



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



LA NEPHROPATHIE LUPIQUE : IMPACT DE L'ATTEINTE TUBULO-INTERSTITIELLE SUR LE PRONOSTIC RENAL

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur GASSONGO KOUMOU Gaël Clovis
Né le 22/12/1982 à Owando (Congo – Brazzaville)

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : NEPHROLOGIE

Sous la direction de :
Professeur SQALLI HOUSSAINI Tarik

Session Juin 2016

DEDICACES & REMERCIEMENTS

DEDICACES

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma considération pour chacun d'entre vous. Je dédie ce modeste travail :

A mon père

Ce travail est aussi le tien. Fruit de tant de sacrifices, puisse-t-il t'apporter non seulement réconfort et fierté, mais aussi témoigner mon profond amour.

A la mémoire de ma mère

Ce modeste travail est l'occasion pour moi de te signifier une fois de plus mon amour éternel. Repose-toi en paix très chère maman. Ton amour maternel me manquera à jamais.

A la mémoire de ma tante Colette

Ma tante chérie, tu étais pour moi une mère. Puisse ce travail être le reflet de mon profond amour. Paix éternelle ma tata chérie.

A mon oncle, Docteur ITOUA Rigobert

Ton amour et ton appui inestimables ont forgé ce néphrologue que je suis devenu aujourd'hui. Puisse ce mémoire témoigner l'amour et l'affection que j'ai pour toi.

***A mes sœurs et frères cadets : Channie, Farida, Duval, Nathan, Gilles
Stommy, Lilian Roland***

Je vous aime tous. Trouvez ici tout l'amour que j'ai pour vous

A ma belle tante, maman Léa

Tu es pour moi une mère. Reçois au travers de ce modeste travail toute ma gratitude et mon admiration.

A ma bien aimée Jordelie

Toute mon affection.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont à l'endroit de :

***Mes chers Maitres et professeurs,
Monsieur SQALLI HOUSSAINI Tarik,
Monsieur ARRAYHANI Mohamed,***

Vous m'avez accueilli chaleureusement et fait confiance tout au long de ce parcours. Vous avez été disponibles malgré vos multiples obligations. Vos qualités humaines et scientifiques, votre dévouement et rigueur au travail forcent notre admiration. Votre sens du travail bien fait nous accompagnera toute notre vie scientifique. Permettez-nous de vous dire ici notre profonde gratitude.

***A ma belle tante, maman Clémentine,
A mes oncles, Ambeto Blaise, Ifoko Lambert,
Pour votre soutien inconditionnel. Profonde gratitude.***

A mes amis Tony, Tyty, Kevin, Norlin,
Nous avons partagés tant de moments ensemble durant ces quatre dernières années au Maroc. Vous avez été une famille pour moi. Toute ma gratitude.

A mes amies et consœurs Khadija, Fatimata,
Pour vos encouragements et votre soutien. Trouvez ici toute ma reconnaissance.

A toute l'équipe de néphrologie du CHU Hassan II de Fès.
A tous ceux qui de loin ou de près ont participé à l'aboutissement de ce travail.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

Liste des abréviations, des tableaux et figures	VII
Introduction – Objectifs	2
I. Rappels	4
1. Définitions – épidémiologie	4
2. Physiopathologie	4
3. Diagnostic	6
3.1. Manifestations cliniques et biologiques	6
3.2. Anatomie pathologique	11
II. Patients et méthodes	23
III. Résultats	31
IV. Discussion	46
V. Conclusion	54
Résumé – Abstract	56
Références bibliographiques	59

LISTE DES ABREVIATIONS, TABLEAUX ET FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

ACR:	American College of Rheumatology
ADN :	acide désoxyribonucléique
ATI:	atteinte tubule-interstitielle
DFG:	débit de filtration glomérulaire
DNA:	deoxyribonucleic acid
EULAR:	European league against rheumatism
GMRP:	glomérulonéphrite rapidement progressive
HLA:	human leukocyte antigen
HTA:	hypertension artérielle
IF:	immunofluorescence
IR:	insuffisance rénale
IRC :	insuffisance rénale chronique
IRCT :	insuffisance rénale chronique terminale
ISN/RPS:	International Society of Nephrology/Renal Pathology Society
LED :	lupus érythémateux disséminé
MDRD:	Modified of Diet in Renal Disease
MO:	microscopie optique
NIH:	National Institute of Health
NL :	néphropathie lupique
PBR:	ponction-biopsie rénale
SLICC:	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
USRDS:	United States Renal Data System

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Critères de l'ACR (1997) pour le lupus érythémateux disséminé	8
Tableau II. Critères du groupe SLICC 2012	9
Tableau III. Classification ISN/RPS 2003	13
Tableau IV. Index d'activité et de chronicité NIH	20
Tableau V. Score d'Austin	21
Tableau VI. Niveau de sévérité des différents index d'activité/chronicité	27
Tableau VII. Table d'estimation de l'atteinte tubulo-interstitielle globale	27
Tableau VIII. Caractéristiques clinico-biologiques et histologiques de notre échantillon	32
Tableau IX. Répartition des patients en fonction de la symptomatologie et du contexte	33
Tableau X. Répartition des patients selon les atteintes lupiques extra rénales	35
Tableau XI. Résumé des moyennes des différents index selon le Score d'Austin	38
Tableau XII. Répartition des patients en fonction de la gravité des scores d'Austin	38
Tableau XIII. Analyse univariée : corrélation entre la sévérité de l'ATI et les variables	40
Tableau XIV. Distribution des patients selon leur devenir et la réponse thérapeutique	42
Tableau XV. Distribution des patients ayant eu une PBR itérative	43
Tableau XVI. Facteurs corrélés au risque d'IRC après analyse univariée	44
Tableau XVII. Comparatif de la fréquence des différentes classes de NL selon les études	48

LISTE DES FIGURES

Figures 1-6. Microscopie optique des néphropathies lupiques classe I, II, III et IV	16
Figures 7-12. Microscopie optique des néphropathies lupiques classe IV, V et VI	17
Figure 13. Distribution des patients selon l'âge et le sexe	31
Figure 14. Corrélation anatomo-clinique des 38 patients	37

INTRODUCTION - OBJECTIFS

INTRODUCTION – OBJECTIFS

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune, caractérisée par un polymorphisme clinique. L'atteinte rénale au cours du lupus appelée néphropathie lupique (NL), est à la fois une des manifestations les plus communes et les plus sévères de cette maladie. Elle influence le pronostic des patients lupiques [1-4]. La néphropathie lupique réalise un tableau de glomérulopathie repartie en six classes selon l'International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 [2, 3, 5-7]. La sévérité initiale de l'atteinte rénale constitue l'un des facteurs prédictifs de survenue de l'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale [1, 8-13]. L'évolution est clairement plus défavorable chez les patients noirs ou d'origine latino-américaine [1, 14-16]. Dans le registre national américain (USRDS), l'incidence de l'IRC terminale (IRCT) par néphropathie lupique est de 2,5 patients par million d'habitants pour les caucasiens, six par million pour les sujets latino-américains et 17 par million pour les sujets noirs [1, 10, 17-19].

Les lésions tubulo-interstitielles sont couramment associées aux lésions glomérulaires, mais leur impact dans le pronostic rénal est peu étudié. Aussi, les études ayant porté sur cette problématique sont très peu nombreuses [8, 20-22]. Ainsi nous nous sommes proposés de réaliser ce travail en se fixant comme objectif général d'étudier les lésions tubulo-interstitielles au cours de la néphropathie lupique. Les objectifs spécifiques sont :

- évaluer la sévérité des lésions tubulo-interstitielles par rapport à l'atteinte glomérulaire,
- étudier l'impact de ces lésions dans le pronostic rénal.

RAPPELS

I. RAPPELS

1. Définition, épidémiologie [1, 2, 3, 7, 23, 24, 25]

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune caractérisée par un polymorphisme clinique. Il touche le plus souvent les femmes entre l'adolescence et la quatrième décennie d'âge. L'incidence de l'atteinte rénale dans le lupus dépend de plusieurs paramètres. Il a ainsi été montré qu'elle est plus fréquente dans certains groupes ethniques notamment chez les sujets asiatiques et afro-américains, en comparaison avec les patients caucasiens [24]. La néphropathie fait fréquemment partie des manifestations inaugurales de la maladie lupique ou se déclare volontiers durant la première année d'évolution du lupus. Elle est décrite au cours de l'évolution d'un LED dans 20 à 75 % des cas, pourcentage qui diffère selon les séries publiées et les critères retenus pour définir la néphropathie lupique [3].

La définition du lupus reposait jadis sur les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) révisés en 1997 (tableau I). Actuellement elle fait appel aux nouveaux critères de classification du groupe Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) publiés en 2012 (tableau II).

2. Physiopathologie [1, 2, 5, 25-27]

Plusieurs pistes étiologiques ont été évoquées à l'origine de l'auto-immunité du LED [26]. On souligne : un défaut d'élimination des débris cellulaires générés lors de l'apoptose, une modification des auto-antigènes générés lors de ce processus, une activation anormale des cellules dendritiques et des cellules T par cet afflux d'auto-antigènes et surtout une production importante d'auto-anticorps par les lymphocytes B stimulés de façon excessive.

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 [27] 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, des gènes de protéines Toll-like, des molécules d'adhésion cellulaire ou des molécules impliquées dans l'activation lymphocytaire.

L'atteinte rénale la plus fréquente est la glomérulonéphrite lupique. Les lésions rénales constatées sont à la fois liées aux dépôts glomérulaires d'immunoglobulines et de complément mais sont aussi souvent secondaires à l'infiltration du parenchyme rénal par des cellules inflammatoires, notamment les macrophages activés. La présence d'anticorps anti-DNA natif est corrélée au développement des lésions glomérulaires dans le LED, mais les autoanticorps qui semblent directement responsables de cette atteinte rénale sont les anticorps anti-nucléosomes. Le nucléosome est l'unité structurale de la chromatine, composé d'un noyau protidique constitué d'histones, autour duquel s'enroule l'ADN. Ces structures sont normalement situées à l'intérieur du noyau cellulaire, mais elles sont libérées à la surface cellulaire lors de l'apoptose. La production de nucléosomes conduit physiologiquement à une activation des macrophages qui éliminent les corps apoptotiques. Ce mécanisme régulateur est d'autant plus important que les modifications biochimiques induites par l'apoptose produisent des auto-antigènes modifiés, potentiellement immunogènes. Si ce processus d'élimination des corps apoptotiques est déficient, une réponse auto-immune, dirigée notamment contre les nucléosomes est générée, avec apparition d'autoanticorps

spécifiques. Il a été ainsi démontré que les nucléosomes circulants dans le LED se déposent sur la membrane basale glomérulaire, associés à des autoanticorps anti-nucléosomes. Ces complexes immuns sont pathogènes pour le rein, comme cela a été démontré dans des modèles animaux de néphropathie lupique, en induisant l'activation du système du complément, ainsi qu'un recrutement local de cellules inflammatoires. D'autres types de lésions du parenchyme rénal sont également observés : le cas des lésions vasculaires liées à un syndrome des antiphospholipides ou, plus rarement, une infiltration lymphocytaire interstitielle.

3. Diagnostic [1-3, 23, 25, 28-31]

3.1. Manifestations cliniques et biologiques

Plusieurs tableaux cliniques peuvent être rencontrés lors d'une néphropathie lupique.

Le syndrome de néphropathie glomérulaire associe à des degrés divers protéinurie non néphrotique (entre 0,5 et 3 g/24 h), hématurie microscopique, insuffisance rénale initialement modeste et hypertension artérielle (HTA) plus rarement. Il s'agit souvent de signes peu bruyants, découverts lors d'un bilan systématique ou lors d'une poussée extrarénale du lupus.

Le syndrome néphrotique peut se rencontrer, avec un syndrome œdémateux ou un épisode thromboembolique révélateur, conduisant à mettre en évidence une protéinurie massive (> 3 g/24 h) et une hypoalbuminémie (< 30 g/L).

L'insuffisance rénale et l'hématurie microscopique sont inconstantes. Parfois le tableau est celui d'un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP), avec dégradation de la fonction rénale en quelques jours,

hématurie microscopique et protéinurie le plus souvent modeste (1 à 3 g/24 h).

Néanmoins, les autres modes de présentation sont aussi possibles, comme :

- la microangiopathie thrombotique (anémie hémolytique mécanique, thrombopénie),
- le syndrome des antiphospholipides (HTA, micro-infarctus rénaux, faible protéinurie),
- les formes silencieuses (sans dysfonction rénale, sans protéinurie ni anomalie du sédiment urinaire),
- le syndrome pneumorénal (avec GNRP et hémorragie intra-alvéolaire),
- les formes inaugurales (telle la glomérulonéphrite extra membraneuse isolée, précédant de quelques années l'apparition d'un véritable lupus extrarénal).

Tableau I. Les critères de l'ACR (1997) pour le lupus érythémateux disséminé [2]

Signes cutanéomuqueux ▪ érythème malaire ; ▪ lupus discoïde ; ▪ photosensibilité ; ▪ ulcération orales ;
Signes systémiques ▪ arthrite ; ▪ pleurésie ou péricardite ; ▪ protéinurie ou cylindres hématiques urinaires ; ▪ crises comitiales ou psychose sans autre cause.
Signes biologiques ▪ anémie hémolytique, leucopénie, lymphopénie ou thrombopénie ; ▪ présence d'anticorps anti-nucléaires ; ▪ présence d'anticorps anti-ADN natif, anti-Sm, antiphospholipide ou anticoagulant circulant.

Interprétation : l'association de quatre critères ou plus (simultanés ou non) a une haute spécificité diagnostique pour le lupus.

Tableau II. Les critères du groupe SLICC 2012 [23]

Critères cliniques	
1. Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants):	Érythème malaire (ne compte pas s'il s'agit d'un lupus discoïde malaire) Lupus bulleux Nécrolyse toxique épidermique lupique Éruption maculo-papuleuse lupique Éruption lupique photosensible - en l'absence de dermatomyosite - OU lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrice, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies)
2. Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) :	Lupus discoïde classique : - localisé (au-dessus du cou) - généralisé (au-dessus et en dessous du cou) Lupus hypertrophique ou verruqueux Panniculite lupique ou lupus cutané <i>profundus</i> Lupus chronique muqueux Lupus tumidus Lupus engelure Forme frontière lupus discoïde / lichen plan
3. Ulcères buccaux :	Palatins - Bouche - Langue OU Ulcérations nasales en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behçet , infection (virus herpès), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle, et aliments acides
4. Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique	
5. Synovite impliquant au moins deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement OU arthralgies de plus de deux articulations avec dérouillage matinal d'au moins 30 minutes	
6. Sèrites :	Pleurésie typique durant plus de 24h OU épanchement pleural OU frottement pleural Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée par l'antéflexion) durant plus de 24h OU épanchement péricardique OU frottement péricardique OU signe électrique de péricardite

	en l'absence d'autre cause telle qu'infection, insuffisance rénale et syndrome de Dressler
7. Rénal :	Rapport protéinurie/créatinine urinaire (ou protéinurie des 24h) représentant une protéinurie > 500 mg/24h OU cylindres hématiques
8. Neurologique	Convulsions Psychose Mononévrite multiple multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive Myélite Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète sucré Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autre cause telle que toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse...
9. Anémie hémolytique	
10. Leucopénie (<4 000/mm ³ au moins une fois), en absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicament, hypertension portale ...) OU Lymphopénie (<1 000/mm ³ au moins une fois), en absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections ...)	
11. Thrombopénie (<100 000/mm ³ au moins une fois), en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT...)	
Critères immunologiques	
1. Titre d'anticorps anti nucléaires supérieurs à la norme du laboratoire	
2. Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois seuil de référence si test ELISA)	
3. Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm	
4. Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par une des anomalies suivantes :	Présence d'un anticoagulant circulant Sérologie syphilitique faussement positive Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG ou IgM) à titre moyen ou fort Anticorps anti-β ₂ -glycoprotéine I (IgA, IgG ou IgM)
5. Diminution du complément :	C3 bas C4 bas CH50 bas
6. Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique)	

Interprétation : on retient un lupus systémique que si, **Quatre critères** (dont au moins un critère clinique Et au moins un critère immunologique)

Ou Glomérulonéphrite lupique Et anticorps antinucléaires (ou anticorps anti-ADN natif) positifs.

3.2. Anatomie pathologique [1, 2, 3, 5, 25, 28]

L'histologie rénale permet de confirmer le diagnostic, de classer l'atteinte rénale dans les différents sous-types histologiques, d'établir un pronostic et de guider le traitement. La classification histologique des néphropathies lupiques a fait l'objet de multiples conférences de consensus. La dernière classification en date a été publiée en 2003 [5], sous le terme ISN/RPS 2003 (tableau III). Elle permet de classer de façon reproductible les NL dans l'une des six catégories majeures définies selon les anomalies visibles en microscopie optique ou en immunofluorescence directe. Elle permet en outre de faire la part entre lésions chroniques et lésions actives, de déterminer les index d'activité et de chronicité de la maladie rénale (tableaux IV et V). En dehors de la classification des NL, l'identification des lésions associées au plan vasculaire (dépôts intravasculaires d'immunoglobulines, vascularites nécrosantes, microthromboses vasculaires, artériosclérose) et tubulo-interstitiel (infiltrat inflammatoire, fibrose interstitielle, atrophie tubulaire) reste essentielle, car elles conditionnent souvent le pronostic et peuvent influencer les choix thérapeutiques.

3.2.1. Indications de ponction-biopsie rénale [1, 2, 3, 5, 30, 31, 28, 25]

Les indications de la ponction-biopsie rénale (PBR) restent larges dans le LED, en raison de la discordance fréquente entre la gravité histologique et les signes

biologiques qui sont parfois modestes. La PBR doit être réalisée devant toute suspicion d'atteinte rénale dans la maladie lupique. Les récentes recommandations de l'ACR et de l'European league against rheumatism (EULAR) [30, 31] stipulent que chez un lupique, la PBR doit être réalisée en cas :

- d'insuffisance rénale ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$), confirmée et non expliquée par le contexte (sepsis, hypovolémie),
- ou de protéinurie $\geq 0,5 \text{ g/24 h}$ (ou un ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon urinaire $\geq 0,05 \text{ g/mmoL}$), surtout si celle-ci est associée à la présence d'une hématurie microscopique.

Une PBR de contrôle après le traitement n'est pas utile dans la majorité des cas, mais un contrôle histologique est souhaitable en cas d'aggravation sous traitement ou de non-réponse au-delà du troisième mois d'immunosuppression.

3.2.2. Les lésions observées

a) Les lésions glomérulaires

Elles sont multiples et évolutives (figures 1-12 ci-dessous). Elles consistent en des dépôts d'immunoglobulines et des proliférations cellulaires mésangiales, endocapillaires, et/ou extracapillaires. Les dépôts mésangiaux sont variables, parfois abondants sans lien entre l'importance des dépôts et le degré de prolifération. Ces dépôts peuvent être associés à des dépôts endomembraneux très irréguliers, volontiers volumineux donnant parfois l'aspect classique de dépôts rubannés avec un aspect d'anses en fil de fer, en « *wire loops* » intéressant une anse capillaire dans son ensemble.

Ces lésions glomérulaires sont réparties en six classes selon la classification ISN/RPS 2003 de la néphropathie (tableau III ci-après).

Tableau III. Classification ISN/RPS 2003 [28]

Classe I	Glomérules normaux en MO mais dépôts mésangiaux en IF
Classe II	Glomérulopathies mésangiales avec lésions visibles en MO
Classe III	Glomérulopathies prolifératives focales (<50 % des glomérules sont atteints)
	III (A) : lésions actives
	III (C) : lésions chroniques
	III (A/C) : lésions actives et chroniques
Classe IV	Glomérulopathies prolifératives diffuses (≥50 % des glomérules sont atteints)
	IV-S (A) : atteinte segmentaire avec lésions actives
	IV-S (C) : atteinte segmentaire avec lésions chroniques
	IV-S (A/C) : atteinte segmentaire avec lésions actives et chroniques
	IV-G (A) : atteinte globale avec lésions actives
	IV-G (C) : atteinte globale avec lésions chroniques
	IV-G (A/C) : atteinte globale avec lésions globales actives et chroniques
Classe V	Glomérulonéphrite extra-membraneuse
	Dépôts extramembraneux segmentaires ou globaux ou leurs séquelles identifiés par MO ou IF avec ou sans lésions mésangiales.
Classe VI	Glomérulosclérose avancée (> 90% de glomérules scléreux)

Classe I (NL mésangiale minime) : elle est caractérisée par une accumulation mésangiale de complexes immuns décelés en immunofluorescence (IF) ou en microscopie électronique (ME). Les glomérules paraissent normaux en microscopie optique (MO).

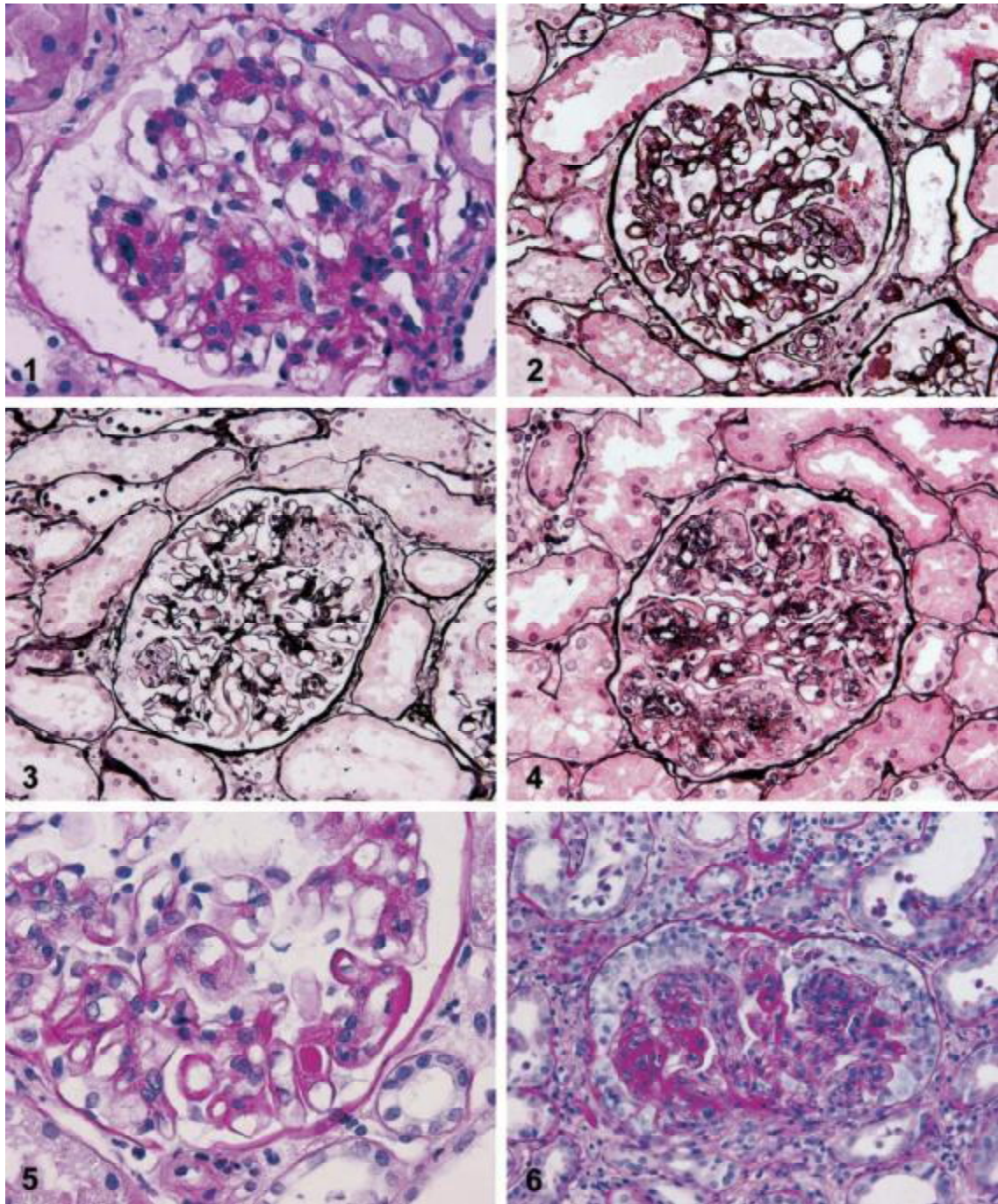
Classe II (NL proliférative mésangiale) : les glomérules présentent une hypercellularité mésangiale qui s'ajoute à l'accumulation mésangiale de complexes immuns. La présence de rares dépôts extramembraneux ou endomembraneux est tolérée en IF ou en ME, mais ce n'est pas le cas en MO.

Classe III (NL proliférative focale) : les atteintes de la classe III sont caractérisées par une glomérulopathie proliférative avec prolifération endocapillaire et/ou extracapillaire touchant moins de 50% de glomérules. Il est précisé clairement comme pour la classe suivante que le calcul des glomérules atteints tient compte des lésions actives (A), mais également des lésions chroniques (C). Il est également à noter que la présence de dépôts endomembraneux non associés à une prolifération cellulaire suffit à faire entrer la biopsie dans cette classe ou la suivante en fonction du pourcentage de glomérules touchés. Les glomérulopathies de classe III étant exceptionnellement globales, seules trois sous-classes sont individualisées en fonction du caractère actif ou non des lésions (tableau III ci-dessus). Il faut noter qu'une seule lésion active ou chronique suffit pour joindre le caractère (A) ou (C) à la description histologique. Contrairement aux glomérules totalement ou partiellement fibreux, les glomérules ischémiques ne sont pas pris en considération dans le calcul du pourcentage de glomérules atteints.

Classe IV (NL proliférative diffuse) : il s'agit des glomérulopathies prolifératives touchant 50% ou plus des glomérules. Une distinction est bien établie entre les formes globales (G) et segmentaires (S) si plus ou moins 50% des anses capillaires sont atteintes au sein des glomérules touchés. La présence de croissants cellulaires est fréquente. Ainsi, six sous-classes sont définies en fonction du caractère actif des lésions et de leur topographie segmentaire ou globale (tableau III ci-dessus). Cette classe est celle qui soulève le plus d'intérêt et de question dans l'actuelle classification.

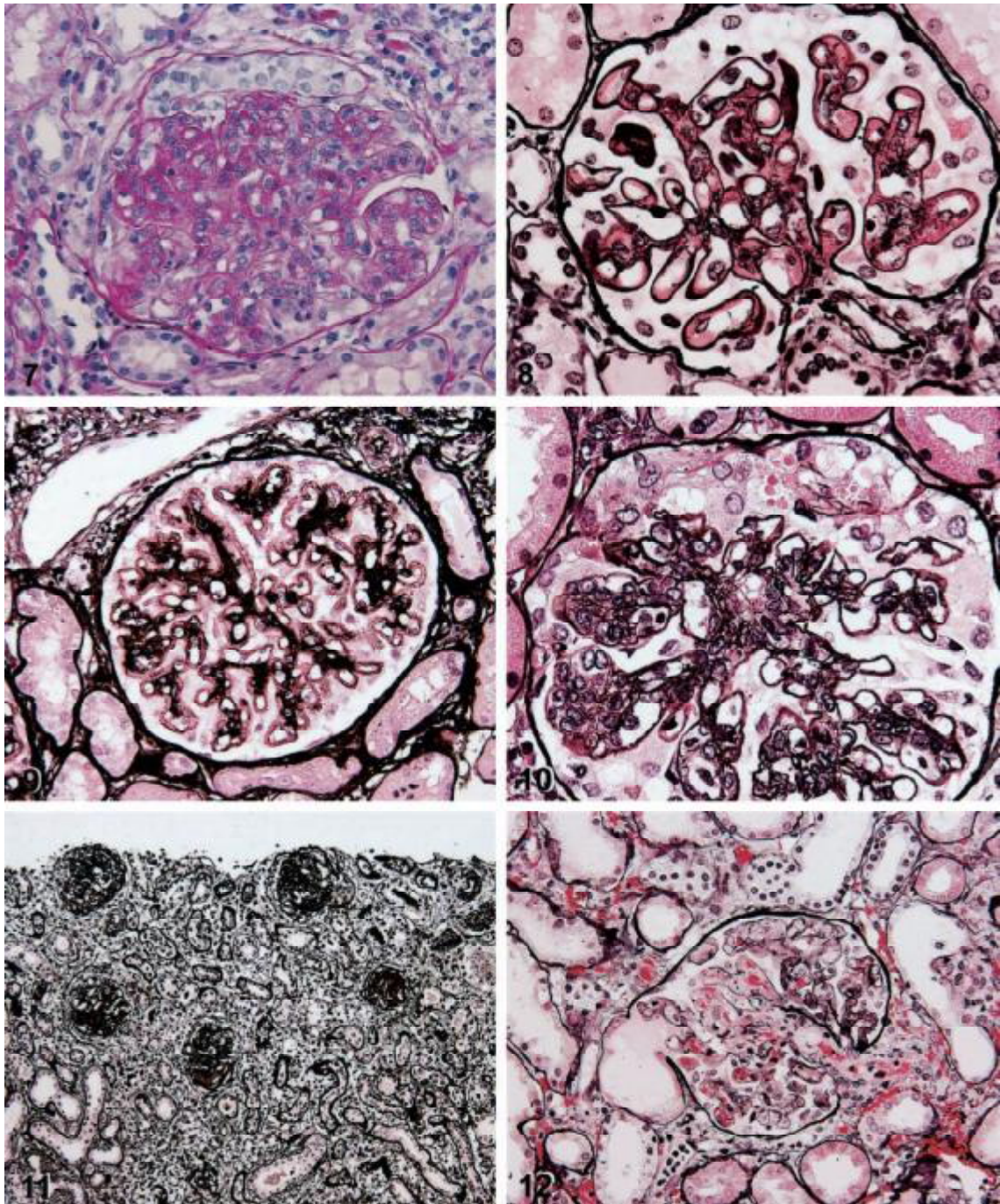
Classe V (glomérulonéphrite extra membraneuse lupique) : la classe V est caractérisée par des dépôts extramembraneux diffus, ou de leurs séquelles membranaires, associés ou non à une atteinte mésangiale. La présence de lésions de prolifération active ou cicatricielle donne lieu à une association de classe à la condition que les dépôts extramembraneux occupent au moins 50% des anses capillaires de la majorité des glomérules.

Classe VI (Glomérulosclérose) : il s'agit d'une glomérulosclérose globale touchant 90% ou plus des glomérules quelle que soit la glomérulopathie initiale et dont la classe sans biopsie itérative peut ne pas être précisée le plus souvent. En présence des lésions actives persistantes, la biopsie ne peut pas intégrer une classe VI. En IF, les dépôts d'immunoglobulines sont parfois encore perceptibles malgré la fibrose glomérulaire.



Figures 1-6 [5]: 1. Lupus nephritis class II. Light micrograph of a glomerulus with mild mesangial hypercellularity [periodic acid-Schiff (PAS)]. 2. Lupus nephritis class III (A). Light micrograph showing a glomerulus with segmental endocapillary hypercellularity, mesangial hypercellularity, capillary wall thickening, and early segmental capillary necrosis (methenamine silver). 3. Lupus nephritis class III (A). Light micrograph showing a glomerulus with segmental capillary necrosis with sparing of the remainder of the capillary tuft—a vasculitis-like lesion (methenamine silver). 4. Lupus nephritis class IV-G (A). Light micrograph showing a glomerulus with global involvement of endocapillary and mesangial hypercellularity and matrix expansion, influx of leukocytes, and occasional double contours (methenamine silver). 5. Lupus nephritis class IV-S (A). Segment of a glomerulus showing endocapillary hypercellularity, capillary wall double contours, wireloop lesions, and hyaline thrombi (PAS). 6. Lupus nephritis class IV-G (A/C). Light micrograph of a glomerulus showing global severe

endo- and extracapillary proliferation, wireloop lesions, leukocyte influx, apoptotic bodies, capillary necrosis, and mesangial expansion with hypercellularity and matrix expansion; marked interstitial inflammatory infiltration (PAS).



Figures 7-12 [5]: 7. Lupus nephritis class IV-G (A/C). Glomerulus with global endocapillary proliferation, leukocyte influx and apoptotic bodies, double contours, crescent formation with tubular transformation, early sclerosis, and disruption of Bowman's capsule (PASd). 8. Lupus nephritis class IV-G (A). Glomerulus with widespread subendothelial immune deposits (wireloop lesions) associated with basement membrane new formation along the inner side of the capillaries but without endocapillary leukocyte infiltration or hypercellularity

(methenamine silver). **9.** Lupus nephritis class V. Glomerulus with advanced-stage lupus membranous nephropathy characterized by massive subepithelial accumulation of immune deposits (immunofluorescence: full house) and interdigitating spike formation (methenamine silver). **10.** Lupus nephritis class IV and V (A/C). Glomerulus with lupus membranous nephropathy with subepithelial spike formation combined with global endocapillary and mesangial hypercellularity, early crescent formation, and beginning mesangial and capillary sclerosis (methenamine silver). **11.** Lupus nephritis class VI. Renal cortex showing almost diffuse, global glomerular sclerosis accompanied by interstitial fibrosis, mononuclear inflammatory infiltrates, and vascular sclerosis (methenamine silver). **12.** Thrombotic microangiopathy in a patient with SLE and circulating anticoagulans. A glomerulus showing severe capillary and arteriolar thrombosis, endothelial cell swelling and necrosis, neutrophil influx, and stasis of erythrocytes. No signs of immune deposits (methenamine silver).

En dehors de cette classification dont la reproductibilité semble meilleure, un index d'activité peut-être élaboré comme, l'index de la National Institute of Health ou NIH (tableau IV) ou le score d'Austin (tableau V) qui permettent d'évaluer la sévérité des lésions actives et chroniques.

b) Les lésions tubulo-interstitielles

Les lésions tubulo-interstitielles sont rencontrées dans environ 30-60% des formes de NL prolifératives mais sont beaucoup plus rares dans les autres classes. D'authentiques néphrites interstitielles actives ont été décrites en l'absence de lésions glomérulaires, mais ces cas restent rarissimes. En dehors des foyers inflammatoires mononucléés, il est possible d'observer des dépôts d'immunoglobulines et de complément sur la membrane basale tubulaire ou les capillaires péri-tubulaires. Il n'y a pas de lien entre la présence de l'inflammation interstitielle et les dépôts tubulaires. Les foyers inflammatoires sont composés essentiellement de cellules lympho-plasmocytaires avec peu ou pas de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Il s'agit de lymphocytes T dont le ratio CD4/CD8 est variable selon les auteurs. Les lymphocytes CD8 sont présents dans les lésions de tubulite.

Sur le plan biologique, ces lésions tubulaires peuvent s'accompagner de glycosurie normoglycémique, de trouble de l'acidification ou de la concentration des urines. L'évaluation précise de ces lésions tubulo-interstitielles est importante pour le pronostic. Dans la classification ISN/RPS 2003, l'importance des lésions tubulo-interstitielles est soulignée à l'instar des critères d'activité, mais elle n'intervient pas dans la détermination des classes. Comme dans les autres néphropathies, il apparaît nécessaire de quantifier le degré de fibrose interstitielle car lorsque celle-ci est appréciée par morphométrie quantitative de façon précise, elle est liée à la survenue des rechutes rénales et finalement de l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Le plus souvent, cette fibrose interstitielle incluse dans les index de chronicité est liée à la clairance de la créatinine qui reste un facteur essentiel pour apprécier le pronostic des patients.

c) Les lésions vasculaires

Ces lésions regroupent les dépôts vasculaires d'immunoglobulines, les vasculopathies nécrosantes non inflammatoires, les vascularites, et enfin les lésions non spécifiques. Seuls les dépôts d'IgG sont considérés comme significatifs dans les dépôts vasculaires puisque les dépôts d'IgM et de C3 voire de C1q peuvent s'observer dans les lésions vasculaires non spécifiques sévères.

Dans le cadre du syndrome des antiphospholipides, les aspects les plus caractéristiques sont les thromboses fibrineuses des artères, artérioles, veines et capillaires survenant sans inflammation sous-jacente des parois vasculaires. Ceux-ci sont visualisés directement ou en IF grâce au sérum antifibrine. Ces

aspects peuvent s'associer à des lésions très proches des microangiopathies thrombotiques avec notamment des remaniements de la membrane basale glomérulaire donnant des espaces clairs sous-endothéliaux parfois compliqués de mésangiolyse. Néanmoins, les lésions sont souvent focales, sauf dans le syndrome catastrophique où les microthromboses sont diffuses et peuvent se compléter de nécrose tissulaire.

Tableau IV. Index d'activité et de chronicité NIH 1983 [28].

INDEX D'ACTIVITE (0-24)	INDEX DE CHRONICITE (0-12)
LESIONS GLOMERULAIRES	
1. Prolifération cellulaire 2. Nécrose fibrinoïde (x 2) 3. Croissants cellulaires (x 2) 4. Thrombi hyalins et wire loops 5. Leucocytes intracapillaires	1. Glomérulosclérose 2. Croissants fibreux
LESIONS TUBULO-INTERSTITIELLES	
1. Inflammation mononucléée	1. Fibrose interstitielle 2. Atrophie tubulaire

Chaque variable est cotée de 0 à 3.

Tableau V. Score d'Austin [29].

Echelle		
INDEX D'ACTIVITE		
Prolifération endocapillaire	1<25%<2<50%<3	% Glom touchés
Noyaux fragmentés/Nécrose fibrinoïde (x 2)	1<25%<2<50%<3 x2	% Glom touchés
Croissants cellulaires (x 2)	1<25%<2<50%<3 x2	% Glom touchés
Dépôts hyalins	1<25%<2<50%<3	% Glom touchés
Exsudat de PNN	2PNN/glom :1, 3PNN/glom :2, 4PNN/glom :3	
Inflammation interstitielle	1<20%<2<40%<3	% du tissu cortical
SCORE MAXIMAL		24
INDEX DE CHRONICITE		
Croissants fibreux	1<25%<2<50%<3	% Glom touchés
Sclérose glomérulaire	1<25%<2<50%<3	% Glom touchés
Atrophie tubulaire	1<20%<2<40%<3	% du tissu cortical
Fibrose interstitielle	1<20%<2<40%<3	% du tissu cortical
SCORE MAXIMAL		12

PATIENTS ET METHODES

II. PATIENTS ET METHODES

1. Type, période, cadre et population d'étude

Il s'est agi d'une étude rétrospective monocentrique, descriptive et analytique, menée en mars 2015 au sein des services de Néphrologie-Dialyse-Transplantation et du Laboratoire d'Anatomie pathologique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II de Fès. Les patients hospitalisés durant la période allant de janvier 2012 à décembre 2014 (trois ans) et ayant bénéficié d'une ponction-biopsie rénale (PBR) constituaient notre population d'étude.

2. Définition des cas

Critères d'inclusion : ont été inclus, les patients répondant aux critères de sélection suivants :

- âge supérieur ou égal à 16 ans,
- patient remplissant les critères de la classification du groupe SLICC [23]
- preuve histologique de la néphropathie lupique effective à la ponction biopsie rénale,
- fragment biopsique de longueur supérieure ou égale à 0,5 cm comportant au moins six glomérules [8],
- néphropathie lupique initiale de classe I à V selon l'ISN/RPS 2003

Critères d'exclusion :

- patient ne répondant pas aux critères d'inclusion,
- néphropathie lupique initiale de classe VI de l'ISN/RPS 2003
- l'absence de résultats d'immuno fluorescence directe,

- les PBR des patients hospitalisés dans d'autres services et d'autres hôpitaux (Hôpital militaire de Meknès, CHU d'Oujda).

3. Critères de diagnostic

3.1. Critères clinico-biologiques

- La NL était une néphropathie glomérulaire dont les critères diagnostiques sont définis dans le chapitre I. Les manifestations lupiques extra rénales étaient définies selon les critères du groupe SLICC.
- L'hypertension artérielle (HTA) était définie par des chiffres de pression artérielle $\geq 140/90$ mm Hg.
- La protéinurie était dite positive et suggestive de la NL quand elle était $\geq 0,5$ g/24 h (ou un ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon urinaire $\geq 0,05$ g/mmol). Elle réalisait un syndrome néphrotique quand elle était ≥ 3 g/24h associée à une hypoalbuminémie (< 30 g/l) et à une hypoprotidémie (< 60 g/l).
- L'hématurie microscopique était définie par la présence d'au moins 10 hématies/mm³.
- La fonction rénale était évaluée par le dosage de la créatinine sérique et le calcul de la clairance de la créatinine par les équations de MDRD. L'insuffisance rénale (IR) était définie par une créatinine sérique > 12 mg/L et une clairance de la créatinine < 60 ml/min/1,73m². Trois degrés de sévérité de l'IR étaient définis [14] : IR sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) ; IR avancée (clairance de la créatinine comprise entre 20 et 50 ml/min) ; IR modérée (clairance de la créatinine > 50 ml/min).

- L'évolution péjorative était caractérisée par la survenue d'une IRC. Celle-ci était définie par une clairance de la créatinine demeurant < 60 ml/min/1,73m² et/ou une créatinine > 12 mg/L pendant trois mois ou plus.
- La rémission complète était définie par un sédiment urinaire inactif (leucocytes et hématies < 10 /mm³, et absence de cylindre urinaire) ET protéinurie < 0.2 g/24h ET fonction rénale normale ou stable (pas de diminution de plus de 10% du DFG estimé si fonction rénale préalablement altérée).
- La rémission partielle était définie par un sédiment urinaire inactif (leucocytes et hématies < 10 /mm³, et absence de cylindre urinaire), ET protéinurie < 0.5 g/24h (ou 500 mg/mmol créatinine) ou stable ET fonction rénale normale ou stable (pas de diminution de plus de 10% du DFG estimé si fonction rénale préalablement altérée).

3.2. Critères histologiques

L'analyse des PBR comportait :

- une étude macroscopique des fragments biopsiques où leur longueur et épaisseur étaient précisées ;
- une étude en microscopie optique (MO). Les colorations utilisées étaient le Trichrome de Masson, l'Hématéine-Eosine-Safran, l'Acide Périodique-Schiff et le Rouge Congo. La coloration argentique n'était pas disponible pendant la période correspondante.

- une étude en immunofluorescence directe (IF). Les anticorps utilisés étaient ceux dirigés contre les chaînes lourdes des immunoglobulines A, G, M, des fractions du complément (C3, C1q) et du fibrinogène.

La MO est une méthode adéquate pour l'analyse des lésions tubulo-interstitielles, mais l'étude en immuno-histochimie constitue la référence [8, 22, 32, 33]. Cette dernière n'a pas été utilisée dans ce travail.

La classification des NL était faite grâce à l'International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 (tableau III ci-dessus). Les index d'activité et de chronicité des NL prolifératives étaient évalués à l'aide du Score d'Austin (tableau V) [29]. Les lésions tubulo-interstitielles étaient étudiées chez tous les patients. Les items analysés étaient : l'inflammation interstitielle, la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire.

Afin de séparer l'effet de l'atteinte interstitielle sur l'index d'activité, nous avons adopté un index d'activité modifié en excluant la composante interstitielle (cotée de 0-3) ; ce qui donne un score total de 21 [8]. Nous avons fait de même pour l'index de chronicité. Celui-ci a été séparé en deux scores : le score de chronicité glomérulaire et le score de chronicité tubulo-interstitielle, chacun ayant un score total de six points. Le tableau VI ci-dessous illustre l'interprétation des différents index. Pour simplifier l'interprétation, nous avons adopté une valeur égale à zéro pour chaque item ayant un pourcentage < 10%. L'évaluation de l'atteinte tubulo-interstitielle globale était appréciée grâce à un croisement entre l'activité tubulo-interstitielle et la chronicité tubulo-interstitielle comme le montre le tableau VII ci-dessous.

Tableau VI. Niveau de sévérité des différents index d'activité/chronicité

	Sévère	Modéré	Nul
Index d'activité	≥ 12	< 12	0
Index d'activité modifié	> 10	≤ 10	0
Index d'activité TI	≥ 2	< 2	0
Index de chronicité glomérulaire	≥ 3	< 3	0
Index de chronicité TI	≥ 3	< 3	0

Légende. TI : tubulo-interstitielle

Tableau VII. Table d'estimation de l'atteinte tubulo-interstitielle globale

Activité TI Chronicité TI	Sévère	Modérée	Nulle
Sévère	Sévère	Sévère	Sévère
Modérée	Sévère	Modérée	Modérée
Nulle	Sévère	Modérée	Nulle

Légende. TI : tubulo-interstitielle.

4. Variables d'études

Les variables étudiées étaient d'ordre :

- épidémiologique : âge, sexe, fréquence, incidence,
- clinique : les antécédents d'HTA, de diabète, de lupus, de néphropathie lupique et ne fausses couches,
- biologique : la fonction rénale évaluée par la créatinine plasmatique et le débit de filtration glomérulaire estimé selon l'équation de la MDRD, le sédiment urinaire,
- histologique : la classe de la NL, l'atteinte tubulo-interstitielle (atrophie tubulaire, inflammation interstitielle, fibrose interstitielle), les lésions glomérulaires,
- évolutifs et pronostiques : la rémission, l'absence de rémission, la survenue d'une IRC

5. Echantillonnage, recueil et analyse des données

Les patients hospitalisés étaient répertoriés à partir des registres d'hospitalisation et d'anatomie pathologique. Le recueil des données relatives aux différents aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, histologiques et évolutifs était réalisé au moyen d'un questionnaire pré établi comportant les différents items. Les dossiers médicaux et l'historique personnel de chaque patient sur le système intranet « Hosix » du CHU Hassan II de Fès avaient servi de sources de données. Les données recueillies étaient saisies dans une table Microsoft Excel 2013, préalablement construite en fonction des items du questionnaire.

L'analyse statistique était faite à l'aide du logiciel Epi Info version 7.1.4.0 de juillet 2014. Elle était descriptive et analytique. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne $\pm$ écart-type. Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage. La comparaison de deux moyennes était faite avec le test de Student et la comparaison des pourcentages était réalisée par le test de Chi². Les analyses de corrélations étaient effectuées par les tests de régression linéaire et logistique. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative pour les analyses ci-dessus.

6. Patients

Durant la période de sélection, 1 520 hospitalisations étaient enregistrées et 513 ponction-biopsies rénales étaient réalisées. Trente-huit patients répondant à nos critères de sélection étaient colligés.

RESULTATS

III. RESULTATS

1. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

La fréquence hospitalière des NL était de 2,5%. Ces dernières représentaient 7,4% de l'ensemble des PBR effectuées au sein du service de Néphrologie. Il s'agissait d'anciens cas chez sept patients, et de nouveaux cas chez 31 soit un taux d'incidence de 10,3 nouveaux cas/an. Notre série était faite de 31 femmes (81,6%) et sept hommes (18,4%), âgés en moyenne de $34,1 \pm 10,9$ ans (extrêmes : 16 et 57). L'âge moyen des hommes était de $37,3 \pm 13,4$ ans (extrêmes : 16 et 57), celui des femmes de $33,4 \pm 10,4$ ans (extrêmes : 17 et 52) avec un $p = 0,4$ en comparaison entre les hommes et les femmes. Le sex-ratio était de 0,2. La figure 13 ci-après résume la distribution de notre série en fonction des tranches d'âges (de 10 ans) et du sexe.

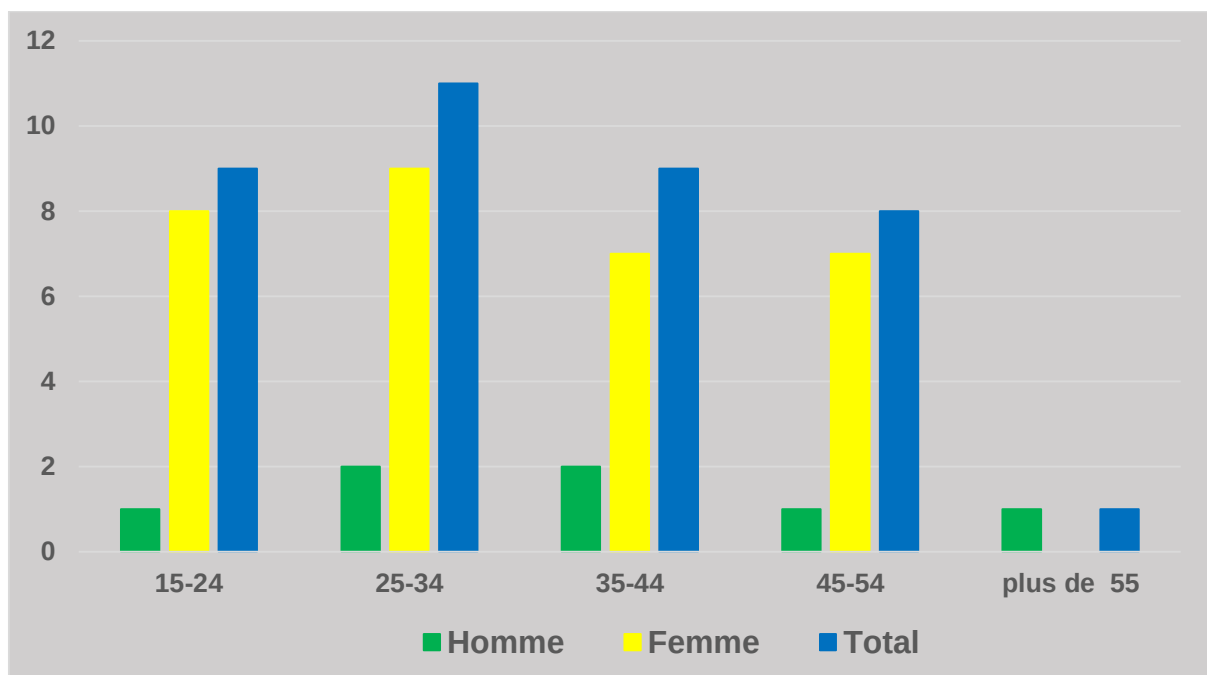


Figure 13. Distribution des patients selon l'âge et le sexe.

Le patient le plus âgé était de sexe masculin et avait 57 ans. La tranche d'âges de 25 - 34 ans était la plus représentative.

2. ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

Tableau VIII. Caractéristiques clinico-biologiques et histologiques de notre échantillon

	n (%)
Caractéristiques clinico-biologiques	
Sexe	
Féminin	31 (81,6%)
Masculin	7 (18,4%)
Age moyen (an)	34,1 ± 10,9
Créatinine moyenne à l'admission (mg/L)	21 ± 20
Insuffisance rénale à l'admission	19 (50 %)
HTA à l'admission	6 (15,8%)
Protéinurie moyenne (g/24h)	4,5 ± 2,7
Syndrome néphrotique	25 (65,8%)
Hématurie microscopique	33 (86,8%)
C3 consommé	34 (100%)
C4 consommé	25 (73,5%)
AAN positifs	36 (97,3%)
Ac anti DNA db positifs	36 (97,3%)
Caractéristiques histologiques	
Classe de NL selon ISN/RPS	
Classe I	3 (7,9%)
Classe II	11 (28,9%)
Classe III	9 (23,7%)
Classe IV (± classe V)*	13 (34,2%)
Classe V	2 (5,3%)
Score d'Austin	
Index activité Austin (moyenne)	8,3 ± 3,7
Index activité modifié Austin (moyenne)	7,1 ± 3,2
Index chronicité glomérulaire (moyenne)	1,4 ± 1,1
Index chronicité tubulo interstitielle (moyenne)	2,6 ± 2,4
Durée moyenne de suivi (mois)	17 ± 14 (0,5 – 70)

Légende. * : dans un cas la NL classe IV était associée à une classe V.

Dix-huit patients (47,4%) étaient connus porteurs d'un LED ; sept d'entre eux (18,4%) avaient une néphropathie lupique avérée et présentaient une rechute. La rechute de néphropathie lupique était caractérisée par une protéinurie non néphrotique (n=3), un syndrome néphrotique (n=3) et une IR (n=1). L'ancienneté moyenne du LED était de $26,8 \pm 18,2$ mois (extrêmes : 1 et 60), celle de la néphropathie lupique était de $32,6 \pm 13,4$ mois (extrêmes : 14 et 48). Les antécédents de fausses couches spontanées étaient retrouvés dans six cas. Le nombre de fausse couche était de : cinq (n=1); trois (n=1) ; deux (n=2) ; et un (n=2). Le tableau ci-dessous récapitule la présentation néphrologique des 38 patients à l'admission.

Tableau IX. Répartition des patients en fonction de la symptomatologie et du contexte

	Effectif
Lupus érythémateux disséminé connu	18
- Protéinurie ^(a)	5
- Syndrome néphrotique ^(b)	6
- Rechute de néphropathie lupique ^(c)	7
Lupus érythémateux disséminé non connu	20
- Syndrome néphrotique ^(d)	16
- Protéinurie + hématurie ^(e)	4

Légende : (a) : la protéinurie était associée à une hématurie microscopique dans quatre cas dont un cas avec une insuffisance rénale aiguë. Elle était isolée dans un cas. (b) : le syndrome néphrotique était impur dans tous les cas avec comme

critères d'impureté : une hématurie microscopique dans tous les cas ; une insuffisance rénale (n=1) ; une hypertension artérielle associée à une insuffisance rénale (n=1). (c) : les rechutes de NL étaient caractérisées par - un syndrome néphrotique pur (n=1) ; - un syndrome néphrotique impur (n=2) [critères d'impureté (hématurie et insuffisance rénale dans un cas chacune)] ; - une protéinurie + hématurie dans quatre cas dont un cas associé à une insuffisance rénale. (d) : le syndrome néphrotique était pur (n=1) et impur (n=15) dont les critères d'impureté étaient : hématurie microscopique (n=14), insuffisance rénale (n=13), hypertension artérielle (n=5). (e) : une insuffisance rénale était associée dans un cas.

La moitié de nos patients avait une IR. Leur créatinine moyenne était de $34 \pm 21,7$ mg/L (extrêmes : 13 et 81). L'IR était sévère (n=8), avancée (n=9) et modérée (n=2). Elle réalisait un tableau de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) dans cinq cas. Vingt-cinq patients (65,8%) avaient un syndrome néphrotique. Celui-ci était impur dans 23 cas ; les critères d'impureté étaient : l'hématurie microscopique (n=21), l'IR (n=14), l'HTA (n=6). La protéinurie était en moyenne de $4,5 \pm 2,7$ g/24h (extrêmes : 0,6-11) et ≥ 6 g/24h dans 31,6 % (n=12).

Les manifestations lupiques extrarénales (tableau X ci-dessous) étaient dominées par les atteintes hématologique (73,7%), cutanéophanérianne (71%) et articulaire (63,2%). L'anémie était retrouvée dans tous les cas. Son caractère hémolytique caractéristique du lupus n'était pas étudié. Les autres données cliniques, biologiques et immunologiques sont résumées dans le Tableau VIII ci-dessus.

Tableau X. Répartition des patients selon les atteintes lupiques extra rénales

	Effectif	%
Lupus cutané aigu (érythème malaire)	19	50
Lupus cutané chronique (lupus discoïde localisé)	2	5,3
Ulcères buccaux	8	21,1
Alopécie non cicatricielle	19	50
Synovite	24	63,2
Sérite	16	42,1
Atteinte neurologique (1)	3	7,9
Anémie (2)	28	73,7
Leucopénie	11	28,9
Thrombopénie	4	10,4

Légende. (1): l'atteinte neurologique était marquée par un cas de convulsion, un cas de syndrome confusionnel et un cas d'accident vasculaire cérébral. (2) : l'anémie entraînait dans le cadre d'une pancytopenie dans deux cas.

L'exploration des voies du complément se résumait au dosage des taux des fractions libres C3 et C4 disponibles chez 34 patients. L'hypocomplémentémie concernait le C3 dans tous les cas, et le C4 dans 73,5% (n=25). Le dosage des anticorps anti-nucléaires et des anti-DNA natifs était disponible chez 37 patients. Ces anticorps étaient positifs dans 97,3% (n=36). Le dosage des

anticorps anti-phospholipides étaient effectués chez trois patients. Ils étaient positifs dans deux cas.

3. ASPECTS HISTOLOGIQUES ET CONFRONTATION ANATOMO-CLINIQUE

A la PBR initiale, 22 patients (57,9%) avaient une néphropathie lupique proliférative, 16 patients (42,1%) avaient une NL non proliférative (tableau VIII ci-dessus).

La moyenne des index selon le score d'Austin était de $8,3 \pm 3,7$ (3 - 15) et $7,1 \pm 3,2$ (3 - 14) respectivement pour l'index d'activité et l'index d'activité modifié ; de $1,4 \pm 1,1$ (0 - 3) et $2,6 \pm 2,4$ (0 - 6) respectivement pour l'index de chronicité glomérulaire et l'index de chronicité tubulo-interstitielle. Sur l'ensemble de 22 cas de NL prolifératives, un score d'Austin sévère était retrouvé dans quatre cas pour l'index d'activité ; deux cas pour l'index d'activité modifié ; quatre cas pour l'index de chronicité glomérulaire ; 10 cas pour l'index d'activité tubulo-interstitielle et 10 cas pour l'index de chronicité tubulo-interstitielle. L'atteinte tubulo-interstitielle était marquée par l'inflammation interstitielle dans 26 cas, l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle dans 22 cas chacune. Elle était sévère dans 58,3% (n=21), modérée dans 11,1% (n=4) et nulle dans 30,6% (n=11). Les données n'étaient pas disponibles chez deux patients. Après analyse univariée, la sévérité de l'atteinte tubulo-interstitielle était corrélée aux paramètres suivants : l'IR au diagnostic (p=0,015), la créatinine au diagnostic (p=0,003), le débit de la protéinurie (p=0,04), l'index d'activité (p=0,04), l'index de chronicité (0,005) et l'index de chronicité tubulo-interstitielle (p=0,004). L'âge, le sexe,

l'hypertension artérielle, les NL prolifératives, l'index d'activité modifié et l'index de chronicité glomérulaire n'y étaient pas corrélés.

La confrontation des données clinico-biologiques et histologiques (figure 14 ci-dessous) nous avait permis de constater que l'association syndrome néphrotique-NL proliférative était la plus fréquente, notée dans 15 cas sur 25 (60%). La fréquence de cette association devenait plus importante en présence d'une IR où elle était notée dans 13 cas sur 16 (81,3%). La NL proliférative était diagnostiquée chez 14 des 19 patients (73,7%) admis avec une IR.

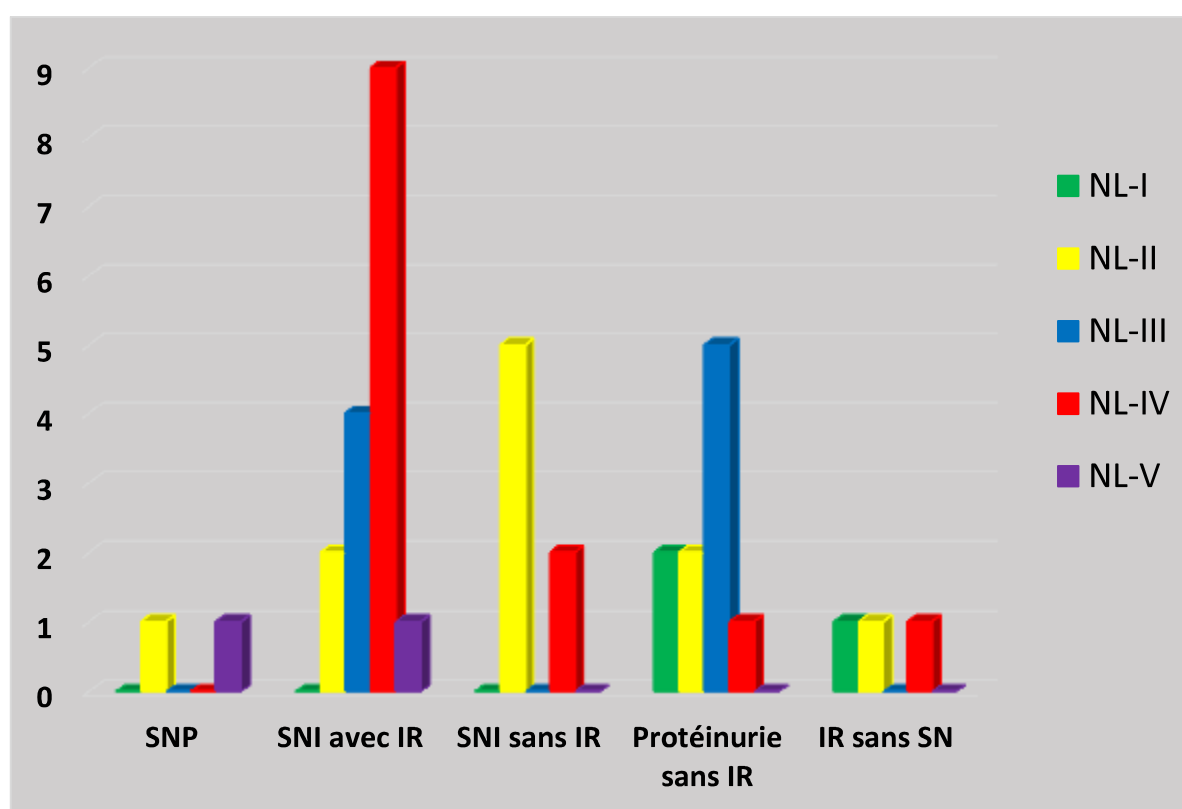


Figure 14. Corrélation anatomo-clinique des 38 patients.

Légende. NL-I : néphropathie lupique classe I ; NL-II : néphropathie lupique classe II. NL-III : néphropathie lupique classe III. NL-IV : néphropathie lupique classe IV. NL-V : néphropathie lupique classe V. SNP : syndrome néphrotique pur. SNI : syndrome néphrotique impur ; IR : insuffisance rénale

Les Index d'activité et de chronicité selon le Score d'Austin

Les deux tableaux suivants récapitulent la distribution des patients selon les moyennes des différents index étudiés et la sévérité des scores d'Austin des 22 cas de NL proliférative.

Tableau XI. Résumé des moyennes des différents index selon le Score d'Austin

	Score moyen	Score maximal
Index d'activité globale	8,3 ± 3,7 (3 - 15)	24
Index d'activité modifiée	7,1 ± 3,2 (3 - 14)	21
Index de chronicité glomérulaire	1,4 ± 1,1 (0 - 3)	6
Index de chronicité tubulo-interstitielle	2,6 ± 2,4 (0 - 6)	6

Tableau XII. Répartition des patients en fonction de la gravité des scores d'Austin

	Sévère	Modérée	Nulle	Total
Activité globale	4	17	0	21
Activité modifiée	2	19	0	21
Chronicité glomérulaire	4	12	5	21
Activité tubulo interstitielle	10	2	9	21
Chronicité tubulo interstitielle	10	3	8	21

Les données histologiques étaient manquantes chez un patient

La sévérité de l'ATI était corrélée à l'IR au diagnostic de la NL et au débit de la protéinurie et aux index d'activité et de chronicité globales comme le montre le tableau suivant.

Tableau XIII. Analyse univariée : corrélation entre la sévérité de l'ATI et les variables clinico-biologiques et histologiques

	ATI sévère (n=21)	ATI modérée (n=4)	ATI nulle (n=11)	<i>P</i>
Variables clinico-biologiques				
Age, moyenne (ans)	34,2	37,8	35	0,75
Créatinine, moyenne (mg/L)	28,9	19,5	8,7	0,003
MDRD, moyenne (ml/min/1,73m ²)	44,8	52,7	93,4	0,003
IR à l'admission (%)	78,9 (n=15)	10,5 (n=2)	10,5 (n=2)	0,015
Sexe H/F	4/17	1/3	1/10	0,68
Protéinurie, moyenne (g/24h)	5,3	2,5	3,5	0,047
Antécédents d'HTA (%)	19 (n=4)	0	9,1 (n=1)	0,49
HTA à l'admission (%)	23,8 (n=5)	0	9,1 (n=1)	0,34
Variables histologiques				
<i>Classe ISN/RPS</i>				
NL proliférative (%)	38,1 (n=8)	50 (n=2)	45,5 (n=5)	0,84
<i>Index d'Activité/Chronicité d'Austin</i>				
Index d'activité globale	9,7	5,5	6,2	0,04
Index d'activité modifié	7,8	5,5	6	0,13
Index de chronicité globale	5,2	3	1,2	0,005
Index chronicité glomérulaire	1,6	1	1,2	0,59
Index chronicité tubulo-interstitielle	3,8	2	0	0,004

4. ASPECTS EVOLUTIFS ET PRONOSTIQUES

Dix-neuf des 22 patients porteurs de NL proliférative avaient bénéficié d'un traitement d'induction. Les protocoles d'induction utilisés étaient : NIH (n=12), Euro lupus (n=5). Chez deux patients l'induction se résumait aux bolus de Méthylprednisolone. Les trois autres patients porteurs de NL proliférative étaient perdus de vue. Cinq patients porteurs de NL non proliférative avaient fait l'objet d'un traitement d'induction devant la présence d'une IR avancée ou sévère : NIH (n=4), Euro lupus (n=1). Les autres cas de NL non proliférative étaient traités par une corticothérapie orale. L'immunosuppression d'entretien était faite d'Azathioprine dans 11 cas et de mycophénolate mofetil dans deux cas.

Sur le plan évolutif, deux patients étaient perdus de vue dès le premier trimestre, deux autres étaient décédés soit un taux de mortalité de 5,3 %. Les causes de décès étaient le syndrome catastrophique des antiphospholipides et le choc septique. La durée moyenne de suivi était égale à 17 ± 14 mois (extrêmes : 0,5 et 70 mois). Le tableau suivant résume le devenir et la réponse thérapeutique des patients de notre cohorte

Tableau XIV. Distribution des patients selon leur devenir et la réponse thérapeutique

	Effectif	%
Rémission complète	15	39,5
Rémission partielle	9	23,7
Absence de rémission	8	21
Rechute	3	7,9
Perdu de vue	2	5,3
Décédés	2	5,3
Suivi en cours	1	2,6

Les PBR itératives concernaient 14 patients : sept nouveaux cas et sept anciens cas. Il s'agissait dans tous les cas de deux PBR. Le tableau XV ci-après résume la répartition des patients ayant eu une PBR itérative

Tableau XV. Distribution des patients ayant eu une PBR itérative

PBR initiale			PBR itérative			Indication de la PBR itérative
Classe	A	C	Classe	A	C	
*II	-	-	I	-	-	Absence de rémission
*IV G(A/C)	10/24	6/12	III G(A/C)	13/24	7/12	Absence de rémission
*III G(A/C)	12/24	9/12	VI	-	-	Absence de rémission
*IV G(A/C)	15/24	3/12	VI	-	-	Rechute : syndrome néphrotique impur
*III S(A/C)	4/24	2/12	II	-	-	Rechute : syndrome néphrotique impur
*III G(A/C)	4/24	6/12	IV G(A/C)	8/24	5/12	Rechute : syndrome néphrotique impur
*III S(A/C)	11/24	9/12	VI	-	-	Absence de rémission
**I	-	-	II	-	-	Protéinurie + hématurie
**IV G(A/C)	ND	ND	IV S(A/C)	4/24	1/12	Syndrome néphrotique impur
**IV G(A)+V	7/24	0/12	V	-	-	Protéinurie + hématurie
**II	-	-	IV G(A/C)	7/24	1/12	Syndrome néphrotique pur
**II	-	-	III S(A)	4/24	0/12	Syndrome néphrotique impur
**II	-	-	IV G(A)	9/24	0/12	Protéinurie + hématurie
**IV G(A/C)	7/24	6/12	III G(C)	0/24	7/12	Protéinurie+ hématurie + IR

Légende : * : nouveaux cas ; ** ancien cas ; A : Score d'activité ; C : score de chronicité

La fonction rénale au dernier suivi était normale dans 58,3% (n=21) et altérée dans 41,7% (n= 15). Selon la clairance de la créatinine estimée par la formule de MDRD, la maladie rénale était de : stade 1 dans 50 % (n=18) ; stade 2 dans 16,7 % (n=6) ; stade 3 dans 8,3 % (n=3) et stade 5 dans 16,7 % (n=6). Aucun patient n'appartenait au stade 4. Les facteurs corrélés au risque de survenue d'IRC sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau XVI. Facteurs corrélés au risque d'IRC après analyse univariée

	Fonction rénale normale (n=21)	IRC (n=15)	P
Age (moyenne)	33,5	36	0,55
Age < 24 ans	(n=4)	(n= 3)	0,4
ATCD d'HTA (%)	4,8 (n=1)	26,7 (n=4)	0,04
HTA à l'admission (%)	0	40 (n=6)	0,001
Protéinurie (moyenne)	3,5	5,8	0,01
Syndrome néphrotique (%)	52,4 (n=11)	86,7 (n=15)	0,019
Insuffisance rénale à l'admission (%)	23,8 (n=5)	93,3 (n=14)	< 0,001
Créatinine à l'admission (moyenne)	16,7	28,9	< 0,001
MDRD à l'admission (moyenne)	82,4	31,7	< 0,001
NL initiale proliférative (%)	38,1 (n=8)	80 (n=12)	0,008
Chronicité glomérulaire (%)	60 (n=12)	71 (n=10)	0,2
Chronicité tubulo interstitielle (%)	50 (n=10)	78,6 (n=11)	0,04
Traitement immuno supresseur (%)	57,1 (n=12)	66,7 (n=10)	0,87

DISCUSSION

IV. DISCUSSION

L'atteinte rénale au cours du LED est fréquente. Elle survient au cours de l'évolution de la maladie lupique dans 20-75%. Mais elle peut également être inaugurale dans 16-50% des cas [1, 2, 34]. Ce constat est relevé dans notre étude où la NL était inaugurale dans près de la moitié des cas (52,6%). En rapportant une prédominance féminine (81,6 %) et un âge moyen de 34 ans, nos résultats rejoignent ceux de la littérature. En effet le LED est une pathologie de la femme jeune aux alentours de la trentaine d'âge [1, 2, 7, 35, 36]. Tous nos patients avaient moins de 60 ans confirmant la rareté du lupus chez le sujet âgé [17].

La principale manifestation est une néphropathie glomérulaire, où chacun des différents syndromes glomérulaires peut se voir, allant de la simple protéinurie à un authentique syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) [1-3, 7, 11, 35-39]. Les nouveaux critères de classification du Lupus du groupe SLICC stipulent que, la NL doit être suspectée chez un lupique devant une protéinurie $\geq 0,5$ g/24h et/ou la présence de cylindres hématiques à l'analyse du sédiment urinaire [23]. Les anomalies du sédiment urinaire étaient constantes dans notre série. La protéinurie était supérieure à 0,5g/24h dans tous les cas et, réalisait un syndrome néphrotique dans 65,8%. L'hématurie était retrouvée dans la majorité des cas (86,8%). L'insuffisance rénale est inconstante au diagnostic de la NL et, quand elle existe, elle peut réaliser un tableau de GNRP [1-3, 7, 11, 35-39]. La moitié de nos patients avaient une insuffisance rénale et chez cinq d'entre eux, il s'agissait d'une GNRP. Nos résultats sont superposables à ceux de Béji S et al en Tunisie [35]

qui rapportent une fréquence de 62,3 % pour le syndrome néphrotique et de 52,6% pour l'IR. A contrario, Haddouk S [40] quant à lui rapporte des fréquences plus basses : 30% et 20 % respectivement pour le syndrome néphrotique et l'IR. Cette discordance peut être expliquée par la méthodologie. En effet la série de Béji S et la nôtre portent uniquement sur les NL, alors que celle de Haddouk S porte sur LED en général ; ce qui sous-estimerait la fréquence des atteintes rénales dans ce dernier cas de figure.

L'anémie est habituelle chez les lupiques. Elle est souvent non spécifique et multifactorielle : inflammatoire, ferriprive, et/ou en rapport avec l'IR... En revanche le caractère hémolytique caractéristique de l'anémie au cours du LED est retrouvé dans 4-10% selon plusieurs données de la littérature [36,38, 41-42]. Cette anomalie hématologique occupait le premier rang des signes extra-rénaux de notre série avec une fréquence de 73,7%. Son caractère hémolytique n'a pu être étudié. La fréquence et la hiérarchie des autres signes extra-rénaux retrouvés dans ce travail se rapprochent de celles des autres séries (avec ou sans néphropathie) où une prédominance des signes articulaires, cutanéophanériens et séreux était constatée [13, 41, 42, 43]. Quant à l'atteinte neurologique, celle-ci est rare. Sa fréquence était de 7,9 % dans ce travail et de 5 à 15 % selon divers auteurs [4, 9, 38, 41, 42, 44].

Plus de la moitié de nos patients (57,9%), avaient une NL proliférative. Cela corrobore avec plusieurs données existantes selon lesquelles, la fréquence des classes prolifératives varie entre 54 et 81% [8, 10, 20-22, 30, 33, 40-43, 45]. Cependant les résultats diffèrent au sujet des NL non prolifératives. La fréquence des classes I et II était de 36,8% dans cette série et de 4-19 % pour

d'autres études [8, 10, 41, 42]. S'agissant des NL classe V, les avis sont partagés. Notre fréquence de 5,3 % est voisine de celle de Miranda-Hernandez [10], mais inférieure aux 15-25 % relatés par d'autres auteurs [8, 36, 37, 41, 42]. La coloration argentique, plus spécifique dans le diagnostic de cette entité de NL n'était pas disponible au moment de notre étude. Notre fréquence est peut être donc sous-estimée. Le tableau XVII ci-dessous résume la comparaison de la fréquence des différentes classes de NL selon quelques études.

Tableau XVII. Comparatif de la fréquence des différentes classes de NL selon les études

	Notre série	Béji S.	Miranda-Hernandèz D.	Louzir B.	Hsieh C.	Haddouk S.
	(n=38)	(n=211)	(n=168)	(n=95)	(n=68)	(n=46)
Classe I	3 (7,9)	9 (4,7)	-	3 (3)	-	2 (4,3)
Classe II	11 (28,9)	9 (4,7)	33 (19,6)	7 (7)	3 (4)	5 (10,9)
Classe III	9 (23,7)	59 (28,2)	28 (16,6)	35 (37)	22 (32)	18 (39,1)
Classe IV	13 (34,2)	97 (45,9)	92 (54,7)	30 (31)	33 (49)	19 (41,3)
Classe V	2 (5,3)	33 (15,3)	7 (4,1)	20 (21)	10 (15)	2 (4,3)

Bien que les manifestations cliniques les plus graves aient tendance à s'associer aux formes histologiques les plus sévères, le tableau clinique des NL ne permet pas de prédire avec certitude les lésions histologiques. D'où l'intérêt de la PBR. L'analyse histologique permet non seulement d'établir la classification des NL, elle assure aussi l'étude des signes d'activité et de

chronicité qui conditionnent la thérapeutique et le pronostic. Les récentes recommandations de l'ACR et de l'EULAR [30, 31] stipulent que la PBR doit être réalisée en cas d'insuffisance rénale ($\text{DFG} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$), confirmée et non expliquée par le contexte (sepsis, hypovolémie), ou en cas de protéinurie $\geq 0,5 \text{ g/24 h}$ (ou un ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon urinaire $\geq 0,05 \text{ g/mmol}$), surtout si celle-ci est associée à la présence d'une hématurie microscopique. Toutefois, dans notre série, une certaine corrélation anatomoclinique était retrouvée (figure 14). Le syndrome néphrotique associé à l'IR étaient plus fréquents dans les classes III et IV. Par contre en l'absence d'IR, ce syndrome devenait plus fréquent au cours des NL classe II.

L'atteinte tubulo-interstitielle était sévère dans 58,3% et modérée dans 11,1% dans cette étude. Hsieh C et al ayant étudié les ATI par analyse immuno-histochimie, rapportent des fréquences plus élevées respectivement de 72 et 28% [8]. L'étude des lésions tubulo-interstitielles peut se faire soit en microscopie optique grâce aux colorations spéciales que sont l'Hématéine-Eosine-Safran (HES) et l'Acide Périodique-Schiff (PAS), ou soit encore à l'immuno-histochimie [32]. La microscopie optique est une méthode adéquate pour identifier les ATI mais à un stade assez avancé. Elle semble de loin moins efficace par rapport à la méthode immuno-histochimie qui est une référence. Ceci expliquerait nos résultats où l'analyse de l'ATI était faite exclusivement en microscopie optique.

La classe de la NL, l'index d'activité et de chronicité, la sévérité de l'ATI, la fonction rénale au diagnostic, le débit de la protéinurie... sont reconnus comme étant faisant partie des facteurs pronostiques au cours des NL [1, 4, 8-

13, 31, 46]. L'altération de la fonction rénale au diagnostic de la NL est en partie en rapport avec l'importance de l'ATI. Il en a été ainsi dans ce travail où la sévérité de l'ATI était fortement corrélée à l'IR au diagnostic ($p < 0,01$). Des assertions similaires sont rapportées dans les travaux américains [8, 47]. Le débit de la protéinurie ne paraissait pas être corrélé à la sévérité de l'ATI dans cette série ($p=0,05$) et dans les séries ($p > 0,05$) de Hsieh C [8] et Hill GS [47]. La relation entre l'atteinte glomérulaire et l'ATI au cours des NL est assez bien étudiée. Les cas de NL proliférative active peuvent être isolés ou associés à des ATI non sévères. A l'inverse une ATI sévère semble être habituellement associée à une NL sévère [8, 20, 21]. Dans ce travail, l'ATI sévère était prédominante (53,3%) au cours des NL prolifératives (n=8 sur 13 cas) sans être statistiquement significative ($p = 0,84$). La sévérité des atteintes glomérulaire et tubulo-interstitielle au cours des NL est indépendante [22, 33]. Cette dichotomie est également retrouvée dans ce travail où nous ne notions pas de corrélation entre l'ATI et l'activité glomérulaire (évaluée par index d'activité modifiée) d'une part ($p=0,13$) et entre l'ATI et l'index de chronicité glomérulaire de l'autre ($p=0,59$). Cependant nous avons constaté que la sévérité de l'ATI était corrélée à l'index d'activité globale ($p=0,04$) et à l'index de chronicité globale ($p=0,005$) soulignant la part importante de la composante tubulo-interstitielle dans ces deux index. L'ATI est imputable à un processus immunologique in situ alors que l'atteinte glomérulaire est la conséquence de l'auto-immunité systémique [22, 33].

La classe de la NL conditionne sa thérapeutique [30, 46, 44, 48, 49]. Ainsi, le traitement des classes I et II est régi par les signes extra rénaux. Celui de la

classe V n'est pas bien codifié, faisant appel aux corticoïdes associés ou non aux immunosuppresseurs. Tous nos patients ayant présenté une NL non proliférative avaient reçu des corticoïdes. Quant aux NL prolifératives, l'utilisation des corticoïdes en plus des immunosuppresseurs constitue la pierre angulaire de leur traitement [49-52].

La fréquence des transformations histologiques demeure difficile à déterminer, tant les PBR itératives ne sont pas faites systématiquement. Dans cette série, ces transformations concernaient aussi bien les formes non prolifératives que les formes prolifératives. Le passage d'une forme non proliférative (classe II) vers une forme proliférative (classe III ou IV) et l'inverse (classe III ou IV vers classe II ou V) étaient retrouvés respectivement dans 21,3% (n=3) et 14,3% (n=2). Le passage vers la classe VI était le fait exclusif d'une forme initialement proliférative, retrouvé dans 21,4% (n=3) dans ce travail.

Plusieurs facteurs de mauvais pronostic rénal sont connus. Il s'agit de : l'âge < 24 ans, le sexe masculin, l'HTA, le syndrome néphrotique, l'IR initiale, l'anémie, le C3 bas, le type histologique (NL classes III et IV), la fibrose interstitielle, un index d'activité > 9 [31, 46], la réponse thérapeutique, la race noire et latino-américaine [1, 10, 31, 36, 53, 54]. Certains de ces facteurs sont retrouvés dans notre série comme le montre le tableau XVI ci-dessous.

Après un suivi moyen de 17 mois, 41,7% (n=15) de nos patients ont développé une IRC. Sur le plan clinico-biologique les facteurs corrélés à ce fait dans cette série étaient : l'HTA ancienne (p=0,04), l'HTA à l'admission (p=0,01), le syndrome néphrotique (p=0,019), l'IR initiale (p<0,001). Etonnement l'âge inférieur à 24 ans n'était pas associé à ce risque dans ce travail. Sur le plan

histologique, les NL prolifératives ($p=0,008$) et l'index de chronicité tubulo-interstitielle ($p=0,04$) étaient corrélés au risque d'IRC chez nos patients contrairement à l'index de chronicité glomérulaire ($p=0,2$). Il est bien établi que l'index de chronicité prédit la progression vers l'IRC. Cependant, il en ressort de nos données et celles de Hsieh C [8] que le pronostic de cet index résulte dans ses composantes interstitielles.

Les études de ces dernières années ont montré que la première cause de mortalité chez les lupiques n'est plus la pathologie auto-immune elle-même, ni les conséquences infectieuses des traitements immunosuppresseurs, mais essentiellement les pathologies cardiovasculaires [1, 2, 46]. Par contre Béji S. rapporte une prédominance des causes infectieuses [41]. Dans le même sens, le syndrome catastrophique des antiphospholipides et le choc septique étaient à l'origine des deux décès enregistrés dans cette série.

La survie rénale des patients lupiques dépend des lésions histologiques. Elle s'est considérablement améliorée ces dernières années [36, 53]. La fréquence de l'IRCT varie entre cinq et 26% [36, 37]. Le risque d'évolution vers l'IRCT est diversement apprécié. Il est considéré comme relativement faible, estimé à moins de 10 % après un suivi de cinq à 10 ans selon toutes les études randomisées de ces dernières années [1]. A contrario, les grandes études épidémiologiques révèlent un risque plus important allant de 19% chez le sujet caucasien à 69 % chez le sujet noir [11, 15, 16, 55].

CONCLUSION

V. CONCLUSION

La sévérité de l'atteinte tubulo-interstitielle n'est pas parallèle à l'atteinte glomérulaire des néphropathies lupiques dans ce travail. L'atteinte tubulo-interstitielle serait imputable à un processus immunologique in situ alors que l'atteinte glomérulaire est la conséquence de l'auto-immunité systémique [21, 22]. Nous avons noté un lien étroit entre la sévérité de l'atteinte tubulo-interstitielle et l'insuffisance rénale initiale d'une part, et le risque de survenue d'IRCT de l'autre. Une étude prospective randomisée analysant l'atteinte tubulo-interstitielle par l'étude en immunohistochimie dans le contexte marocain est nécessaire pour étayer ces constatations.

RESUME - ABSTRACT

RESUME

Objectifs : étudier les lésions tubulo-interstitielles au cours de la néphropathie lupique afin de déduire leur impact dans le pronostic rénal. **Matériels et méthodes** : nous avons mené une étude rétrospective portant sur les patients hospitalisés entre janvier 2012 et décembre 2014 pour une néphropathie lupique de classes I à V. L'atteinte tubulo-interstitielle (inflammation interstitielle, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire) était étudiée en microscopie optique et sa gravité était évaluée selon le score d'Austin. Un taux < 10 % était synonyme d'un score nul. Les facteurs prédictifs d'insuffisance rénale chronique étaient recherchés grâce aux analyses de corrélation. **Résultats** : ils étaient au total 38 patients dont 31 femmes et sept hommes, âgés en moyenne de $34,1 \pm 10,9$ ans. La fréquence hospitalière et le taux d'incidence étaient respectivement de 2,5% et 10,3 nouveaux cas/an. Nos patients présentaient à l'admission, une HTA dans 15,8%, une insuffisance rénale dans 50 %, un syndrome néphrotique dans 65,8%, une hématurie dans 86,8%. La néphropathie lupique était proliférative dans 57,9%. L'atteinte tubulo-interstitielle globale était sévère dans 58,3% (n=21), modérée dans 11,1 % (n=4) et nulle dans 30,6 %. La sévérité de celle-ci était corrélée à l'IR initiale, au débit de la protéinurie et aux index d'activité et de chronicité globales (p : 0,003-0,047). L'évolution était marquée après un suivi moyen de 17 ± 14 mois par la survenue d'une IRC dans 41,7% et d'une IRCT dans 16,7%. Deux patients étaient décédés. Les facteurs associés au risque d'IRC étaient l'HTA ancienne et à l'admission, le syndrome néphrotique, l'IR initiale, les NL prolifératives et l'index de chronicité tubulo-interstitielle (p : <0,001 à 0,04). **Conclusion** : notre étude met en évidence un lien étroit entre la sévérité de l'atteinte tubulo-interstitielle et l'insuffisance rénale initiale d'une part, et le risque de survenue d'IRCT de l'autre.

Mots clés : néphropathie lupique, atteinte tubulo-interstitielle, insuffisance rénale, syndrome néphrotique.

ABSTRACT

Objectives: to study the tubulointerstitial damage in lupus nephritis, assess their severity and their impact on the renal prognostic. **Materials and Methods:** we conducted a descriptive and analytical retrospective study of 38 patients hospitalized between 2012 and 2014 in which lupus nephritis class I to IV was diagnosed on renal biopsy. The tubulointerstitial disease (interstitial inflammation, interstitial fibrosis and tubular atrophy) was studied by light microscopy. **Results:** our cohort consisted of 31 women and seven men with a mean age of 34.1 ± 10.9 years. It was old cases in seven patients and new cases in 31 for an incidence rate of 10.3 new cases / year. The 38 patients had at admission, hypertension (15.8%), renal failure (50%), nephrotic syndrome (65.8%) and hematuria (86.8%). Proliferative lupus nephritis was in 57.9%. The overall tubulointerstitial damage was severe in 58.3%, moderate in 11.1% and 30.6% in zero. The severity of tubulointerstitial disease was correlated with baseline renal failure ($p = 0.015$), the rate of proteinuria ($p = 0.04$) and the activity index and chronicity ($p: 0.005$ to 0.04). The confrontation of clinical, biological and histological data allowed us to see that the combination syndrome néphrotique- proliférative lupus nephritis was the most frequent, noted in 15 of 25 cases (60%). The frequency of this association became more important in the presence of renal failure when it was noted in 13 of 16 cases (81.3%). The proliferative lupus nephritis was diagnosed in 14 of 19 patients (73.7%) admitted with kidney failure. After a mean follow-up of 17 months, 41.7% of patients were in chronic kidney failure and end stage 16.7%. Predictors of chronic renal failure were hypertension, nephrotic syndrome, the initial kidney failure, proliferative lupus nephritis and tubulointerstitial chronicity index ($p < 0.001$ to 0.04). **Conclusion:** our results suggest a link between the tubulo-interstitial disease and initial renal impairment on the one hand, and the risk of terminal failure chronic occurrence of the other. **Keywords:** lupus nephritis; tubulointerstitial nephritis; renal failure ; nephrotic syndrome ; renal biopsy; lupus.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1) Karras A. La néphropathie lupique : le point en 2014. Rev Med Interne. 2015 ; 36 (2) : 98-106.
- 2) Karras A. Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé. Presse Med. 2012;41(3):260-6.
- 3) Karras A, Martinez F. Rein et lupus: données récentes. Revue du rhumatisme. 2005;72(2):162-167.
- 4) 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(5):299-308.
- 5) Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. Kidney international. 2004;65(2):521-530.
- 6) Kiremitci S, Ensari A. Classification lupus nephritis: an ongoing story. The scientific world journal. 2014 ; 2014 (2014) : 1-10.
- 7) Houssiau FA. Néphropathie du lupus. La Revue de Médecine Interne. déc 2007;28:S304-5.
- 8) Hsieh C, Chagnon A, Brandt A, Guttikonda R, Utset TO, Clark MR. Predicting Outcomes of Lupus Nephritis With Tubulointerstitial Inflammation and Scarring. Arthritis care & research. 2011; 63(6):865-74.
- 9) Bouras M, Hali F, Khadir K, Benchikhi H. Lupus érythémateux systémique : mortalité et facteurs de mauvais pronostic dans une série marocaine de 129 cas. Annales de dermatologie et de vénérologie. 2014 ; 141(2) : 141-3.

- 10) Miranda-Hernandez D, Cruz-Reyes C, Angeles U, Jara LJ, Saavedra MA. Pronostic factors for treatment response in patients with lupus nephritis. *Reumatol Clin.* 2014;10 (3): 164-9.
- 11) Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ, Group CS, others. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2007;18(1):244-254.
- 12) Faurschou 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; 33(8):1563-9.
- 13) Zhu D, Qu Z, Tan Y, Yu F, Zhao MH. Acute kidney injury in Chinese patients with lupus nephritis: a large cohort study from a single center. *Lupus.* 2011; 20(14): 1557-65.
- 14) Meyer O. Lupus systémique chez les non-Caucasiens. *Revue du Rhumatisme.* sept 2002;69(8):801-8.
- 15) Adler M, Chambers S, Edwards C, Neild G, Isenberg D. An assessment of renal failure in an SLE cohort with special reference to ethnicity, over a 25-year period. *Rheumatology.* 2006;45(9):1144-1147.
- 16) Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zuniga R, D'Agati V, Salmon J, et al. Prognosis in pro-liferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18 (9): 2039-46.
- 17) Gaujard S, Broussolle C, Cathebras P, Dupond J-L, Massot C, Ninet J, et al. Lupus érythémateux disséminé survenant après 65 ans. *La Revue de médecine interne.* 2003;24(5):288-294.
- 18) Dekeyser M, Zuily S, Champigneulle J, Eschwège V, Frimat L, Perret-Guillaume C, et al. Le syndrome des antiphospholipides en néphrologie.

- Atteinte rénale et aspects pratiques de la prise en charge. *Néphrologie & thérapeutique*. 2014;10(1):1-9.
- 19) Costedoat-Chalumeau N, Arnaud L, Saadoun D, Chastre J, Leroux G, Cacoub P, et al. Le syndrome catastrophique des antiphospholipides. *La Revue de médecine interne*. 2012;33(4):194-199.
- 20) Gur H, Kopolovic Y, Gross J. Chronic predominant interstitial nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus: a follow up of three years and review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 1987; 46(8): 617-23.
- 21) Mori Y, Kishimoto N, Yamahara H, Kijima Y, Nose A, Uchiyama-Tanaka Y, et al. Predominant tubulointerstitial nephritis in a patient with systemic lupus nephritis. *Clin Exp Nephrol*. 2005; 9(1): 79-84.
- 22) Chang A, Henderson S, Liu N, Reddy R, Hsieh C, Utset T, et al. In situ B cell-mediated immune responses and tubulointerstitial inflammation in human lupus nephritis. *J Immunol*. 2011; 186(3): 1849-60.
- 23) Costedoat-Chalumeau N, Francès C, Pouchot J, Piette JC. Les nouveaux critères de classification du lupus systémique (SLICC). *Rev Med Interne*. 2014 ; 35(8) :487-490.
- 24) Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *The American journal of medicine*. 2002;112(9):726-729.
- 25) Lesavre P, Melander M, Noël LH, Fakhouri F. Atteintes uro-néphrologiques au cours du lupus érythémateux aigu systémique. In : Cacoub P, Isnard Bagnis C, Deray G. Atteintes uro-néphrologiques au cours des maladies systémiques. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2009. p. 85-103.

- 26) Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2008; 358(9):929-39.
- 27) Crow MK. Collaboration, genetic associations, and lupus erythematosus. N Engl J Med 2008;358(9):956-61.
- 28) Daniel L, Burtey S, Berland Y. Atteintes rénales du lupus érythémateux disséminé. In : Noël LH. Atlas de pathologie rénale. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2008. p. 515-36.
- 29) Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. Kidney Int. 1984 ; 25(4): 689-95.
- 30) Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis care & research. 2012;64(6):797-808.
- 31) Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ, Collaborative Study G. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. Clin J AmSoc Nephrol. 2008; 3(1):46-53.
- 32) Mehrenberger M., Modesto-Segonds A., Noël L.H., Callaard P. Analyse et interprétation d'une biopsie rénale : les lésions élémentaires (glomérules, tubes, interstitium, vaisseaux). In : Noël LH. Atlas de pathologie rénale. Paris, Flammarion Médecine-Sciences. 2008 ; 69-109.
- 33) Steinmetz O, Velden J, Kneissler U, Marx M, Klein A, Helmchen U, et al. Analysis and classification of B cell infiltrates in lupus and ANCA-associated nephritis. Kidney Int. 2008; 74(4): 448-57.

- 34) Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. Physiopathologie du lupus systémique: le point en 2014. *La Revue de médecine interne*. 2014;35(8):503-511.
- 35) Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. févr 1999;10(2):413-24.
- 36) Huong DL, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Bletry O, Baumelou A, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine*. 1999;78(3):148-166.
- 37) Martins L, Rocha G, Rodrigues A, Santos J, Vasconcelos C, Correia J, et al. Lupus nephritis a retrospective review of 78 cases from a single center. *Clin Nephrol*. 2002; 57 (2): 114-9.
- 38) Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine*. 1993;72(2):113-124.
- 39) Costenbader KH, Desai A, Alarcón GS, Hiraki LT, Shaykevich T, Brookhart MA, et al. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(6):1681-1688.
- 40) Haddouk S, Ben Ayed M, Baklouti S, Hachicha J, Bahloui Z, Masmoudi H. Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques. *Pathologie Biologie*. 2005 ; 53 (6) : 311-7.
- 41) Béji S, Kaaroud H, Ben Moussa F, et al. Néphropathie lupique : à propos de 211 cas. *Rev Med Interne*. 2005 ; 26 (1) : 8-12.
- 42) Louzir B, Othmani S, BenAbdelhafidh N. Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Etude multicentrique nationale. A propos de 295 observations. *Rev Med Interne*. 2003; 24(12): 768-74.

- 43) Williams W, Sargeant LA, Smilkle M, Smith R, Edwards H, Shah D. The outcome of lupus nephritis in Jamaican patients. *Am J Med Sci.* 2007; 334(6): 426-30.
- 44) Lefèvre G, Zéphir H, Michelin E, et al. Neurolupus (2^e partie). Description des outils diagnostiques et thérapeutiques devant une manifestation psychiatrique ou neurologique centrale au cours du lupus érythémateux systémique. *Rev Med Interne.* 2012; 33(9) : 503-13.
- 45) Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Tomkiewicz E, Rémy P, Mignon F, et al. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. *Kidney international.* 2000;58(3):1160-1173.
- 46) 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(5):299-308.
- 47) Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Mandet C, Bariety J. Proteinuria and tubulointerstitial lesions in lupus nephritis. *Kidney Int.* 2001; 60(5): 1893-903.
- 48) Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D. et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis : the euro-lupus nephritis trial, a randomized of low-dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 2002; 46 (8) : 2121-31.
- 49) D'Cruz DP, Houssiau FA. The Euro-Lupus Nephritis trial : the development of sequential treatment protocol. *Lupus.* 2009 ; 18 (10) : 875-7.

- 50) Austin III HA, Klippel JH, Balow JE, Le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. New England Journal of Medicine. 1986;314(10):614-619.
- 51) Bansal VK, Beto JA. Treatment of lupus nephritis: a meta-analysis of clinical trials. American journal of kidney diseases. 1997;29(2):193-199.
- 52) Balow JE, Austin HD. Treatment of proliferative lupus nephritis. Am J Kidney Dis 2004;43:383-5.
- 53) MacGowan JR, Ellis S, Griffiths M, Isenberg DA. Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999. Rheumatology. 2002;41(9):981-987.
- 54) Korbet SM, Lewis EJ, Collaborative Study G. Severe lupus nephritis: the predictive value of a ≥ 50 % reduction in proteinuria at 6 months. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28(9): 2313-8.
- 55) Bastian HM, Roseman JM, McGwin JG, Alarcon GS, Friedman AW, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. Lupus in minority populations: nature vs nurture. Lupus. 2002; 11(3): 152-60.

RESUME

Objectifs : étudier les lésions tubulo-interstitielles au cours de la néphropathie lupique afin de déduire leur impact dans le pronostic rénal. **Matériels et méthodes** : nous avons mené une étude rétrospective portant sur les patients hospitalisés entre janvier 2012 et décembre 2014 pour une néphropathie lupique de classes I à V. L'atteinte tubulo-interstitielle (inflammation interstitielle, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire) était étudiée en microscopie optique et sa gravité était évaluée selon le score d'Austin. Un taux < 10 % était synonyme d'un score nul. Les facteurs prédictifs d'insuffisance rénale chronique étaient recherchés grâce aux analyses de corrélation. **Résultats** : ils étaient au total 38 patients dont 31 femmes et sept hommes, âgés en moyenne de $34,1 \pm 10,9$ ans. La fréquence hospitalière et le taux d'incidence étaient respectivement de 2,5% et 10,3 nouveaux cas/an. Nos patients présentaient à l'admission, une HTA dans 15,8%, une insuffisance rénale dans 50 %, un syndrome néphrotique dans 65,8%, une hématurie dans 86,8%. La néphropathie lupique était proliférative dans 57,9%. L'atteinte tubulo-interstitielle globale était sévère dans 58,3% (n=21), modérée dans 11,1 % (n=4) et nulle dans 30,6 %. La sévérité de celle-ci était corrélée à l'IR initiale, au débit de la protéinurie et aux index d'activité et de chronicité globales (p : 0,003-0,047). L'évolution était marquée après un suivi moyen de 17 ± 14 mois par la survenue d'une IRC dans 41,7% et d'une IRCT dans 16,7%. Deux patients étaient décédés. Les facteurs associés au risque d'IRC étaient l'HTA ancienne et à l'admission, le syndrome néphrotique, l'IR initiale, les NL prolifératives et l'index de chronicité tubulo-interstitielle (p : <0,001 à 0,04). **Conclusion** : notre étude met en évidence un lien étroit entre la sévérité de l'atteinte tubulo-interstitielle et l'insuffisance rénale initiale d'une part, et le risque de survenue d'IRCT de l'autre.

Mots clés : néphropathie lupique, atteinte tubulo-interstitielle, insuffisance rénale, syndrome néphrotique.