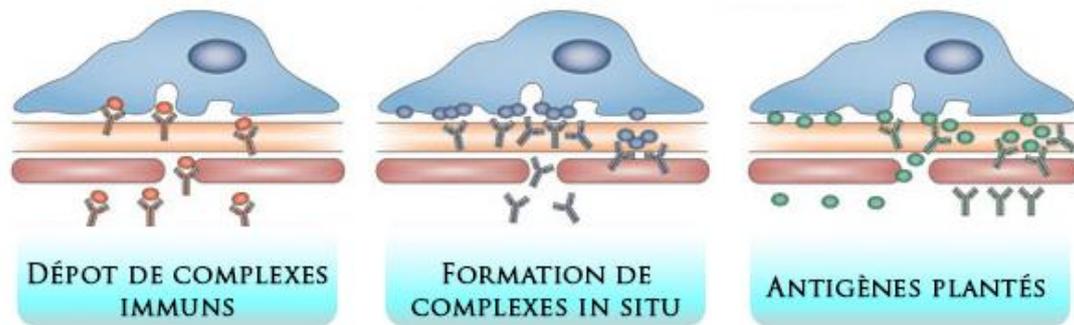


Figure 1

Formation de complexes immuns au cours de la néphropathie lupique

En effet, les Ac anti-ADN natifs (ADNn) que l'on injecte à la souris se localisent dans les glomérules et suscitent une inflammation associée à une protéinurie [23]. De plus, des auto-Ac obtenus à partir du sérum de patients lupiques provoquent des lésions glomérulaires chez le rat auquel on les injecte, phénomène inhibé par l'adjonction d'ADN [24]. Ces observations suggèrent que des Ac anti-ADNn peuvent se fixer à des cibles glomérulaires.

En dehors de la glomérulonéphrite lupique (GNL), on constate parfois d'autres types de lésions du parenchyme rénal, comme des lésions vasculaires liées à un SAPL ou, plus rarement, une infiltration lymphocytaire interstitielle, parfois liée à un syndrome de Gougerot- Sjögren. [25]

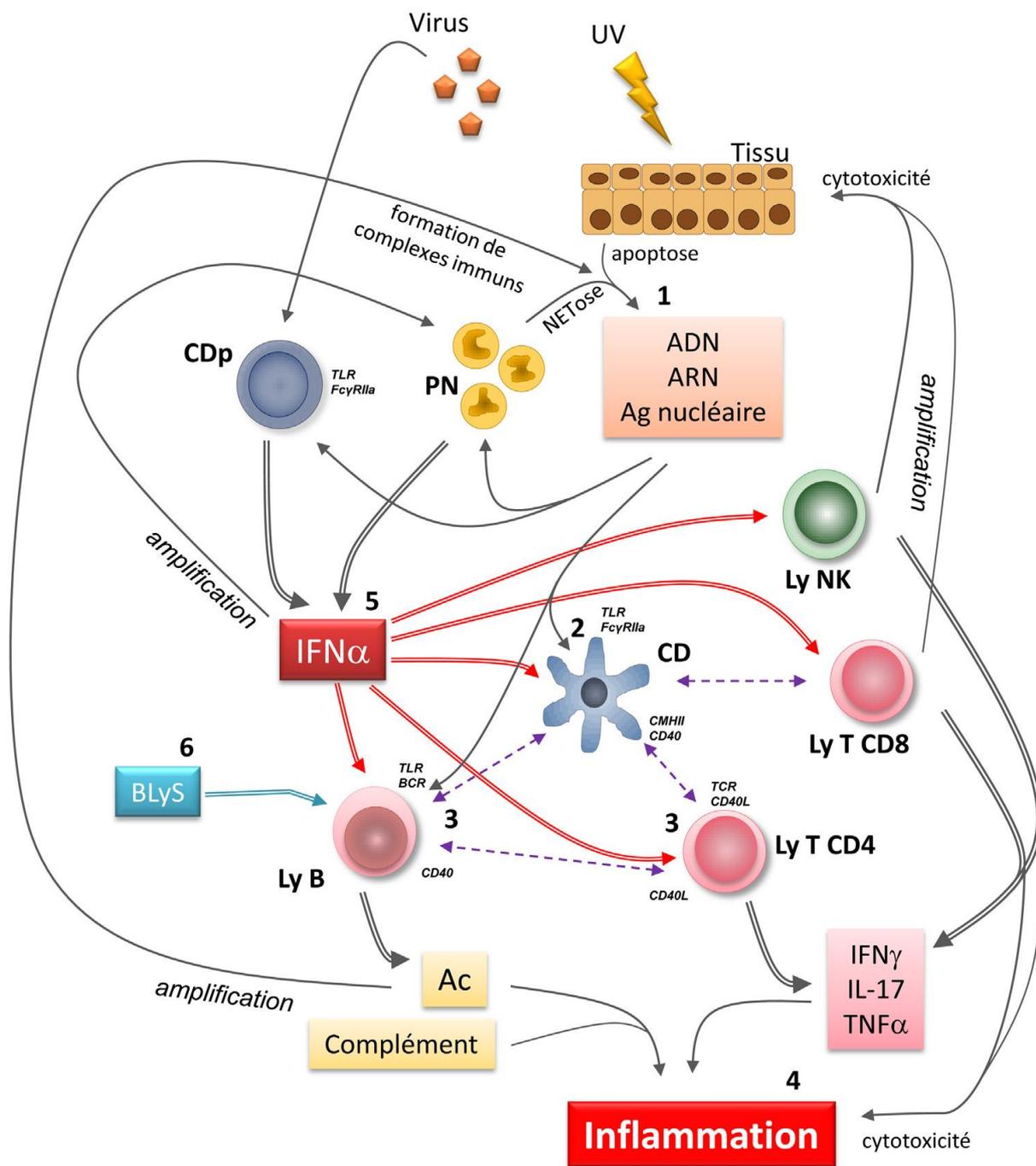


Figure 2

Physiopathologie de la néphropathie lupique [3].

1. un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induit l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN, ARN et protéines nucléaires). Les polynucléaires neutrophiles fournissent une seconde source d'auto-Ag, les NETs ((Neutrophil Extracellular Trap) : produit de dégradation des membranes des polynucléaires)

2. les cellules dendritiques captent ces auto-Ag et activent les lymphocytes T auto-réactifs qui facilitent et contrôlent l'activation et la sécrétion d'auto-Ac par les lymphocytes B.
3. les cellules dendritiques, les lymphocytes T CD4 et CD8 et les lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de molécules de costimulation.
4. le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokine et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire
5. l'IFN α est la cytokine chef d'orchestre de la réaction auto-immune. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les polynucléaires neutrophiles exposés à différents matériels nucléaires seuls ou sous la forme de complexes immuns. Il active de nombreuses cellules immunitaires
6. BLyS augmente la survie et la sélection des lymphocytes B immatures auto-réactifs, la survie, l'activation et la prolifération des lymphocytes B matures et la production des plasmoblastes et des plasmocytes auto-réactifs. Des boucles de régulation entretiennent et amplifient la réaction auto-immune. [27]

NET : neutrophil extracellular trap CD : cellule dendritique ; Ly : lymphocytes
 CDp : cellule dendritique plasmacytoïde PN : polynucléaire neutrophile
 IL-17 : interleukine-17 TLR : récepteur de type Toll BCR : récepteur du lymphocyte B
 TCR : récepteur du lymphocyte T Fc γ RIIa : récepteur pour le fragment Fc γ IIa ;
 BLyS : B-Lymphocyte Stimulator IFN α : interféron alpha IFN γ : interféron gamma ;
 TNF α : tumor necrosis factor alpha ; Ac : anticorps.

4. SIGNES CLINIQUES DE LA NÉPHROPATHIE LUPIQUE

L'atteinte rénale survient, dans la majorité des cas, au cours de la première année de la maladie, mais peut se manifester cliniquement plus tardivement à l'occasion d'une poussée [28]. Le caractère silencieux que possède cette néphropathie sur le plan clinique impose une surveillance étroite des patients exposés à ce risque. Surveillance tous les 3 à 6 mois de la pression artérielle, de la créatininémie (ou de la clairance de la créatinine) et de la bandelette urinaire. Lorsqu'il apparaît une détérioration de la fonction rénale

(insuffisance rénale), une protéinurie significative ou une hématurie, une ponction biopsie rénale (PBR) doit être envisagée [29].

La symptomatologie de cette atteinte est celle d'une néphropathie glomérulaire ; La protéinurie est souvent massive, permanente au cours du nyctémère, avec le risque d'installer un syndrome néphrotique, notamment dans les formes sévères, accompagné d'œdèmes périphériques. Elle s'accompagne d'une hématurie souvent microscopique, parfois macroscopique et d'une leucocyturie. La présence de cylindres (hématies altérées) est encore plus prédictive de l'origine glomérulaire de l'hématurie. Une insuffisance rénale peut être présente initialement et avoir un caractère rapidement progressif. [28,14]

Les autres modes de présentation possibles de la néphropathie lupiques sont à prendre en considération lors de son diagnostic, comme ;

- la micro-angiopathie thrombotique (anémie hémolytique mécanique, thrombopénie),
- l'association au SAPL (HTA, micro-infarctus rénaux, faible protéinurie),
- le syndrome pneumo rénal (avec GNRP et hémorragie intra-alvéolaire),
- les formes inaugurales (telle la GN extra-membraneuse isolée, précédant de quelques années l'apparition d'un véritable lupus extrarénal) [30].

Dans ces cas où l'atteinte rénale peut être initialement la seule manifestation de la maladie, ce sont les examens biologiques plus spécifiques et la biopsie rénale qui permettront de rattacher l'atteinte glomérulaire au LED [28].

Le tableau clinique ne peut pas prédire avec certitude les lésions histologiques, d'où l'indication large de la PBR, voire même selon certains auteurs en l'absence de signes rénaux [32]. En outre, l'existence de rares observations de néphropathies histologiquement sévères sans traduction biologique, entretient une controverse sur l'opportunité de pratiquer systématiquement une PBR chez toute patiente atteinte de LED. En l'absence de protéinurie, ce geste semble devoir être réservé aux seuls malades atteints d'un lupus d'apparition récente, cliniquement et biologiquement sévère. [31] La PBR demeure donc indispensable pour caractériser le type de néphropathie et guider le traitement [32].

5. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE

Les résultats des biopsies rénales systémiques réalisées chez des patients lupiques ont mis en évidence des atteintes du rein dans plus de 90% des cas. Cette atteinte rénale n'est cependant responsable de symptômes que dans 30 à 50% des cas. L'étude histologique montre des lésions principalement glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles et parfois vasculaires qui coexistent fréquemment sur une même biopsie.

La biopsie rénale va permettre de classer histologiquement l'atteinte rénale et en particulier les lésions du glomérule. L'atteinte peut être restreinte aux cellules mésangiales (hypercellularité et dépôts immuns), affecter les cellules endothéliales (lésions glomérulaires) ou s'étendre aux cellules épithéliales ou podocytaires (lésions extramembraneuses).

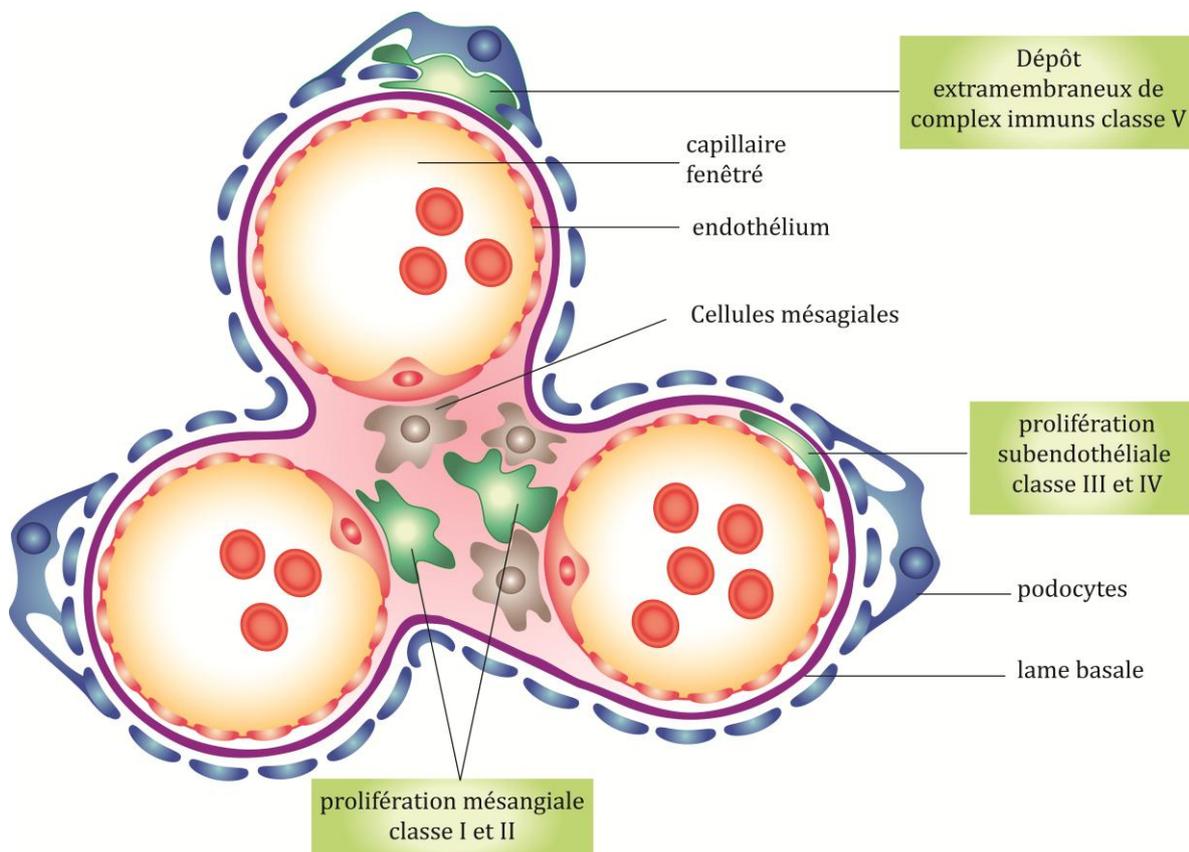


Figure 3

Atteintes glomérulaires de la néphropathie lupique

Plusieurs classifications ont été utilisées pour rapporter les atteintes glomérulaires du LED ; la dernière en date [3] est désormais celle communément utilisée (Tableau I). Celle-là distingue des « lésions mésangiales minimales » avec présence uniquement de dépôts en immunofluorescence et absence d'anomalie en microscopie optique (classe I), des « lésions mésangiales prolifératives » avec dépôts mésangiaux (classe II), des « lésions glomérulaires prolifératives focales » où les lésions prolifératives endo- et/ou extracapillaires touchent moins de 50 % des glomérules (classe III), des « lésions glomérulaires prolifératives diffuses » touchant plus de 50 % des glomérules (classe IV), des « lésions extramembraneuses » (classe V), et enfin des « lésions de sclérose avancée » (classe VI). La corrélation entre l'histologie et l'atteinte rénale clinicobiologique n'est pas parfaite : en effet, des atteintes biologiques de classe IV ou V sans protéinurie, ni hématurie ayant été rapportées. Pour pallier cette discordance, le caractère actif ou chronique des lésions se doit d'être également précisé. On distingue les lésions actives, susceptibles de régresser sous traitement, et les lésions inactives irréversibles, faisant chacune l'objet d'un indice quantitatif [14].

Tableau I : Classification histologique simplifiée [33]

Classe	Description
I	glomérulonéphrite mésangiale minimale (glomérules optiquement normaux, dépôts en immunofluorescence).
II	glomérulonéphrite mésangiale (hypercellularité mésangiale)
III	glomérulonéphrite proliférative focale (moins de 50 % des glomérules sont atteints en microscopie optique). Subdivision selon le caractère actif (A) ou chronique (C) des lésions
IV	glomérulonéphrite proliférative diffuse (touchant plus de 50 % des glomérules en microscopie optique). Fréquemment associée à des dépôts sous-endothéliaux extensifs. Deux sous-classes sont définies selon la prédominance de l'atteinte segmentaire (IV-S) ou globale (IV-G) au sein des glomérules touchés. Subdivision selon le caractère actif (A) ou chronique (C) des lésions.
V	glomérulonéphrite extra-membraneuse. Peut-être combinée avec l'une des 2 classes précédentes : III+V et IV+V
VI	glomérulonéphrite sclérosante avancée (plus de 90% des glomérules sont le siège d'une sclérose globale).

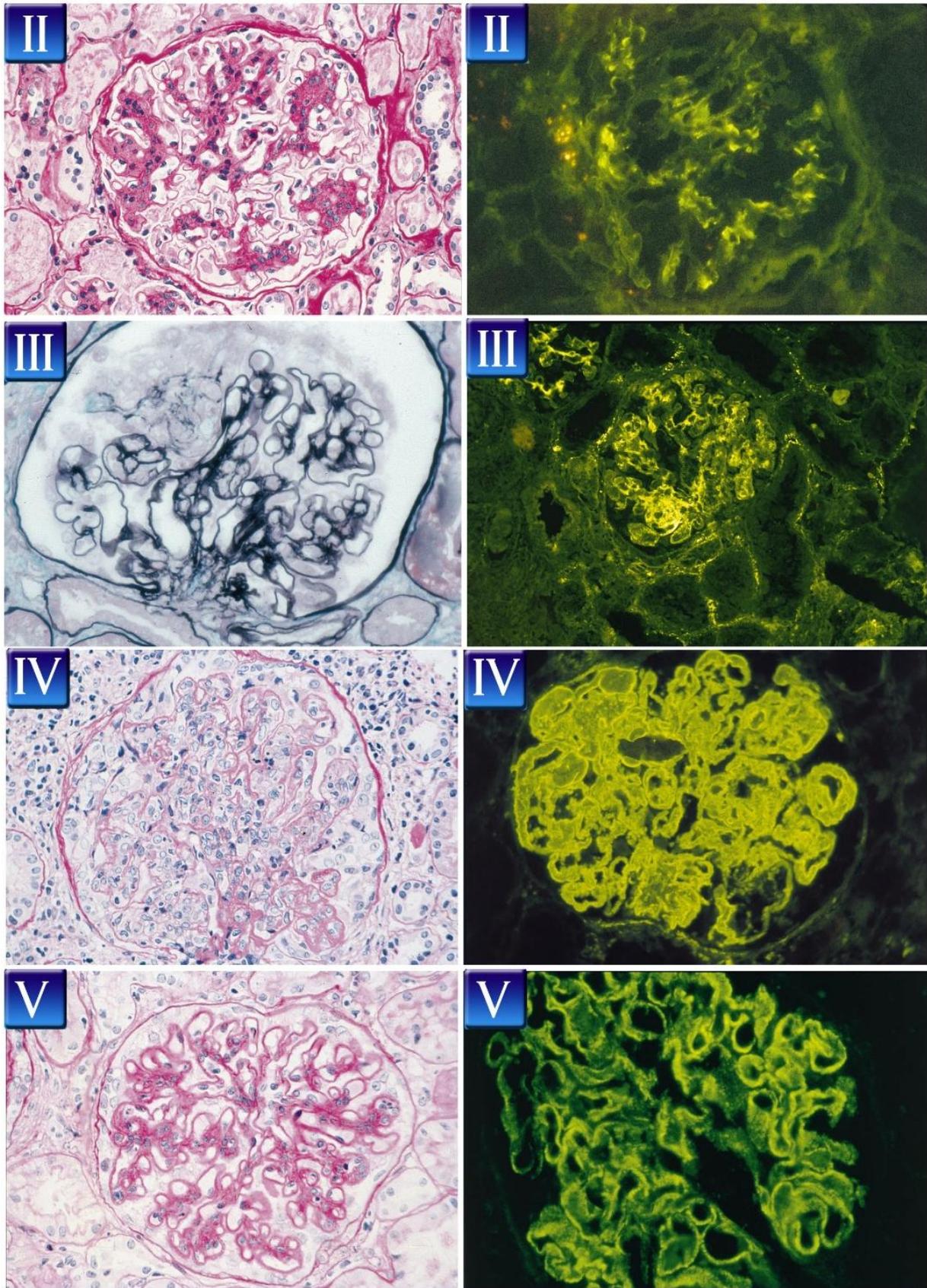


Figure 4

Les différentes classes histologiques (microscopie et immunofluorescence) [88]

6. LES MANIFESTATIONS EXTRA-RÉNALES

Les signes cliniques accompagnants la glomérulopathie au cours du lupus sont pour la plupart inconstants et très polymorphes. La description d'une forme typique est impossible.

6.1. Signes généraux

Communément, la fièvre est le signe le plus fréquent, elle invite à rechercher une complication infectieuse, locale ou générale, très fréquente sur ce terrain, elle s'accompagne de fatigue de façon constante, et parfois de perte de poids. Les signes généraux, très corticosensibles, précèdent souvent une poussée viscérale de la maladie [6].

6.2. Manifestations cutanées

L'atteinte cutanée du visage a donné son nom à la maladie. Les lésions cutanées peuvent être classées en lésions lupiques (histologie évocatrice du lupus), lésions vasculaires et autres manifestations [34].

Les lésions lupiques regroupent trois types de lupus cutané : le lupus aigu qui est le plus fréquemment observé, le lupus subaigu et le lupus discoïde ou chronique. Dans les trois cas, les lésions sont déclenchées ou aggravées par l'exposition solaire [35].

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

Le lupus aigu

Ces lésions sont dite érythémateuses, plus ou moins œdémateuses, finement squameuses, l'aspect classique caractéristique du lupus est « l'érythème en ailes de papillon » ou en « vesperilio » siégeant au niveau du visage d'autres localisations apparaissent couramment sur les mains, les coudes ou le décolleté, des ulcérations de la muqueuse buccale particulièrement sur le voile du palais sont aussi possibles [36].



Erythème en ailes de papillon

Ulcérations buccales

Érythème du dos des mains respectant les articulations

Figure 5 a

Atteintes cutanées du lupus aigu

Le lupus subaigu

Les lésions ici sont annulaires polycycliques à bordure érythémato-squameuse (fig. 2), prédominante sur les zones photoexposées [36].



Figure 5 b

Atteintes cutanées du lupus subaigu

Le lupus discoïde

Il s'agit d'une lésion cutanée surélevée, qui pèle, apparaissant sur la face, le cuir chevelu, les oreilles, la poitrine ou les bras. Le centre de cette lésion peut apparaître comme une cicatrice de couleur blanchâtre (atrophique). Une perte de cheveux (alopécie) par plaques peut se produire dans certains cas[36].



Figure 5 c

Atteintes cutanées du lupus discoïde

Les lésions vasculaires

Les lésions non spécifiques sont souvent la conséquence d'une atteinte vasculaire ou thrombotique pouvant se caractériser par un syndrome de Raynaud, des lésions évoquant un SAPL (livedo diffus) et des lésions de vascularite se manifestant par un purpura, un urticaire ou des hémorragies sous-unguéales [36].

Des manifestations non lupiques et non vasculaires

Peuvent associer une alopecie avec chute diffuse des cheveux contemporaine des poussées de la maladie, une panniculite, ou des lésions bulleuses [36]

6.3. Manifestations articulaires

Les arthralgies et/ou l'arthrite sont les signes initiaux les plus fréquents du LES [37], elles touchent surtout les petites articulations. Ces douleurs peuvent être migratrices ; elles sont souvent symétriques. Les arthrites accompagnant la NL n'entraînent, en général, pas de destruction articulaire, à la différence de la PR. Elles s'accompagnent parfois de myalgies [36].

6.4. Manifestations neurologiques

Autre atteinte viscérale grave de la maladie lupique, le neurolupus se caractérise par un grand polymorphisme clinique. Il peut s'agir de manifestations focales, de nature ischémique, souvent associées à la présence d'anticorps anti-phospholipides ou de manifestations diffuses liées à des mécanismes inflammatoires (vascularite ou anticorps anti-neurone). La constatation de manifestations neurologiques centrales soulève

plusieurs questions : Ces lésions sont-elles directement reliées à la maladie ? Sont-elles secondaires ou la conséquence de la défaillance d'un autre organe, d'une infection ou d'un traitement, ou de nature thrombo-embolique ? La vascularite cérébrale est une complication neurologique très grave, heureusement devenue exceptionnelle, qui se manifeste par un tableau d'encéphalite fébrile. La comitialité est rare, des mouvements involontaires, une myélite transverse, et des manifestations psychiatriques à type d'état psychotique ou de démence sont également possibles. Les manifestations nerveuses périphériques sont assez rares, avec possibilité de mononeuropathies multiples. L'atteinte des paires crâniennes est également possible. [36]

Les manifestations neuropsychiatriques de la maladie lupique n'ont été reconnues qu'assez récemment. La plupart de ces manifestations répondent très bien au traitement médical, même si les mécanismes responsables de ces troubles restent encore mal compris. [38]

6.5. Manifestations cardiaques

Elles sont dominées par la péricardite et l'endocardite non bactérienne de Libman-Sacks, très souvent associée aux antiphospholipides (APL). Cette endocardite expose à 2 complications : la greffe bactérienne, l'embolie cérébrale. L'arythmie peut être observée, les valves peuvent également être atteintes

L'insuffisance coronaire est devenue l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez ces patients, probablement en raison de l'augmentation de la survie, mais aussi de l'athérome accéléré en partie iatrogénique. L'incidence de l'infarctus du myocarde chez les patients lupiques est 9 fois supérieure à celle de la population de même âge. La présence d'anticorps APL est également un facteur favorisant. La myocardite aiguë lupique peut conduire à une insuffisance cardiaque de type diastolique. [36,39]

6.6. Les signes pulmonaires

Présentes chez 15 à 40 % des malades et peut même être révélatrice de la maladie.

Soit en cas de péricardite ou de pleurésie, on observe des douleurs thoraciques, rythmées par l'inspiration profonde. Généralement, ces complications répondent rapidement au traitement par glucocorticoïdes.

Par ailleurs, les patients atteints de LES peuvent, plus fréquemment que les autres, développer des complications pulmonaires infectieuses favorisées par la prise d'immunosuppresseurs, qui atténue leurs défenses immunitaires. La pneumonie se manifeste par une toux éventuellement productive, une dyspnée et de la fièvre. [40,41]

6.7. Les signes hématologiques

Les manifestations hématologiques vont toucher jusqu'à 85% des patients :

- Anémie : fréquente, avec des mécanismes divers,
- Leucopénie : lymphopénie isolée ou associée à une granulopathie,
- Thrombopénie : peu grave, mais pouvant entraîner des complications hémorragiques (purpura, ecchymose) [34].

6.8. Troubles de l'hémostase

Les troubles de l'hémostase sont dominés par la présence d'un anticorps antiprothrombinase (15 à 35 % des cas), aussi appelé anticoagulant circulant de type lupique. Il est dépisté par un allongement du temps de céphaline activée non corrigé par l'adjonction de plasma témoin. In vivo l'antiprothrombinase n'est pas responsable d'hémorragies, mais au contraire s'associe à une incidence accrue de thromboses artérielles et/ou veineuses dans le cadre du SAPL [34].

6.9. Manifestations vasculaires

L'hypertension artérielle est une complication très fréquente notamment chez les patients non caucasiens et au cours du lupus infantile (70% des cas). Elle a une influence fondamentale sur la morbidité et la mortalité. Un phénomène de raynaud s'observe dans 20% des cas, notamment au cours des lupus avec APL ou cryoglobulinémie. Enfin, les malades atteints de LES ont un risque plus important de développer une athérosclérose [39].

6.10. Manifestations abdominales

Elles concernent moins de 10% des patients. Trois complications méritent d'être connues car pouvant mettre en jeu le pronostic vital : l'infarctus viscéral dans le cadre du syndrome des APL, la vascularite mésentérique intestinale et la pancréatite lupique. L'hépatite est

rare chez ces patients sous corticothérapie. Une ascite exsudative, une colite ulcéreuse et de rares cas d'entéropathie exsudative sont décrits. Il arrive occasionnellement que le foie et/ou la rate augmentent de volume (hépatomégalie et/ou splénomégalie) [36,42].

6. MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

Les examens de laboratoire constituent un complément indispensable de la clinique pour le diagnostic de NL.

Parmi les signes biologiques, on peut distinguer les anomalies biologiques non spécifiques reflétant souvent l'existence d'un syndrome inflammatoire, des anomalies spécifiques immunologiques liées à la présence d'auto-anticorps.

6.1. Anomalies non spécifiques

Anomalies de l'hémogramme

Anémie, leucopénie modérée, thrombopénie

Signes liés au syndrome inflammatoire :

- Augmentation de la VS, CRP normale ou très légèrement augmentée.
- Les anomalies du profil électrophorétique sont :
 - Hypo-albuminémie (50% des cas),
 - hypergamma-globulinémie (75% des cas) le plus souvent polyclonale.

Autres signes biologiques non spécifiques :

- Le taux sérique de la bêta-2-microglobuline est augmenté notamment au cours de la NL.
- Une cryoglobulinémie, presque toujours de type III, serait présente dans 20 à 100%.
- Des anomalies du complément :

Hypocomplémentémie, détectée par le dosage du complément hémolytique total CH50 et des fractions C3 et C4. Elle est très fréquente au cours des lupus avec atteinte rénale, elle s'observe également chez la moitié des lupus sans atteinte rénale. Différents facteurs peuvent y contribuer : une activation du système par les complexes immuns, la présence d'anticorps anti-C1q ou un déficit génétique partiel ou complet en l'un des composants. Il est à noter qu'un début dans le jeune âge doit faire rechercher un déficit en C2 ou en C4 [10].

6.2. Anomalies spécifiques immunologiques

On observe, au cours du lupus, l'émergence d'une grande diversité d'auto-anticorps ciblant plusieurs organes. Ils sont produits par des lymphocytes B auto-réactifs normalement éliminés dans la moelle osseuse au cours de la sélection négative. Dans le LES, les auto-anticorps sont dirigés contre des constituants cellulaires variés, principalement des constituants nucléaires.

Le diagnostic immunologique repose sur la mise en évidence de ces anticorps antinucléaires (AAN) à taux élevé, leur présence permet de conforter le diagnostic mais pas suffisante pour établir un diagnostic de LES. En effet, ils peuvent aussi être retrouvés dans d'autres maladies auto-immunes spécifiques ou non spécifiques d'organe ou dans certains cancers et infections(20). Ce phénomène pèse d'ailleurs sur l'interprétation des résultats biologiques car les techniques de laboratoire, de plus en plus sensibles, entraînent la découverte potentielle d'auto-anticorps chez de nombreux sujets normaux, surtout s'ils sont âgés.

Les anticorps antinucléaires (AAN) sont les marqueurs sériques les plus caractéristiques. Leur cible antigénique est généralement localisée dans des complexes supramoléculaires comme le nucléosome, le splicéosome, la particule ribonucléoprotéique Ro et le ribosome [43].

Dans l'immense majorité des cas, leur recherche fait appel à une technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) adaptée sur cellules HEp-2 (HumanEpithelioma cells-2) et/ou à un test Elisa.

Une étude des AAN comporte toujours une phase de dépistage puis une phase d'identification ; Lorsque le test d'immunofluorescence indirecte révèle la présence d'AAN, il reste à déterminer leur cible antigénique.

La distribution de la fluorescence dans le noyau peut y aider. Le plus souvent, la fluorescence est de type homogène ou moucheté. Un aspect homogène correspond habituellement à des anticorps anti-ribonucléoprotéines, anti-ADN natif ou anti-histones. L'aspect moucheté doit faire rechercher des anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles, anti-U1 RNP, anti-Sm, anti-Ro/SSa ou anti-La/SSb [6].

Tableau II : Aspects de fluorescence sur cellules Hep-2 [10]

Homogène	Mouchetée
Antigènes chromatinien	Antigènes nucléaires solubles
ADN	RNP, Sm
Histone	SSA
Nucléosome	SSB
	PCNA

6.2.1. Anticorps anti-acides nucléiques

➤ **Anticorps anti ADN natif**

Les antiADNn représentent le marqueur sérologique le plus classique du LED, ils sont présents chez 70 % des lupus à un moment quelconque de l'évolution (66 % des lupus actifs, mais 86 % des lupus rénaux actifs) [6]. Lorsqu'ils appartiennent à l'isotype IgG, ils sont hautement caractéristiques de la maladie. L'association hypocomplémentémie et taux élevé d'anticorps anti-ADN natif est hautement suggestive de la maladie lupique [10].

➤ **Anticorps anti-histones**

Les histones sont des protéines basiques au nombre de cinq réunies en octamère autour duquel s'enroule une double hélice d'ADN. L'ensemble forme un nucléosome. Les nucléosomes sont des sous-unités empilées qui composent les fibres de chromatine [44]. Ils ne sont pas spécifiques mais intéressants par leur présence quasi-constante au cours des lupus induits.[10]

➤ **Anticorps anti-nucléosomes**

Les anticorps anti-nucléosomes représentent un bon marqueur puisqu'ils sont retrouvés chez 74 à 85% des patients lupiques au moment du diagnostic et dans 30 à 65% des cas, ils sont présents chez des patients en l'absence d'anti-ADN natif [10]. Leur spécificité est proche de 95% mais ils sont autant présents dans le lupus spontané que médicamenteux. Leur taux serait plus élevé en cas d'atteinte glomérulaire ou de poussée évolutive. [6]

6.2.2. Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles (anti ENA)

Les anticorps dirigés contre des antigènes nucléaires solubles reconnaissent des peptides antigéniques présents à la surface de complexes (spliceosome ou complexe ribonucléoprotéique Ro) formés par des molécules ribonucléoprotéiques. On regroupe sous ce terme:

➤ **Anticorps anti-Sm et anti-U1 RNP**

On les rencontre dans environ 35 à 50 % des lupus. La sensibilité des anti-Sm est faible (6 % des lupus caucasien contre 35 % des lupus noirs africains et américains), mais sa spécificité est très forte pour la maladie lupique [44].

➤ **Anticorps Anti-SSA et SSB**

Il est à noter que dans certaines circonstances cliniques particulières la recherche de ces auto-anticorps se justifie même si la recherche des FAN est négative (décret Journal Officiel Français, 1992). leur présence définit un sous-groupe de malades ayant un lupus cutané subaigu comportant une photosensibilité et parfois une vascularite ou encore expose à la survenue d'un lupus néonatal [44].

➤ **Anticorps Anti-PNCA (ou Anti-cyclines)**

Ils sont rares mais très spécifiques, caractérisent les lupus avec atteintes rénales et neurologiques mais peu de manifestation hématologiques (moins de 5 %) [44].

Les anticorps anti-nucléaires apparaissent sous une grande diversité ; seuls certains sont réellement spécifiques de la maladie lupique comme les anticorps anti-ADNnatif, anti-Sm, anti-nucléosome et anti-SSA. La conjonction dans un même sérum de plusieurs de ces anticorps est hautement évocatrice du diagnostic de LES. Les principaux anticorps anti-nucléaires rencontrés au cours de cette maladie sont rassemblés dans le tableau1 ainsi que leur spécificité antigénique et prévalence respectives [45].

Tableau III : Sensibilité et spécificité (%) des anticorps anti-nucléaires

	Auto-antigènes						
	AAN	ADNn	Nucleos	Sm	RNP	Ro	La
LES							
Sensibilité	95	70	80	30	40	20-35	10
Spécificité	60	95	96	98	-	85-95	-
PR							
Sensibilité	45	4-13	4	0	-	4-20	5-10
Spécificité	60	-	-	-	-	-	-
Syndrome de Sjögren							
Sensibilité	50	3-30	8	0	15	50-80	30-40
Spécificité	50	-	-	-	-	87	94
Connectivites mixtes							
Sensibilité	100	15	20-45	4	100	10	<1
Spécificité	50	-	-	-	95	-	-

AAN : anticorps anti-nucléaires ; ADNn : acide désoxyribonucléique natif ; LES : lupus érythémateux systémique ; Nucleos : nucléosome ; PR : polyarthrite rhumatoïde ; RNP : ribonucléoprotéine.

6.2.3. Autres anticorps de valeur diagnostic ou pronostic

➤ Anticorps antiphospholipides

Cette variété d'anticorps, dirigés contre des déterminants antigéniques phospholipidiques, est associée aux manifestations thrombotiques déjà évoquées plus haut. Plusieurs médicaments ont été associés à la production d'anticorps anticardiolipine (ou d'un anti coagulant circulant). Près de 75% des patients traités par la chlorpromazine ont des aPL après deux ans et demi de traitement. [46]

➤ Anticorps antiribosomes

Ils s'observent chez 10 à 20 % des lupus et, leur présence semble associée à des atteintes neuropsychiatriques et plus particulièrement à des états dépressifs.

➤ **Les facteurs rhumatoïdes**

Le test au latex est positif chez environ 20 % des lupus, plus fréquemment chez les lupus ayant débuté après 50 ans. Les lupus avec FR ont moins souvent d'atteinte rénale que les lupus sans FR. [6]

➤ **Anticorps dirigés contre les cellules sanguines**

- Les anticorps anti-hématies sont présents dans 20% des lupus. Ils sont mis en évidence par le test de Coombs, sans qu'il y ait systématiquement d'anémie hémolytique associée.
- Anticorps anti-plaquettes,
- Anticorps anti-lymphocytes [10].

6.2.4. Cytokines et récepteurs des cytokines circulantes

L'interleukine 6 (IL6) circulante est élevée au cours des poussées de la maladie, ainsi que le récepteursoluble de l'IL2. BLys, cytokine stimulant la production d'auto anticorps, est élevée. CD40 ligandsoluble pourrait jouer le même rôle. Il en est de même de l'IL10 et de l'IL4 (cytokines TH2) etc. L'intérêt de ces dosages est en cours d'évaluation et ces examens n'ont pas leur place dans le suivi clinique d'un patient [6].

6.3. Auto-anticorps spécifiques de la néphropathie lupique

Au terme de cette revue des anticorps présents au cours du lupus, il apparaît que certains d'entre eux ont une valeur diagnostique et pronostique en tant que marqueurs de certaines localisations de la maladie, permettant ainsi d'établir des corrélations clinico-biologiques. Des spécificités d'entre eux ont été incriminés dans la NL, tels les anti-ADN natifs (ADNn), les antinucléosomes, les anti- α -actinine et les Ac anti-C1q. Les tests correspondants ont donc été affinés pour dépister la NL le plus précocement possible.

6.3.1. Les Ac anti-ADN natifs

Leur taux est proportionnel à la sévérité de la NL et rapidement diminué par le traitement. Un excès d'Ac anti-ADNn précède une exacerbation et la persistance de taux élevés signe une poussée de NL.

En pratique courante, trois techniques permettent de détecter les Ac anti-ADNn; l'immunofluorescence indirecte (IFI) sur *Critidia luciliae*, Elisa et testradio-immunologique de Farr, Il importe de les examiner puisque ce ne sont probablement pas

les mêmes Ac anti-ADNn que chacune d'entre elles met en évidence. D'ailleurs, il n'y a qu'une minorité de ces auto-Ac qui soit à l'origine de la NL.

6.3.2. Les Ac anti-nucléosomes

Plusieurs études rapportent que le taux des Ac anti-nucléosomes est corrélé à celui des Ac anti-ADNn, à l'activité du lupus et à la gravité de la NL. En effet, il diminue avec la rémission, même s'il ne remonte pas avec les rechutes. D'autres études retrouvent un taux élevé de la sous-classe d'IgG3 chez les patients dont le LED est actif. Cette augmentation des IgG3 antinucléosomes sériques semble être spécifique des poussées de la maladie. D'ailleurs, elle est particulièrement marquée quand il y a une NL.

Indiscutablement, cet auto-Ac est donc utile pour le diagnostic de la NL ; En revanche, il faut rester prudent pour en interpréter la signification au cours de la surveillance des effets d'un traitement sur cette NL.

6.3.3. Les Ac anti- α actinine

L' α -actinine 4 est une protéine de 100 kDa se liant à l'actine présente à la surface des cellules mésangiales et sur les podocytes du glomérule rénal. Cette protéine favorise la survenue d'une néphropathie. En effet, les cellules mésangiales de certaines souris lupiques l'expriment exagérément. Pire, une NL peut être induite chez une souris normale par l'injection d' α -actinine. Cette manœuvre fait apparaître des Ac anti- α -actinine, des Ac anti-ADN et des Ac anti-nucléosomes.

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

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

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

6.3.4. Les Ac Anti C1q

Les Ac anti-C1q ne suffisent pas à induire une NL. En effet, l'injection de ces auto-Ac à la souris ne provoque pas de glomérulopathie. Ils ne sont pathogènes qu'en présence d'Ac contre une cible glomérulaire comme l' α 1-actinine, la laminine ou les nucléosomes. L'activation du complément nécessite la fixation de l'auto-Ac sur la cible glomérulaire. Le C1q alors fixé sur l'auto-Ac est reconnu par l'anti-C1q, ce qui amplifie le processus inflammatoire.

La fréquence de ces Ac varie de 30 à 48 % des cas. Ils sont associés à la NL et leur taux est proportionnel à la gravité de l'atteinte rénale. L'augmentation du titre d'Ac anti-C1q signe la rechute d'une NL à un stade 4 ou 5 avec une valeur prédictive positive d'environ 50 % et une valeur prédictive négative (VPN) proche de 100 %. La parfaite VPN de ce test invite à y recourir pour assurer la surveillance d'une NL, notamment celle des formes graves. [19]

7. LE SYNDROME DES ANTIPHOSPHOLIPIDES SECONDAIRE

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

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

- antiprothrombinase (ou anticoagulant circulant de type lupique), dépisté in vitro par des tests de coagulation (allongement du temps de céphaline activée)
- anticorps anticardioline de type IgG ou IgM : recherchés par test immunologique ELISA, responsables de la positivité dissociée de la sérologie syphilitique (VDRL positif, TPHA négatif) ;
- anticorps antibêta2- glycoprotéine I, cofacteur associé à la cardioline.

Des antiphospholipides sans manifestation clinique sont trouvés au cours de très nombreuses affections (maladies auto-immunes, affections malignes, maladies infectieuses) mais aussi dans 5 à 10 % de la population générale, en particulier chez les sujets âgés et lors de certaines prises médicamenteuses.

L'individualisation du SAPL a profondément modifié la prise en charge du lupus en permettant de mieux comprendre la physiopathologie de certaines complications viscérales, notamment neurologiques, cardiovasculaires et rénales.

Devant une atteinte viscérale chez un patient lupique, il est important de différencier ce qui relève d'un mécanisme thrombotique, satellite du SAPL et dont la base du traitement repose sur les anticoagulants, et ce qui est lié à des complications immunologiques plus spécifiques du lupus et dont le traitement repose sur les corticoïdes ou les immunosuppresseurs tout en sachant que ces deux mécanismes peuvent être associés [47].

Plusieurs études ont mis en évidence des différences entre le SAPL secondaire au lupus et le SAPL primaire. Ainsi, le livedo et les valvulopathies sont plus fréquentes au cours du SAPL secondaire au LES qu'au cours du SAPL primaire contrairement aux thromboses artérielles et aux pertes fœtales répétées. Biologiquement, la thrombopénie et l'anémie hémolytique auto-immune sont plus fréquentes au cours du SAPL secondaire qu'au cours du SAPL primaire [48].

L'atteinte au cours du SAPL pouvant toucher l'ensemble de l'arbre vasculaire, une atteinte rénale est fréquemment associée avec la description maintenant bien codifiée de la néphropathie associée au syndrome des antiphospholipides. La néphropathie du SAPL peut survenir avant la première poussée lupique ou lorsque le lupus est considéré comme « éteint ». Elle est plus souvent associée à la présence d'un LA ou à une atteinte artérielle extrarénale ou obstétricale du SAPL qu'à une atteinte veineuse [51].

Plusieurs études rétrospectives avec biopsies rénales ont montré que le pronostic rénal, en termes d'HTA, de fibrose interstitielle et de risque d'insuffisance rénale chronique terminale est plus sévère lors de l'association des deux néphropathies (celle liée au SAPL et la néphropathie lupique) [50].

Le syndrome catastrophique des APL est une complication extrêmement grave de SAPL caractérisée par une défaillance multiviscérale liée à une microangiopathie thrombotique. Le tableau clinique s'installe en quelques jours ou en quelques semaines [49].

Les phénomènes thrombotiques touchent au moins trois organes expliquant la diversité et la gravité du tableau clinique avec volontiers une HTA maligne, une CIVD, une anémie hémolytique microangiopathique, parfois une détresse respiratoire, cardiaque ou rénale. La prise en charge de ces patients doit se faire en service de réanimation. Le traitement associe la prise en charge symptomatique de la défaillance viscérale, le traitement des facteurs déclenchants (infections etc.) et les anticoagulants. Alors que les corticoïdes sont inutiles, voire délétères en raison de leur risque athérogène dans la prise en charge des thromboses au cours du SAPL, ils doivent être commencés en urgence au cours du syndrome catastrophique des APL et doivent être impérativement associés à l'héparine à dose efficace même lorsqu'il existe une HTA sévère ou une thrombopénie. D'autres traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs sont proposés tels que les bolus de cyclophosphamide, les perfusions d'immunoglobulines ou les échanges plasmatiques dans les formes les plus graves [47].

8. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

8.1. Corticoïdes

Les CTC restent le traitement de référence pour toutes les formes de glomérulonéphrite lupique, il est maintenant bien établi que l'utilisation des CTC combinée aux immunosuppresseurs est supérieur à leurs utilisations seuls. La gravité des néphropathies, notamment prolifératives, justifie une corticothérapie intensive dont les modalités en l'absence de consensus international, peuvent varier. Cette corticothérapie est généralement débutée par des bolus intraveineux relayé par une forme orale.

Les CTC sont utilisés principalement pour leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs.

Les glucocorticoïdes sont anti-inflammatoires selon plusieurs mécanismes qui impliquent tous une interaction avec leur récepteur : réduction de la perméabilité capillaire, réduction de la production de facteurs chimiotactiques, réduction de la phagocytose, blocage de la libération de sérotonine, histamine et de bradykinine etc.

Les CTC ont aussi des effets immunosuppresseurs qui sont étroitement intriqués avec les actions anti-inflammatoires et ce, d'autant plus, que de nombreux processus inflammatoires résultent de l'activation de phénomènes immuns ou auto-immuns.

Ces actions extrêmement importantes, passent par l'inhibition de la production de cytokines (interleukines 1, 2, 3 et 6 ; interféron γ , TNF α) et se répercutent sur l'immunité à médiation aussi bien cellulaire qu'humorale. [52]

Les stéroïdes les plus couramment utilisés dans la NL sont la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone.

Les effets secondaires bien connus des corticostéroïdes sont liés à leur utilisation à forte posologie, et celle-ci doit donc rester de courte durée. Les effets néfastes de ses molécules sur l'organisme au niveau de la tension artérielle, du métabolisme des glucides (diabète) et de la masse osseuse (ostéoporose, ostéonécrose) seront donc à surveiller régulièrement.

Afin de prévenir l'apparition de certains de ces effets indésirables, des mesures adjuvantes à la corticothérapie sont fréquemment prescrites ; telles qu'une supplémentation vitaminocalcique et potassique, une protection gastrique et un traitement par bisphosphonates. Par ailleurs, des règles hygiénodiététiques sont parfois prescrites, comme par exemple un régime alimentaire pauvre en sodium et en glucides et riche en protéines ou un exercice physique régulier.

Il est à présent clairement établi qu'il existe un risque infectieux associé à l'utilisation d'une corticothérapie au long cours. Toutefois, la quantification de ce risque est rendue délicate tant les facteurs pouvant interférer sont nombreux : dose et durée de la corticothérapie, état physiologique, traitements immunosuppresseurs associés. Il est ainsi extrêmement difficile de faire la part entre le risque infectieux lié à la corticothérapie et le risque infectieux lié au terrain ou aux autres traitements notamment immunosuppresseurs [53].

Une corticothérapie prolongée provoque habituellement un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. À l'arrêt du traitement, on peut alors constater une diminution, symptomatique ou pas, de la production de cortisol naturel. La méthode optimale de décroissance et d'arrêt du traitement qui permet à la fois de prévenir la réactivation de la maladie traitée et d'éviter l'apparition de signes de déficit en glucocorticoïdes endogènes n'est pas connue [54].

8.2. Immunosuppresseurs

Les thérapeutiques à visée immunosuppressive est largement employée au cours des formes systémiques sévères du lupus. Certaines atteintes viscérales ; rénales, cérébrales, ou encore cardiaques, justifient l'association de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. Plusieurs immunosuppresseur ont été testé dans le traitement de la NL les plus utilisés sont le cyclophosphamide, le mycophénolate mofétil et l'azathioprine.

8.2.1. Cyclophosphamide

Le Cyclophosphamide (CYC) est une molécule anticancéreuse utilisé dans le traitement du cancer du sein, d'ovaire etc. il fait également partie du protocole CHOP et ACVBP utilisé en hématologie dans le traitement des lymphomes. Il est aussi très utilisé en dose faible pour ces effets immunosuppresseurs notamment dans les maladies auto-immunes.

Le CYC est l'immunosuppresseur « classiquement » utilisé dans le traitement des formes sévères de la néphropathie lupique. Le schéma initial du CYC proposé par le NIH dans les années 1980 et le début des années 1990 est de moins en moins utilisé notamment chez les populations caucasiennes. Ce schéma comportait une perfusion de CYC par mois tous les six mois avec dans les formes sévères une proposition d'un traitement d'entretien par une perfusion de CYC tous les trois mois pour une durée totale de deux ans. Ce schéma thérapeutique a montré son efficacité dans les néphropathies lupiques sévères avec un gain en termes de fonction rénale à long terme mais l'utilisation prolongée du CYC a été associée à un taux significatif d'effets secondaires, notamment d'aménorrhées et d'infections. Le CYC entraîne dans quelques études une augmentation de la mortalité par rapport à un traitement par corticoïde seul ou corticoïde associé à l'azathioprine. Ceci a poussé certains auteurs à trouver une alternative au traitement long par CYC. [55]

➤ Mécanisme d'action :

Le CYC fait partie de la classe des agents alkylants, entravant la réplication de l'ADN par la formation de liaisons entre bases puriques et pyrimidiques. Appartenant à la famille des moutardes azotées, il agit après transformation dans l'organisme, préférentiellement sur les lymphocytes B et sur la production d'auto-anticorps ce qui l'a conduit à être utilisé dans le LES.

➤ **Pharmacocinétique :**

La molécule initiale est une prodrogue inactive. Elle est hydroxylée dans le foie par les microsomes hépatiques aboutissant essentiellement à la formation du 4-hydroxycyclophosphamide et à son tautomère l'aldocyclophosphamide puis à la moutarde phosphoramidate (métabolite actif) et à l'acroléine (métabolite urotoxique).

Une voie métabolique accessoire conduit à une quantité négligeable des métabolites déchloréthylés.

Le temps moyen de demi-vie plasmatique du cyclophosphamide varie de 4 à 7 heures : il est plus court chez l'enfant (4 heures) que chez l'adulte (7 heures en moyenne).

Sous forme inchangée, il n'est pas lié de façon significative aux protéines plasmatiques (12 à 14 %) alors que ses métabolites le sont davantage (52 à 60 %).

La barrière hémato encéphalique est facilement traversée par le cyclophosphamide et un peu moins par ses métabolites (20 %) ce qui explique son intérêt dans le traitement de certaines tumeurs cérébrales. Son élimination à l'état inchangé ainsi que celle de ses métabolites est essentiellement urinaire [56].

➤ **Effets indésirables :**

Les toxicités principales sont digestifs (nausées, vomissements et possible ulcération), hématologiques avec une neutropénie réversible et une lymphopénie quasi-constante, un risque élevé d'infections (notamment zosteriennes, parasitaire pulmonaire, et infections à cytomégalovirus), un risque d'aménorrhée définitive, une oncogénèse et une toxicité vésicale qui se manifeste par une hématurie pouvant parfois engager le pronostic vital.

Ce risque de toxicité vésicale a été nettement diminué par le changement de la forme d'administration de l'orale vers l'intraveineuse mais aussi par l'utilisation de MESNA (2-mercaptoéthanesulfonate de sodium) comme antioxydant limitant les effets toxiques du CYC

➤ **Grossesse et allaitement :**

En clinique, quelques cas de malformations (anomalies de membres, craniosténoses, dysmorphies faciales) ont été rapportés après exposition au 1er trimestre, même lorsque le cyclophosphamide était utilisé comme immunosuppresseur.

En fin de grossesse, quelques cas d'anémie, voire de pancytopenie ont été rapportés. Il existe également un risque théorique de toxicité cardiaque (troubles du rythme,

insuffisance cardiaque). Il est donc conseillé, chaque fois que cela est possible, de programmer la naissance, au moins 3 semaines après la dernière cure, et de réaliser une surveillance néonatale (en particulier hématologique et cardiaque).

En raison du passage du cyclophosphamide dans le lait maternel et de la survenue possible d'effets indésirables graves pour le nouveau-né, l'allaitement est contre-indiqué. [56]

8.2.2. Mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un immunosuppresseur qui a l'avantage d'inhiber sélectivement et de façon réversible la prolifération lymphocytaire sans néphrotoxicité, trouve de plus en plus son indication dans la prise en charge des néphropathies lupiques [60,61]. Il est utilisé comme agent permettant une épargne cortisonique et/ou un meilleur contrôle des formes réfractaires à mauvais pronostic rénal [62]

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un inhibiteur de la synthèse de novo des purines [63]. En plus de son effet immunosuppresseur [64], le MMF inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires [65-66] comme dans les lésions vasculaires associées aux phénomènes de rejet, mais aussi la prolifération et la différenciation myofibroblastique impliquées dans la genèse des lésions de fibrose tissulaire [67].

Vue la variabilité intra et inter individuelle de sa pharmacocinétique, il est conseillé au début du traitement de contrôler les concentrations plasmatiques de son métabolite actif, l'acide mycophénolique. L'utilisation de MMF n'est pas recommandée pendant la grossesse et doit être réservée aux situations dans lesquelles aucune autre alternative thérapeutique adaptée n'est disponible. Il est contre-indiqué chez la femme allaitante du fait d'éventuelles réactions indésirables sévères chez l'enfant allaité.

Dans l'ensemble, il s'agit d'un médicament relativement bien toléré dont les effets indésirables sont dominés par des diarrhées et des infections qui ne nécessitent que rarement l'arrêt du traitement.

8.2.3. Azathioprine

L'azathioprine (Aza) est un dérivé nitro-imidazol de la 6-Mercapto-Purine (6MP), appartenant à la classe des anti-métabolites. En bloquant la biosynthèse des purines, il empêche la prolifération des cellules participant à la réponse immune.

Il ne s'agit pas d'un traitement utilisé dans les poussées graves mais peut être considéré, soit comme un agent de relais après un traitement d'induction par CYC, soit comme un produit permettant une épargne cortisonique dans certains LES rebelles mais non viscéraux, soit enfin comme un immunosuppresseur de substitution chez la femme enceinte [220]. Au faite, dans la NL, la grossesse constitue une indication de switch vers Aza, la description des effets tératogènes du mycophénolate [57] justifie cette pratique, qui fait l'objet de recommandations spécifiques [58]. Le remplacement doit être effectué avant la conception qui dans le meilleur des cas doit donc être programmée et encadrée [59].

Il est en général utilisé à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour par voie orale [221].

Les risques de cytopénie et d'infections figurent en tête de liste de ses effets indésirables.

Inhibiteurs de la calcinéurine : tacrolimus et ciclosporine

Tacrolimus a été utilisé dans la NL III/IV/V et des cas de succès ont été rapportés, des essais cliniques sont en cours pour prouver son efficacité dans cette maladie [68].

L'utilisation de Ciclosporine au cours de la NL n'est pas très courante il est surtout réservé à la classe V. Des études ont montré la supériorité de l'association ciclosporine avec CTC par rapport aux CTC seuls [69]

8.3. Stratégies thérapeutiques

Ces trois dernières décennies, le traitement de la NL a fait l'objet de plusieurs études contrôlées notamment du groupe NIH (National institutes of health) [70,71] et Euro lupus trial [72] qui ont permis d'établir, puis d'affiner les stratégies thérapeutiques, et ont conduit aux pratiques actuelles. Ainsi, il a été démontré la nécessité d'un traitement initial d'attaque « fort » appelée traitement d'induction comportant une association de corticostéroïdes et de CYC IV, puis la nécessité d'un traitement d'entretien par MMF ou AZA associé à des corticoïdes à faible dose. Cependant, les effets indésirables du cyclophosphamide imposent de minimiser ses doses cumulées. Lorsque son utilisation n'est pas souhaitable, il peut être remplacé au cours du traitement d'attaque soit par de l'AZA, soit par du MMF.

L’AZA apporte une efficacité satisfaisante, mais dans le domaine d’assurer la prévention des rechutes et la protection de la fonction rénale à long terme c’est le cyclophosphamide qui semble le devancer. L’emploi du MMF en traitement d’attaque apparaît prometteur, cependant son effet protecteur à long terme doit être confirmé par des études tenant elles aussi à long terme, bien qu’ils sont déjà en cours. [73]

La classe histologique joue un rôle central dans le choix du protocole thérapeutique.

8.3.1. Classe I

Le diagnostic de cette classe repose exclusivement sur la PBR, les données cliniques et biologiques ne permettent pas de la déceler (absence de symptômes en faveur d’une atteinte rénale), donc le protocole établis sera lié aux manifestations extra-rénales du LES.

L’apparition d’un taux significatif de protéinurie, un syndrome néphrotique ou une hématurie microscopique oriente vers une cause sans rapport avec l’atteinte glomérulaire, ou évoque une transformation histologique, dans ce cas une PBR de contrôle est préconisé.

8.3.2. Classe II

Cette classe ne relève que d’un traitement symptomatique ; antiprotéinurique et antihypertenseur ou d’un traitement ciblant une manifestation extra-rénale.

Dans le cas d’une augmentation de la protéinurie $\geq 1\text{g}/24\text{h}$ et/ou une altération de la fonction rénale non attribuable à des facteurs fonctionnels, un traitement corticoïde est initié (0.5 à 1 mg/kg/J) accompagné ou non (en fonction de l’état du patient et le choix du clinicien) d’un traitement immunosuppresseur (MMF ou AZA) pendant 6 à 12 mois comme épargnant cortisonique.

8.3.3. Classe III (A et A/C) et IV (A et A/C)

En ce qui concerne les GN lupiques prolifératives (III et IV), il est désormais communément admis qu’un traitement immunosuppresseur doit être instauré rapidement, car c’est la seule option thérapeutique permettant de freiner l’évolution vers la maladie rénale chronique sévère. Le traitement est conduit en deux phases : une première période de traitement dit « d’attaque ou d’induction », visant à mettre la néphropathie en rémission, suivie d’une période de traitement d’entretien, dont le but est d’éviter la rechute ou la récurrence de la GNL.

➤ **Traitement d'induction**

❖ Aux patients ayant des facteurs de gravité (insuffisance rénale aiguë, race noire) un schéma d'induction du type « NIH court » est proposé :

Méthylprednisolone (3×750 mg IV à j1, j2, j3), puis prednisone : 1 mg/kg/j quatre semaines, avec décroissance jusqu'à 5-7,5 mg/j, et CYC : 750 mg/m² (à adapter en cas d'insuffisance rénale et d'intolérance hématologique) toutes les quatre semaines, pendant 6 mois.[73].

❖ Aux autres patients, un schéma d'induction du type Euro-Lupus est proposé :

Méthylprednisolone (3×750 mg IV à j1, j2, j3), puis prednisone : 0,5 mg/kg/j quatre semaines (si sévérité : 1 mg/kg/j) avec décroissance jusqu'à 5-7,5 mg/jour et, CYC : 500 mg tous les 2 semaines, pendant trois mois[73].

❖ Si le mycophénolate est utilisé comme traitement d'induction ; la dose administrée est de 1g/j pour le mycophénolate mophétel ou 720 mg pour mycophénolate de sodium gastro-résistant. Cette dose sera augmenté jusqu'à un plateau de 2-2.5 g/j pour mycophénolate mophétel ou 1440-1880 mg pour mycophénolate de sodium (la dose est répartie en 2 à 3 prise journalière) [74]

➤ **Traitement d'entretien**

Les pratiques actuelles liées au traitement d'entretien sont basées sur les différentes études et essais cliniques.

En 2004 l'étude Contreras et al [38] ont montré la supériorité du MMF et AZA comme traitement d'entretien par rapport au CYC, par la suite l'étude Maintain [48] a comparé AZA à MMF sans rapporter de différence sur le plan efficacité. Dans une étude récente ALMS [49] le MMF s'est montré supérieurs à AZA avec une différence démontrée en ce qui concerne les rechutes.

Les différentes études ont permis d'établir des options thérapeutiques assez consensuelles : [74]

➤ les patients de la classe III et IV ayant répondu favorablement (même partiellement) au traitement d'induction seront mis s/corticoïde à faible dose et MMF (1ère option), mycophénolate de sodium ou AZA (2ème option).

- La dose proposée pour le traitement d'entretien
 - Pour MMF est de 1.5 à 2 g/j
 - pour le mycophénolate de sodium 1080-1440 mg/j
 - Pour AZA 1.5 à 2 mg/Kg/j répartie sur deux prises journalières

- la durée du traitement d'entretien est de deux ans au minimum (si la rémission est atteinte), la dose des immunosuppresseurs doit être réduite progressivement jusqu'à arrêt complet.

- Si la rémission est complète au début d'entretien la dose de CTC ne doit pas dépasser 10 mg/J et sera réduit progressivement jusqu'à une valeur inférieure à 5 mg/J.

- Ces CTC sont administrés avec la dose la plus faible sur la durée la plus long, une fois le MMF ou AZA arrêté cette dose sera maintenu pour une période d'évaluation de l'état clinique et biologique du patient, ensuite sera réduite jusqu'à arrêt complet.

8.3.4. Glomérulonéphrite extra-membraneuse (Classe V)

Le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale 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.

Pour les patients de la classe V il est recommander d'administrer le prednisone à une dose de 1mg/Kg/j (avec un maximum de 60mg/J) cette dose sera réduite par la suite comme pour la classe III et IV.

En plus des CTC, un traitement immunosuppresseur sera instauré suivant une des options thérapeutiques suivantes :

- CYC, MMF ou mycophénolate de Na ; le même schéma de la classe III et IV
- inhibiteurs de la Calcineurin: cyclosporine 2 à 5 mg/Kg/j ou tacrolimus 0.15 à 0.2 mg/Kg/j
- Azathioprine 1.5 à 2 mg/Kg/j

Les doses et la durée du traitement d'entretien de cette classe est comparable à ceux des classes III et IV.

NB : Si cette classe est associée aux critères histologiques de la classe III ou IV le schéma utiliser est celui de ces deux dernières (la présence de la classe V ne modifie pas le protocole de la classe III et IV en cas de présence concomitantes). [74]

8.3.5. Classe VI :

Cette classe représente la phase finale de l'atteinte rénale du lupus, elle correspond au stade V de la classification de la maladie rénale chronique avancée « ACKD » basée sur le débit de filtration glomérulaire qui est inférieur à 15 ml/min dans ce cas-là. [74]

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

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

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

Le choix de type de dialyse à faire est conditionné par l'état clinique du patient [74]. Il est recommandé de faire une dialyse péritonéale pour les patients lupiques ayant une activité faible de la maladie (en dehors de l'atteinte rénale) ne nécessitant pas un traitement immunosuppresseur.

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

La transplantation rénale est le traitement de choix chez les patients lupiques en IRT. Les succès sont aussi fréquents que dans la population générale [78, 79], du moins après ajustement des données pour des facteurs de risque comme par exemple la race noire. La récurrence de la NL dans le greffon semble inhabituelle. [80] Les immunosuppresseurs proposés après la greffe restent toujours bénéfique dans le traitement du lupus.

8.4. Traitement néphroprotecteur

8.4.1. Antipaludéens de synthèse

Le principal mécanisme d'action des APS dans le lupus se fait via l'inhibition des Toll-like-receptors (TLR) comme cela a été démontré récemment [81].

L'utilisation dans la NL est très recommandée puisque ce dernier participe à la protection du rein et reste une thérapeutique essentielle dans le traitement de différentes manifestations du lupus telle que les atteintes cutanées et les douleurs articulaires.

L'étude récente LUMINA a montré que les patients déjà traité par l'hydroxychloroquine, avaient moins de risque de développer une dégradation rapide de la fonction rénale. [82]

La plupart des auteurs et des experts maintiennent aujourd'hui les antipaludéens de synthèse pendant la grossesse. L'hydroxychloroquine pourrait aussi réduire le risque de BAV congénital (Blocs auriculo-ventriculaires aigus congénital) chez les femmes ayant des anticorps anti-SSA/Ro.

Il est recommandé pour l'hydroxychloroquine de ne pas dépasser la posologie de 6,5 mg/kg/j de poids idéal. Pour la chloroquine, il est recommandé de ne pas dépasser la posologie de 3,5 mg à 4,5 mg/kg de poids idéal.

Les dernières recommandations pour la surveillance ophtalmologique des antipaludéens de synthèse se sont simplifiées [83]. La surveillance repose sur :

- l'examen ophtalmologique avec fond d'oeil,
- associé à un champ visuel central automatisé,
- et si possible à un examen complémentaire objectif de la fonction maculaire : électrorétinogramme multifocal (mfERG) et/ou la tomographie par cohérence optique de type Spectral Domain (OCT-SD), et/ou des clichés du fond d'oeil en auto-fluorescence.
- La grille d'Amsler, la vision des couleurs, l'ERG global, l'électro-oculogramme ne sont plus recommandés [84]

8.4.2. Antihypertenseur

Des mesures de néphroprotection doivent être appliquées chez les patients qui souffrent de NL. Il faut surveiller régulièrement la tension artérielle à domicile et adapter le traitement antihypertenseur de manière à obtenir des chiffres tensionnels $\leq 130/80$. On

encouragera fortement la restriction sodée (< 2 g/jour). Il est assez fréquent chez les patients qui prennent des doses élevées de corticostéroïdes de présenter une hypertension d'origine volémique. Souvent, la tension artérielle ne sera maîtrisée d'une manière optimale que lorsque la dose de corticothérapie aura été réduite, de sorte que le médecin ne doit pas tenter de ramener nécessairement les chiffres tensionnels aux valeurs ciblées. Entre temps, étant donné qu'il s'agit d'une hypertension d'origine volémique par suite d'une rétention sodée induite par les corticostéroïdes, une restriction du sodium alimentaire et les diurétiques thiazidiques peuvent être très utiles. Pour le traitement de la tension artérielle et la gestion globale du profil de d'exercices physiques [85].

8.4.3. Anti-protéinurique

Une protéinurie persistante peut contribuer à l'aggravation de l'IRC. Même si on n'a officiellement établi aucun seuil de protéinurie à partir duquel instaurer le traitement antiprotéinurique dans la NL, il est raisonnable de commencer ce type d'agent si la protéinurie excède 0,5 g/jour. Il faut utiliser des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ou sartans (ARA II). Aucune de ces deux classes d'agents ne s'est révélée supérieure à l'autre chez les patients atteints de lupus. [86]

8.5. Autres traitement associés

La présence d'une néphropathie au cours d'un lupus, accroît encore plus un certain nombre de risques inhérents à la maladie elle-même ou au traitement immunosuppresseur.

Les infections doivent être traitées par des antibiotiques adaptés selon l'antibiogramme. Il convient aussi de rechercher et de traiter la surcharge pondérale et le diabète (déclenchés ou aggravés par la corticothérapie). La dyslipidémie chronique (souvent favorisée par un syndrome néphrotique persistant), proposer un antiagrégant plaquettaire chez les patients aux multiples facteurs de risque cardiovasculaires ou un anticoagulant chez ceux qui présentent un syndrome des antiphospholipides ou un syndrome néphrotique sévère (albuminémie < 15 g/l), essentiellement dans le cadre des glomérulonéphrites extra membraneuses lupiques.

Il faut souvent prévenir l'ostéopénie par une supplémentation vitaminocalcique et traiter l'ostéoporose par des bisphosphonates. L'etidronate à 400 mg (Didronel®) et le risédronate à 5mg (Actonel®) ont l'AMM dans la prévention de la perte osseuse en cas de corticothérapie supérieure à trois mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg par jour d'équivalent-prednisone. L'etidronate doit être pris en cures de 14 jours par trimestre en cas de facteurs de risque d'ostéoporose associés, d'antécédents de fracture ou de tassement après un traumatisme minime ou en cas d'ostéopénie densitométrique.[87] Enfin une contraception mécanique ou orale (microprogestatifs) doit être instauré pour éviter toutes grossesses qui risquent d'aggraver la NL et augmentent le risque de pertes fœtales.

9. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

La néphropathie lupique conduit à l'insuffisance rénale terminale dans 10 à 15 % des cas, et ceci malgré les progrès thérapeutiques de ces dernières décennies [88]. Le pronostic dépend en grande partie du type histologique : les GN de classe I ou II sont d'excellent pronostic alors que les classes VI révèlent déjà une néphropathie très évoluée, responsable le plus souvent d'une insuffisance rénale terminale ou préterminale, peu accessible à un traitement spécifique. Quant aux GN extra-membraneuses pures (classe V), la survie rénale est bonne à court terme (> 90 % à dix ans) mais probablement beaucoup moins rassurante à distance (50 % à 20 ans selon certains auteurs [89]). Les classes prolifératives (III et IV) sont celles qui ont le moins bon pronostic, avec seulement 40 à 60 % de patients qui n'ont pas atteint le stade de la dialyse au bout de dix ans de suivi [90].

Le pronostic rénal n'est pas le même dans tous les groupes ethniques [91]. L'évolution est clairement plus défavorable chez les patients noirs ou d'origine latino-américaine [92]. Cette prédisposition ethnique a également été retrouvée dans d'autres études [93,94], corrélée également avec le niveau socioéconomique moyen des populations étudiées. La gravité de la maladie rénale dans la population noire américaine semble en partie expliquée par certains facteurs génétiques tels que le polymorphisme du récepteur Fc-gamma-RIIa. L'interprétation des résultats issus des grandes séries nord-américaines doit prendre en considération le fait que les conditions de vie et de prise en charge médicale ne sont pas les mêmes pour ces populations en comparaison avec la population des patients caucasiens [92].

L'évolution néphrologique dépend également, en grande partie, de la réponse initiale au traitement immunosuppresseur. La mise en rémission complète (disparition de la protéinurie et de l'hématurie, stabilisation de la créatinine), voire même la rémission partielle (diminution de plus de 50 % de la protéinurie et augmentation de la créatinine < 25 %) s'accompagnent d'une amélioration du devenir rénal à long terme [95].

Dans l'étude Euro lupus, la diminution de la protéinurie à moins de 1 g/L au bout du sixième mois du traitement était le meilleur marqueur pronostique pour la fonction rénale [96].

Quand la néphropathie lupique aboutit malgré le traitement à une insuffisance rénale terminale, l'évolutivité du lupus tend à diminuer. Les taux de survie en hémodialyse sont satisfaisants, les récurrences de néphropathie lupique après transplantation exceptionnelles [97].

10. ÉVALUATION THÉRAPEUTIQUE

La réponse au traitement peut être évaluée soit sur des critères cliniques et/ou biologiques, soit sur des critères histologiques, grâce à une biopsie rénale systématique réalisée dans certains centres après les six premiers mois de traitement. Hill et al. ont montré [98] que cette biopsie de contrôle apportait encore plus d'informations sur le pronostic rénal que la biopsie initiale. Les néphropathies lupiques rechutent souvent après traitement ; un contrôle histologique est souhaitable en cas d'aggravation sous traitement ou de non-réponse au-delà du 3ème mois d'immunosuppression. En cas de maladie active sans lésions chroniques largement prépondérantes, il est habituel de reprendre l'immunosuppression. Chez certains patients, les rechutes sont précoces et fréquentes, ce qui peut justifier l'essai d'un traitement plus expérimental, comme par exemple le mycophénolate [99].

10.1. Suivi biologique

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

- Une fois par mois une mesure de la pression artérielle, de la clairance de la créatinine, de la protéinurie et du culot urinaire [99].
- Un contrôle régulier, mensuel durant les six premiers mois, trimestriel après, de l'hémogramme, de la glycémie, de l'urémie, de l'albuminémie et du bilan lipidique. (Tableau1 [74])
- Une fois par an, le FR et les aPL sont vérifiés et les anti-ENA dosées.
- Trois marqueurs immunologiques sont réellement corrélés avec les poussées : anti-ADNn, C3 et C4, ainsi que l'anti-C1q. L'efficacité du traitement s'accompagne d'une baisse des anticorps anti-ADN et d'une normalisation du complément. Des variations en sens inverse précèdent en règle l'apparition de signes cliniques. Cela fait de ceux-ci des marqueurs prédictifs de survenue de la maladie. [100-102] De même ; L'activité immunologique ne semble pas avoir lieu si ces marqueurs restent à des taux normaux. Quoiqu'il en soit ces tests ne sont pas disponibles dans la majorité des établissements de santé.

Ces modalités de suivi doivent en général être maintenues mensuellement pendant les six premiers mois puis espacées de 3 mois s'il n'y a pas d'éléments alarmants [99].

Des examens spécifiques au suivi de certains traitements sont aussi nécessaires et notamment un suivi ophtalmologique lors du traitement par antipaludéens de synthèse [6].

Tableau IV

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

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

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

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

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

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

4: En rapport avec les données cliniques.

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

10.2.1. Paramètres à Mesurer

L'évaluation des maladies systémiques en général et LES en particulier comporte plusieurs paramètres étroitement liés entre eux tels que l'activité, les séquelles et l'état de santé. Cependant, l'activité est le paramètre clé à mesurer, puisqu'il est à l'origine des 2 autres et qu'il est aussi le seul sur lequel on peut agir pour éviter l'apparition de séquelles et la dégradation de l'état de santé [103].

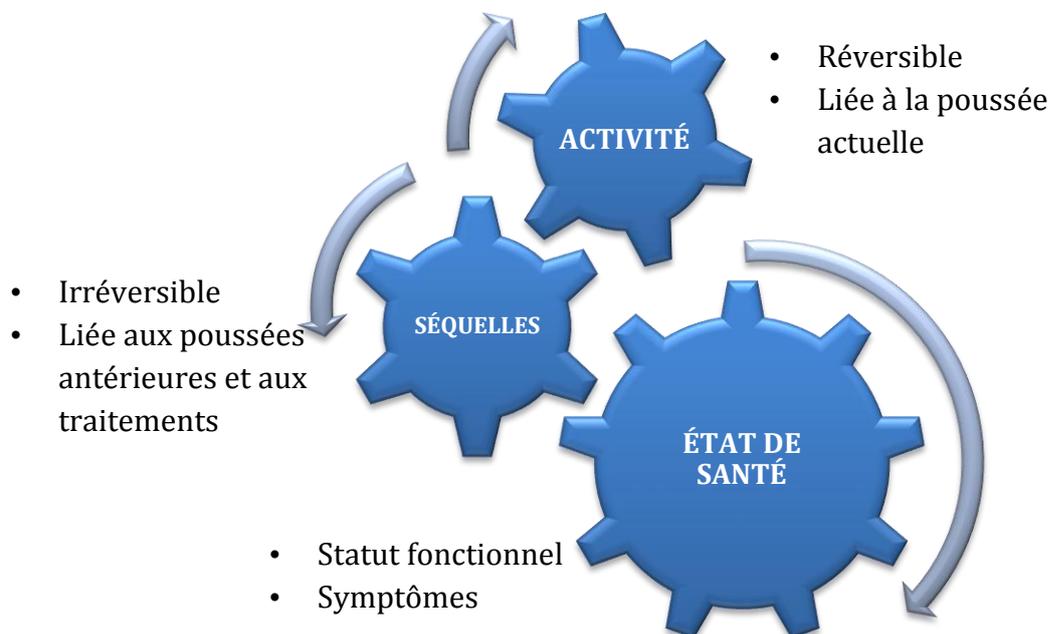


Figure 6

Liens entre activité, séquelles et état de santé

10.2.2. Mesure de l'activité

Une soixantaine d'index de mesure d'activité de la maladie lupique a été proposée. Trois systèmes seulement semblent réellement performants. Il s'agit du British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) qui est fondé sur l'évaluation de l'activité lupique dans "l'intention de traiter", du Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) d'origine canadienne, et du Systemic Lupus Activity Measures (SLAM) d'origine américaine. Les rhumatologues européens ont également proposé un système d'index, l'European Concensus for Lupus Activity Measurement (ECLAM) qui semble relativement

bien corrélé avec les trois autres index. Tous ces index prennent en compte des signes cliniques pondérés ou non d'un coefficient de sévérité. Selon certains auteurs, ces index s'avèrent plus sensibles au changement et mieux corrélés à l'évolution clinique entre deux consultations que les paramètres immunologiques tels que le taux des anticorps anti-ADN natif, des fractions C3 et C4 du complément, des immuns complexes circulants ou simplement de la VS. [10]

À titre d'exemple, le Tableau 6 résume l'index SLEDAI [6].

10.2.3. Scores spécifiques de la NL

Même si le « meilleur » outil d'évaluation de l'activité de la néphropathie est l'histologie rénale, on comprend aisément que cet examen ne peut être répété à l'infini. Différents critères de réponses ont été utilisés dans les différents essais thérapeutiques rendant difficile les comparaisons. De plus, les scores d'activité globale ne sont pas adaptés à l'évaluation seule de l'atteinte rénale. Le BILAG et les autres scores de réponses utilisables par domaine pourraient être utilisés. Toutefois, ils semblent discordants et non parfaitement reproductibles dans l'évaluation de la réponse rénale. C'est pour cette raison qu'un index de réponse rénale a été développé par le groupe SLICC (« Systemic lupus international collaborating clinics »), groupe de recherche international sur le lupus. Cet index a pour but de grader la réponse de façon homogène entre les études en 4 classes : réponse complète, partielle, activité identique ou aggravation. Sur des études préliminaires, il semble reproductible mais doit être encore évalué dans des études prospectives [103].

10.2.4. Importance des critères de jugement

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

peut permettre l'évaluation par le clinicien de l'état du patient de façon reproductible, ce qui peut être une aide dans le suivi des patients mais aussi pour le dialogue entre cliniciens afin d'avoir un langage commun [103].

10.2.5. La standardisation

Toutefois, la standardisation de cette mesure n'est pas chose aisée : aucun score n'est parfait mais certains sont utiles. Les avancées récentes dans ce domaine utilisent des approches qui combinent plusieurs de ces scores. C'est le cas des nouveaux critères de réponse du lupus tels que le SRI, l'objectif étant ici d'exploiter les forces de chacun des scores afin de pallier leurs faiblesses, solution séduisante pour cette pathologie à la présentation clinique polymorphe et dont l'évaluation est donc complexe [103].

11. BIOTHÉRAPIE DE LA NÉPHROPATHIE LUPIQUE

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

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

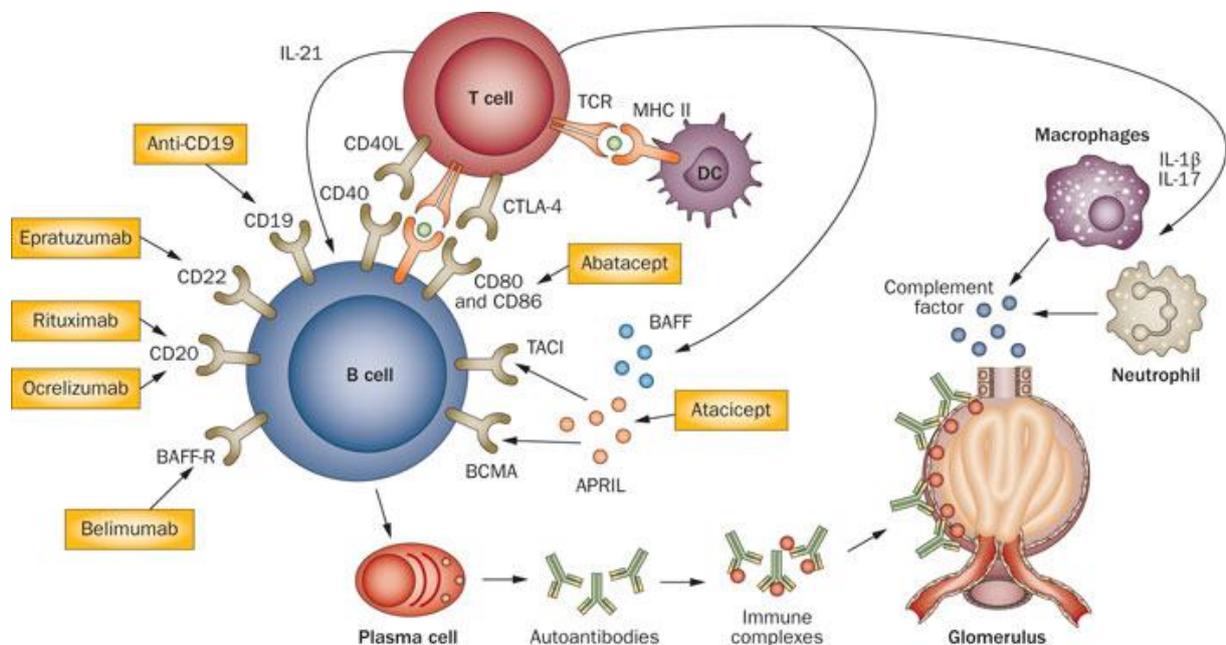


Figure 7

La biothérapie de la néphropathie lupique [104]

11.1. Immunomodulateurs ciblant Blys/BAFF:

L'interaction entre BLys/BAFF et ses récepteurs (au nombre de 3)¹: BCMA , BAFF-Receptor et TACI est essentiel pour la survie des lymphocytes B et la différenciation de ces derniers en plasmocytes. BLys a été impliquée dans la physiopathologie lupique dans la mesure où des taux élevés de BLys ont été détectés chez les patients lupiques et sont corrélés aux taux élevés d'auto-Ac.

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

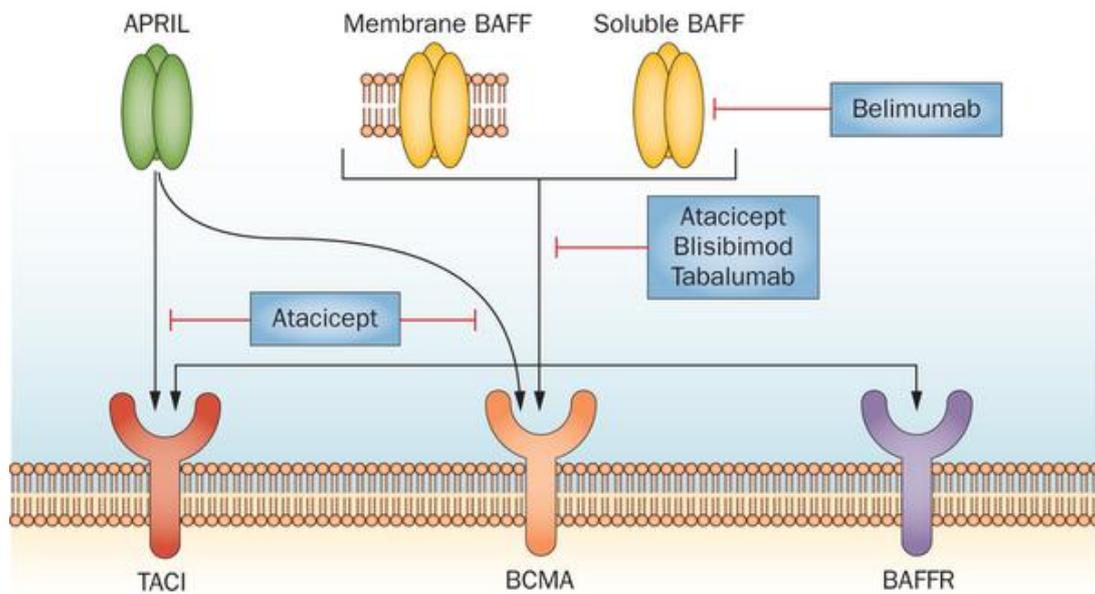


Figure 8

Les molécules ciblant Blys/BAFF

11.1.1. Les antagonistes sélectives : Belimumab

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

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

¹ **BLys** : B Lymphocytes stimulator
BCMA : B-cell maturation antigen

BAFF : B-cell activating factor of the TNF family
TACI : Transmembrane activator and cyclophilin ligand interactor

Belimumab est la première molécule biothérapeutique approuvée du LES., il vient de démontrer son efficacité dans le LES non rénal et sans atteinte du SNC dans un large essai thérapeutique double aveugle versus placebo [105].

Belimumab a été approuvé dans les états unis (par le FDA), Canada et en Europe, dans le traitement du LES [106, 107,108].

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

11.1.2. Les antagonistes non sélectives : Atacicept

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

- une partie extracellulaire du récepteur TACI, capable de se lier avec BLYS ou APRIL.
- La seconde partie correspond au fragment Fc d'une IgG

Atacicept possède les caractéristiques suivantes :

- elle cible les lymphocytes B à travers le système BLYS/APRIL,
- elle inhibe les cytokines BLYS, APRIL et les hétérotrimères BLYS/APRIL, modulateurs des fonctions des lymphocytes B,
- la partie humaine Fc de l'IgG permet d'augmenter sa demi-vie.

Ce traitement prometteur dans le lupus fait actuellement l'objet d'une étude de phase II/III, mais pourrait avoir un développement ralenti par l'observation d'épisodes infectieux sévères dans le bras forte dose. [109]

11.2. Rituximab

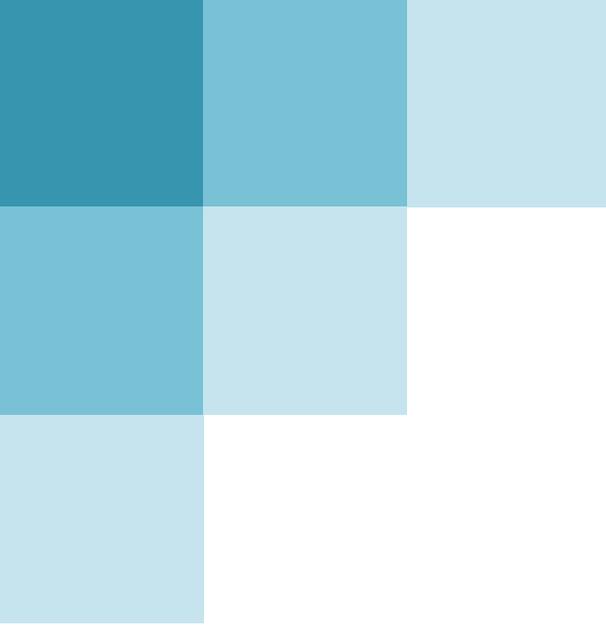
Les arguments plaidant pour l'utilisation du RTX dans la néphropathie lupique sont fondamentaux et cliniques.

Le problème essentiel de l'utilisation du RTX dans les néphropathies lupiques est l'obtention et le maintien d'une déplétion lymphocytaire B satisfaisantes, un échec de la déplétion lymphocytaire B n'est pas rare chez les patients lupiques.

Cet échec de déplétion est associé dans plusieurs cas à l'existence d'anticorps anti-RTX à un taux significatif chez les patients lupiques plus élevée de celui trouvé chez d'autres patients traités par RTX pour une autre indication.

Dans son référentiel national de bon usage du rituximab, l'AFSSAPS définit les situations temporairement acceptables d'utilisation du rituximab comme les LES réfractaires aux immunosuppresseurs et les formes viscérales graves telle que la NL : [110]

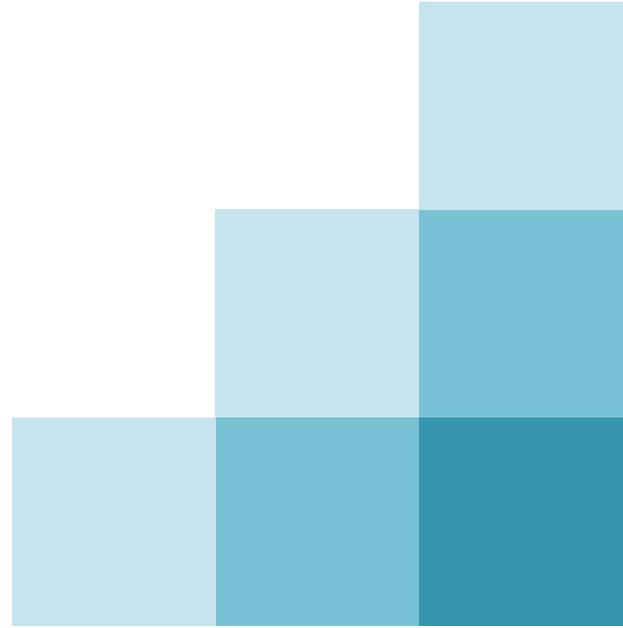
- Le rituximab est une alternative thérapeutique dans les cas de LES réfractaires à un traitement associant corticoïdes et immunosuppresseurs avec une atteinte rénale proliférative (classes III, IV et V) ou avec cytopénie auto-immune sévère réfractaire
- Le rituximab peut aussi être une alternative thérapeutique en cas de LES avec atteinte viscérale grave ayant une contre-indication au CYC.
- Le rituximab pourrait enfin être une alternative thérapeutique dans les formes de LES avec un seuil élevé de corticodépendance, quelles que soient les situations cliniques ou viscérales.



MATERIELS

ET

METHODES



1. Population de l'étude

L'étude a concerné 36 patients ayant une néphropathie lupique parmi 80 cas de lupus suivis entre 2000 et 2013 au niveau du service de médecine interne du CHU de Tlemcen.

2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective avec un recul de 13 ans.

3. Recrutement

Le recrutement des patients s'est fait à partir des cas de LES diagnostiqués et suivis au niveau du service de médecine interne du CHU Tlemcen.

4. Sélection des patients pour l'étude

4.1. Première phase

Dans la première phase de l'étude nous avons inclus tous les patients lupiques ayant au moins un score d'ACR de 4 (critères d'ACR : Annexe A)

Cette phase est faite dans le seul but de déterminer la prévalence de la néphropathie lupique dans le service de médecine interne de Tlemcen.

4.2. Deuxième phase

4.1.1. Critère d'inclusion

Dans la deuxième phase de l'étude nous avons inclus les patients des deux sexes ayant une néphropathie lupique, avec ou sans confirmation histologique, répondant aux critères de l'International Society of Nephrology (ISN) notamment La présence d'une protéinurie persistante supérieure à 0,5 g/24 avec ou sans présence d'éléments figurés du sang dans le sédiment urinaire [33].

4.1.2. Critère d'exclusion

Tous patients ayant un LES sans atteinte rénale.

5. Méthodologie et déroulement du travail

5.1. Recueil des données

Le recueil des données s'est fait à partir des dossiers médicaux des patients lupiques.

Pour chaque patient une fiche d'exploitation a été établie comportant différents paramètres démographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs etc. (Annexe C)

5.2. Calcul

Les résultats que nous avons obtenu sont présentés par rapport aux nombres total de patients qui ont fait l'examen en question, nous avons symbolisé par « N » le nombre total des cas recherchés et « n » le nombre des cas trouvés.

Exemple :

Parmi les 36 cas de notre série 23 seulement ont des dossiers médicaux contenant des informations de leurs profils gynécologiques au cours de la NL, et parmi ces 23 patientes 10 ont eu des grossesses donc :

$N = 23$ $n = 10$, la prévalence de la grossesse au cours de NL = $10/23$

5.3. Les définitions utilisées

Il est important d'établir quelques définitions qui vont conditionner l'interprétation des résultats.

5.3.1. Clinique

- Nous avons pris le terme « admission » pour définir le moment du diagnostic de la NL et non pas le lupus.
- Indice de masse corporelle = $\text{masse} / \text{taille}^2$

Tableau V : Indice de masse corporelle [112]

IMC	Interprétation
< 18,5	Maigreur
18,5 à 24,9	Normale
25 à 29,9	Surpoids
> 30	Obésité

- HTA est définie par une valeur de tension artérielle $\geq 140/90$ mmHg
- Le syndrome néphrotique est retenu devant :
 - Protéinurie $> 3\text{g}/24\text{h}$
 - Protidémie < 60 g/l
 - Albuminémie < 30 g/l

5.3.2. Biochimie :

- Protéinurie
 - La protéinurie est considérée comme positive si son débit est supérieur ou égale à $0,3\text{g}/24\text{h}$.
 - Une protéinurie permanente $\geq 0,5$ g/24h est considéré comme signe d'une atteinte rénale.
 - La bandelette urinaire a été utilisée comme test semi-quantitatif dans le dosage des protéines urinaires en absence du dosage quantitatif des 24 heures.

Tableau VI : Appréciation semi-quantitative de la protéinurie [113]

Protéinurie à la bandelette	Appréciation semi-quantitatif
Traces	0,10-0,20 g/l
+	0,30 g/l
++	1 g/l
+++	3 g/l
++++	10 g

- Electrophorèse des protéines

Les perturbations de l'électrophorèse des protéines ont été déterminées en se référant aux normes utilisées par les laboratoires d'analyses.

Tableau VII : Les normes de l'électrophorèse des protéines sériques [114]

Protéine sériques	Normes
Albumine	42-50 g/L
Alpha 1	0,7-2 g/L
Alpha 2	5-9 g/l
Beta	6-10 g/L
Gamma	6-12 g/L

- L'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale est définie par une clairance de créatinine < 60 ml/min calculée selon la formule de MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) (Levey, 2000) :

$186.3 \times (\text{créatininémie en } \mu\text{mol/L} / 88.4) - 1.154 \times \text{âge} - 0.203$ (x 0,742 si sexe féminin, x 1,21 si peau noire)

Tableau VIII : Evaluation de la fonction rénale [115]

DFG (ml/min/1,73m ²)	Fonction rénale
≥ 90	Normale
60 à 89	Insuffisance rénale débutante
30 à 59	Insuffisance rénale modérée
15 à 29	Insuffisance rénale sévère
< 15	Insuffisance rénale terminale

5.3.3. Hémiobiologie

Le diagnostic d'anémie est retenu lorsque l'hémoglobine (Hb) est inférieure à 12 g/dl chez la femme et à 13 g/dl chez l'homme.

- La valeur de la CCMH et du VGM permettent de classer l'anémie (anémie normochrome normocytaire ou hypochrome microcytaire etc.)
- Le taux de réticulocytes n'a pas été fait

Les normes :

CCMH 32 - 35 % TCMH 27 - 32 pg VGM 80 - 100 fL

- La thrombopénie est définie par une valeur de référence < 150 000 plaquettes/mm³, la leucopénie par une valeur < 4000 éléments/mm³, et la lymphopénie par une valeur < 1500 par mm³.

Remarque :

Toutes les normes biologiques de référence sont données à titre indicatif et n'ont été utilisées qu'en absence des normes du laboratoire d'analyse.

5.3.4. Traitement

- Les médicaments les plus utilisés dans le traitement de la NL sont les corticoïdes et les immunosuppresseurs.

Dans la conduite thérapeutique de nos patients nous avons tenu compte de l'état clinique et de l'âge du patient, de l'évolution de la maladie et de la disponibilité des médicaments.

Les médicaments sont utilisés selon deux protocoles thérapeutiques de référence (NIH et Euro-Lupus Nephritis Trial). Nous avons tenu à mesurer leurs efficacités et leurs tolérances.

- Protocole NIH court : CYC IV (0,75 à 1 g/m²) par mois pendant 6 mois (traitement d'induction)
- Euro-lupus : Cyclophosphamide 500 mg/2 semaines, en six cures.
- Le traitement d'induction est donné dans un but d'induire une rémission de la NL dans une courte durée (quelques mois)
- Le traitement d'entretien est donné dans un objectif de maintenir la rémission. Il est administré pendant une longue durée (quelques années). Dans le traitement d'entretien on peut garder le même immunosuppresseur donné durant la phase d'induction mais à des intervalles espacées (3 mois) ou un autre immunosuppresseur.

5.3.5. Evolution

Les critères d'évaluation de l'atteinte rénale sont :

- Le débit de la protéinurie des 24 heures.
- La fonction rénale par calcul de la clairance de la créatinine en utilisant la formule MDRD (ml/min).

La maladie peut ainsi évoluer sous trois formes :

- ❖ **Rémission complète** : normalisation de la fonction rénale, une protéinurie à l'état de traces (< 0,20 mg/l) et amélioration de l'état générale du patient.

- ❖ **Rémission incomplète** : baisse de la protéinurie < 2g/24 h amélioration de la fonction rénale et de l'état clinique.
- ❖ **Pas de rémission** : Pas de normalisation ou aggravation de l'atteinte et de la fonction rénale, persistance de la protéinurie à des taux élevés (traitement non efficace).
- ❖ **Rechute** : Réapparition des signes cliniques de la maladie, de la protéinurie et altération de la fonction rénale.
- ❖ **Décès.**

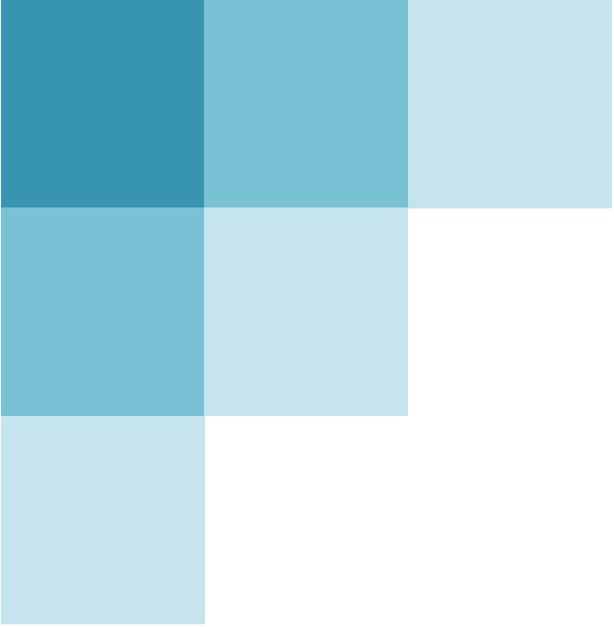
6. Analyse statistique

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel « *IBM SPSS statistics 19* »

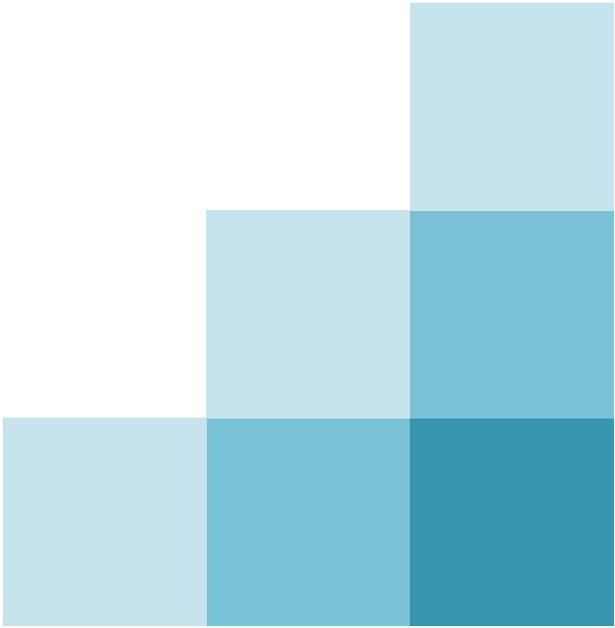
Les variables qualitatives sont exprimées en moyenne et ont été comparées à l'aide du test de « *Khi 2* », et les variable quantitatives sont exprimées en rang moyen et ont été comparées à l'aide du test de Mann et Witney.

Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significatif.

La représentation graphique est faite par les logiciels « *OFFICE 2013* »



RESULTATS



1. Caractères sociodémographiques

1.1. Prévalence et incidence

Nous avons colligés 80 patients dont 36 ont une néphropathie lupique (45%).

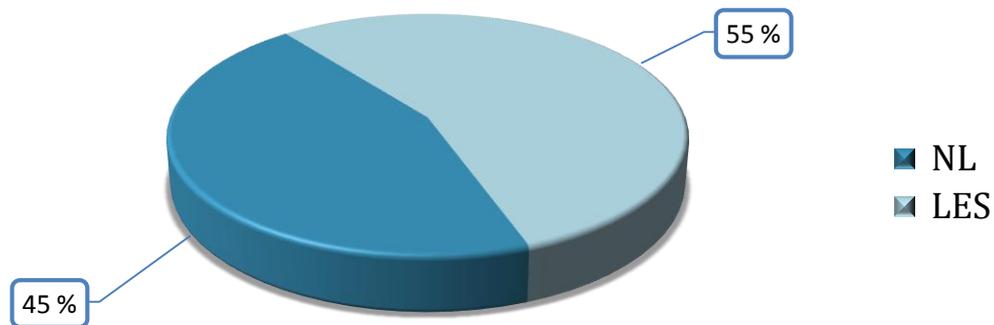


Figure 9

Prévalence de la néphropathie lupique

L'incidence de la NL a augmenté en 2005 et 2006 puis elle a diminué en 2007 pour augmenter progressivement pour atteindre son maximum en 2012 (7 cas de NL).

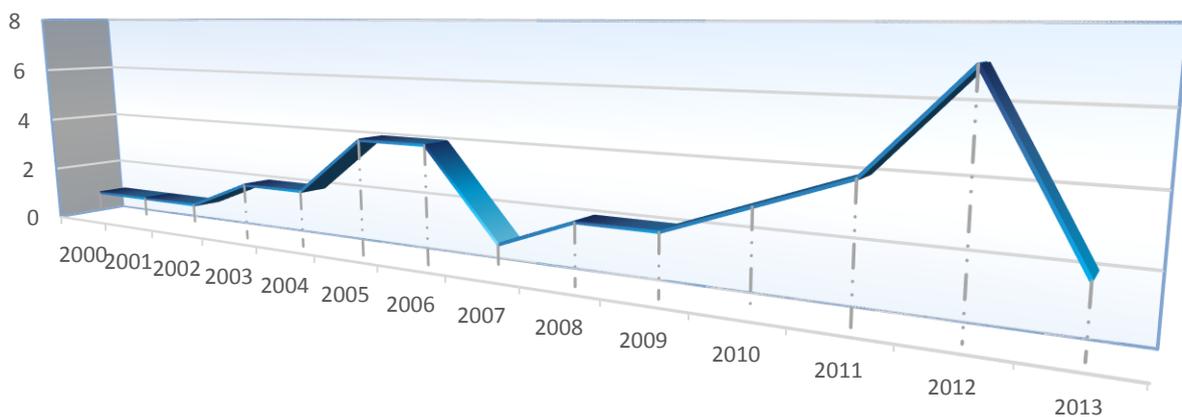


Figure 10

Incidence annuelle des nouveaux cas de néphropathie lupique

1.2 Sexe

Notre série comprend 35 femme (97.2%) et un seul homme (2.8%) donc un sexe-ratio de 1/35.

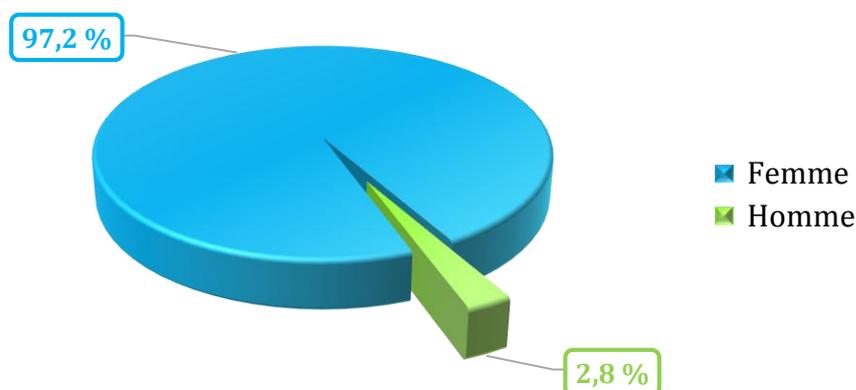


Figure 11

Répartition des cas selon le sexe

1.3. Age

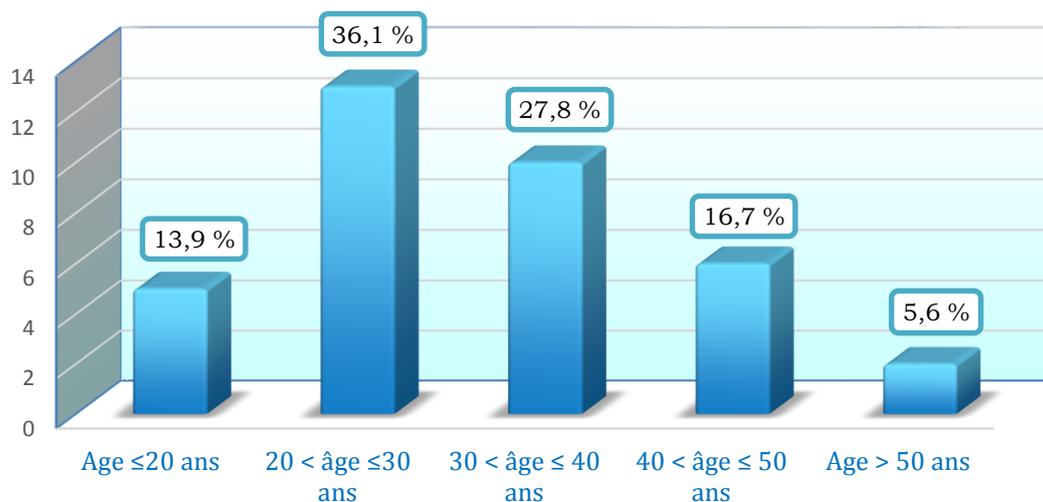


Figure 12

Répartition des cas selon les tranches d'âge

- Le moyen âge dans notre série est de 33,81 ans (écart-type de 13,7) avec des extrêmes de 15 ans à 80 ans.

- L'âge du seul patient « homme » de notre série est de 44 ans.

- 2 patients (5,6 %) ont présenté la NL à l'âge pédiatrique (âge au moment du diagnostic ≤ à 16 ans) et 2 patients (5,6 %) diagnostiqués à un âge gériatrique (âge ≥ 60).

Les patients de la tranche d'âge 20 -30 ans sont plus concernée par la NL (36,1%).

- 14,3 % des patientes sont ménopausées (N=35 femmes)

1.4. Répartition géographique

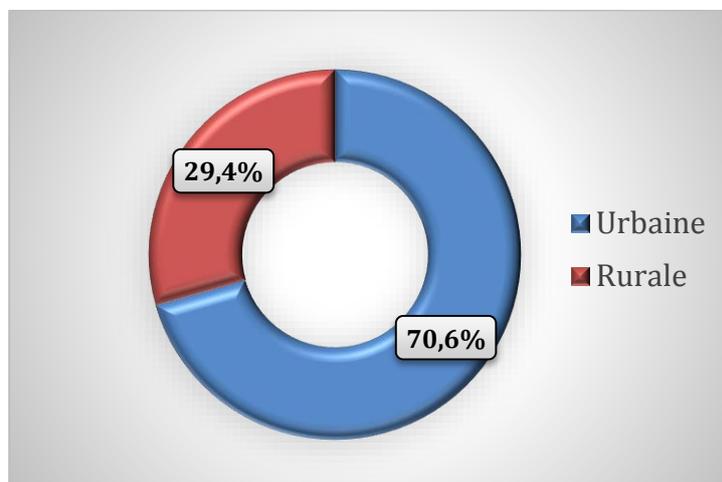


Figure 13

Répartition selon l'habitat avant le diagnostic

La prévalence de la NL est plus élevée chez les patients citadins 70,6% que chez les ruraux 29,4 % (N=34).

2. Données cliniques

2.1 Délais d'apparition de la néphropathie lupique

Tableau IX : Délais d'apparition de la néphropathie lupique

Délais d'apparition de NL (mois)	Effectif	Pourcentage
Au moment du diagnostic du LED	22	73,3
9	1	3,3
24	1	3,3
36	1	3,3
48	2	6,7
72	1	3,3
84	1	3,3
122	1	3,3
Total	30	100,0

73,3 % des patients ont présenté la NL au moment du diagnostic de LED. Dans 26,7% des cas la NL est apparue ultérieurement au cours de l'évolution de la maladie lupique. Pour un seul patient le diagnostic de NL a précédé le diagnostic de LED.

Le délai moyen de la survenue de NL est de 15 mois avec des extrêmes de 0 (au moment du diagnostic du LED) à 122 mois.

Le délai moyen de la survenue « ultérieure » de NL est de 55 mois avec un étendu de 9 à 122 mois.

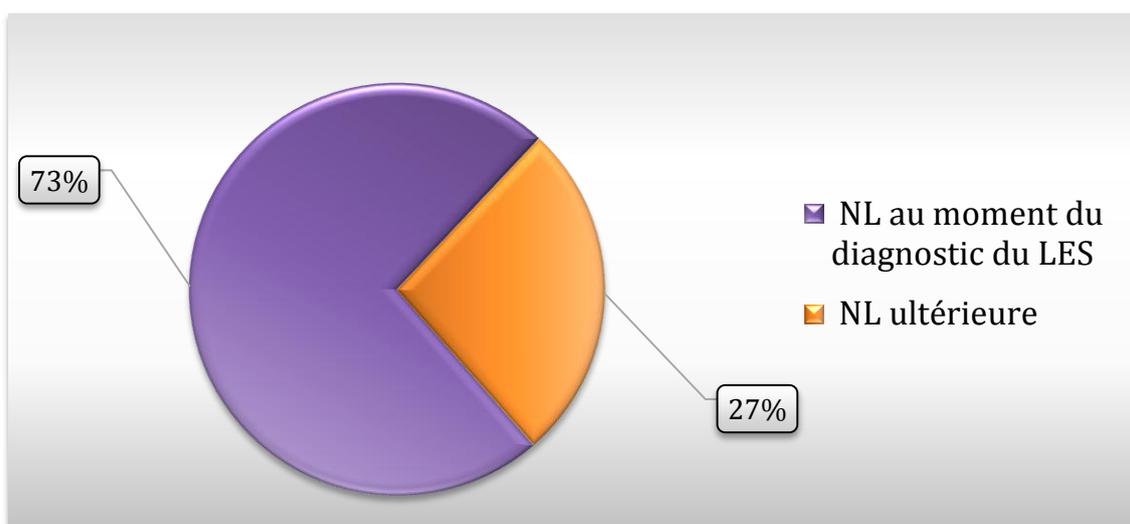


Figure 14

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

2.2. Indice de masse corporelle

Le poids moyen de nos patients est de 55 kg avec des valeurs très dispersés (écart-type = 28,24) et des extrêmes de 38 jusqu'à 136 kg (N=32).

La taille moyenne de la population est de 160 cm.

Le calcul de l'IMC nous a permis de répartir nos patients (N=18) en :

- Sujets maigres : 50 %
- Sujets de poids normal : 27,8%
- Sujets en surpoids : 16,7%
- sujets obèses : 5,6%

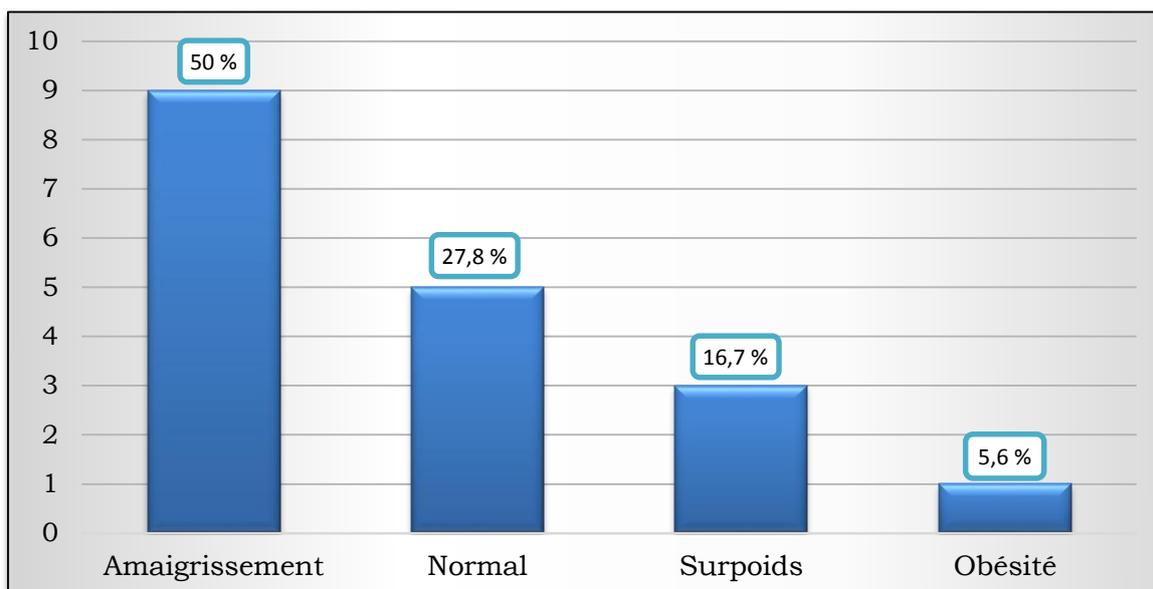


Figure 15

Répartition des cas selon l'indice de masse corporelle

2.3. Manifestations extra-rénales

Tableau X : Score d'ACR

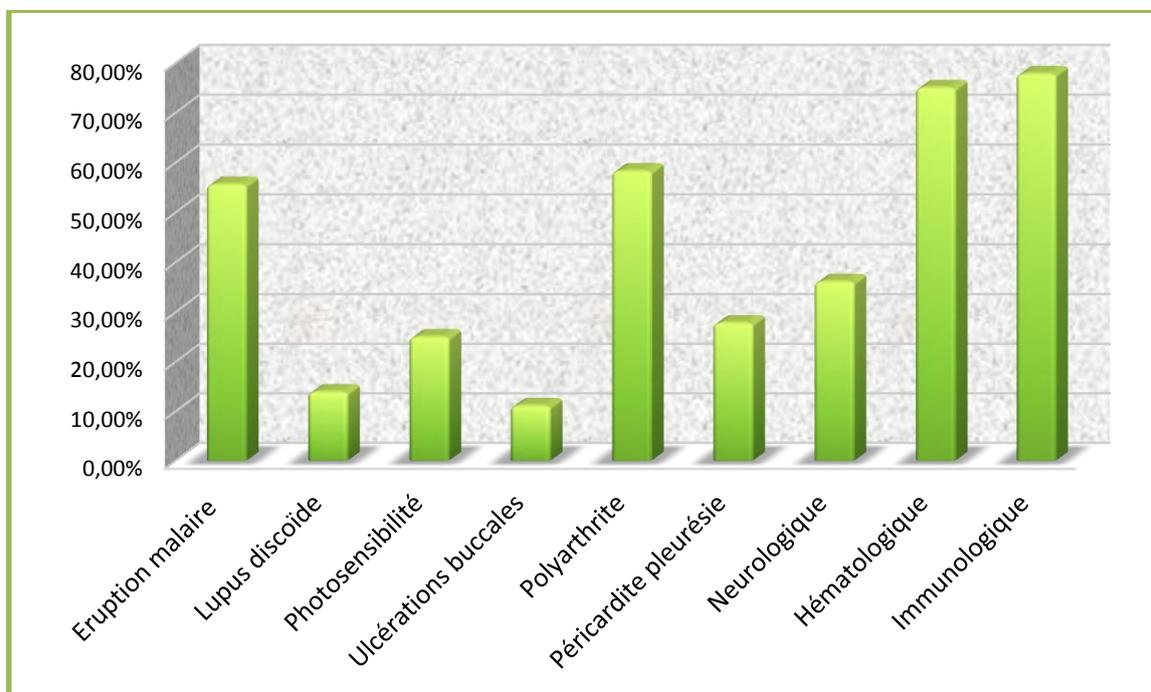
Score ACR	Effectif	Pourcentage (N=3)
4	10	27,8 %
5	11	30,6 %
6	6	16,7 %
7	6	16,7 %
8	2	5,6 %
9	1	2,8 %

Tous nos patients ont au moins 4 critères d'ACR.

Tableau XI : Fréquences des manifestations extra-rénales

Critère d'ACR	Effectif	Pourcentage
Présence d'un titre anormal AAN	29	80,6 %
Désordre immunologique	28	77,8 %
Atteinte hématologique	27	75 %
Polyarthrite non érosive	21	58,3 %
Eruption malaire en ailes de papillon	20	55,6 %
Atteinte neurologique	13	36,1 %
Pleurésie ou péricardite	10	27,8 %
Photosensibilité	9	25,0 %
Lupus discoïde	5	13,9 %
Ulcérations buccales	4	11,1 %

L'atteinte immunologique (AAN et désordre immunologique) domine les critères de l'ACR avec des taux respectifs de 80,6% et 77,8%, suivie par l'atteinte hématologique (75%) et en fin l'atteinte articulaire (58,3%).

**Figure 16****Répartition des cas selon les atteintes extra-rénales**

2.4. Atteintes rénales

Tableau XII : Fréquences des signes rénaux

Atteinte rénale	Effectifs n/N	Pourcentage
Protéinurie	36/36	100 %
Hématurie	26/29	80,6 %
Leucocyturie	11/24	44 %
SN	14/36	36,1 %
HTA	11/36	30,55 %
Insuffisance rénale	18/35	51,4 %

Ces mesures concernent le diagnostic initial de la NL.

- ❖ 100% des patients ont une protéinurie positive à la bandelette urinaire
- ❖ 80% des patients présentent de façon concomitante à la protéinurie une hématurie et 44% une Leucocyturie.
- ❖ 36,1 % de nos patients présentaient un syndrome néphrotique impur.
- ❖ L'hypertension était présente chez 30,55 % de nos patients au moment du diagnostic.
- ❖ Les mesures des taux sériques de créatinine montrent une insuffisance rénale (modérée ou sévère) chez 51,4 % des patients.

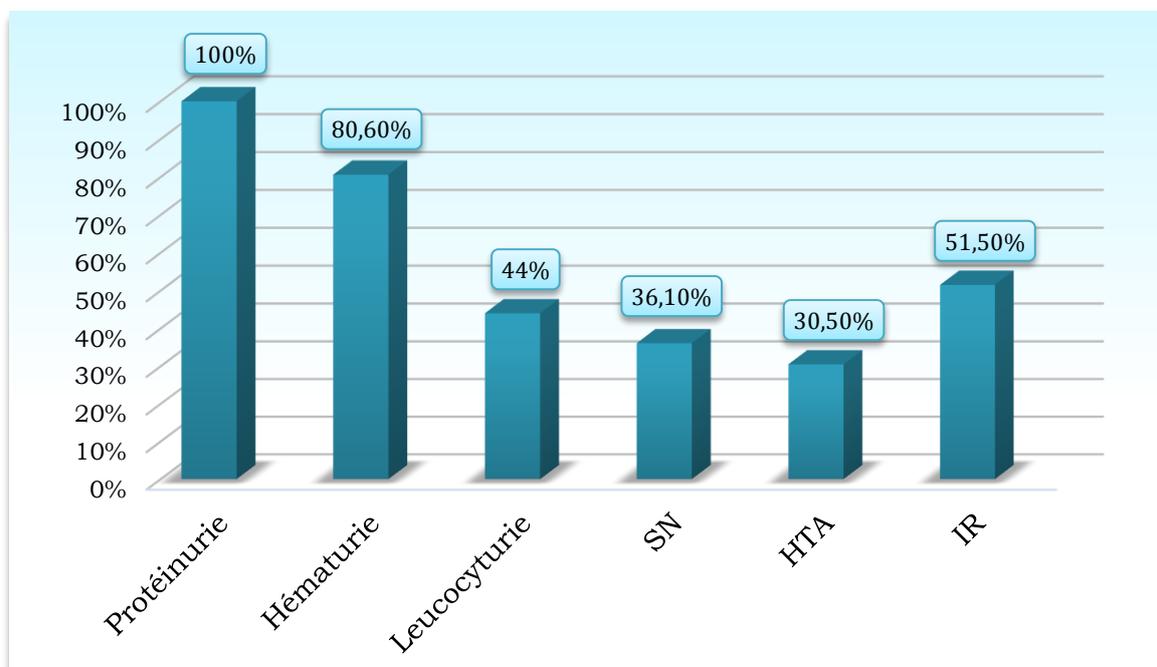


Figure 17

Répartition des cas selon les signes rénaux

3. Données biochimiques

3.1. Protéinurie

Tableau XIII : recherche de protéines à la bandelette urinaire

Protéinurie sur bandelette urinaire	Effectifs	Pourcentage
+	6	16,67 %
++	15	44,1 %
+++	14	41,2 %
++++	1	2,9 %
Total	36	100 %

Au moment du diagnostic, la protéinurie à la bandelette urinaire était de « ++ » chez 44,1% des patients et « +++ » chez 41,2% des patients.

Tableau XIV : Quantification de la protéinurie des 24 heures

Protéinurie/24h	Effectifs	Pourcentage
<1g/24h	10	43,5 %
1-2g/24h	5	21,7 %
2-3g/24h	3	13,1 %
>3g/24h	5	21,7 %
Total	23	100 %

La protéinurie des 24 heures a été quantifiée chez les patients qui ont une protéinurie positive à la bandelette urinaire. La moyenne de protéinurie des 24 heures de nos patients est de 1,85 g/ 24 heures avec un écart type de 1,97. La valeur de la protéinurie la plus élevée est de 7,50 g/ 24h et la plus faible est de 0,5g/24h.

3.2. Hématurie

Tableau XV : Recherche d'hématurie à la bandelette urinaire

Hématurie	Effectifs	Pourcentage
+	4	13,8 %
++	11	37,9 %
+++	8	27,6 %
++++	3	10,3 %
normal	3	10,3 %
Total	29	100 %

Semblablement à la protéinurie l'hématurie a été recherchée à la bandelette urinaire chez 29 patients. Elle est revenue positive chez 26 patients.

3.3. Leucocyturie

En dehors des infections la leucocyturie était trouvé chez 44% des patients (N=24).

3.4. Electrophorèse des protéines plasmatiques

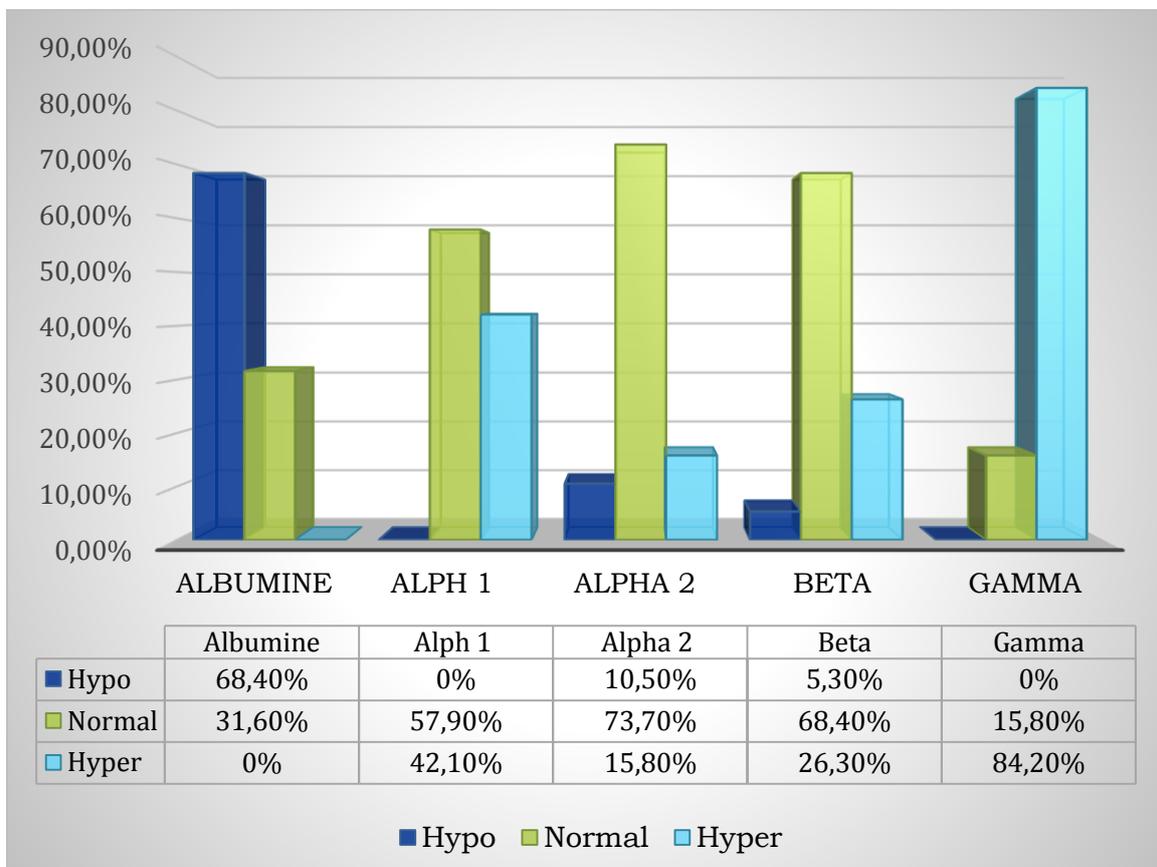


Figure 18

Electrophorèse des protéines sériques au cours de la NL

L'électrophorèse des protéines a été faite chez 19 patients et a mis en évidence le profil protidique suivant :

- Hypoalbuminémie (68,4%),
- Hyper alpha 1 globulinémie (42,1%),
- Hyper alpha 2 globulinémie (15,8%).
- Hyper gamma globulinémie (84,2%)

Remarque : dans notre série c'est l'hypo albuminémie et l'hyper gamma globulinémie qui ont dominé le profil électrophorétique.

3.5. Fonction rénale

Tous nos patients ont bénéficié à l'admission d'un dosage de la créatinine plasmatique. Le débit de filtration glomérulaire est calculé grâce à la formule de MDRD. Nos malades sont répartis selon la classification de l'ANEAS en 4 stades :

- Fonction rénale normale (25,7%),
- Insuffisance rénale légère (22,9%),
- Insuffisance rénale modérée (42,9%),
- Insuffisance rénale sévère (8,6%).

Le stade d'insuffisance rénale modérée domine chez nos malades.

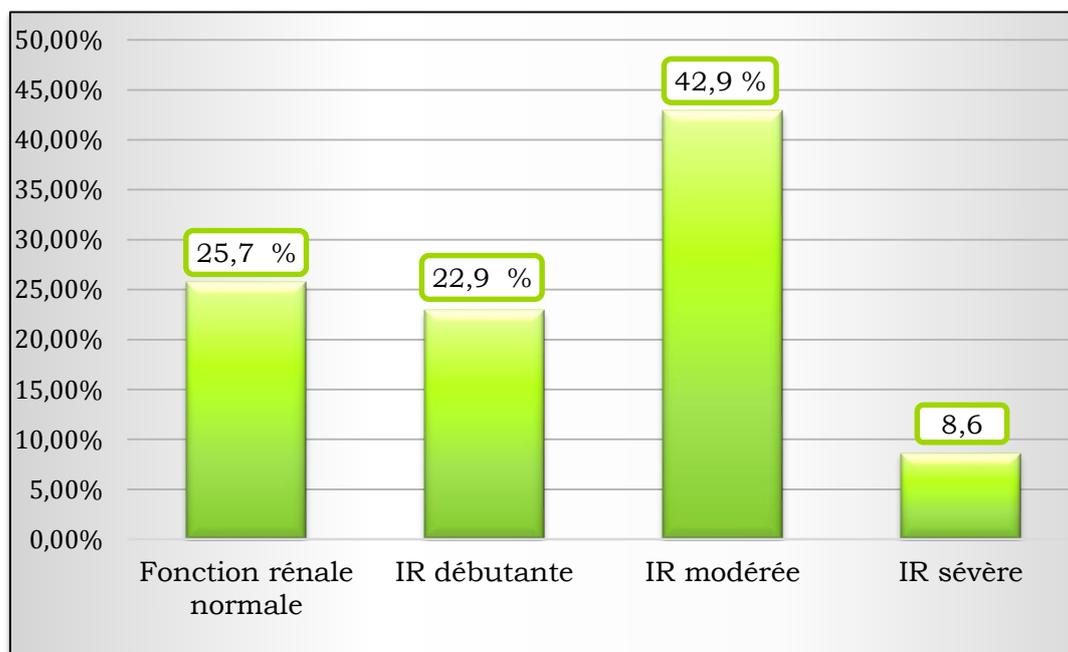


Figure 19

Répartition des cas selon la fonction rénale à l'admission

3.6. Urée

Nous avons observé une augmentation de l'urée dans 56,3% des cas (N=32).

Tableau XVI : Répartition des patients selon le taux d'urée

Urée	Effectifs	Pourcentage
normale	14	43,7 %
augmenté	18	56,3 %
Total	32	100 %

3.7. Ionogramme

L'ionogramme montre des perturbations de l'homéostasie ioniques (K⁺, Na⁺, Cl⁻) chez quelques patients et selon les cas des augmentations ou des diminutions sont retrouvées, le bilan calcique a montré une diminution du taux sanguin de calcium chez 55,6% des patients (N= 18) les résultats sont résumé dans le tableau suivant :

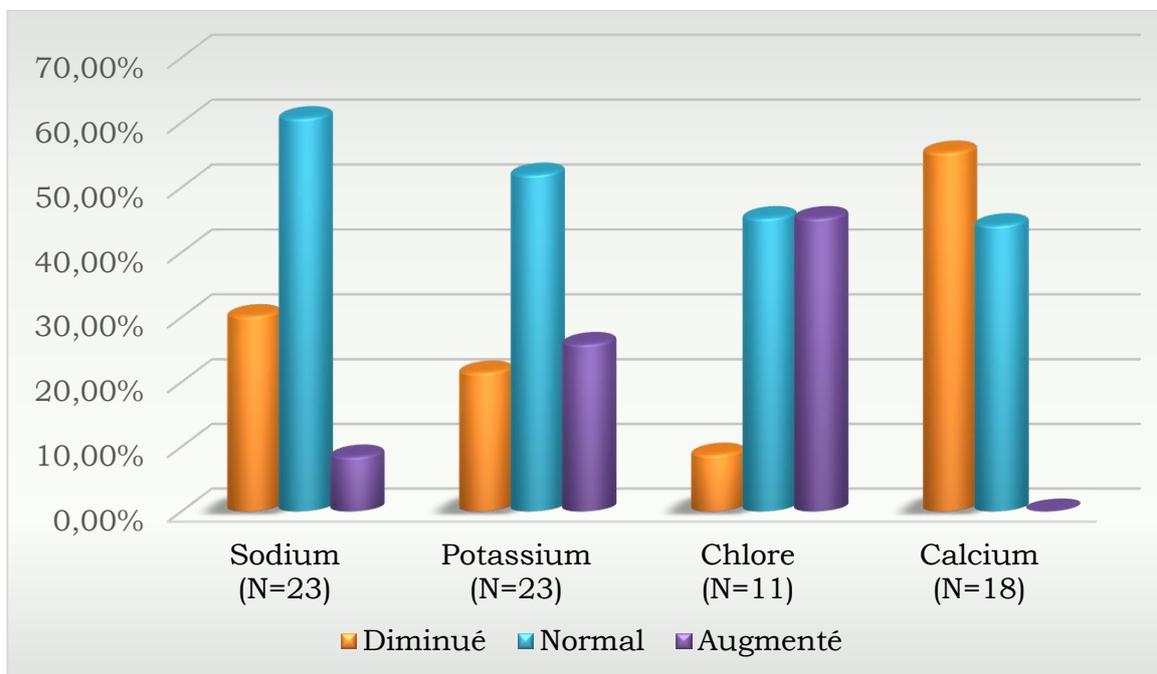


Figure 20

Perturbation de l'ionogramme au cours de la NL

3.8. Autres paramètres biochimiques

➤ Protidémie

La protidémie a été quantifiée chez 25 patients. Elle est diminuée chez 36% des patients, augmentée chez 2% et normal chez 52%.

➤ Bilan lipidique :

39,1% de nos patients présentent une hypercholestérolémie et 57,1% une hypertriglycéridémie.

➤ Glycémie

88,5% de nos patients ont une glycémie initiale à jeun normale, 1 cas d'hypoglycémie et 2 cas d'hyperglycémie (N=26).

➤ Transaminases, CPK et LDH

Nous nous sommes intéressés à d'autres paramètres biochimiques et nous avons constaté :

- Un taux de LDH augmenté chez 66,7% des patients,
- Des CPK augmentées chez 2 patients sur 5,
- Des transaminases hépatiques augmentées chez 37,5% pour les ALAT et 44% pour les ASAT

➤ Cortisolémie

9 patients (75%) ont une cortisolémie basse.

4. Données Immunologiques

4.1. Les anticorps anti nucléaires

Tableau XVII : Recherche des auto-anticorps

Auto-anticorps	Effectifs n/N	Pourcentage
FAN	29/29	100%
AADNn	17/23	73,9%
C3 bas	11/14	78,6%
C4 bas	11/14	78,6%
Anti Sm	9/21	42,9%
Anti SSA	11/20	55%
Anti SSB	7/21	33,3%
Anti RNP	8/18	44,4%
Anti cardiolipine	9/15	60%

100% de nos patients ont bénéficié d'une recherche d'AAN (N=29) par IFI sur cellule HEP-2 ou Crithidia Lucililae chez 75 % des patients et par ELISA chez 25% (N=16). Les AAN sont revenus positifs chez 100% des patients.

Les anti-DNA natifs ont été retrouvés à un taux positif significatif chez 73,9% des patients (N=23).

Les anticorps anti-antigènes solubles les plus fréquemment retrouvés sont les anti-SSA (55%) suivis par les anti-Sm (42,9%) puis les les anti-SSB (33,3%) et enfin les anti-RNP (44,4%).

Les anti-nucléosomes ont été retrouvés chez un patient (N=1), il en est de même pour les anti-histones.

Les ANCA étaient retrouvés élevés chez une patiente et les anticorps anti transglutaminases sont présents chez une patiente déjà connue pour maladie cœliaque.

4.2. Anti cardiolipines

Les anticorps anti-phospholipides sont revenus positifs chez 60% des patients.

4.3. Complément

Les fractions C3 et C4 ont été retrouvées basses chez 78,6% des patients.

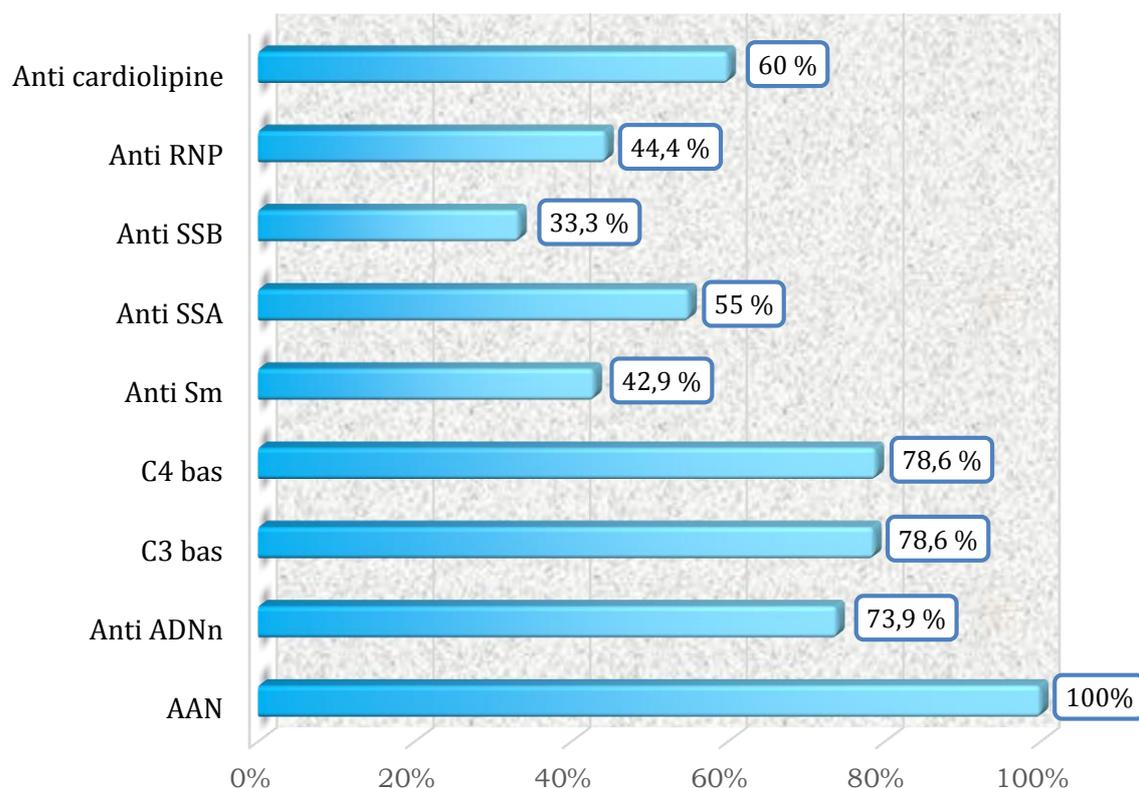


Figure 21

Répartition des cas selon le profil immunologique

5. Données hématologiques

Tableau XVIII : Répartition selon le type d'anémie présent au moment du diagnostic

Anémie	Effectifs	Pourcentage
Normocytaire normochrome	15	45,5 %
Microcytaire hypochrome	10	30,3 %
Normocytaire hypochrome	3	9,2 %
Macrocytaire hypochrome	2	6 %
Macrocytaire normochrome	1	3 %
Pas d'anémie	2	6 %
Totale	33	100 %

93,9% de nos patients ont une anémie. Cette anémie est normocytaire normochrome chez 45,5%, elle est microcytaire hypochrome chez 30,3%, normocytaire hypochrome chez 9,2%, macrocytaire hypochrome chez 6%, macrocytaire normochrome chez 3%. 6% seulement de nos patients ne sont pas anémiques.

Le test de Coombs a été demandé chez 5 patients. Il est revenu positif chez 3 patients (60%).

97,1% (N=34) de nos patients ont une VS supérieure à 40 mm à la première heure. La CRP est augmentée chez 83,3% des patients (N=24).

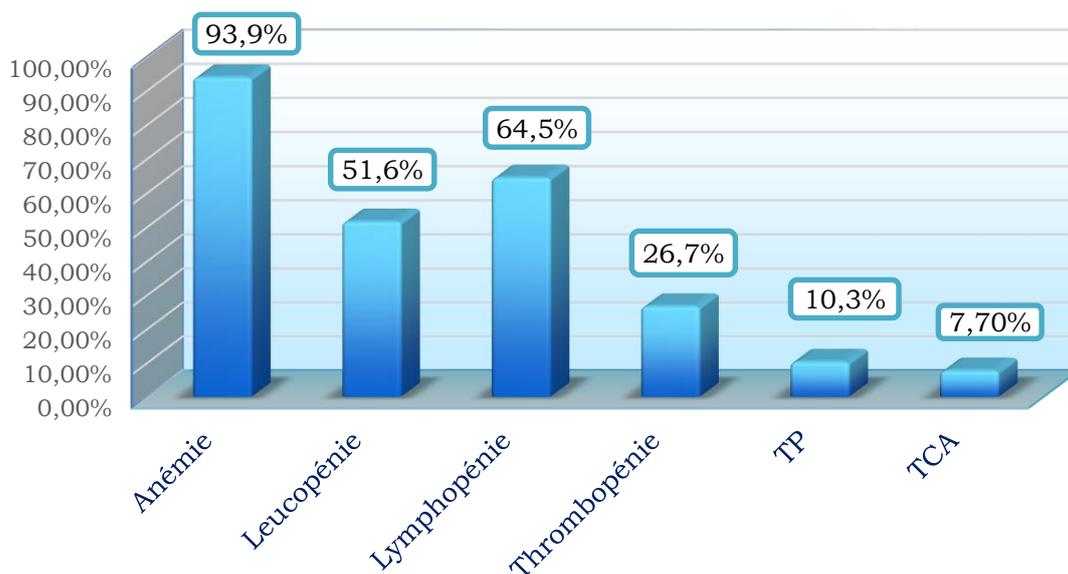


Figure 22

Répartition des cas selon l'atteinte hématologique

51,6% (N= 31) de nos patients ont une leucopénie, 64,5% une lymphopénie (N= 31) et 26,7% une thrombopénie (N=30).

Le bilan d'hémostase initial a montré un temps de prothrombine diminué chez 10,3% des patients (N=29) et un temps de céphaline activée diminué chez 7,7% (N=26).

6. Répartition selon les données morphologiques

Tableau XIX : Répartition selon les données morphologiques

Echographie rénale	Effectifs	Pourcentage
Normale	11	78,6 %
Pathologique	3	21,4 %
Total	14	100%

L'échographie rénale a révélé une augmentation du volume rénal chez 3 patients soit 21,4 % de la population examinée.

7. Histologie

Le délai moyen entre le diagnostic de la NL et la réalisation de la ponction biopsie rénale est de 21 mois. La PBR a été réalisée chez 18 malades seulement (50%). Les résultats de la PBR étaient concluants chez 16 patients.

La néphropathie lupique stade III domine les formes histologiques (56,2%), suivie par le stade II 31,3%.

Nous avons un cas de NL stade III A C qui réunit la composante chronique et active de la classification de l'ACR et pour deux patients la PBR a montré une atteinte tubulo-interstitielle d'origine médicamenteuse dont les AINS ont été supposés être la cause.

La notion des lésions actives de la classification d'ACR a été mentionnée pour 8 cas 2 dans le stade II soit 40% (N=5) et 6 dans le stade III soit 66,7% (N=9).



Figure 23

Répartition des cas selon la classe histologique

8. Néphropathie lupique et grossesse

8.1. Antécédents obstétricaux

Tableau XX : Répartition des patients selon le nombre total de grossesses (NG)

NG	Effectifs	Pourcentage
0	7	30,4 %
1	4	17,4 %
2	2	8,7 %
3	2	8,7 %
4	1	4,3 %
5	2	8,7 %
6	1	4,3 %
8	2	8,7 %
9	1	4,3 %
11	1	4,3 %
NG inconnue	2	8,6 %
Total	25	100,0 %

18 femmes (72 %) ont eu des grossesses avant ou après le diagnostic de LED (N=25).

55,6% (10/18) de ces femmes ont présenté un avortement.

8.2. Impact de la grossesse sur la néphropathie lupique

43,5% de nos patientes qui ont eu des grossesses durant la maladie lupique ont présenté soit une atteinte rénale soit son aggravation.

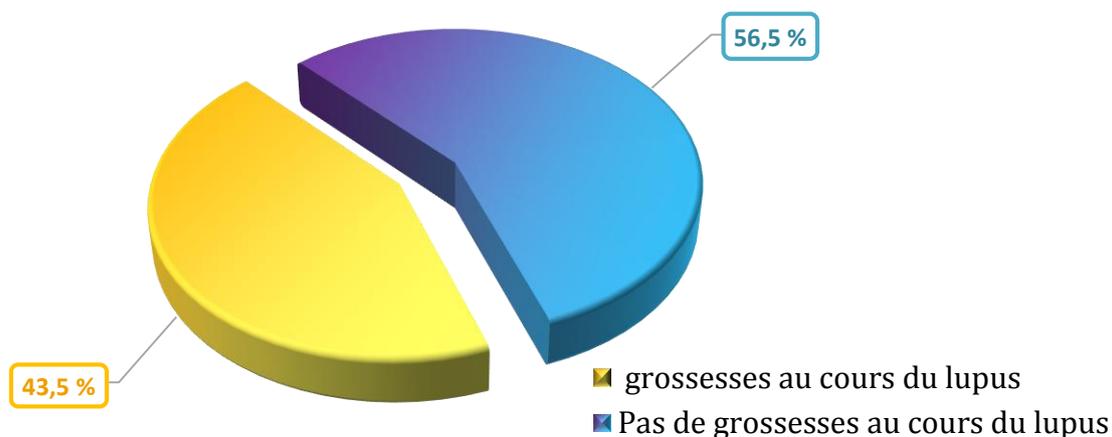


Figure 24

Répartition des cas selon la présence de grossesse au cours du LES

8.3. Impact de la néphropathie lupique sur la grossesse

Tableau XXI : Pertes fœtales au cours de la néphropathie lupique

Grossesse	Effectifs	Pourcentage	
Réussie	2	20%	
Perdue de vue	2	20%	
Perte fœtale	Fausse couche	3	50%
	Mort in utero	2	17%
	IVG	1	33%

IVG : interruption volontaire de la grossesse

La prévalence de la perte fœtale dans notre série est de 28,6% (N=21).

Sur les 10 grossesses, 2 sont menées à terme et 6 sont terminées par une perte fœtale (2 morts in utéro, 3 avortements et 1 interruption volontaire de la grossesse). (Ratio perte fœtale/grossesse normale de 3/1). Les femmes lupiques avec atteinte rénale ont 3 fois plus de risque pour faire une perte fœtale.

Deux patientes lupique avec grossesse sont perdus de vue.

Deux cas particulier sont à signaler :

- Cas 1 : le diagnostic de LED avec atteinte rénale a été posé au cours d'une grossesse évolutive à la septième semaine d'aménorrhée. Une interruption de la grossesse après consentement de la malade et de son mari a été décidée suite à un avis de médecine interne.
- Cas 2 : une grossesse gémellaire survenue sur un neurolupus traité par du cyclophosphamie en IV. Une interruption de la grossesse a été proposée par son médecin traitant. Cette dernière a été refusée par la malade, sortie contre avis médical et qui s'est terminée par une mort in utéro.

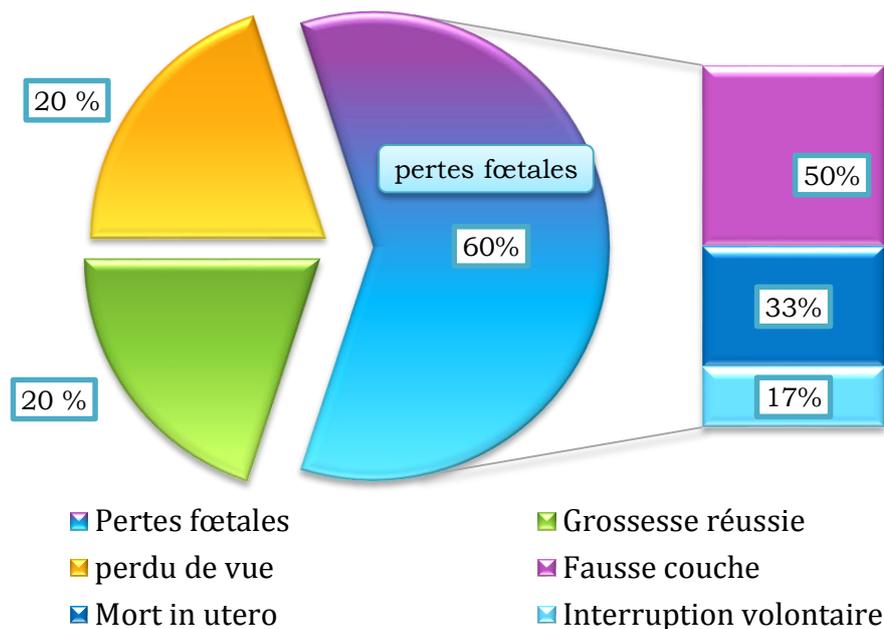


Figure 25

Impact de la néphropathie lupique sur la grossesse

9. Traitement de la néphropathie lupique

Dans notre série le traitement de la néphropathie dépend du type histologique de la néphropathie lupique et de l'état clinique du patient. Nous présentons successivement les résultats thérapeutiques obtenus respectivement par un traitement corticoïde et immunosuppresseur. Enfin, nous comparons les résultats obtenus selon les protocoles thérapeutiques.

9.1. Glucocorticoïdes

Tableau XXII : les posologies de corticoïdes utilisées au cours de la NL

PBR	Effectifs	Pourcentage
0,5mg/kg/j	7	22,6%
1mg/kg/j	20	64,5%
> 1,5mg/kg/j	4	12,9%
Total	31	100 %

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement par les corticoïdes.

En dehors des cas où des bolus sont utilisés, La posologie des corticoïdes est variable. Dans la grande majorité des cas (66,7%) les corticoïdes ont été administré à 1mg/kg/jour.

Dans 22,6% des cas des bolus de méthylprednisolone de 40 mg/j jusqu'à 1000mg/j ont été utilisés. Les corticoïdes étaient administrés seuls chez 12 patients (38,7%) et étaient associés aux immunosuppresseurs dans 61,3% des cas (N=31).

9.2. Immunosuppresseurs

Tableau XXIII : Les immunosuppresseurs utilisés comme traitement d'induction

Immunosuppresseur	Effectifs	Pourcentage
CYC	15	78,9 %
MMF 2g/j	2	10,5 %
AZA 2mg/kg/j	2	10,5 %
Total	19	100%

Les immunosuppresseurs sont utilisés comme traitement d'induction chez 19 patients soit 61,29% des cas (N=31).

Dans notre série le cyclophosphamide est utilisé chez 78,9% des patients sous forme de bolus de 0,6 g à 1 g selon le poids. Les deux protocoles, NIH et Euro-Lupus ont été utilisés.

Le MMF et l'AZA sont utilisés chez deux patients.

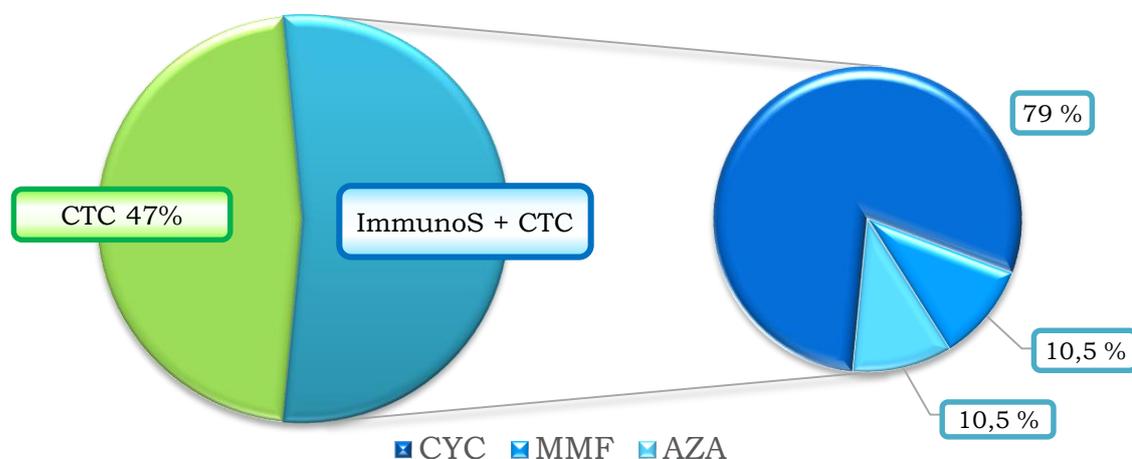


Figure 26

Répartition des cas selon le traitement immunosuppresseur

9.3. Evolution sous traitement immunosuppresseur

Compte tenu de notre série ont bénéficié d'un traitement par les corticoïdes, l'évolution de leurs états de santé selon les critères établis (Cf. Matériels et méthodes) dépend essentiellement du traitement immunosuppresseur.

Tableau XXIV : Evolution des patients sous traitement immunosuppresseur

		MMF	AZA	Euro-Lupus	NIH	Total
évolution	rémission complète	0	0	0	5	5
	rémission incomplète	1	0	0	0	1
	pas de rémission	1	2	1	2	5
	rechute	0	0	0	2	2
	décès	0	0	1	1	2
	Absence de données	0	0	0	3	4
Total		2	2	2	13	19

Le cyclophosphamide utilisé chez 13 patients selon le protocole NIH a permis d'obtenir les résultats suivants :

- une rémission complète chez 5 patients,
- deux rechutes après l'arrêt du traitement,
- aucune réponse chez 2 patients,
- un décès,
- et aucune donnée pour 3 patients.

Le cyclophosphamide utilisé chez 2 patients selon le protocole Euro-Lupus a permis d'obtenir les résultats suivants :

- aucune rémission chez un patient,
- un décès chez le deuxième patient.

Le traitement par le MMF a permis d'obtenir les résultats suivants :

- 1 rémission incomplète,
- aucune rémission chez un patient.

Le traitement par AZA a permis d'obtenir les résultats suivants :

- aucune rémission chez deux patients.

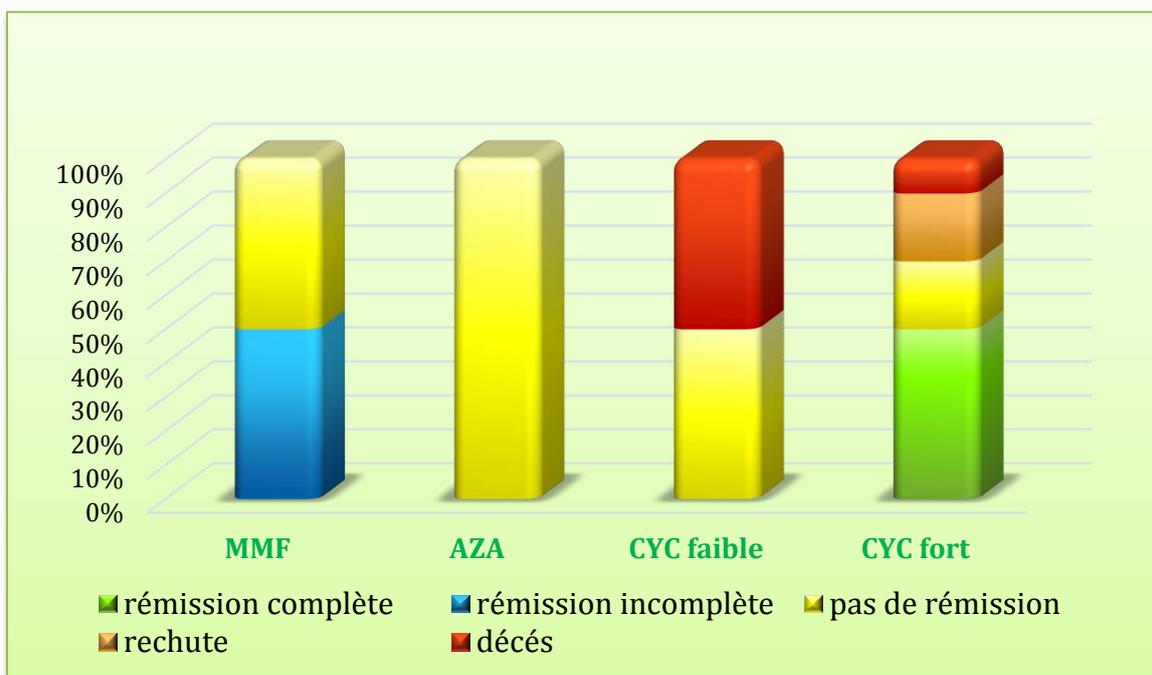


Figure 27

Evolution des patients après le traitement d'induction

9.4. Changement du traitement d'induction

Tableau XXV : Evolution des patients après changement du protocole thérapeutique

Ancienne protocole	Motif de changement	Nouveau protocole	Evolution après changement
MMF 2g/j	Mauvaise évolution	0,5g/m ² CYC	Rémission complète
CYC 0,75g/m ²	Anémie sévère et infections	CTC IV pdt 3j + CYC 0,5g (Euro-Lupus)	Rémission complète
CTC IV 500 mg pdt 3j + CYC 0,5g (Euro-Lupus)	Mauvaise évolution	AZA 2mg/kg/j	Pas de rémission
AZA 2mg/kg/j + Méthotrexate 7,5mg/semaine	Aplasie médullaire	CYC 0,75g/m ²	Rémission incomplète

L'état clinique inquiétant a obligé le médecin traitant à changer de protocole thérapeutique pour 4 patients. Les causes de changement thérapeutiques sont les suivantes : apparition d'une anémie, d'une infection, d'une aplasie médullaire ou d'une non réponse.

Les protocoles de substitution sont les suivants :

- ❖ MMF + CTC
- ❖ CYC + CTC (NIH)
- ❖ CYC + CTC (Euro-Lupus)
- ❖ AZA + CTC

Les résultats se résument ainsi :

- rémission complète chez un patient recevant CTC+MMF,
- Rémission complète chez un patient recevant CTC+CYC 0,75 mg/m²,
- Aucune réponse dans le protocole Euro-Lupus,
- Rémission incomplète chez le patient recevant le méthotrexate + azathioprine.

9.5. Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien est précisé chez seulement 5 patients soit 16,1% des cas (N= 31).

Tableau XXVI : Traitement d'entretien

Traitement	Effectifs	Pourcentage
MMF 2g/j	3	60 %
AZA 2mg/kg/j	1	20 %
CYC	1	20 %
Total	5	100 %

Le MMF est l'immunosuppresseur majoritairement utilisé comme traitement d'entretien

9.6. Thérapeutique selon les stades de NL

Tableau XXVII : Traitement de la NL en fonction de la classe histologique

		MMF	AZA	CYC faible	CYC fort	CTC bolus + cp	CTC cp	Total
PBR	stade II	0	0	0	1	2	2	5
	stade III	2	0	1	5	0	0	8
	stade VI	0	0	0	2	0	0	2
	non faite	0	2	1	5	0	0	8
Total		2	2	2	13	2	2	23

Remarque : la case « CTC cp » et « CTC bolus + cp » regroupe les cas de corticothérapie sans traitement immunosuppresseur. Cp = voie orale).

Le traitement d'induction par les immunosuppresseurs a concerné essentiellement les patients avec GN proliférative de classe III et IV. Un seul patient avec NL stade II a été traité par « CYC fort » où la PBR a précédé le traitement d'induction par 4 ans ce qui laisse supposer une aggravation histologique de la NL sans refaire une PBR de contrôle. Deux patients avec NL de classe II ont reçu des bolus de méthylprednisolone relayés par une corticothérapie orale. Chez deux autres patients de classe II les corticoïdes sont utilisés à une posologie de 1mg/kg/j.

Huit patients ont reçu un traitement d'induction en absence de preuve histologique.

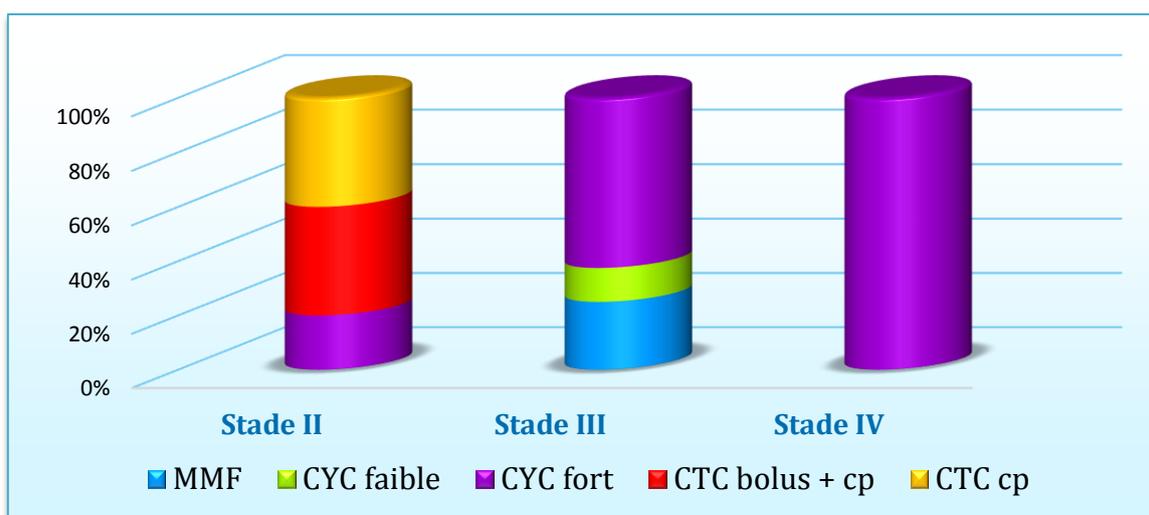


Figure 28

Traitement d'induction en fonction des classes histologiques

9.7 Traitements associés

Tableau XXVIII : Traitements associés

Traitement associé	Effectif	Pourcentage
APS	21/26	80,8 %
MESNA	10/15	66,67 %
Contraceptif	3/31	9,7 %
Antihypertenseur	10/31	32,3 %
Antiprotéinurique	9/31	29 %
Anticoagulant	11/31	35,5 %
Psychotrope	8/31	25,8 %
Statine	3/31	9,7%
Calcium/Vit D	31/31	100 %

Nos patients reçoivent en plus du traitement de la NL d'autres médicaments. Les antipaludéens de synthèse sont prescrits chez 21 patients sur un total de 26, le MESNA, traitement préventif de la cystite hémorragique a été donné chez 10 patients, les contraceptifs chez des patientes en âge de procréation, des antihypertenseurs, des anticoagulants, des psychotropes chez les patients présentant des manifestations psychiatriques, du calcium et de la vitamine D ont été prescrits pour tous les patients dans un objectif de prévention de l'ostéoporose.

10. Evolution

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

10.1. Complication

Les complications du traitement immunosuppresseur, sont dominées par les infections notées chez 13 patients (68,5%) sur 19. Les infections bactériennes dominent la seine : 5 infections urinaires, quatre tuberculoses pulmonaires, deux infections cutanées, deux cas de zona et une candidose génitale.

Deux de nos patients ont présenté une anémie, une aplasie médullaire et un cas d'hépatite cytolytique.

Parmi les complications iatrogènes nous avons observé un cas de toxidermie médicamenteuse diagnostiquée comme syndrome de Steven Jonson (toxidermie rare) et

dont le médicament incriminé était la prednisonne. Une allergie médicamenteuse s'est manifestée chez 2 patients suite à un traitement antibiotique associé.

- Nous avons noté quelques effets secondaires liés à la corticothérapie marqués par un cas d'ostéoporose et un cas de diabète cortico-induit justifiant un traitement par insuline et 2 cas d'insuffisance surrénalienne.
- Nous rapportons 1 cas de rétinopathie justifiant l'arrêt du traitement par APS.

Tableau XXIX : Effets secondaires à la thérapeutique instauré au cours de la néphropathie lupique

Effets indésirables	Effectif	Pourcentage
Infection urinaire	5	26,3 %
Tuberculose	4	21 %
Infection cutanée	3	10,5 %
Zona	2	10,5 %
Candidose	1	5,3 %
Infection pulmonaire	1	5,3 %
Aplasia médullaire	1	5,3 %
Cytolyse hépatique	1	5,3 %
OAP	1	5,3 %
Anémie sévère	2	10,5 %
Allergie médicamenteuse	2/31	6,4 %
Toxidermie Steven Jonson	1/31	3,2 %

10.2. Evolution de l'état de santé de tous les patients

L'évolution a été décrite pour 25 patients.

La rémission complète est obtenue chez 9 des patients (36%), une rémission incomplète chez 2 patients (8%) et aucune réponse dans 7 cas (28%). Une rémission suivie de rechute dans 5 cas (20%) et l'évolution s'est terminée par un décès dans 2 cas (8%). L'évaluation de la fonction rénale a montré une évolution vers l'insuffisance rénale totale chez 2 patients (5,6%).

Tableau XXX : Evolution de tous les patients atteints de néphropathie lupique

Evolution	Effectif (N=25)	Pourcentage
Rémission complète	9	36 %
Rémission incomplète	2	8 %
Pas de rémission	7	28 %
Rechute	5	20 %
Décès	2	8 %
Total	25	100 %

Plus de détails dans le tableau XXXI.

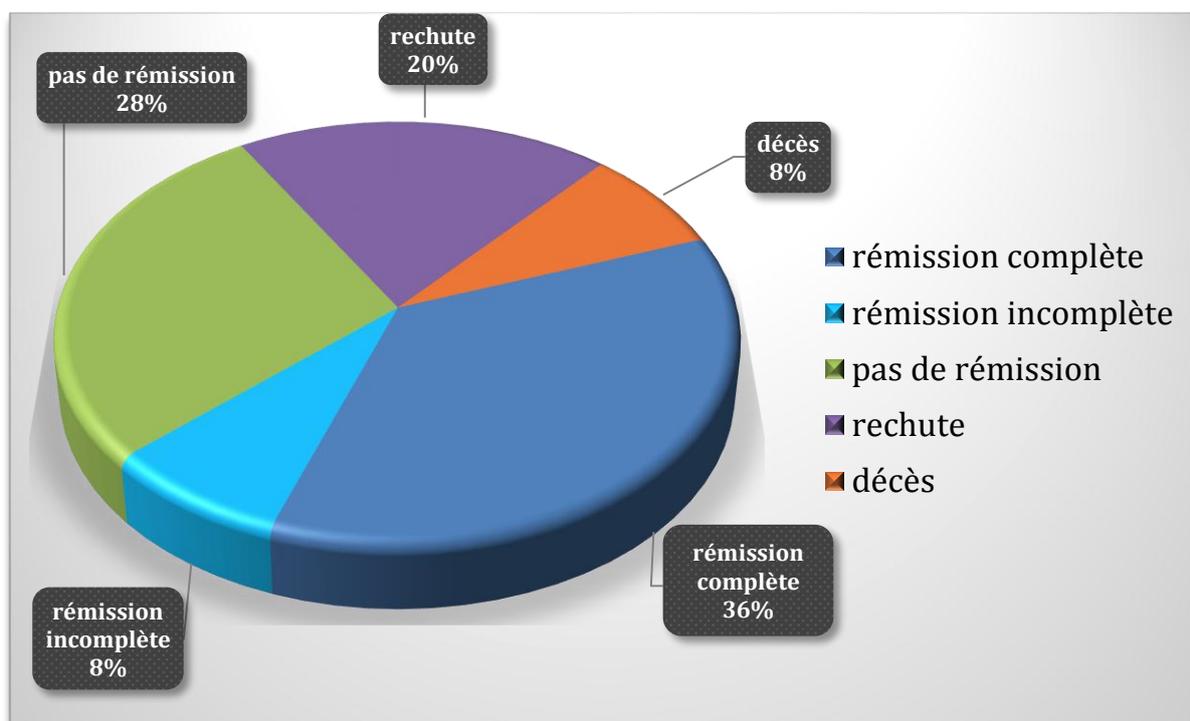


Figure 29

Evolution des patients sous traitements

10.3. Observance du traitement

L'observance du traitement a été respectée chez 18 patients (respect des dates des bolus). Une mauvaise observance thérapeutique a été notée chez 10 patients.

10.4. Perte de vue

Dans notre série 12 de nos patients ont été perdus de vue soit 33,3 % du nombre total.

Tableau XXXI : Tableau croisé : protocoles thérapeutiques / PBR / évolution									
Protocole thérapeutique	PBR		Evolution					Total	
			RC	RI	PR	R	DC		abs
CTC bolus IV CTC CYC 0,75g/m2	PBR	stade III	0	0	1	0	0	0	1
	Total		0	0	1	0	0	0	1
CTC bolus IV CTC CYC 0,5g/m2	PBR	nn faite	0	0	0	0	1	1	2
	Total		0	0	0	0	1	1	2
CTC bolus IV + CTC CYC 0,5g	PBR	stade III	0	0	1	0	0	0	1
	Total		0	0	1	0	0	0	1
CTC CYC 0,75g/m2	PBR	nn faite	1	0	1	1	0	1	4
		stade III	2	0	0	0	1	1	4
		stad VI	1	0	0	1	0	0	2
	Total		4	0	1	2	1	2	10
CTC CYC 0,5g/m2	PBR	stade II	1	0	0	0	0	0	1
	Total		1	0	0	0	0	0	1
CTC MMF 2g/j	PBR	stade III		1	1	0	0	0	2
	Total		0	1	1	0	0	0	2
CTC AZA 2mg/kg/j	PBR	nn faite	0	0	2	0	0	0	2
	Total		0	0	2	0	0	0	2
CTC en bolus IV + CTC	PBR	nn faite	0	0	0	1	0	0	1
		stade II	1	0	0	1	0	0	2
	Total		1	0	0	2	0	0	3
CTC seuls	PBR	nn faite	3	1	1	0	0	2	7
		stade II	0	0	0	1	0	1	2
	Total		3	1	1	1	0	3	9
Total	PBR	nn faite	4	1	4	2	1	4	16
		stade II	2	0	0	2	0	1	5
		stade III	2	1	3	0	1	1	8
		Stade VI	1	0	0	1	0	0	2
	Total		9	2	7	5	2	6	31

RC : Rémission complète

RI : Rémission incomplète

DC : Décès

PR : Pas de rémission

R : Rechute

11. Analyse statistique

Nous nous sommes intéressés aux facteurs influençant l'évolution de nos patients.

Ceci a été fait en analysant la base de données et en appliquant le test statistique Khi2 pour les variables qualitatives et le test Mann Whitney pour les variables quantitative.

Les résultats sont exprimés en pourcentages des patients qui ont eu une bonne ou une mauvaise évolution lié au paramètre à évaluer, autrement dit, pour des patients présentant une variable donnée (paramètre) nous allons chercher si leurs réparation selon le profil évolutif est statistiquement différente.

11.1. Traitement immunosuppresseur

Dans cette première partie nous recherchons le rapport entre l'IS administré en première intention et l'évolution des patients en phase d'induction (N=19).

Tableau XXXII : Influence des immunosuppresseurs sur la rémission

	Bonne évolution	Mauvaise évolution	p	interprétation
CYC NIH (première intension)	100%	50%	0,034	Significatif
CYC faible (première intension)	0%	16,7%	0,289	NS
AZA (première intension)	0%	16,7%	0,289	NS
MMF (première intension)	0%	16,7%	0,289	NS

Les résultats de l'analyse montre que le protocole de type NIH est un facteur directement lié à la rémission complète.

11.2. Autres facteurs thérapeutiques

Tableau XXXIII : Influence des facteurs thérapeutiques sur la rémission

	Bonne évolution	Mauvaise évolution	p	interprétation
Méthylprednisolone IV	10%	33,3%	0,172	NS
Entretien	83,3%	40%	0,019	S
CTC >1,5mg/kg/j	20%	11,1%	0,520	NS
CTC 1mg/kg/j	60%	61,1%	0,954	NS
CTC 0,5 mg/kg/j	20%	27,8%	0,649	NS
Corticoïde avant NL	87,5%	75%	0,439	NS
Hydroxychloroquine	100%	73,3%	0,108	NS
Hydroxychloroquine avant NL	66,7%	58,3%	0,697	NS
IEC	30%	27,7%	0,901	NS
ATH	20%	33,3%	0,454	NS
Anticoagulant	50%	33,3%	0,387	NS
MESNA Dans le groupe CYC	85,7%	40%	0,059	NS
Mauvaise observance du traitement	11,1%	53,3%	0,039	S

11.3. Facteurs gynécologiques

Tableau XXXIV : Influence des grossesses sur la rémission

	Bonne évolution	Mauvaise évolution	p	interprétation
Grossesse	16,7%	33,3%	0,457	NS
Pertes fœtales	16,7%	27,3%	0,622	NS
Nombre total des grossesses (avant et après LES)	(rang moyen) 7,75	(rang moyen) 11	0,224	NS
Nombre total des pertes fœtales (avant et après LES)	(rang moyen) 8,1	(rang moyen) 11,5	0,165	NS
Ménopause	10%	17,6%	0,589	NS

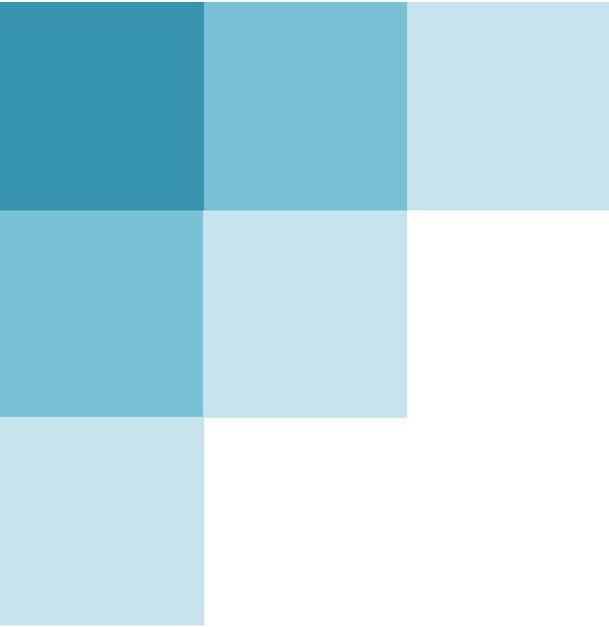
11.4 Autres facteurs

Tableau XXXV : Influence des différents facteurs sur la rémission

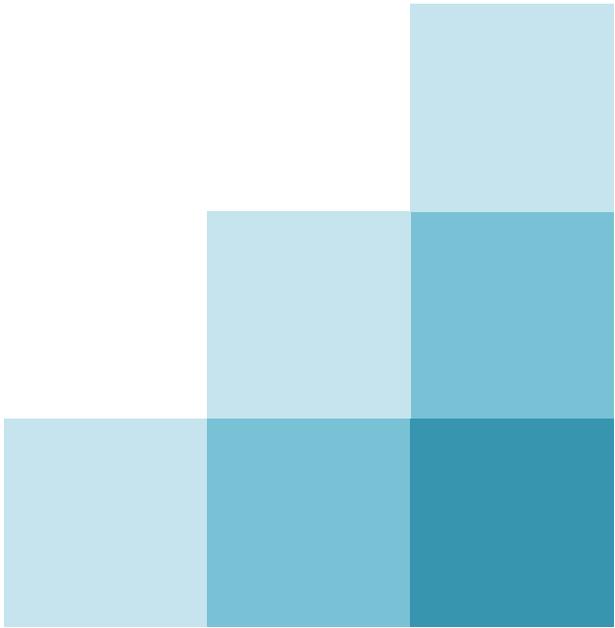
	Bonne évolution	Mauvaise évolution	p	interprétation
Anti-ADNn	83,3%	64,3%	0,394	NS
Anti-SSA	60%	46,2%	0,599	NS
Anti-SSB	50%	23,1%	0,241	NS
Anti-Sm	83,3%	23%	0,013	S
Anti-RNP	60%	33,3%	0,309	NS
APL	100%	55,6%	0,078	NS
Baisse de C3	33,3%	100%	0,016	S
Baisse de C4	66,7%	100%	0,107	NS
Classe II	40%	22,2%	0,480	NS

Classe III	40%	66,7%	0,334	NS
Classe IV	20%	11,1%	0,649	NS
Ménopause	10%	17,6%	0,589	NS
Age	(rang moyen) 11,85	(rang moyen) 15,97	0,1	NS
Hypercholestérolémie	25%	50%	0,280	NS
Hypertriglycéridémie	50%	77,8%	0,232	NS
SN	40%	39%	0,954	NS
HypoAlb-hyper-Gamma (électrophorèse)	57,1%	50%	0,772	NS
ASAT	28,6%	58,3%	0,210	NS
ALAT	10%	50%	0,045	S
[Na ⁺] diminué	28,6%	40%	0,627	NS
[K ⁺] diminué	20%	30%	0,680	NS
[CL ⁻] augmenté	75%	25%	0,157	NS
[Ca ⁺⁺] diminué	40%	70%	0,264	NS
HTA initiale	0%	38,9%	0,023	S
Leucopénie	37,5%	55,6%	0,395	NS
Thrombopénie initiale	0%	35,3%	0,042	S
Lymphopénie	55,6%	66,7%	0,573	NS
Anémie microcytaire hypochrome	20%	35,3%	0,401	NS
Anémie normocytaire normochrome	60%	41,1%	0,345	NS

TP	75%	93,3%	0,214	NS
TCA	87,5%	91,7%	0,761	NS
VS	77,8%	100%	0,043	S
MDRD à l'admission	(rang moyen) 13,7	(rang moyen) 14,94	0,701	NS
MDRD évolution	(rang moyen) 11	(rang moyen) 6,1	0,045	S
Hématurie ≥ ++ à l'admission	66,7%	80%	0,465	NS
Protéinurie des 24h A l'admission	(rang moyen) 6	(rang moyen) 11	0,040	S
Leucocyturie	66,7%	35,7%	0,202	NS
Tuberculose	10%	16,7%	0,629	NS
Infections sévères	0%	42,9%	0,017	S
Origine rurale	20%	37,5%	0,374	NS
Origine urbaine	80%	62,5%	0,374	NS
Poids	(rang moyen) 8,83	(rang moyen) 16,58	0,016	S



DISCUSSION



1. Caractères sociodémographiques

1.1. Prévalence :

Tableau XXXVI : Prévalence de la néphropathie lupique selon les différents auteurs

Réf	Série/Auteur	Pays/Ville	Cas de LES	Prévalence de NL
[118]	S. Taharboucht	Algérie/Alger	79	62 %
[119]	F. Rahal	Algérie/Alger	92	32 %
[120]	S. En-Nasri	Maroc/Marrakech	105	39 %
[121]	H. Harmouch	Maroc/Rabat	166	49,4 %
[122]	B. Louzir	Tunisie	296	56%
[123]	S. Haddouk	Tunisie/Sfax	84	59%
[124]	M. Houman	Tunisie/Tunis	100	43%
[125]	Al Arfaj AS	Arabie Saoudite /Riyadh	624	47,9
[126]	G. Seret	France	72	44 %
[18]	R. Cervera	Europe	1000	27,9 %
[128]	J. Daniel	USA/Californie	609	38 %
[129]	Neumann	USA/Californie	500	30 %
[130]	Jacobsen	Danemark	513	18 %
[131]	MA Rabbani	Pakistan	198	45%
[132]	J Alsaleh	UAE/Dubaï	151	51 %
	Notre série	Algérie/Tlemcen	80	45 %

La NL est une complication fréquente du LES. Elle est retrouvée dans **40 à 75 %** des cas [116,117]. Cette prévalence varie selon les régions et les critères utilisés pour la définir.

La prévalence de la NL dans notre étude est de (45%) en concordance avec celle de MA Rabbani au Pakistan (45%) [131], et G. Seret en France (44%) [126].

Les prévalences les plus élevées étaient enregistrées à Alger (62%) dans une étude de Taharaboucht [118] et en Tunisie (59%) dans la série de Louzir [122].

Les prévalences les plus faibles étaient rapportées en Danemark (18%) [130] et dans une étude multicentrique européenne (27,9) % [18].

1.2. Sexe et âge

Tableau XXXVII : Sex-ratio et âge moyen de NL selon les différentes séries

Réf	Série ou Auteur	Pays/ville	H/F	Sex-ratio	Age moyen (années)
[118]	S. Taharaboucht	Algérie/Alger	2/47	0,04	30
[133]	Beji	Tunisie/Tunis	16/195	0,08	35
[134]	A. Layine	Maroc/Casablanc a	8/132	0,06	31
[135]	Haddiya	Maroc/Rabat	13/101	0,287	29,9
[127]	Donadio	USA/Rochester	98/341	0,287	33,5
[128]	J. Daniel	USA/Californie	30/200	0,15	24
[129]	Neumann	USA/Californie	13/137	0,09	26,5
[136]	J. Constans	France/Bordeaux	11/50	0,22	33
[131]	MA Rabbani	Pakistan	9/33	0,27	27
[137]	Shayakul	Thaïlande	54/515	0,1	28
[138]	Brugos	Hongrie	10/107	0,09	31,9
Notre série		Algérie/Tlemcen	1/35	0.02	33,8

Selon ces différentes études, la prévalence de NL est nettement plus élevée chez la femme que chez l'homme. Notre série n'échappe pas à cette réalité.

Cette prédominance est expliquée par deux hypothèses [139,140] :

- Premièrement : par le rôle des œstrogènes dans la survenue du lupus
- Deuxièmement : par une activité immunitaire différente entre l'homme et la femme lupique, due essentiellement à une expression différente des gènes de l'immunité porté par le chromosome X, et parfois à une surproduction de l'INF α chez la femme.

L'âge moyen de nos patientes est de 33,8 ans, ce qui concorde bien avec toutes les études dont les caractéristiques sont rapportées dans le tableau XXXVII. Dans notre étude nous avons colligé deux cas de NL chez des patientes de 71 ans et de 80 ans.

L'apparition de NL à cette âge avancé n'est citée que rarement dans la littérature et semble être exceptionnelle, Mansu Sui rapporte un cas similaire en Chine [141].

Nous rapportons dans notre série 2 cas de NL à début pédiatrique marqués par leurs sévérités, ce résultat rejoint celui de Daniel et Al [128] qui ont montré que l'atteinte rénale du LES dans l'âge pédiatrique est sévère et constitue un facteur de mauvais pronostic.

14,3 % de nos patientes sont ménopausées, contre 85,7% en période d'activité génitale, cette dernière est caractérisée par un taux d'hormones sexuelles relativement augmentées, ces hormones ont été incriminées par certains auteurs dans la survenue du lupus et son aggravation. [142]

1.3. Répartition géographique

La répartition géographique des cas de NL a été recherchée dans un cadre descriptif de la population d'étude. Quant à la relation entre la fréquence de la NL et la région géographique, aucune corrélation n'a été trouvée.

2. Données cliniques

2.1 Délais d'apparition de la néphropathie lupique

Dans notre étude, la durée moyenne entre l'apparition de l'atteinte rénale et le début des signes cliniques de la maladie lupique est estimée à 15 mois. Elle en était de même dans l'étude de Moutawakil au Maroc [143] et supérieure à celle donnée par Haddiya (9,7 mois) [135]. Le délai le plus bas est de 6 mois, rapporté par Thumboo [144].

Le délai le plus long est rapporté par Beji [133] en Tunisie, il est de 54 mois.

Cependant la NL peut inaugurer le tableau clinique de la maladie lupique dans 25 à 70% des cas [145]. Dans notre série la fréquence était de 73,3%.

2.2. Surpoids

16,7% de nos patients sont en surpoids 5,6% sont obèses.

La surcharge pondérale et l'obésité sont considérées comme des facteurs de mauvais pronostic de la NL ; 5 études contrôlées ont montré que la perte pondérale chez les patients lupiques présentant une atteinte rénale s'associe à une régression du débit urinaire de protéines pouvant atteindre 1,7g. Chaque kg de poids perdu permet une diminution moyenne de la protéinurie de 110 mg quelque soient les chiffres de la pression artérielle [146].

2.3. Manifestations extra-rénale

Il est difficile de déterminer la fréquence des symptômes extra-rénaux en dehors des critères d'ACR. Plusieurs listes de signes extra-rénaux ont été proposées par plusieurs auteurs avec des fréquences très variables.

Néanmoins, les manifestations les plus exploités dans le domaine de la NL sont les atteintes articulaires, cutanées et neurologiques. Mis à part les désordres immunologiques et hématologiques non considérées comme atteintes extra-rénales par plusieurs enquêteurs notre classement est comme suit : arthralgies au top suivi par les manifestations cutanées en deuxième position, vient ensuite les atteintes neurologiques et les atteintes des séreuses en dernier. Résultat tout à fait analogue à celui notifié en Maroc par Haddiya et al.[18]alors que Constans de France [19] rapporte seulement la dominance des arthralgies et des affections cutanées.

En France, Constans [136] signale la dominance des arthralgies et des manifestations cutanées dans sa série.

Bien que les signes cutanées « spécifiques » sont en règle très sensibles aux APS et à la photoprotection, ils vont être presque toujours déclenchés ou aggravés par l'exposition solaire, ceci pouvait être la raison pour laquelle ces affections occupent le premier rang dans certaines études [131].

2.4. Atteinte Rénale

Tableau XXXVIII : Fréquences des signes cliniques au cours de la néphropathie lupique selon les différentes études

Réf	Auteur	Ville	Hématurie	SN	HTA	IR
Notre étude		Tlemcen	80,6%	36,1%	30,5%	51,4%
[118]	Taharboucht	Alger	18%	10%	2%	8%
[133]	Beji	Tunis	75,3 %	47,7%	32,36%	51,6%
[135]	Haddiya	Rabat	76,3%	52,6%	33,3%	59,6%
[134]	Layine	Casablanca	56,4%	53,5%	42%	50%
[143]	Moutawakil	Casablanca	57,4%	45%	40%	80%
[137]	Shayakul	Thaïlande	43,6%	43,6%	32,4%	58%
[147]	Mokoli	Kinshasa	59,1%	54,5%	22,7%	40,9%

SN : syndrome néphrotique HTA : hypertension artérielle IR : insuffisance rénale

La néphropathie lupique, est évoquée en présence d'une protéinurie même faible, d'une anomalie du sédiment urinaire ou d'une insuffisance rénale même minime.

La protéinurie et l'hématurie témoignent souvent de l'atteinte glomérulaire. Elles peuvent s'associer à l'HTA.

2.4.1. La protéinurie

La protéinurie physiologique est en moyenne de 30 à 60 mg j⁻¹. Une protéinurie est considérée comme significative au-delà de 0,5 g j⁻¹.

Dans notre étude nous avons détecté une protéinurie significative dans 100 % des cas (N=36). La majorité des études de ce type incluent une totalité de patients avec une protéinurie positive (Tableau XXXVIII)

Constans [136] a trouvé une protéinurie positive dans 73,7% des cas, Thi Huong dans 73,8% des cas [149], ces chiffres sont expliqués par l'inclusion de cas de NL silencieuses.

La protéinurie moyenne dans notre série est chiffrée à 1,85 g/24h. Elle est inférieure à celle de Béji [133] et Rahal [119] qui donnent des taux respectifs de 3,4 g/24h et 2,3g/h.

Cette différence n'est pas significative, lorsqu'on sait que des taux de 19 g/ 24 heures été rapportés dans certains travaux [133].

2.4.2. Syndrome néphrotique

Dans notre série la prévalence du syndrome néphrotique est de 36,1%.

Taharboucht à Alger donne une prévalence de syndrome néphrotique de 10% [118].

Shayakul [137] avance le chiffre à de 43,6% et Mouwakil [143] à un chiffre de 45%.

Cette différence de prévalence du syndrome néphrotique réside dans les modalités de dépistages et dans la diversité clinique de l'atteinte rénale.

2.4.3. Sédiments urinaires

L'anomalie du sédiment urinaire est considérée comme l'une des signes de l'atteinte rénale [150].

Les anomalies du sédiment urinaire sont aussi fréquentes, représentées essentiellement par l'hématurie dont l'importance reflète en règle le degré de prolifération cellulaire existant au sein des lésions glomérulaires, elle accompagne la NL en général dans 80% des cas [14].

- L'hématurie est présente chez 80,6% de nos patients. Ce taux concorde avec ceux des travaux faits dans les pays maghrébins [133,135].
- La leucocyturie en dehors de l'infection urinaire est retrouvée chez 44% de nos patients. Echilali au Maroc [151] et Kammoun en Tunisie [152] ont trouvé une leucocyturie respectivement chez 37,6 % et 56,1% des patients.

2.4.4. L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est fréquente et souvent sévère lors des néphropathies glomérulaires (stimulation du système rénine angiotensine aldostérone, corticothérapie). Dans notre série, l'hypertension artérielle est présente chez 30,55%.

La prévalence de l'HTA retrouvée dans notre série concorde avec bien avec les résultats :

- Du travail de Cameron [148] où il a estimé l'HTA de 15 à 50% ;
- de Beji estimée à 32,36% [133] ;

- de Haddiya à 33,3% [135].
- Et de Shayakul à 32,4% [137] ;

2.4.5. L'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale qui est définie par une clairance de créatinine < 60 ml/min est souvent noté chez les patients dans leur diagnostic initial, elle est dans la majorité des cas réversible suite au traitement, notamment dans les formes bénigne de la NL, mais peut dans d'autres cas évolué vers un stade plus sévère conditionnant le pronostic de la maladie.

Dans notre série, 51,4% des patients ont une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min.

Ce résultat concorde avec celui de Beji en Tunisie [133] qui est de 51,6%, et celui de Layine en Maroc [134] qui est de 50%.

3. Données immunologiques

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

Auto-Ac	AAN	ADNn	Sm	SSA	SSB	RNP	APL	C3 bas	C4 bas
Notre étude Tlemcen	100	73,9	42,9	55	33,3	44,4	60	78,6	78,6
Bahreïn [145]	100	84,1	18,2	4,5	4,5	11,4	15,9	84,1	84,1
Tunisie [133]	94,9	82,5	-	-	-	-	37,5	84,8	75,5
Chine [141]	95,4	61,5	22,4	59,3	17,6	33	-	-	-
Tunisie [152]	-	76,6	22,2	-	-	-	82,9	82	-
Maroc [135]	-	67,5	-	-	-	-	67,9	71,3	67,5
Espagne [204]	-	84	7	27	7	9	45	55	54
Colombie [155]	98	66	40	44	14	48	43	38	49

Le LES est le prototype des maladies auto-immunes. Plusieurs auto-anticorps peuvent être retrouvés au cours du LES. Ils ne sont pas tous pathogènes. Certains sont connus pour leur association avec des atteintes rénales graves « Ac néphrinogènes ».

Il n'existe pas de parallélisme entre la gravité de l'atteinte rénale et le taux circulant des auto-anticorps [148, 149].

Tous nos patients ont des AAN positifs. Dans la littérature les AAN sont retrouvés dans 90 à 100% des cas.

Les études d'Eman (Bahrin) [145], de Cortés (Espagne) [153], de Niang Sénégal [154], de Carvalho (Brésil) [156], et de Zabaleta (Venezuela) [157], réalisées sur des échantillons faibles retrouvent des ANN positifs chez 100% des patients.

Notre résultat était presque similaire à celui de Beji (Tunisie) [133], et Juan-Manuel (Columbia) [155] qui ont trouvé 94,9% et 98 % respectivement.

3.1. Anti-ADNn

73,9% de nos patients ont des anticorps anti-DNA natifs positifs.

Rabbani [131] au Pakistan et Austin [158] en Serbie ont trouvé des taux d'anticorps anti DNA natifs comparables à ceux de notre étude ; ils sont respectivement à 74 et 72,2 %.

La relation entre la néphropathie lupique et la positivité des anti-DNA natif est forte [18,159, 123, 160].

3.2. Anti-histones et antinucléosomes

Dans notre série la recherche des anticorps anti nucléosome et anti histone n'est pas systématique et nos résultats ne sont pas comparables à ceux de la littérature.

3.3. Anticorps antinucléaires solubles ENA

De même que les anti-ADN natif, les ENA et selon les études sont associés ou non à la manifestation rénale du lupus,

➤ **Anti-Sm**

Dans notre série, 42,9% des patients ont des anticorps anti-Sm positifs.

Juan Manuel [155] a trouvé un taux d'anti-sm de 40% proche du nôtre.

La corrélation entre la présence des anti-Sm et la survenue de la NL reste un sujet de débat et les résultats changent d'une région à une autre.

- Alba et al rapportent que les patients avec anti- Sm ont plus de risque de faire une NL [161].
- Par contre, une autre étude réalisée au Bahreïn montre que la fréquence des anti-Sm est significativement plus élevée dans le Groupe « sans NL » par rapport au groupe NL [145].
- Une autre étude à Abu-Dhabi montre que la NL n'est pas associée à la présence d'anticorps anti-Sm [162].

Une étude canadienne [163] montre que la présence des Ac anti-Sm est associée à l'apparition de la protéinurie, des convulsions, de la lymphopénie, à la psychose, à la vascularite, à la fièvre et à l'augmentation de la mortalité.

Une étude chinoise [164] montre que la relation entre les anti-Sm, l'atteinte rénale, l'hypocomplémentémie, l'arthrite, l'érythème en vesperilio et la vascularite est positive. Cependant, dans les pays du Maghreb nous n'avons pas trouvé d'étude qui évalue le risque de l'atteinte rénale en présence d'anticorps anti-Sm.

Dans notre étude, la rémission de la NL est significativement corrélée au taux des anti-Sm (P=0,013).

➤ **Anti-SSA (anti-Ro)**

La prévalence des anti-SSA varie d'une série à une autre. Le point commun entre les différentes études est surtout la supériorité du taux des anti-SSA par rapport à celui des anti-SSB.

Dans notre étude les anti-SSA sont positifs chez 55% des patients et les anti-SSB chez 33,3%.

La prévalence de la NL est faible chez les patients présentant de façon concomitante des anti-SSA et des anti-SSB. Par contre la prévalence de la NL est augmentée chez les patients présentant les anti-SSA seuls [165, 166,167].

Dans d'autres études les anti-SSA seuls (sans anti-SSB) sont moins souvent observés chez les patients avec NL par rapport aux patients lupiques sans atteinte rénale ce qui suggère leur rôle néphroprotecteur [145,161, 168]

Les Ac anti-SSA sont aussi associés au lupus discoïde ainsi qu'à la lymphopénie et la leucopénie [163]. Ils sont aussi associés à une forte prévalence de lésions de lupus cutané subaigu et au syndrome sec ainsi qu'à une faible prévalence de thrombocytopénie [18].

➤ **Anti-SSB (anti-La)**

Les anti-SSB moins fréquemment retrouvés chez les patients avec NL par rapport aux patients lupiques sans atteinte rénale laissant supposer une protection contre le développement de la NL (rôle néphroprotecteur) [161,168-171].

Dans notre étude la prévalence des anti-SSB est la plus faible de tous les ENA (33,3%). Ils sont présents surtout chez les patients ayant une bonne évolution. (Cf. analyse)

Les anti-SSB sont associés au rash malaire, à la photosensibilité, à l'arthrite, à l'épanchement des séreuses et aux thromboses [18].

➤ **Anti-RNP**

44,4% de nos patients ont des anti-RNP positifs.

Dans le travail de Juan Manuel [155], les anti-RNP sont retrouvés chez 48% des patients. Une faible proportion de patients avec NL ont des anti-RNP positifs. Les patients présentant de façon concomitante les anti-RNP et les anti-Sm ou les anti-RNP et les anti-SSA ou les anti-DNA natifs sont beaucoup plus prédisposés à la NL [172].

Les anticorps anti -RNP joueraient un certain contrôle sur un puissant facteur «anti néphrétique » qui demeure inconnu. Il agit probablement par suppression de l'anti-DNA natif ou l'anti-Sm [173, 174].

Le même constat est fait chez les patients d'origine arabe ou turque [175,176], Ce constat n'a pu être confirmé dans notre étude (P= 0,309).

Par contre, la prévalence des anticorps anti-RNP est élevée (60-70%) dans les populations noires avec NL, y compris les Afro-Américains [177, 178] et les Sud-Africains [179].

Les Anti-RNP sont associés à la neuropathie, à la psychose, à l'alopecie cicatricielle et à la vascularite dans une étude canadienne [163].

➤ **Anti-cardiolipine**

Dans notre série la prévalence des anti-cardiolipines est de 60 %.

- A Alger, Taharboucht [118] a trouvé une prévalence de 6,1%.
- En Tunisie Kammoun [152] donne un taux de 82,9%.
- Au Maroc, selon Haddiya et al [135] la prévalence des anticardiolipines est proche de celle retrouvée dans notre étude, elle est de 67,9%.

Une atteinte rénale est fréquemment observée chez les patients ayant un SAPL. Cette atteinte est appelée « néphropathie du SAPL » dont l'évolution est distinguée de celle de la néphropathie lupique. [4]

La néphropathie du SAPL peut survenir avant la première poussée lupique ou lorsque le lupus est considéré comme « éteint ». Elle est le plus souvent associée à la présence d'un lupus anticoagulant ou à une atteinte artérielle extrarénale ou obstétricale du SAPL qu'à une atteinte veineuse [181]. Plusieurs études rétrospectives avec biopsies rénales ont montré que le pronostic rénal, en termes d'HTA, de fibrose interstitielle et de risque d'insuffisance rénale chronique terminale est plus sévère lors de l'association des deux néphropathies [181, 182,183].

- En Italie, Moroni a montré que les APL sont significativement associés aux thromboses veineuses, pertes fœtales, thrombocytopenies, HTA persistante, et l'insuffisance rénale chronique chez les patients atteints de NL [184]

- Cervera et al ont retrouvé au sein de l'euro-lupus une forte association entre les APL d'une part et les manifestations thrombotiques, les avortements spontanés et la thrombocytopénie d'autre part [18].
- Dans l'étude de Daugas et al [185] la prévalence des APL chez 114 patients avec NL est de 31,5%. L'âge moyen et la créatinémie des patients qui ont des APL positifs sont plus élevées, l'HTA, la fibrose interstitielle et la thrombose extrarénale sont fréquentes.

3.4. Complément

A côté des auto-anticorps le complément a pris sa place dans le diagnostic et le suivi de NL.

La diminution du C1q, C3 et C4 est fréquemment observée au cours de la NL. Ceci peut être expliqué par la consommation des fractions du complément par les complexes immuns qui se déposent au niveau rénal et déclenche le processus inflammatoire. L'abaissement de C1q, C3 et C4 n'est pas systématique dans la NL car un déficit congénital partiel ou complet peut s'observer au cours du lupus. 80% des malades lupiques ont un allèle nul pour le C4, le déficit congénital en C2 est plus important. [6]

D'autres fractions du complément sérique sont aujourd'hui proposées dans la surveillance de l'évolution de la NL : C3a, C3d et C5a [6, 186].

Enfin le dosage du C3d urinaire s'est avéré plus performant que celui du C3 plasmatique pour distinguer les malades ayant une néphropathie lupique active [6, 187].

Dans notre série le dosage des fractions C3 et C4 a été effectué pour 14 patients, 10 (78,6 %) parmi eux avait une hypocomplémentémie mixte (C3 et C4), un patient avait une baisse isolée du C3 et un autre une baisse isolée du C4.

Nos résultats concordent avec ceux des pays maghrébins et arabes [133, 135, 145,152].

4. Atteintes hématologiques

L'atteinte hématologique accompagnant la NL est décrite dans plusieurs études. Il s'agit essentiellement d'anémie, de thrombopénie et de leucopénie.

4.1. Anémie

Cette anémie peut être due :

- À l'insuffisance rénale avec des concentrations déprimées en érythropoïétine.
- l'inflammation chronique causée par le lupus et qui contribue à une diminution dans l'érythropoïèse.
- l'hématurie abondante et fréquente.
- ou secondaire au traitement notamment immunosuppresseur.

Dans notre série, 93,9% des patients ont une anémie.

Notre résultat est similaire à celui de Haddiya [135] en Maroc qui a trouvé une anémie chez 91,2% des patients.

L'anémie hémolytique ; argument diagnostique de poids dans le LES est présente chez 10% des patients [188], elle n'a été diagnostiquée que chez 3 patients sur 5 avec un test de Coombs positif et un taux de LDH élevé.

Deux de nos patientes ont nécessité une transfusion en urgence avec une corticothérapie.

4.2. Thrombopénie

Dans la littérature, la prévalence de la thrombopénie chez les patients lupiques se situe aux alentours de 25% [148].

La thrombopénie peut résulter de plusieurs mécanismes : syndrome des anti-phospholipides, auto-anticorps anti-plaquettes, séquestration rénale, phagocytose plaquettaire par les complexes immuns [148].

La thrombopénie est retrouvée chez 26,7% de nos patients.

En Tunisie Kammoun donne une prévalence de 29,3% de la thrombopénie.

4.3. Troubles d'hémostase

Le taux de prothrombine est diminué chez 10,3% (N= 29) des patients. Un temps de céphaline activé est diminué chez 7,7% (N= 26). 50% des patients présentant ces anomalies ont un syndrome des anti-phospholipides.

4.4. Leucopénie

51,6% de nos patients ont une leucopénie, 65,5% une lymphopénie.

La déplétion du taux des leucocytes, éosinophiles ou basophiles est rarement observée au cours du LES.

La lymphopénie est courante au cours du lupus, elle est corrélée à l'activité du LES et au titre élevée d'anticorps anti-ADN natifs.

La lymphopénie peut d'une part prédisposer à l'auto-immunité et d'autre part elle peut être considérée comme la conséquence de la maladie lupique active. Son association à la thrombopénie signe plutôt une activité de la maladie lupique qu'une cause de l'auto-immunité [189].

La neutropénie sévère est rarissime au cours de la NL. Sa présence peut signer :

- une activité de la maladie lupique
- une intoxication médicamenteuse
- une apoptose leucocytaire accélérée
- Ou la présence des anticorps anti-neutrophiles [190, 191,192].

Les neutropénies sévères, fréquentes au cours de la NL chez les patients sous immunosuppresseurs représentent un risque majeur aux infections.

5. Données biochimiques

5.1. Électrophorèse

68,4% de nos patients ont une hypoalbuminémie et 84,2% ont une hyper gamma globulinémie signant l'inflammation.

Une hyper alpha-1 globulinémie et une hyper-alpha-2 globulinémie sont trouvées respectivement chez 15,8% et 42,1% des patients

5.2. Ionogramme

L'ionogramme de nos patients a montré une perturbation de l'hémostasie ionique. Cette perturbation est due essentiellement à la corticothérapie prolongée (rétention hydrosodé, mobilisation du calcium etc.). Mais peut être aussi due à l'atteinte rénale notamment tubulaire.

5.3. Cortisolémie

L'ACTH ou corticotrophine a une action trophique sur la corticosurrénale. Son rythme de sécrétion est circadien avec un taux maximal entre cinq et huit heures du matin. L'hypothalamus exerce une stimulation des cellules anté-hypophysaires par l'intermédiaire de la Corticotrophine Releasing Hormone (CRH). L'administration de corticoïdes de synthèse inhibe l'axe hypothalamo-hypophysaire aux deux niveaux. Le degré d'inhibition est d'autant plus important que la dose soit supérieure à 10 mg/j de prednisone, et la durée de traitement de plus de trois mois. Cependant l'intensité de freination reste éminemment individuelle.

La conséquence obligatoire de la corticothérapie prolongée est l'insuffisance surrénale, par atrophie surrénalienne progressive, elle est observée dans des cas de stress ou d'arrêt brutal du traitement.

6. Néphropathie lupique et grossesse

Une néphropathie lupique, surtout avec altération de la fonction rénale compromet le pronostic fœtal [193,194].

La protéinurie expose au risque de prématurité [194]. Les femmes avec antécédent de NL précédant la grossesse ont risque d'avortement de 8 à 36%. Ce risque augmente entre 36 à 52% chez les patientes lupiques qui font pour la première fois au cours de la grossesse une NL. Ce risque est plus faible, allant de 11 à 13% chez les femmes qui sont connues pour une NL mais qui ont une fonction rénale stable et une protéinurie faible [195,196].

Donc, au vu de ces chiffres on peut conclure que la NL est non seulement incompatible avec la grossesse mais elle expose aussi à l'activation de la maladie et à la prééclampsie.

Dans notre série la perte fœtale est fréquente avec un ratio « perte fœtale/grossesse normale » de 3/1. Nos résultats rejoignent ceux obtenus dans les études internationales.

Le risque d'infertilité est un sujet très discuté dans la NL.

L'insuffisance rénale est responsable d'infertilité lorsque la créatininémie atteint ou dépasse 300 $\mu\text{mol/l}$. La dialyse péritonéale peut permettre la persistance de cycles ovulatoires chez ces patientes. Après une transplantation rénale, les menstruations et les fonctions de reproduction réapparaissent de façon normale. Ainsi des grossesses menées chez des femmes transplantées rénales ou recevant une hémodialyse débutée au plus tard

à la 20e semaine de gestation peuvent être menées à terme [197]. Le CYC, justifié par une atteinte rénale sévère, est associé à un risque définitif d'infertilité. Cette complication est liée à l'âge et à la dose cumulée. Dans l'étude du NIH (États-Unis), chez les femmes de moins de 25 ans recevant une dose cumulative inférieure à 7 g, le risque de stérilité définitive est nul. Il est maximal chez celles de plus de 31 ans recevant en traitement prolongé du CYC (avec une dose cumulée supérieure ou égale à 10 g) [198,199].

L'infertilité secondaire au traitement immunosuppresseur n'a pas pu être confirmée dans notre série.

L'analyse des données n'a pas montré de liaison directe entre la ménopause, les pertes fœtales, et la grossesse au cours de NL. Les femmes qui ont eu un nombre élevé de grossesses avaient moins de rémission complète, mais ce résultat reste statistiquement non significatif. Le nombre faible de patientes dans cette case de recherche ne nous a pas permis de confirmer ces liens de causalités.

7. Histologie

La ponction biopsie rénale (PBR), trouve toute son indication en raison de la discordance entre les manifestations biologiques parfois frustes et histologiques graves. La PBR permet d'une part de confirmer le diagnostic de l'atteinte rénale et d'autre part de la classer, d'estimer son pronostic et de guider son traitement.

Selon les lésions histologiques une classification de la NL est proposée par l'Association Internationale de Néphrologie [33], calquée sur celle de l'OMS. (Tableau I)

Outre la classification de la NL, la PBR permet de distinguer entre les lésions actives (cotées A), réversibles sous traitement et les lésions inactives ou fibreuses (cotées C) irréversibles. Ainsi la PBR permet d'établir un score d'activité des lésions nécessaire au clinicien et par conséquent de juger le pronostic et de guider le traitement [30].

Tableau XXXX : Comparaison avec les résultats histologique des différentes séries

Population	Réf	Nb de PBR	I	II	III	IV	V	VI
Notre série Tlemcen		20	-	31.3	56.2	12.5	-	-
Egypte	[200]	148	7.4	10.8	37.8	20.9	19.6	3,4
Kuwait	[201]	11	-	6	54	40	-	-
UAE	[202]	38	-	27	36	27	9	-
Tunisie	[122]	95	3	7	37	31	21	-
Alger	[118]	82	-	35	25	30	8.5	-
Tunisie	[133]	211	4,7	4,7	28,2	45,9	15,3	1,2
Maroc	[135]	96	3.1	2	10.4	62.5	8.3	3,1
Afro-américains	[203]	26	19	27	23	46	-	-
Europe	[18]	270	5	13	23	46	-	-
Chine	[205]	70	1.4	20	21.4	41	13	-
Espagne	[204]	63	5	24	25	32	13	-
France	[136]	33	-	3	33	48	15	-
London	[206]	243	-	21	25	37	17	-

Dans notre série les stades II et III dominent les résultats histologiques, suivis par le stade IV. On n'a pas trouvé de NL de stade I et VI. Les stades V et VI sont probablement suivis en néphrologie.

Dans notre travail comme dans la majorité des études la NL de stade VI est rare voire inexistante.

La NL de stade I n'existe pas dans notre série et ceci probablement parce que la PBR est faite à un stade tardif de l'atteinte rénale.

Dans la littérature, beaucoup d'études réalisées dans des services de médecine interne ou de rhumatologie de pays arabo-musulmans signalent la fréquence élevée de la NL du stade III par rapport du stade IV. Cependant des études européennes, asiatiques et afro-américaines retrouvent surtout le stade IV, ceci est expliqué en partie par l'appartenance ethnique des populations de ces pays.

8. Traitement

Le pronostic de la NL s'est nettement amélioré ces dernières années, pour des raisons multiples dont les plus importantes sont : l'avènement des immunosuppresseurs, l'affinement thérapeutique, l'amélioration du traitement symptomatique, et la prévention et le traitement des complications iatrogènes. Cependant il n'existe pas à l'heure actuelle aucun traitement radicale ni du lupus ni de la néphropathie lupique.

Le respect du schéma thérapeutique dans la NL est d'une importance majeure, Notre étude montre que la mauvaise observance du traitement est corrélée à la mauvaise évolution de la NL (P=0,039).

8.1. Corticothérapie

Elle constitue le traitement de première intention du LES. Cette corticothérapie est classiquement débutée par voie intraveineuse sous forme de bolus de méthylprednisolone relayés par une corticothérapie orale.

Dans notre étude des bolus de méthylprednisone sont administrés pendant 3 jours chez 22,6% des malades. Le relai par prednisone 5 mg (voie orale) à la posologie de 1 mg/kg/j est donné à 64,5% des patients.

La posologie de 1mg/kg/j représente la formule standardisée du protocole NIH.

Dans notre étude cette posologie a été variable en fonction de l'état clinique des patients (de 0,5 à plus de 1,5 mg/kg/j).

Des essais comparant les protocoles utilisant la prednisone comme traitement d'induction à 0,5 mg/kg/j et ceux à 1 mg/kg/j montrent des résultats similaires [72,207].

Dans notre étude, l'analyse du profil évolutif n'a pas montré de relation directe entre la posologie utilisée et la rémission.

L'addition de bolus de méthylprednisolone, à la fois au début du traitement ou au cours de la phase d'induction améliore le pronostic des patients à long terme, sans augmentation de l'incidence des effets indésirables [72,207]. Ceci n'a pas pu être démontré dans notre série ($P=0,172 > 0,05$).

8.2. Traitement d'induction

Les immunosuppresseurs sont largement prescrits dans le traitement de la NL. Les indications reposent sur les données histologiques et le choix de la molécule est orienté par les résultats des différents essais thérapeutiques (NIH et Euro-Lupus). Le traitement des glomérulonéphrites lupiques prolifératives (classe III ou IV) repose sur l'association des corticoïdes aux immunosuppresseurs.

8.2.1. CYCLOPHOSPHAMIDE

Le protocole du NIH largement utilisé dans les années 80 et le début des années 90 utilise le cyclophosphamide en deux phases :

- Une phase d'induction utilisant le CYC en perfusions mensuelles durant 6 mois ;
- une phase d'entretien utilisant toujours le CYC en perfusions trimestrielles sur une durée totale de deux ans.

Le protocole « Euro-Lupus nephritis trial » [72] utilise toujours le CYC en perfusion de 500 mg toutes les deux semaines en six bolus associés aux corticoïdes.

Dans notre étude le protocole NIH était majoritairement utilisé chez 68,4% des patients traité par immunosuppresseur contre 10,5 % pour l'Euro-Lupus.

Parmi tous les schémas thérapeutiques utilisés c'est le protocole NIH qui a prouvé son efficacité dans l'induction de la rémission ($p=0,024$).

L'Euro-Lupus est utilisé chez deux patientes. Une patiente connue pour une cardiopathie a présenté un OAP. La deuxième patiente a fait une cytolysé hépatique.

Même si c'est résultats restent insuffisante pour évaluer l'efficacité de l'Euro lupus dans notre série, nous tenons à rappeler que les travaux qui ont aboutis a ce protocole ont incluse des patients caucasoïdes ayant une NL peu sévère avec une fréquence faible

d'insuffisance rénale à l'admission. Ainsi, il peut paraître difficile d'extrapoler les données de l'Euro-Lupus Trial à des patients présentant de multiples récurrences de néphropathie lupique ou une insuffisance rénale plus marquée.

Le CYC est utilisé dans notre série surtout chez les patients avec NL stade III et IV. Une seule patiente avec une NL stade II sur une PBR ancienne a bénéficié d'un traitement par CYC sans contrôle histologique, devant une aggravation de sa NL.

8.2.2. MYCOPHENOLATE MOPHETIL

Le médicament qui est en train d'émerger comme une alternative possible et acceptable au CYC est le mycophénolate mofétil (MMF). Les résultats d'une étude récente multicentrique « ALMS study » montrent une « non infériorité » du schéma MMF par rapport à un schéma CYC mensuel et confirme la meilleure tolérance du MMF utilisé comme traitement d'attaque [208].

Deux de nos patients (10,5%) ont reçu le MMF. La rémission a été incomplète chez une patiente, ce qui a justifié la substitution du MMF par CYC selon le protocole NIH mais à une posologie faible de 0,5 g/m² et l'évolution était favorable. La deuxième patiente est transférée en néphrologie pour aggravation de son insuffisance rénale.

On ne peut tirer aucun résultat au profit du MMF, car ce dernier n'a été utilisé que chez deux patients.

8.2.3. AZATHIOPRINE

Deux de nos patientes ont bénéficié d'un traitement par l'azathioprine à la posologie de 2 mg/kg/j.

Chez une patiente, l'azathioprine est arrêté en raison d'une tuberculose pulmonaire et une anémie sévère ayant nécessité une transfusion sanguine.

Chez la deuxième patiente, ce dernier est arrêté pour aplasie médullaire.

Il faut dire que l'utilisation de l'AZA en induction est de plus en plus abandonnée. Dans une étude française récente (2014) sous forme de questionnaires les néphrologues et les internistes français n'ont pas rapporté d'utilisation d'AZA comme traitement d'attaque [209].

8.3. Le traitement d'entretien

L'objectif du traitement de la NL est double : le premier est l'obtention de la rémission de la NL par un traitement d'induction, le deuxième objectif consiste à éviter les rechutes par un traitement d'entretien.

Dans notre série le traitement d'entretien a montré une preuve d'efficacité dans le maintien de la rémission ($P=0,019$).

Le traitement d'entretien classiquement utilisé dans la NL était le CYC. Le MMF prend une place grandissante dans le traitement d'entretien de la néphropathie lupique. Cela repose essentiellement sur l'étude de Contreras publiée en 2004 [133] qui a démontré la supériorité du MMF ou AZA par rapport au CYC dans le traitement d'entretien.

Dans notre étude, 3 patients ont bénéficié d'un traitement d'entretien par le MMF, un patient par le CYC et un patient par l'AZA.

L'évolution de nos patients sous traitement d'entretien est favorable quelque soit le type d'immunosuppresseur utilisé, à l'exception d'une leucopénie noté chez une patiente traité par AZA.

L'étude récente « ALMS Study » dans sa deuxième phase qui a incluse 227 patients en phase de rémission montre une supériorité du MMF par rapport à l'AZA. Elle montre aussi que les meilleurs résultats sont obtenus chez les patients ayant reçu le CYC comme traitement d'induction puis le MMF comme traitement d'entretien [210].

8.4. Traitement associé

8.4.1. Les antipaludéens de synthèse

Les antipaludéens de synthèse APS sont largement prescrits dans le traitement du LES. Ils sont efficaces sur les lésions cutané-muqueuses, ils préviennent les rechutes, ils ont une activité anti thrombotique et antidéminéralisante [211].

Tous nos patients ont bénéficié de ces médicaments. Cependant, nous n'avons pas pu affirmer leur rôle préventif dans la survenue de la NL chez des patients lupiques qui étaient déjà sous APS avant l'installation de l'atteinte rénale.

Par ailleurs l'utilisation des APS au cours de la NL était bénéfique au terme de rémission mais l'analyse statistique ne montre pas de résultat significatif ($p=0,1$).

Une étude rétrospective espagnole [212] menée sur 206 patients avec NL, montre que le traitement par APS est faiblement associé à l'insuffisance rénale terminale, les complications thrombotiques, les défaillances cardiaques, les infections et le décès.

L'étude prospective « LUMINA » [213] montre que les patients traités par l'hydroxychloroquine font moins d'atteinte rénale.

8.4.2. Les IEC et les ARAII

Cette même étude, confirme le rôle néphroprotecteur des IEC.

Dans notre série, peu de malades étaient sous IEC et aucune conclusion n'a pu être tirée.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II peuvent être utilisés à la fois comme traitement antihypertenseur et antiprotéinurique. Certains auteurs les préfèrent par rapport aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [74].

Un contrôle optimal de la pression artérielle ralentit la progression vers la maladie rénale chronique, et réduit également le risque de maladies cardiovasculaires les lésions tubulo-interstitiel et la protéinurie [214].

8.4.3. Calcium et vitamine D.

Un traitement vitaminocalcique et par biphosphonates dans un but préventif de l'ostéoporose est prescrit de façon systématique pour tous nos malades.

8.4.4. Les psychotropes.

Les psychotropes sont prescrits chez 25,8 % de nos patients présentant des manifestations neuropsychiatriques.

8.4.5. Traitement préventif de la cystite hémorragique.

66,7% des patients ont bénéficié d'un traitement préventif de la cystite hémorragique secondaire au cyclophosphamide.

L'utilisation du MESNA a montré une certaine différence sur le plan évolutif mais pas assez grande pour être statistiquement significatif ($p=0,059 > 0,05$).

9. Evolution

L'intérêt d'une rémission est souligné par plusieurs études :

- L'étude de Korbet a montré que la survie du patient et la survie rénale à 5-10 ans sont corrélées à l'obtention d'une rémission de la néphropathie [150].
- L'étude EUROLUPUS TRIAL, a démontré aussi qu'une rémission de la néphropathie à six mois (définie par une baisse de la créatininémie et de la protéinurie en dessous d'un gramme par 24 heures) était l'un des meilleurs éléments prédictifs de l'évolution à long terme de la maladie rénale [72].

Le taux de survie à 5 ans chez des patients ayant une néphropathie lupique s'est nettement amélioré au fil des années, il est passé de 50% en 1960 à 80% en 1990 [215]. Cette amélioration est due au diagnostic précoce, à la rapidité de la prise en charge et à l'utilisation accrue d'immunosuppresseurs en association avec les corticoïdes.

Tableau XXXXI : Evolution de la survie à 5 ans de la NL au fil du temps [148]

Période	Survie à 5 ans de la NL (%)	Survie à 5 ans de la GN évolutive (%)
1953-1969	44	17
1970-1979	67	55
1980-1989	82	80
1990-1995	82	82

Le taux de rémission de la néphropathie lupique varie de 30 à 81 % [55].

Cette grande disparité du taux de rémission est liée essentiellement

- à la variabilité dans la définition de cette rémission [216,217],
- à la variabilité des caractéristiques et de la sévérité des patients inclus dans les différentes études (différences liées à l'ethnie) [13].
- et à la variabilité de la thérapeutique.

Il est important aussi de souligner le rôle que jouent les lésions histologiques dans la survie rénale. Elle est dans certaines séries meilleure dans les classes II et III par rapport à la classe IV [149], et dans d'autres séries équivalentes entre les classes III et IV [219].

Le profil évolutif chez nos patients est le suivant :

- Sur les 36 patients, 12 (33,3%) sont perdus de vue ;
- 24 (66,7%) ont été suivis.

L'évolution était comme suit :

- Rémission complète chez 9 (36%) patients
- Rémission incomplète chez 2 (8%) patients
- Chez 25% des patients aucune réponse n'a été marquée
- Chez 20,9% des patients une rémission a été suivie par une rechute
- Nous avons noté des décès dans 8,3% des cas.

Nos résultats sont comparables à ceux de nos voisins tunisiens, qui rapportent un taux de rémission de 55,3%, complet chez 31,9% patients et incomplet chez 23,4% dans une étude menée sur 211 patients avec NL et suivis durant 103 mois [133].

40,9% de nos patients ont présenté une insuffisance rénale, dont 9,1% était terminale (IRT). Ce taux d'insuffisance rénale est relativement faible en comparaison avec celui retrouvé dans les études maghrébines [133,135] qui donne un taux variant entre 16 et 24%.

En Angleterre, Conteras [75] rapporte un taux d'insuffisance rénale terminale de 10,2%, proche de celui retrouvé dans notre étude.

9.1. Complications iatrogéniques

Les infections sont responsables de 11 à 23% des hospitalisations des patients lupiques et de 20 à 55% des décès [199]. Elles sont généralement de localisations urinaires, cutanées et pulmonaires. Ces complications semblent être en rapport directe avec l'utilisation des corticoïdes et des traitements immunosuppresseurs.

Les complications iatrogènes dans notre série sont dominées par les infections qui sont présentes chez 14 (38,9 %) de nos patients. Il s'agit d'infections diverses (bactériennes, mycosiques, et virales).

Les infections urinaires sont notées chez 5 (13,9%) des patients, suivies par la tuberculose pulmonaire chez 4 patients (11,1%), puis les infections bactériennes cutanées chez 3 patients (8,3%) et enfin 2 cas de zona (5,6%).

Notons, que seulement les infections sévères qui ont nécessité un traitement et un suivi sont signalées.

une de nos patientes a décédé suite à un sepsis sévère.

Les publications de Cervera et al [18], Swaak et al [26], ainsi que le suivi de l'euro-lupus cohorte [180] trouvent un pic tardif de mortalité lié aux complications iatrogènes, septiques mais surtout à une augmentation de la prévalence des accidents cardiovasculaires et thrombotiques ainsi que des cancers chez les patients lupiques à partir de 5 ans d'évolution de la maladie environ.

Le suivi d'une cohorte internationale de 9547 patients suivis de 1958 à 2001 montre une diminution de la mortalité dans le LES durant les trois dernières décennies due à une diminution des décès d'origine septique et par insuffisance rénale, mais la mortalité d'origine cardiovasculaire est en discrète augmentation [22].

Dans cette même étude a été retrouvé une augmentation du risque de développer un lymphome non hodgkinien chez ces patients lupiques.

Par ailleurs nous avons mentionné la présence de quelques allergies médicamenteuses, d'ostéoporose, du diabète cortico-induit et des anémies sévères.

9.2. Facteurs prédictifs de l'évolution

Dans notre étude le CYC est l'immunosuppresseur le plus prescrit. Cette large prescription du CYC est justifiée par son efficacité que nous avons prouvée statistiquement en montrant qu'il influence la rémission de nos patients ($p= 0,034$).

L'analyse statistique des données de 24 patients non perdus de vue montre que les facteurs suivants sont associés à l'évolution :

Facteurs associés à la bonne évolution :

- L'utilisation du protocole NIH en première intention $P = 0,034$

- Arriver à la phase d'entretien $P = 0,019$
- Présence des auto-anticorps Anti-Sm $P = 0,013$
- Taux de rémission augmente avec l'augmentation de la clairance de créatinine dans la dernière évaluation de la fonction rénale après l'instauration du traitement (analyse quantitative) $P = 0,045$

Facteurs associés à la mauvaise évolution :

- Mauvaise observance du traitement $P = 0,039$
- Des concentrations abaissées de la fraction C3 du complément $P = 0,016$
- Taux augmenté d'ALAT $P = 0,045$
- Présence d'une hypertension artérielle à l'admission $P = 0,023$
- Présence d'une thrombopénie à l'admission $P = 0,042$
- Une vitesse de sédimentation accélérée $P = 0,043$
- Infections sévères $P = 0,017$
- Taux de rémission diminue avec l'augmentation de la protéinurie des 24h (analyse quantitative) $P = 0,040$
- Taux de rémission diminue avec l'augmentation du poids (analyse quantitative) $P = 0,016$
- Taux de rémission diminue avec la diminution de clairance de la créatinine dans la dernière évaluation de la fonction rénale après instauration du traitement $P=0,045$

Autres facteurs semblent être proches de la signification :

- l'administration de l'Hydroxychloroquine, de MESNA, la présence des APL et la concentration augmentée en chlore (ionogramme) étaient plus fréquemment retrouvée dans le groupe de patients qui ont bien évolué.

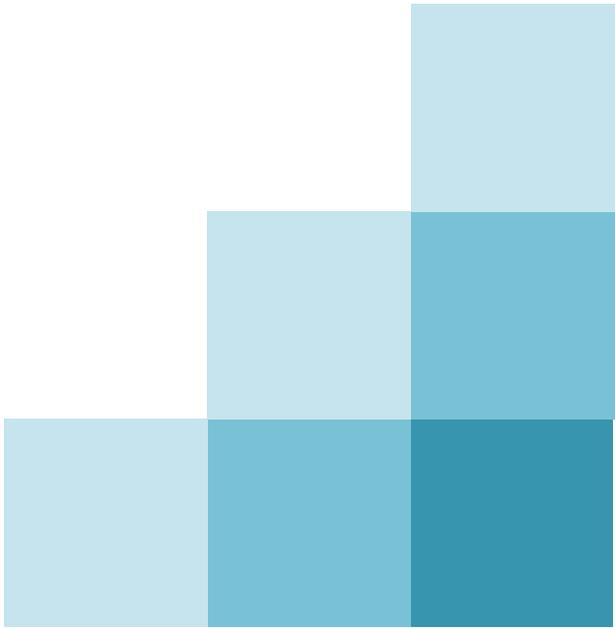
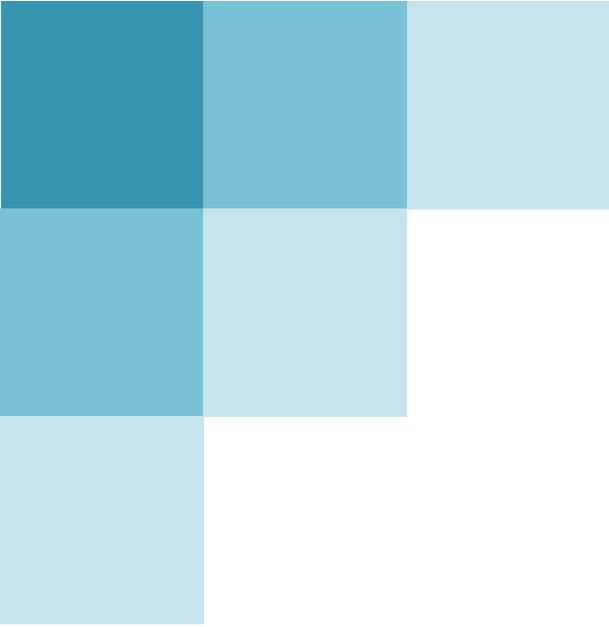
- Par contre les pertes fœtales (avant et après NL), et un taux bas de C4 sont plus fréquemment retrouvés dans le groupe de rémission incomplète.
- L'analyse statistique quantitative montre une certaine corrélation entre l'âge avancé et la mauvaise évolution sans être statistiquement significative.

Les facteurs prédictifs de l'évolution varient avec les séries :

Une étude marocaine montre que les principaux facteurs associés à une absence de la rémission à 6 mois sont : l'HTA à l'admission ($p = 0,01$), l'insuffisance rénale initiale ($p = 0,0005$), la présence des anticorps anti-ADN natifs ($p = 0,04$), la classe IV ($p = 0,02$), l'indice d'activité > 7 ($p = 0,001$) et l'indice de chronicité > 4 ($p = 0,0009$) [134].

Pour Beji (Tunisie) [133] : un taux de C3 bas fait partie des facteurs de mauvais pronostic dans la néphropathie lupique.

Au Danemark [218] : la durée entre le début des symptômes rénaux et la confirmation histologique > 6 mois, la créatinine > 140 micromoles / l, la glomérulonéphrite proliférative diffuse et l'atrophie tubulaire apparaissent comme facteurs conditionnant le pronostic de la NL.



CONCLUSION

La néphropathie lupique est l'une des complications les plus graves du lupus érythémateux systémique, elle doit être dépistée très précocement.

Dès les premiers symptômes d'atteinte rénale, les patients lupiques doivent être adressés en milieu spécialisé afin d'établir un diagnostic précis des lésions, instaurer un traitement adapté et éviter de « surtraiter » des lésions chroniques relevant d'un traitement symptomatique.

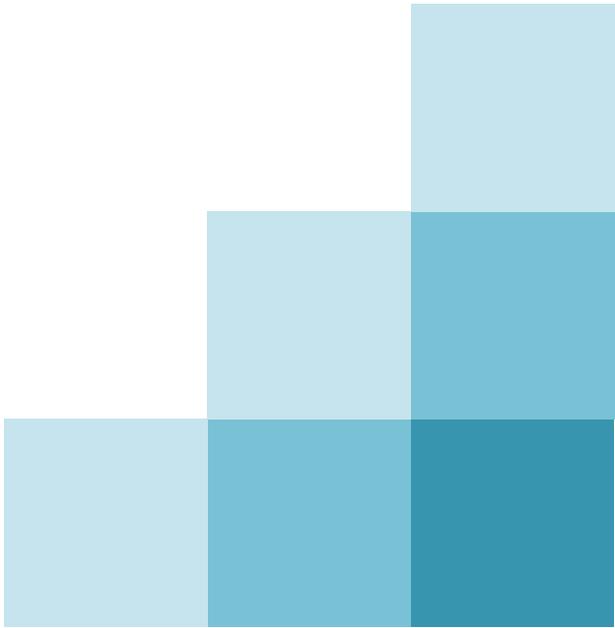
Le pronostic et le traitement de l'atteinte rénale du lupus se sont améliorés de façon incontestable ces dernières années. Il n'en reste pas moins que la principale difficulté de la prise en charge au long cours de ces patients est liée à une thérapeutique agressive poursuivie parfois pendant plusieurs mois ou années (corticoïdes, immunosuppresseurs) et comportant un risque de complications iatrogènes élevé (notamment la susceptibilité aux infections). C'est pourquoi, il est devenu nécessaire d'envisager de nouvelles options thérapeutiques.

Confronté à un patient avec une NL de classe III ou IV, une prescription de CYC IV sous forme de bolus pendant trois à six mois en association avec des CTC reste un choix raisonnable dans le service de médecine interne du CHU Tlemcen.

Même si le MMF semble prometteur, nous manquons aujourd'hui de données prospectives à long terme chez des patients qui ont reçu cette médication comme première ligne thérapeutique.

Pour le traitement d'entretien, la préférence sera donnée soit au MMF soit à l'AZA.

Nous avons pu grâce à l'analyse statistique déterminer quelques facteurs prédictifs de l'évolution de la néphropathie lupique, la prise en compte de ces facteurs dans un score pronostique pourrait être utile dans la prise en charge de cette affection.



ANNEXES

Critères d'ACR modifiés en 1997 pour le diagnostic du LES

- ① Éruption malaire en ailes de papillon
- ② Éruption de lupus discoïde
- ③ Photosensibilité
- ④ Ulcérations buccales ou nasopharyngées
- ⑤ Polyarthrite non érosive
- ⑥ Pleurésie ou péricardite
- ⑦ Atteinte rénale : protéinurie supérieure à 0,5 g/24 h (ou +++) ou cylindres urinaires
- ⑧ Atteinte neurologique : convulsion ou psychose
- ⑨ Atteinte hématologique : anémie hémolytique avec hyperréticulo-cytose ou leucopénie < 4 000/mm³ ou lymphopénie < 1 500/mm³ ou thrombopénie < 100 000/mm³
- ⑩ Désordre immunologique : anticoagulant circulant ou anticorps anticardiolipine ou anti-ADN natif ou anti-Sm ou fausse sérologie syphilitique (VDRL+ [venereal diseases research laboratory], TPHA-[treponema pallidum hæmagglutinationassay])
- ⑪ Présence d'un titre anormal d'anticorps anti-nucléaires

Annexe B

Index d'activité SLEDAI			
Organe/système	Manifestation nouvelle apparue depuis 10 jours	Index relatif	Score maximum
1. Système nerveux	1. Convulsions	8	8×7=56
	2. Psychose		
	3. Syndrome organique		
	4. Œil (rétine, nerf optique)		
	5. Nerfs crâniens		
	6. Céphalées		
	7. AVC		
2. Vasculaire	1. Vascularite	8	8×1=8
3. Rein	1. Cylindres	4	4×4=16
	2. Hématurie		
	3. Protéinurie		
	4. Pyurie		
4. Locomoteur	1. Arthrites	4	4×2=8
	2. Myosite		
5. Peau	1. Rash malaire récent	2	2×3=6
	2. Alopécie		
	3. Ulcères muqueux		
6. Sérites	1. Pleurésie	2	2×2=4
	2. Péricardite		
7. Anomalies immunologiques	1. Hypocomplémentémie	2	2×2=4
	2. Élévation des anti-ADN		
8. Anomalies hématologiques	1. Thrombopénie	1	2×2=4
	2. Leucopénie	1	
9. Signes généraux	1. Fièvre	1	1×1=1
Score SLEDAI maximum			107

Fiche d'exploitation

Néphropathie lupique

N°

Identité :

Nom :

Sexe : H F (ménopause : oui non) Age :

Adresse actuelle :

Profession :

Date de consultation/admission :

Date de début de la symptomatologie du lupus:

Date de début de la symptomatologie rénale :

Age au moment du diagnostic :

Date de la PBR :

Motif d'hospitalisation initial :

Antécédents :

1) Personnels (type/date)			
Médicaux			
Chirurgicaux			
Rénaux			
Médicamenteux (allergie ou intoxication)			
Obstétricaux	G . P .	ABRT .	Contraception <input type="checkbox"/>
	Morts in utero .		
2) Familiaux			
ATCD de lupus			
Autres MAI			

Manifestations cliniques :

1) Signes généraux (admission):				
▪TA =	▪T° =	▪Diurèse =	▪Poids =	▪Taille =
▪Fc :		▪Fr :		

2) Manifestations rénales :			
- Chimie des urines :			
Hématurie <input type="checkbox"/>	Leucocyturie <input type="checkbox"/>	Pyurie <input type="checkbox"/>	Cylindres <input type="checkbox"/>
- ECBU :			
Stérile <input type="checkbox"/>	Infection <input type="checkbox"/>	Nitrites <input type="checkbox"/>	Hématies <input type="checkbox"/>
- Protéinurie:			
Protéinurie des 24h		négative <input type="checkbox"/>	positive <input type="checkbox"/>
Syndrome néphrotique <input type="checkbox"/>		Insuffisance rénale <input type="checkbox"/>	

Manifestations extra-rénales :

.....

.....

.....

Critères de l'ARA :

- ① Éruption malaire en ailes de papillon
- ② Éruption de lupus discoïde
- ③ Photosensibilité
- ④ Ulcérations buccales ou nasopharyngées
- ⑤ Polyarthrite non érosive
- ⑥ Pleurésie ou péricardite
- ⑦ Att rénale : protéinurie >0,5g/24h ou cylindres urinaires
- ⑧ Att neurologique
- ⑨ Att hématologique Anémie hémolytique ou leucopénie < 4000/mm³ ou lymphopénie < 1500/mm³ ou thrombopénie < 100 000/mm³
- ⑩ Désordre immunologique : Cellule LE ou Ac anti ADN natifs ou anti Sm ou fausse sérologie syphilitique
- ⑪ Présence d'un titre anormal d'Ac antinucléaire

Diagnostic affirmé (score de 4 critères) : Oui Non

Manifestations biologiques :

Hémobiologie :

Syndrome inflammatoire			
VS	mmH1	Fibrinogène	g/l
CRP	mg/l	Ferritinémie	g/l
EPP sériques			
Anémie			
Hémoglobine mmH1			
Type			
Inflammatoire	<input type="checkbox"/>	Hémolyse	<input type="checkbox"/>
		Test de Coombs positif	<input type="checkbox"/>
Leucopénie – Lymphopénie			
Leucocytesx10 ⁹ /l			
Neutrophiles.....x10 ⁹ /l			
Lymphocytesx10 ⁹ /l			
Thrombopénie			
Plaquettesx10 ⁹ /l			
Troubles de l'hémostase			
TP%			
TCKTémoin			

Biochimie

Bilan	Initial	Après traitement		Bilan	Initial	Après traitement	
Glycémie				ASAT			
Protidémie				ALAT			
Albuminémie				PAL			
Urémie				LDH			
Créatinémie				CPK			

Calcémie				TSH			
Kaliémie				Cortisol 8h			
Natrémie				Cortisol stim			
Chlorémie				Cholestérol			
Phosphore				TG			
Acide urique				HDL			
Bilirubine				LDL			

Immunologie

1) Facteurs Anti Nucléaires (FAN)				Méthode :			
Positifs		Négatifs		FAN		Taux	
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		▪ Anti ADN natifs			
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		▪ Anti histones			
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		▪ Anti nucléosomes			
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		▪ Anti Sm			
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		▪ Anti RNP			
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		▪ Anti SSa			
<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		▪ Anti SSb			
2) Test de Coombs							
Positif <input type="checkbox"/>				Négatif <input type="checkbox"/>			
3) Ac anti C1q							
Positif <input type="checkbox"/>				Négatif <input type="checkbox"/>			
4) Complément							
Normal <input type="checkbox"/>	Diminution C1q <input type="checkbox"/>	Diminution C3 <input type="checkbox"/>	Diminution C4 <input type="checkbox"/>				
5) Facteurs rhumatoïdes (Latex)							
Positif <input type="checkbox"/>				Négatif <input type="checkbox"/>			
6) Ac anti phospholipides							
↔ Sur deux recherches espacées ↵				Positifs		Négatifs	
Anti prothrombinase				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti cardiolipine				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti beta2 glycoprotéine				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bilan anatomopathologique et radiologique

Échographie rénale								
Normale <input type="checkbox"/>		Pathologique <input type="checkbox"/>		Taille des reins .				
Bilan anatomopathologique								
A) Atteinte glomérulaire								
PBR initiale								
Date :			Classe histologique					
			I <input type="checkbox"/>	II <input type="checkbox"/>	III <input type="checkbox"/>	IV <input type="checkbox"/>	V <input type="checkbox"/>	VI <input type="checkbox"/>
PBR de contrôle								
Date :			Classe histologique					
			I <input type="checkbox"/>	II <input type="checkbox"/>	III <input type="checkbox"/>	IV <input type="checkbox"/>	V <input type="checkbox"/>	VI <input type="checkbox"/>
Atteinte tubulaire								
Oui <input type="checkbox"/>			Non <input type="checkbox"/>					
Atrophie <input type="checkbox"/>		Nécrose <input type="checkbox"/>						
B) Atteinte interstitielle								
Oui <input type="checkbox"/>			Non <input type="checkbox"/>					
Atrophie <input type="checkbox"/>		Nécrose <input type="checkbox"/>						
C) Atteinte vasculaire								
Oui <input type="checkbox"/>			Non <input type="checkbox"/>					
E) Score d'activité (A)			F) Score de chronicité (C)					

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Traitement antérieur (hors lupus et maladie auto-immune)

.....

Traitement du LES avant NL

APS

CTC

IEC

Traitement associé

A) Traitement d'induction

Mdts :

Date :

Adjuvants :

Protocole :

Effets secondaires :

B) Traitement d'entretien

Mdts :

Adjuvants :

Protocole :

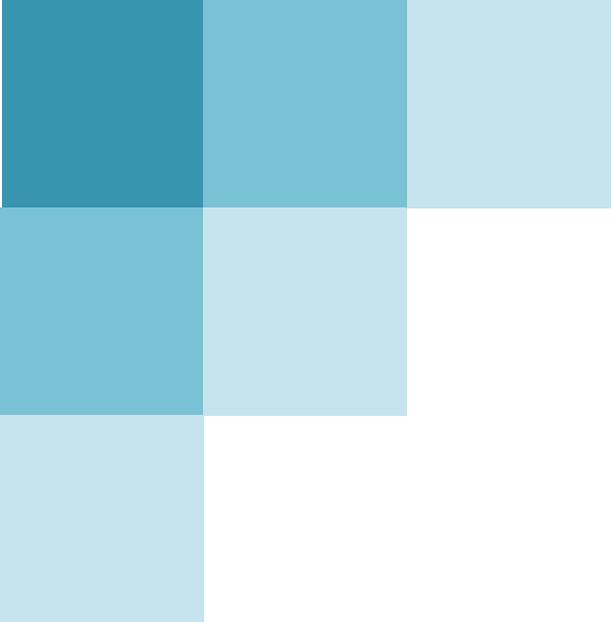
Effets secondaires :

Evolution

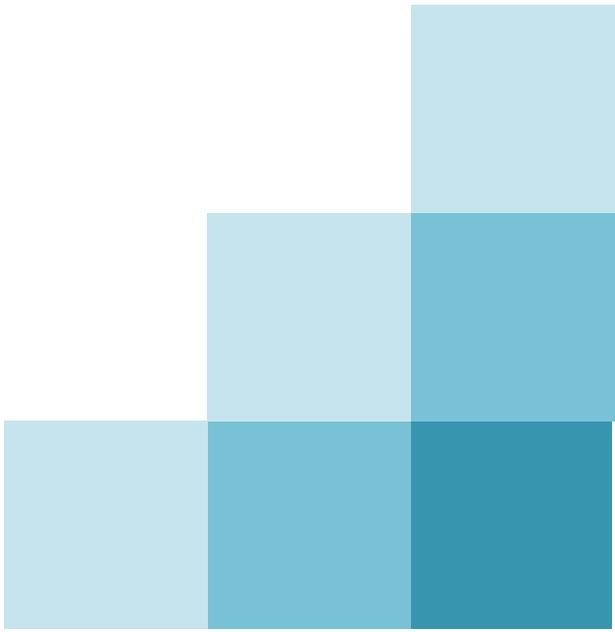
Observance		Bonne <input type="checkbox"/>	Mauvaise <input type="checkbox"/>
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Contrôle de la maladie	
Rechute		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	Perte de vue	
Décès		Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>
Cause :			
Complications iatrogènes			
Infections <input type="checkbox"/>	Ostéoporose <input type="checkbox"/>	HTA <input type="checkbox"/>	
Diabète <input type="checkbox"/>	infertilité <input type="checkbox"/>	Anémie <input type="checkbox"/>	
Insuffisance surrénalienne <input type="checkbox"/>	Autres :		

Autres remarques :

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



REFERENCES



- [1] Étude L.U.N.E. P RIEU et al. Epidémiologie de la néphropathie lupique : étude d'incidence et suivi à 2 ans. 2006
- [2] M. Dekeyser et al. Le syndrome des antiphospholipides en néphrologie. Atteinte rénale et aspects pratiques de la prise en charge. *Néphrologie & Thérapeutique* 10 (2014) 1-9
- [3] A. Mathian, Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014 *La Revue de médecine interne* 2013 ; in press
- [4] Manon Dekeyser et al. Le syndrome des antiphospholipides en néphrologie. Atteinte rénale et aspects pratiques de la prise en charge *Néphrologie & Thérapeutique*, Volume 10, Issue 1, February 2014, Pages 1-9
- [5] Mageed RA, Zack DJ. Cross-reactivity and pathogenicity of anti-DNA autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2002;11:783-6.
- [6] Meyer O. Lupus érythémateux disséminé. *EMC-Rhumatologie Orthopédie* 2005 ; 2 : 1-32
- [7] Leporrier M et al. Le dictionnaire médical. Flammarion 1998.
- [8] Korganow and Martin. Lupus Erythémateux Systemique. 2002. [Internet Communication] udsmed.ustrasbg.fr/emed/courses/MODULE08/document/lupus_erythémateux.pdf
- [9] O. Lidove, P Cacoub ; Lupus érythémateux aigu disséminé : Diagnostic, évolution, principes du traitement. *La Revue Du Praticien* 2000; 50 : 1839p
- [10] CANONNE S. 2001. De la clinique à la biologie de la maladie lupique. Thèse : Immunologie : CHRU de Lille.
- [12] Dugas E, Nochy D, Huong DLT, Duhaut P, Beaufile H, Caudwell V, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:42-52.
- [13] GS Alarcon, AW Friedman, KV Straaton, JM Moulds, J Lisse, HM Bastian, G McGwin Jr., AA Bartolucci, JM Roseman, JD Reveille. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III A comparison of characteristics early in the natural history of the LUMINA cohort. *Lupus* (1999) 8, 197-209
- [14] Renaudineau, E. Renaudineau, Y. Le Meur, A. Chauveau, P. Youinou. Intérêt des nouveaux examens sérologiques pour la néphropathie lupique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2008) 23, 137-142.
- [15] Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358(9):929-39.
- [16] Vlachoyiannopoulos PG, Karassa FB, Karakostas KX, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Systemic lupus erythematosus in Greece. Clinical features, evolution and outcome: a descriptive analysis of 292 patients. *Lupus* 1993;2:303-12.
- [17] Seligman VA, Suarez C, Lum R, Inda SE, Lin D, Li H, et al. The Fcγ receptor IIIA-158F allele is a major risk factor for the development of lupus nephritis among Caucasians but not non-Caucasians. *Arthritis Rheum* 2001;44:618-25.
- [18] Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 2003;82:299-308.
- [19] I. Ségalen, Y. Renaudineau, S. Hillion, C. Hanrotel, Y. Le Meur, P. Youinou. Quels auto anticorps pour le diagnostic et le suivi de la néphropathie lupique ?. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2011;26, 113-117
- [20] Crow MK. Collaboration, genetic associations, and lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358(9):956-61.
- [21] Grootsholten C, Van Bruggen MC, Van der Pijl JW, De Jong EM, Ligtenberg G, Derksen RH, et al. Deposition of nucleosomal antigens (histones and DNA) in the epidermal basement membrane in human lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1355-62.
- [22] Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2550-7.
- [23] D'Andrea DM, Coupaye-Gerard B, Kleyman TR, Foster MH, Madaio MP. Lupus autoantibodies interact directly with distinct glomerular and vascular cell surface antigens. *Kidney Int* 1996;49:1214-21.
- [24] Budhai L, Oh K, Davidson A. An in vitro assay for detection of glomerular binding IgG autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1996;98:1585-93.
- [25] Alexandre Karras. Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé *Presse Médicale*. 2012; 41: 260-266
- [26] AJG Swaak, HG van den Brink, RJT Smennk et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology* 1999; 38: 953-958.
- [27] A. Mathiana, L. Arnauda, Z. Amoura, Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *La Revue de médecine interne* xxx (2013) xxx-xxx ; in press.

- [28] Niaudet P. Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires. EMC Pédiatrie 2005; 2 : 12-30
- [29] O'Callaghan CA. Manifestations rénales des maladies auto-immunes systémiques : diagnostic et traitement. Néphrologie & Thérapeutique 2 (2006) 140-151
- [30] Alexandre Karras. Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé Presse Médicale. 2012; 41: 260-266
- [31] J.-C. PIETTE, C. FRANCÈS. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. Ann Dermatol Venereol 2002 ; 129 :2S106-2S112
- [32] S Beji, H Kaaroud, F Ben Moussa, E Abderrahim, R Goucha, F Hamida, H Hedri, F El Younsi, T Ben Abdellah, A Kheder, H Ben Maiz. Néphropathie Lupique à propos de 211 cas. Service de néphrologie et de médecine interne Hôpital Charles Nicolle Tunis, Tunisie. La Revue de médecine interne 26 (2005) 8-18.
- [33] Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Néphrites ; renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney Int 2004 ; 65:521—30.
- [34] CEDEF. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. Annales dermatologie et de vénéréologie (2012) 139, A102—A111
- [35] Pittau E, Tinti A, Martini L, Bogliolo A, Perpignano G. Systemic lupus erythematosus with pitting oedema of the distal lower limbs. Br J Rheumatol, 1998.
- [36] O. Lidove, P Cacoub ; Lupus érythémateux aigu disséminé : Diagnostic, évolution, principes du traitement. La Revue Du Praticien 2000 ; 50 : 1839p
- [37] Jennifer M et al. Lupus arthritidis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 23 (2009) 495-506
- [38] Lahita. Systemic Lupus Erythematosus , 2004.
- [39] Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. Mayo ClinProc, 1999; 74: 275-84.
- [40] J. P. Buyon, and al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial, Ann Intern Med. 142:953-962 (2005).
- [41] Li EK, Tam LS. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical association and survival in 18 patients. J Rheumatic, 1999; 26: 1923-9.
- [42] Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. Rheumatol, 1999; 38: 917-32.
- [43] FOURNEL S et MULLER S. Les auto-anticorps dans le lupus. Médecine Thérapeutique, 2000, vol. 6, n° 7, p. 537-546.
- [44] GOETZ J. Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique. Revue du Rhumatisme, 2005, vol. 72, n° 2, p. 134-141.
- [45] Tron F. Les auto-anticorps comme biomarqueurs. Presse Med. 2014; 43: 57-65
- [46] COHEN A et BELMATOUG N. Cœur et médecine interne. Édition ESTEM 2002;1;p.19
- [47] B. Godeau. Lupus et syndrome des antiphospholipides: actualités thérapeutiques. Réanimation 15 (2006) 245-252.
- [48] A. Somogyi, O. Bletry. Le syndrome des antiphospholipides : aspects cliniques et thérapeutiques. Cahier de formation biologie médicale N 22 octobre 2001, pp : 11-32.
- [49] E. Hachulla, L. Darnige, J. Arvieux. Syndrome des antiphospholipides. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-022-C-10, 2007.
- [50] M. Dekeyser et al. Le syndrome des antiphospholipides en néphrologie. Atteinte rénale et aspects pratiques de la prise en charge. Néphrologie & Thérapeutique 10 (2014) 1-9.
- [51] Daugas E, Nochy D, Huong DLT, Duhaut P, Beaufile H, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. J Am Soc Nephrol 2002;13:42-52.
- [52] L. Monassier. Les anti-inflammatoires stéroïdiens. Pharmacologie Clinique DCEM3 2005/2006 Faculté de Médecine de Strasbourg.
- [53] H. Dussauze et al. Corticothérapie systémique et risque infectieux. La Revue de médecine interne 28 (2007) 841-851
- [54] J. Kuhn, G. Prévost. Comment gérer l'arrêt d'une corticothérapie ? Presse Med. 2014; 43: 453-459
- [55] Fadi Fakhouri, Philippe Lesavre. Traitements actuels des néphropathies lupiques. Revue du Rhumatisme 7[4 (2007) 759-764
- [56] VIDAL PROFESSIONNEL 2012

- [57] Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AL, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006;82:1698-702.
- [58] KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients *Am J Transplant* 2009;9(Suppl. 3):S1-157.
- [59] M. Ladrière. Indications actuelles de l'azathioprine en néphrologie. *Néphrologie & Thérapeutique* 9 (2013) 8-12.
- [60] Zhu B, Chen N, Lin Y, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1933-42.
- [61] Buratti S, Szer IS, Spencer CH, Bartosh S, Reiff A. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:2103-8.
- [62] Fu YF, Liu GL. Mycophenolate mofetil therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine. *Clin Nephrol* 2001;55:318-21.
- [63] LIPSKY JJ. Mycophenolate mofetil. *Lancet*, 1996, 348, 1357-1359.
- [64] EUROPEAN MYCOPHENOLATE MOFETIL STUDY GROUP. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*, 1995, 345, 1321-1325.
- [65] GREGORY CR, PRATT RE, HUIE P et al. Effects of treatment with cyclosporine, FK506, rapamycin, mycophenolic acid or desoxyspergualin on vascular muscle proliferation in vitro and in vivo. *Transplant Proc*, 1993, 25, 770-771.
- [66] MOHACSI PJ, TULLER D, HULLIGER B et al. Different inhibitory effects of immunosuppressive drugs on human and rat aortic smooth muscle and endothelial cell proliferation stimulated by platelet derived growth factor or endothelial cell growth factor. *J Heart Lung Transplant*, 1997, 16, 484-492.
- [67] BADID C, DESMOULIÈRE A, MCGREGOR B et al. Interstitial α -smooth muscle actin : a prognostic marker in membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1999, 52, 210-217.
- [68] Sarah Gordon MD; Troy Denunzio MD; and Alice Uy MD Success Using Tacrolimus in Patients with Proliferative and Membranous Lupus Nephritis and Refractory Proteinuria HAWAII JOURNAL OF MEDICINE & PUBLIC HEALTH, SEPTEMBER 2013, VOL 72, NO 9, SUPPLEMENT 4
- [69] HU W, LIU Z, SHEN S et al. Cyclosporine A in treatment of membranous lupus nephropathy. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116, 1827-1830.
- [70] Donadio Jr JV, Holley KE, Ferguson RH, Ilstrup DM. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and cyclophosphamide. *N Engl J Med* 1978;299:1151-5.
- [71] Austin 3rd HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986;314:614-9.
- [72] Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
- [73] E. Daugas. Traitement des glomérulonéphrites lupiques prolifératives. Évolution des idées et situation en 2008 *La Revue de médecine interne* 29 (2008) 710-717.
- [74] Guillermo Ruiz-Irastorza et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Nefrologia* 2012;32(Suppl.1):1-35.
- [75] Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-80.
- [76] Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083-9.
- [77] Dooley MA, Jayne D, Ginzler E, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886-95.
- [78] BRIGGS JD, JONES E. Renal transplantation for uncommon diseases. Scientific Advisory Board of the ERA-EDTA Registry. European Renal Association European Dialysis and Transplant Association. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 14, 570-575.
- [79] WARD MM. Outcomes of renal transplantation among patients with end-stage renal disease caused by lupus nephritis. *Kidney Int*, 2000, 57, 2136-2143.
- [80] F. A. HOUSSIAU. Traitement de la néphropathie lupique FLAMMARION MÉDECINE SCIENCES ACTUALITÉS NÉPHROLOGIQUES 2005.
- [81] Lafyatis R, York M, Marshak-Rothstein A. Antimalarial agents : closing the gate on Toll like receptors ? *Arthritis Rheum*, 2006 ; 54 : 30-68.

- [82] Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Mcgwin G, et al, LUMINA Study Group. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *ArthritisRheum*2009;61:830-9.
- [83] Marmor MF, KellnerU, Lai TY et al. American Academy of Ophthalmology. Revised recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology*, 2011 ; 118 : 415-422.
- [84] E. HACHULLA Traitement du lupus érythémateux systémique en 2012 en-dehors du syndrome des antiphospholipides. Le dossier lupus : actualité 2012
- [85] Reich HN, Gladman DD, Urowitz MB et coll. Persistent proteinuria and dyslipidemia increase the risk of progressive chronic kidney disease in lupus erythematosus. *Kidney Int* 2011; 79(8):914-20.
- [86] Kitamura N, Matsukawa Y, Takei M, Sawada S. Antiproteinuric effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and an angiotensin II receptor blocker in patients with lupus nephritis. *The Journal of international medical research. J Int Med Res*2009; 37(3):892-8.
- [87] HACHULLA E et HATRON P-Y. Lupus érythémateux aigu disséminé. Dans Détecter les maladies systémiques auto-immunes. : Elsevier Masson, 2006, p. 49-61.
- [88] Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413-24.
- [89] Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, Queffeuilou G, Piette JC, Isnard-Bagnis C et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(10):1771-8.
- [90] Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis* 2000;35(5):904-14.
- [91] Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ. Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(1):244-54.
- [92] Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zuniga R, D'Agati V, Salmon J et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(10):2039-46.
- [93] Dooley MA, Hogan S, Jennette C, Falk R. Cyclophosphamide therapy for lupus nephritis: poor renal survival in black Americans. *Glomerular Disease Collaborative Network. Kidney Int* 1997;51:1188-95.
- [94] Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zuniga R, D'Agati V, Salmon J, et al. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2039-46.
- [95] Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ. Collaborative Study Group. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):46-53.
- [96] Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG et al. Early response to immunosuppressive therapy predicts good renal outcome in lupus nephritis: lessons from long-term follow-up of patients in the Euro-Lupus Nephritis Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(12):3934-40.
- [97]. J.-C. PIETTE, C. FRANCÈS. Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129:2S106-2S112
- [98] Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Rémy P, Mignon F, Méry JP et al. Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages. *Kidney Int* 2001;59(1):304-16.
- [99]. O'Callaghan CA. Manifestations rénales des maladies auto-immunes systémiques : diagnostic et traitement. *Néphrologie & Thérapeutique* 2 (2006) 140-151
- [100] Y. G. Kim, H. W. Kim, Y. M. Cho, J. S. Oh, S.-S. Nah, C.-K. Lee, B. Yoo. The difference between lupus nephritis class IV-G and IV-S in Koreans: focus on the response to cyclophosphamide induction treatment. *Rheumatology* 2008; 47:311-314
- [101] Tron F. Les auto-anticorps comme biomarqueurs. *Presse Med.* 2014; 43: 57-65
- [102] S. Béji, H. Kaaroud, F. Ben Moussa, E. Abderrahim, R. Goucha, F. Ben Hamida, H. Hedri, F. ElYounsi, T. Ben Abdallah, A. Kheder, H. Ben Maiz. Néphropathie lupique : à propos de 211 cas. *La revue de médecine interne* 26 (2005) 8-12
- [103] Seror R. Évaluation thérapeutique dans le lupus érythémateux systémique. Elsevier Masson 2012 ; 21 ; 209-221
- [104] Jon W. Gregersen & David R. W. Jayne Potential B-cell-targeted therapies for lupus nephritis. *Nature Reviews Nephrology* 8, 505-514 ; 9-2012
- [105] Navarra S V, GuzmAn RM, Gallache AE et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2011 ; 377 : 721-731.
- [106] US Food and Drug Administration. FDA approves Benlysta to treat lupus. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/Press>

- Announcements/ucm24648.htm Accessed October 16, 2011.
- [107] Zacks Investment Research. CHMP backs Benlysta. <http://www.zacks.com/stock/news/53802/CHMP+Bacs+Benlysta> Accessed October 2 2011.
- [108] Health Canada. Summary Basis of Decision (SBD) for BENLYSTA. http://www.hc-sc.gc.ca/dhpmpps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2011_benlysta_137699_eng.php . Accessed January 26, 2012
- [109] E. HACHULLA Traitement du lupus érythémateux systémique en 2012 en-dehors du syndrome des antiphospholipides. Le dossier lupus : actualité 2012
- [110] BUSSONE G, HACHULLA E, SIBILIA J, et al. Rituximab et traitement des maladies auto immunes et inflammatoires systémiques. La Presse Médicale, 2009, vol. 38, n° 5, p.808 823.
- [111] Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
- [112] National Heart, Lung, and Blood Institute. The practical guide: Identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. NIH Publication 00-4084. October 2000.
- [113] N. Maisonneuve, R. Binaut, P. Vanhille. Syndrome néphrotique. *EMC-Médecine* 1 (2004) 102-109
- [114] Electrophorèse des protéines sériques sur gel d'agarose. Service d'immunologie. CHU Oran.
- [115] Frédéric Collart et Al. Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. *Recommandations pour la pratique clinique Néphrologie & Thérapeutique* (2009) 5, 302—305.
- [116] Tsao BP. Genetic susceptibility to lupus nephritis. *Lupus* 1998; 7: 585 - 590.
- [117] Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis: classification, prognosis, immunopathogenesis, and treatment. *Rheum Dis Clin N Am* 1994; 20: 213-242.
- [118] S. Taharboucht, R. Guermaz, A. Hatri, F. Kessal, S. Zekri, M, Brouri. Néphropathie lupique : expérience d'un service de médecine. Service de médecine interne, clinique Arezki Kehal El Biar, Alger, Algérie. *Communications affichées / La Revue de médecine interne xxx* (2008) S1-S125.
- [119] F Rahal. Facteurs prédictifs de survenue de néphropathie lupique. *Communications affichées / Revue du Rhumatisme* 79S (2012) A133-A334.
- [120] S. En-Nasri. Néphropathie lupique : quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? Et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ? *Communications affichées / Néphrologie & Thérapeutique* 7 (2011) 344-383.
- [121] H. Harmouche, M. Adnaoui, Z. Mezaalek-Tazi, M. Aouni, A. Mohattane, A. Maaoui, A. Berbich. Le lupus érythémateux systémique au Maroc, 166 observations. [http://www.stmi.org.tn/docs/Lupus au maghreb.htm](http://www.stmi.org.tn/docs/Lupus%20au%20maghreb.htm).
- [122] B. Louzir, S. Othmani, N. Ben Abdelhafidh. Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Etude multicentrique nationale. A propos de 295 observations. *La revue de médecine interne* 24 (2003) 786-774.
- [123] S. Haddouk, M. BenAyed, S. Baklouti, J. Hachicha, Z. Bahloul, H. Masmoudi. Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques. *Pathologie Biologie* 53 (2005) 311-317.
- [124] MH Houman, M Smiti-Khan, I Ben Ghorbell, M Miled. Systemic lupus erythematosus in Tunisia: demographic and clinical analysis of 100 patients. *Lupus* (2004) 13, 204-211.
- [125] Al Arfaj AS. Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus* April 2009 18: 465-473.
- [126] G Seret. La présence d'anticorps anti-cellules HEK-293T caractérise les patients porteurs d'une glomérulonéphrite lupique active. *Communications affichées / Revue du Rhumatisme* 79S (2012) A133-A334.
- [127] Donadio JV JR, Hart GM, Bergstralh EJ, Holleyke. Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study. *Lupus* 1995; 4: 109-15.
- [128] J. Danial and al. Lupus Nephritis Experience with 230 Patients in a Private Practice from 1950 to 1980. *The American Journal of Medicine* 1982. Volume 72 209-220
- [129] Neumann K, Wallace DJ, Azen C, Nessim S, Fichman M, Klineberg JR. Lupus in the 1980s : Influence of clinical Gariables, biopsy, and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at single center. *Semin arthritis rheum* 1995; 25: 47 55.
- [130] Jacobsen S, Petersen J, Ullman S, Halberg P. A mullicentre study of 513 Danish patients with systemic lupus erythematosus. Disease manifestations and analyses of clinical subsets. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 468-77.
- [131] Rabbani MA. Renal involvement in systemic lupus erythematosus in Pakistan. *J Pak Med Assoc.* 2005 Aug;55(8):328-32.

- [132] AlSaleh, V Jassim, M ElSayed, N Saleh, D Harb. Clinical and immunological manifestations in 151 SLE patients living in Dubai. *Lupus* (2008) 17: 62-66.
- [133] S Beji, H Kaaroud, F Ben Moussa, E Abderrahim, R Goucha, F Hamida, H Hedri, F El Younsi, T Ben Abdellah, A Kheder, H Ben Maiz. Néphropathie Lupique à propos de 211 cas. Service de néphrologie et de médecine interne Hôpital Charles Nicolle Tunis, Tunisie. *La Revue de médecine interne* 26 (2005) 8-18.
- [134] A. Layine. Badr, A. Mbourou, S. El Khayat, M.A. Zamd, K. Hachim, G. Medkouri, M. Benghanem, B. Ramdani, A. Benkirane. Néphropathie lupique éléments pronostiques à six mois. *Communications affichées /Néphrologie & Thérapeutique* 6 (2010) 316-348
- [135] I. Haddiya et Al Features and outcomes of lupus nephritis in Morocco: analysis of 114 patients. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 2013 :6 249258
- [136] Constans J, Combe C, Volfard S, Postec E, Apparicio M. Néphropathie lupique : étude de 61 patients hospitalisés en néphrologie. *Sem Hop Paris* 1992 ; 68 : 1217-22.
- [137] Shayakul C, Ong- Aj- Yoothl, Chirawong P, Malassit P. Lupus nephritis in Thailand : clinicopathologic finding and outcome in 596 patients. *Am J Kidney Dis.* 1995; 26: 300-7.
- [138] B. Brugos, E. Kiss, P. Szodoray, G. Szegedi & M. Zeher. Retrospective Analysis of Patients with Lupus Nephritis: Data from a Large Clinical Immunological Center in Hungary. *Journal compilation* (2006) Blackwell Publishing Ltd. *Scandinavian Journal of Immunology* 64, 433-437
- [139] Cohen-Solal JF, Jeganathan V, Grimaldi CM, Peeva E, Diamond B. Sex hormones and SLE: influencing the fate of autoreactive B cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006 ; 305:67-88.
- [140] Grimaldi CM. Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells. *Curr Opin Rheumatol* 2006 ; 18(5):456-61
- [141] Mansu Sui. Simultaneous Positivity for Anti-DNA, Anti-Nucleosome and Anti-Histone Antibodies is a Marker for More Severe Lupus Nephritis. *J Clin Immunol* (2013) 33:378 387
- [142] Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, Zampieri S, Vescovi F, Sulli A et al. Steroid hormones and disease activity during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002 ; 47(2):202-9.
- [143] Moutawakil El Ouadghiri. A. Les néphropathies lupiques à propos de 40 cas. Thèse médecine Casablanca n° 183. 1997.
- [144] Thumboo J, Fong KJ, Feng PH. Clinical predictors of nephritis in systemic lupus erythematosus. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27: 16-20.
- [145] Eman M. Immunological Aspects of Biopsy-Proven Lupus Nephritis in Bahraini Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24(6):1271-179.
- [146] Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, et al. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1173-83.
- [147] Mokoli VM, Sumaili EK, Lepira FB, Nseka NM. Aspects anatomo-cliniques et évolution des patients suivis pour néphropathie lupique aux Cliniques Universitaires de Kinshasa. Service de Néphrologie, Département de Médecine interne, Cliniques Universitaires de Kinshasa (2009).
- [148] Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:413-24.
- [149] - Le Thi Huong DU, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A, Godeau P, Piette JC. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1999 ; 78 : 148 -66.
- [150] Elena Gonzalo. Clinicopathologic correlations of renal microthrombosis and inflammatory markers in proliferative lupus nephritis. Gonzalo et al. *Arthritis Research & Therapy* 2012, 14:R126
- [151] K. Echchilali La néphropathie lupique (à propos de 191 cas). *La Revue de médecine interne* 34S (2013) A80-A180.
- [152] Kammoun. Poor Prognostic Factors of Lupus Nephritis. *Saudi J Kidney Dis Transp* 2011; 22(4):727-732.
- [153] Cortés J, Ordi-Ros J, Labrador M, Segundo B, Balada E, Segarra A et al (2004) Antihistone and anti-double-stranded deoxyribonucleic acid antibodies are associated with renal disease in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 116:165-173
- [154] Niang A, Dia D, Pouye A, Kane A, Dieng MT, Ka MM et al (2008) Lupus nephritis in Senegal: a study of 42 cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 19:470-474
- [155] Juan-Manuel A et Al . Lupus Nephritis in Colombians: Contrasts and Comparisons with Other Populations. *Clinic Rev Allerg Immunol* (2011) 40:199-207.

- [156] Carvalho MF, Soares V (2000) AGlomerulonefrite Lúpica: estudo da evolução a longo prazo. *Rev Assoc Méd Bras* 46:121-125
- [157] Zabaleta-Lanz M, Vargas-Arenas RE, Tápanes F, Daboin I, Atahualpa-Pinto J et al (2003) Silent nephritis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 12:26-30
- [158] Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. High-risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transp* 1995;10:1620-8.
- [159] Y. G. Kim, H. W. Kim, Y. M. Cho, J. S. Oh, S.-S. Nah, C.-K. Lee, B. Yoo. The difference between lupus nephritis class IV-G and IV-S in Koreans: focus on the response to cyclophosphamide induction treatment. *Rheumatology* 2008;47:311-314
- [160] CA Hitchon, CA Peschken. Sm antibodies increase risk of death in systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2007) 16, 186-194
- [161] Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, et al. Anti-dsDNA, anti-Sm antibodies, and the lupus anti coagulant: Significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:556-60.
- [162] Al Attia HM. Lupus Nephritis among Arabs - Differences with other Races; Emphasis on clinicopathological and serological perspectives. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2000;11:370-80.
- [163] CA Hitchon, CA Peschken. Sm antibodies increase risk of death in systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2007) 16, 186-194.
- [164] Ni JD, Yao X, Pan HF, Li XP, Xu JH, Ye DQ. Clinical and serological correlates of anti-Sm autoantibodies in Chinese patients with systemic lupus erythematosus : 1,584 cases. *Rheumatol Int.* 2009 Sep;29(11):1323-6
- [165] Bell DA, Smeenk RTJ. Clinical connections: assays and assessment. *Lupus* 1997;6:305 6.
- [166] Harley JB, Sestak AL, Willis LG, Fu SM, Hansen JA, Reichlin M. A model for disease heterogeneity of systemic lupus erythematosus. Relationship between histocompatibility antigens, autoantibodies and lymphopenia or renal disease. *Arthritis Rheum* 1989;32:826-34.
- [167] Wasicek CA, Reichlin M. Clinical and serological differences between systemic lupus erythematosus patients with antibodies to Ro versus patients with antibodies to Ro and La. *J Clin Invest* 1982;69:835-43.
- [168] Pinto LF, Hernandez GE, Robledo CG (1995) Asociación de los anti-ENAS con la Clínica en 85 Pacientes con LES (Abstract). *Rev Colomb Reumatol* 2:65
- [169] Malik S, Bruner GR, Williams-Weese C, Feo L, Scofield RH, Reichlin M et al (2007) Presence of anti-La autoantibody is associated with a lower risk of nephritis and seizures in lupus patients. *Lupus* 16:863-866
- [170] Huong DL, Papo T, Beaufile H, Wechsler B, Blétry O, Baumelou A et al (1999) Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Med (Baltimore)* 78:148-166
- [171] Fattal I, Shental N, Mevorach D, Anaya JM, Livneh A, Langevitz P et al (2010) An antibody profile of systemic lupus erythematosus detected by antigen microarray. *Immunology* 130:337-343
- [172] Reichlin M, Mattioli M. Correlation of a precipitin reaction to an RNA protein antigen and a low prevalence of nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1972;286:908-11.
- [173] Reichlin M, van Venrooij W. Antibodies to the URNP particles: relationship to clinical diagnosis and nephritis. *Clin Exp Immunol* 1991;83:286-90.
- [174] Montecucco C. Anti-RNP antibodies and their clinical significance. *Br J Rheumatol* 1991;29:322-4.
- [175] Al Attia HM, Al Ahmed YH, Chandani AU. Serological markers in Arabs with lupus nephritis. *Lupus* 1998;7:198-201.
- [176] Duzgun N, Hoier-Madsen M, Wiik A, Tokgok G. The frequency of auto-antibodies in Turkish patients with lupus nephritis. *Rheumatol Int* 1997;17:1-4.
- [177] Molina JF, Molina J, Garcia C, Gharavi AE, Wilson WA, Espinoza LR. Ethnic differences in the clinical expression of systemic lupus erythematosus: a comparative study between African-Americans and Latin Americans. *Lupus* 1997;6:63-7.
- [178] Garcia CO, Molina JF, Gutierrez-Urena, et al. Autoantibody profile in African-American patients with lupus nephritis. *Lupus* 1996;5:602-5
- [179] Tikly M, Burgin S, Mohanlal P, Bellingan A, George J. Autoantibodies in black South Africans with systemic lupus erythematosus: Spectrum and clinical associations. *Clin Rheumatol* 1996;15:143-7.
- [180] R Cervera, MA Khamashta, GRV Hughes. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* (2009) 18: 869-874
- [181] Daugas E, Nochy D, Huong DLT, Duhaut P, Beaufile H, Caudwell V, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:42-52.

- [182] Alchi B, Griffiths M, Jayne D. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3147–54.
- [183] Hill GS, Nochy D. Antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2461–4.
- [184] Moroni G, Ventura D, Riva P, Panzeri P, Quaglini S, Banfi G, Simonini P, Bader R, Meroni PL, Ponticelli C. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2004 Jan;43(1):28-36
- [185] E. Daugas, D. Nochy, Du LTH, JC Piette, H. Beaufils, V. Caudwell, J. Bariety, G. Hill. The antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus: a superadded renal threatening disease. *Lupus* 2001; 10 suppl 1:14.
- [186] Sueishi M, Sugriyama T, Matumura R. Predictive value of C3 levels for histologic changes of lupus nephritis during clinical exacerbation of systemic lupus erythematosus. *JPN J Rheumatol* 1993; 4: 217-224.
- [187] Negi VS, Aggarwal A, Dayal R, Naik S, Misra R. Complement degradation product C3d in urine: marker of lupus nephritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 380-3.
- [188] Shoenfeld Y, Ehrenfeld M. Hematologic manifestation. In: Schur PH, editor. *The clinical management of systemic lupus erythematosus*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1996.
- [189] Schulze-Koops H. Lymphopenia and autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther* 2004; 6(4):178–80.
- [190] Kam Newman. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus — Old and new. *Autoimmunity Reviews* 12 (2013) 784–791.
- [191] Utsinger PD. Relationship of lymphocytotoxic antibodies to lymphopenia and parameters of disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1976;3:175–85.
- [192] Newman KA, Akhtari M. Management of autoimmune neutropenia in Felty's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2011 ; 10:432–7.
- [193] Burkett G. Lupus nephropathy and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1985;28(2):310-23.
- [194] Oviasu E, Hicks J, Cameron JS. The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus* 1991;1(1):19-25.
- [195] Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufils H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis* 2001;60(6):599-604.
- [196] Moroni G, Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J Nephrol* 2003;16(2):161-7.
- [197] Armenti V, Randomski J, Moritz M, Gaughan W, Philips L, McGrory CH, et al. Report from the national transplantation pregnancy registry: outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2002;:121–30.
- [198] Slater C, Liang M, McCune J, Christman G, Laufer M. Preserving ovarian function in patients receiving cyclophosphamide. *Lupus* 1999;8:3–10.
- [199] Huong DL, Amoura Z, Duhaut P, Sbai A, Costedoat N, Wechsler B, et al. Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. *J Rheumatol* 2002;29:2571–6.
- [200] Al Atta HM, Al Ahmed YH, Chandani AU. Serological markers in Arabs with lupus nephritis. *Lupus*. 1998;7:198–201.
- [201] Al-Jarallah K, Al Awadi A, Siddiqui H, et al. Systemic lupus erythematosus in Kuwait hospital based study. *Lupus*. 1998;7:434–438.
- [202] Qayyum A, Nagy AA. Immuno-histological changes in lupus nephritis in female patients: a four-year study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008;19:658–663.
- [203] 54. Molina JF, Molina J, Garcia C, Gharavi AE, Wilson WA, Espinoza LR. Ethnic differences in the clinical expression of systemic lupus erythematosus: a comparative study between African-Americans and Latin Americans. *Lupus* 1997 ; 6:63-7.
- [204] J. Font et al Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *Q J Med* 2001 ; 94 :19-26.
- [205] Chu SJ, Chang DM, Kuo SY, et al. Lupus nephritis: an analysis of 70 cases. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei* 1994; 53:27-36.
- [206] Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. *Q J Med* 1999;92: 211–8.
- [207] Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001 ; 135:248-57.
- [208] Appel GB et al Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus

cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009 May;20(5):1103-12.

- [209] Noémie Jourde-Chiche et al. Prise en charge des glomérulonéphrites lupiques prolifératives : enquête de pratique du Groupe coopératif sur le lupus rénal auprès des néphrologues et internistes français. *Néphrologie & Thérapeutique* xxx (2014) xxx-xxx
- [210] Mary Anne Dooley and al . Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365:1886-1895
- [211] COSTEDOAT-CHALUMEAU N, LEROUX G, AMOURA Z, et al. Hydroxychloroquine dans le traitement du lupus: le renouveau. *La Revue de Médecine Interne*, 2008, vol. 29, n° 9, p. 735-737.
- [212] Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: influence on outcomes and survival. *Lupus* 2008;17:281-8.
- [213] Pons-Estel GJ, Alarcon GS, McGwin G, et al, LUMINA Study Group. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61:830-9.
- [214] Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, et al. Renin angiotensin system blockage and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155:791-805.
- [215] CC Mok. Prognostic factors in lupus nephritis. Department of Medicine, Tuen Mun Hospital, Tsing Chung Koon Road, New Territories, Hong Kong. www.lupus-journal.com. *Lupus* (2005) 14, 39-44.
- [216] American College of Rheumatology ad hoc committee on systemic lupus erythematosus response criteria. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: measures of overall disease activity. *Arthritis Rheum* 2004;50:3418-26.
- [217] American College of Rheumatology ad hoc committee on systemic lupus erythematosus response criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006;54:421-32.
- [218] Faurischou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1563-9.
- [219] Mac Laughlin JR, Gladman DD, Urowitz MB, Bombardier C, Farewell VT, Cole E. Survival analysis according to biopsy results. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1268- 73.
- [220] HAYEM G. Traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs classiques du lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme*, 2005, vol. 72, n° 6, p. 563-571.
- [221] AMOURA Z et PIETTE JC. Traitement du lupus systémique. *La Revue de Médecine Interne*, 2007, vol. 28, Supplément 4, p. S306-S309.

التهاب المناعي في الكليتين هو أحد أهم وأخطر أعراض مرض الذئبة الحمراء. الاستجابة للعلاج متغيرة من مريض إلى آخر. الهدف من هذه الدراسة هو إيجاد العوامل التي تؤثر على تطور حالة المرضى تحت العلاج وهذا من خلال دراسة الخصائص العلاجية، البيولوجية، السريرية والنسجية. هذه دراسة وصفية بأثر رجعي لـ 36 مريض يعاني من داء الذئبة الكلوي من بين 80 حالة من حالات الذئبة الحمراء التي تمت متابعتها بين 2000 و2013 في قسم الطب الداخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي بتلمسان. وُجد انتشار هذا الداء بنسبة 45%. أظهرت نتائج الفحص النسيجي ارتفاعاً في نسبة النوع التكاثري الثالث والرابع (68.7%). العلاج الهجومي الأكثر استخداماً هو السيكلوفوسفاميد الوريدي (CYC) (NIH : 68.4%)، يليه السيكلوفوسفاميد الضعيف الجرعة (Euro-lupus : 10.5%) ، الميكوفينولات موفيتيل (MMF: 10,5 %) والأزاثيوبرين (AZA: 20%). العلاج الاستثنائي شمل 60% MMF، يليه الأزاثيوبرين (20%) ثم سيكلوفوسفاميد (20%). وقد تميز التطور بشفاء كامل في 36% من الحالات، شفاء جزئي في 8% من الحالات، انتكاسة 20%، الموت في 8%. وعدم الشفاء في 28% من الحالات. العوامل الرئيسية المرتبطة بتساؤل نسبة الشفاء على المدى القصير هي: الارتفاع في البيلة البروتينية (P = 0.040)، ارتفاع الضغط الدموي (P = 0.023)، قلة الصفائح (P = 0.042)، انخفاض معدل C3 (P = 0.016)، نسبة عالية في ALAT (P = 0.045)، زيادة الوزن (P = 0.016)، وجود الفشل الكلوي بعد بدء العلاج (P = 0.045)، ضعف الالتزام بالمخطط العلاجي (P = 0.039) والتعفنات الحادة (P = 0.017). تظهر عوامل أخرى يمكن أن تكون متصلة بالتماثل للشفاء، كوجود Anti-Sm (P = 0.013)، استخدام مخطط NIH (P = 0.034) والمرور إلى مرحلة العلاج الاستثنائي (P = 0.019). النظر في هذه العوامل قد يكون مفيداً في تحسين التكفل العلاجي ومتابعة التطور.

Abstract

Renal involvement is one of the most frequent and most severe complications of systematic lupus erythematosus. The purpose of this study is to determinate the prognostic factors that influence the evolution of patient under treatment. Through the study of biological, therapeutics, clinical, and histological characteristics. This is a retrospective descriptive study of 36 patients with lupus nephritis (LN) among 80 cases of lupus followed between 2000 and 2013 at the Department of Internal Medicine CHU Tlemcen. The prevalence of LN in our series was 44.7%. Renal biopsy revealed the predominance of proliferative class (68,7%). Induction therapy used in first intention was cyclophosphamide (CYC) IV (NIH protocol: 68.4%), followed by low-dose CYC (Euro-Lupus: 10.5%), of mycophenolate mofetil (MMF: 10 5%) and azathioprine (AZA: 10.5%). Maintenance treatment based on MMF (60%), azathioprine (20%) and CYC (20%). The evolution of our patient is marked by complete remission in 36% of cases, partial remission in 8%, relapse in 20% and death in 8%. The main factors associated with lack of remission in the short term are: the presence at admission ; of proteinuria (P = 0.040), of hypertension (p = 0.023), of thrombocytopenia (P = 0.042), of a low C3 rate (P = 0.016), of a high ALT levels (P = 0.045), of overweight (P = 0.016), the presence of renal failure after treatment initiation (P = 0.045), poor treatment adherence (P = 0.039) and severe infections (0.017). Other factors appear to be related to complete remission, including the presence of anti-Sm (P = 0.013) at admission, the use of a NIH protocol (P = 0.034) and the establishment of a treatment maintenance (P = 0.019). Consideration of these factors may be helpful in improving the therapeutic management and monitoring of the evolution of lupus nephritis.

Résumé

L'atteinte rénale est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves du lupus érythémateux systémique. La réponse aux traitements est variable. Le but de ce travail est de déterminer les facteurs pronostiques qui influencent l'évolution des patients sous traitement, à travers l'étude des caractéristiques thérapeutiques, cliniques, biologiques, et histologiques. Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective portant sur 36 patients ayant une néphropathie lupique (NL) parmi 80 cas de lupus suivis entre 2000 et 2013 au niveau du service de médecine interne du CHU Tlemcen. La prévalence de NL est de 45%. La biopsie rénale montre une prédominance des classes prolifératives III et IV (68,7%). Le traitement d'induction utilisé en première intention était le cyclophosphamide (CYC) en IV (protocole NIH : 68,4%), suivi du CYC faible dose (Euro-Lupus : 10,5%), mycophénolate mofétil (MMF : 10,5%) puis d'azathioprine (AZA : 10,5%). Le traitement d'entretien reposait sur le MMF (60 %) suivi par l'azathioprine (20%) et le CYC (20%). L'évolution a été marquée par l'obtention de la rémission complète dans 36% des cas, par une rémission incomplète dans 8% des cas, par des rechutes dans 20%, par des décès dans 8% des cas et par une absence de rémission dans 28% des cas. Les principaux facteurs associés à une absence de la rémission à court terme sont : la présence à l'admission ; d'une protéinurie élevée (P=0,040), d'une HTA (p= 0.023), d'une thrombopénie (P=0,042), d'un taux de C3 bas (P=0,016), d'un taux élevé d'ALAT (P=0.045) d'un surpoids (P=0.016), la présence d'une insuffisance rénal après le début du traitement (P=0.045), une mauvaise observance thérapeutique (P=0.039), et les infections sévères (P=0,017). Autres facteurs semblent être liés à la rémission complète, notamment la présence d'anti-Sm (P=0,013) à l'admission, l'utilisation d'un protocole NIH (P=0,034) et l'instauration d'un traitement d'entretien (P=0,019). La prise en compte de ces facteurs pourrait être utile dans l'amélioration de la prise en charge thérapeutique et la surveillance de l'évolution de la NL.

Mot clés :

Néphropathie – Lupus – Complexes immuns– Cyclophosphamide –Thérapeutique - Glomérule