



NEPHROPATHIE LUPIQUE CHEZ L'ENFANT

(à propos de 18 cas)

Mémoire présenté par

Docteur YASSIN Alborgi

Né le 04 Août 1990 à Saint-Julien , France

Pour l'obtention du Diplôme de Spécialité en Médecine

Option : Néphrologie

Sous la direction du Professeur : FATIMA ZOHRA SOUILMI

Session Avril 2020

Sommaire

I. INTRODUCTION.....	4
II. RAPPEL.....	5
1. PHYSIOPATHOLOGIE.....	5
2. Diagnostique positif et dépistage rénale.....	10
3. Manifestations rénales	14
III. HISTOPATHOLOGIE.....	15
IV. CORRELATION ANATOMO-CLINIQUE.....	22
V. PRISE EN CHARGE DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE CHEZ L'ENFANT	22
1. Dépistage de l'atteinte rénale	22
2. Indications de PBR.....	22
3. Traitement.....	25
4. Essais thérapeutiques.....	40
5. Les cibles d'avenir pour eular	48
MATERIEL ET METHODE.....	51
RÉSULTATS	53
Résultats descriptifs.....	54
I. Les données épidémiologiques	54
II. Les données cliniques	54
A. Les critères cliniques	54
1. Atteinte cutané	54
2. Atteinte articulaire	56
3. Sérites	56
4. Atteinte rénale	56

Néphropathie lupique chez l'enfant

5. Atteinte neurologique	57
6. Atteinte hématologique	57
7. Critères immunologiques	58
B. Le traitement	60
C. Evolution des patients à l'âge adulte	62
D. Les résultats analytiques	64
DISCUSSION	65
CONCLUSION	75
BIBLIOGRAPHIE.....	77

I. INTRODUCTION

Le lupus érythémateux disséminé (LES) est la plus fréquente des maladies systémiques auto-immunes responsables d'atteintes rénales. Les atteintes rénales sont les plus fréquentes et les plus sévères des atteintes viscérales du LES.

La plupart des enfants et des adolescents atteints de néphropathie lupique survivent maintenant à l'âge adulte, ce qui nous amène à se concentrer sur la prévention des complications à long terme du LES ainsi que des effets secondaires du traitement, notamment l'athérosclérose accélérée, le retard de croissance, le diabète, les atteintes ophtalmiques, l'obésité et l'ostéoporose. Malheureusement, la majorité des études menées concernent l'adulte, négligeant ainsi les particularités de l'enfant comme le statut hormonal, la pharmacocinétique des immunosuppresseurs, l'équivalence ou la supériorité des lignes thérapeutiques et la durée nécessaire du suivi. Les enfants et les adolescents atteints de LES ont besoin de soins spécialisés et multidisciplinaires. Dans le but d'optimiser le pronostic de cette maladie chez l'enfant, des études visent la détection précoce des poussées de façon moins invasives comme les biomarqueurs urinaires de la néphropathie lupique.

Sur le plan thérapeutique :Le cyclophosphamide, Le mycophénolate mofétil et les azathioprintes ont permis l'épargne cortisonique et surtout l'amélioration de la survie de la néphropathie lupique .Des essais thérapeutiques objectivant de minimiser leurs effets secondaires comme l'utilisation simultanée de plusieurs immunosuppresseurs à dose moins importante et la recherche de nouvelles molécules pouvant être plus efficaces à moindre coût . La recherche sur le LES en pédiatrie est absolument nécessaire et offre une occasion unique de comprendre comment l'immunologie du développement et les changements hormonaux associés à la puberté affectent la physiopathologie du LES.

II. RAPPEL :

1. PHYSIOPATHOLOGIE :

Le LES est une maladie d'origine multifactorielle, dont une composante génétique(1,2) , mais cela ne signifie pas que la maladie est héréditaire.

Facteurs génétiques :

Différents facteurs génétiques ont été précisément décrits dans le lupus, en particulier les gènes des protéines du complément (C1Q, C2, C4), les gènes associés à l'haplotype A1 B8 DR3. Il existe vraisemblablement d'autres gènes intervenant dans la réaction immunitaire dont certains sont portés par le chromosome 1.(46)

D'ailleurs une grande étude réalisée dernièrement en Espagne a identifié cinq nouveaux loci associés au LED au niveau de signification à l'échelle du génome ($p < 5 \times 10^{-8}$): *GRB2*, *SMYD3*, *ST8SIA4*, *LAT2* et *ARHGAP27*. (47)

Il y a une association entre les locis de risque pour le LES et le risque de néphropathie lupique chez l'enfant et l'adulte lupique, avec un plus fort effet observé parmi la population européenne et pédiatrique. Il y a un lien génétique entre la susceptibilité à un LES et la néphropathie lupique, surtout la forme proliférative. (2)

Facteurs immunologiques :

Les auto-anticorps antinucléaires sont présents chez pratiquement tous les patients. L'apoptose semble être la source principale des auto-antigènes (figure 1). Le système immunitaire inné et adaptatif sont impliqués, les interactions entre auto-antigènes, cellules dendritiques, lymphocytes B et lymphocytes T aboutissant à la production d'anticorps et de lymphocytes T délétères pour l'organisme. Diverses boucles d'amplification entretiennent ensuite la réaction auto-immune (figure 2). Actuellement plusieurs stratégies thérapeutiques ciblent les lymphocytes B et

différentes cytokines et permettent d'éviter certains des effets secondaires induits par les corticoïdes et les immunosuppresseurs actuellement utilisés(3). a

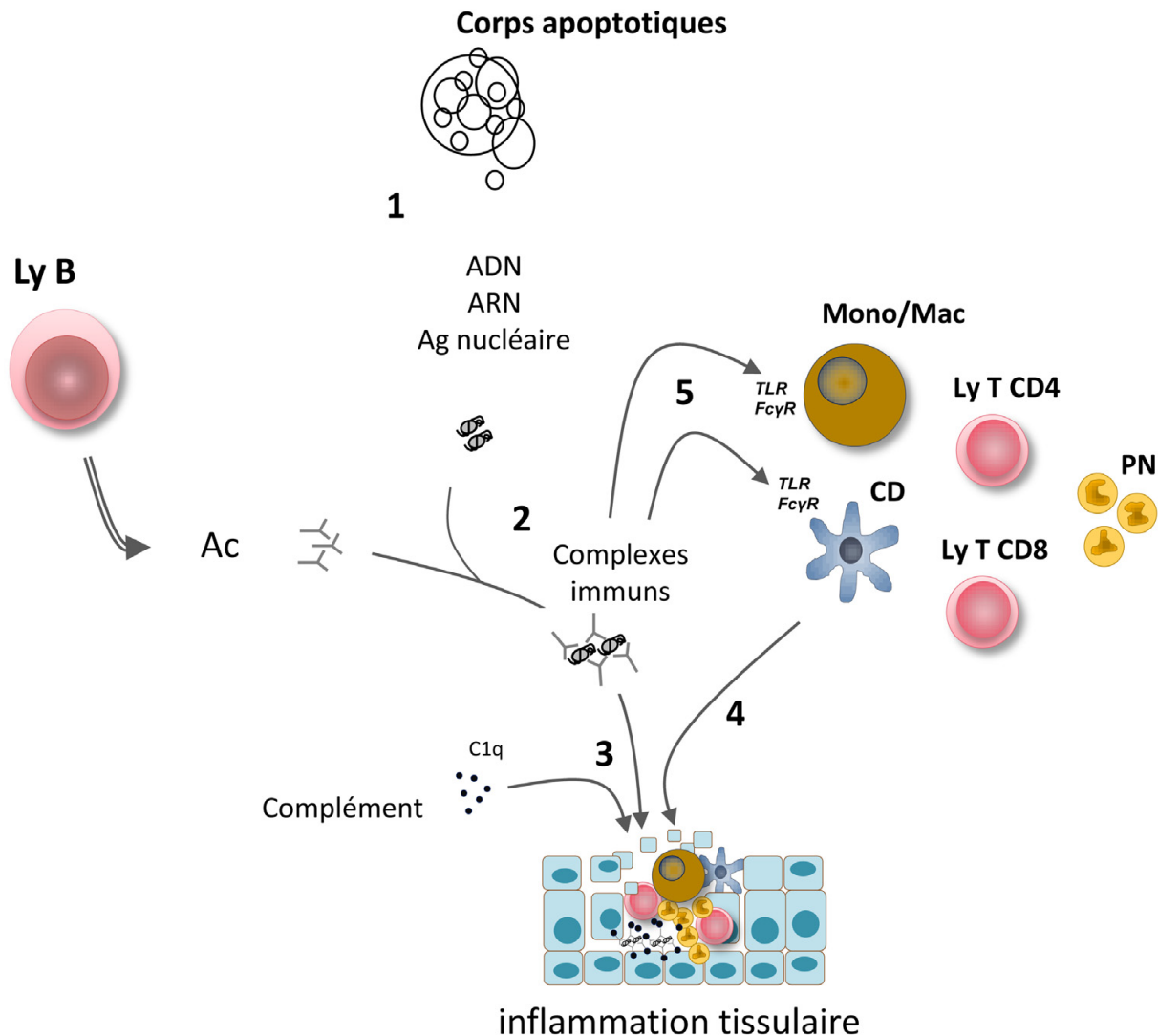


Figure. 1. Les complexes immuns initient les lésions tissulaires.

(1) une apoptose anormale ou excessive et/ou une diminution de la clairance des corps apoptotiques induisent l'accumulation d'auto-Ag apoptotiques ; (2) les auto-Ac se fixent aux auto-Ag dans la circulation ou dans les tissus pour former des complexes immuns (CI) ; (3) les CI activent la voie classique du complément (C1q) ; (4) la cascade du complément libère des facteurs chimiotactiques qui recrutent les macrophages, les polynucléaires neutrophiles, les cellules dendritiques et les lymphocytes qui induisent l'inflammation tissulaire ; (5) les CI activent les

Néphropathie lupique chez l'enfant

macrophages et les cellules dendritiques par le biais des récepteurs de type Toll et des récepteurs pour le fragment Fc des IgG avec la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-8). Ac : anticorps ; CD : cellule dendritique ; Ly : lymphocyte ; PN : polynucléaire neutrophile ; Mono/Mac : monocyte/macrophage.

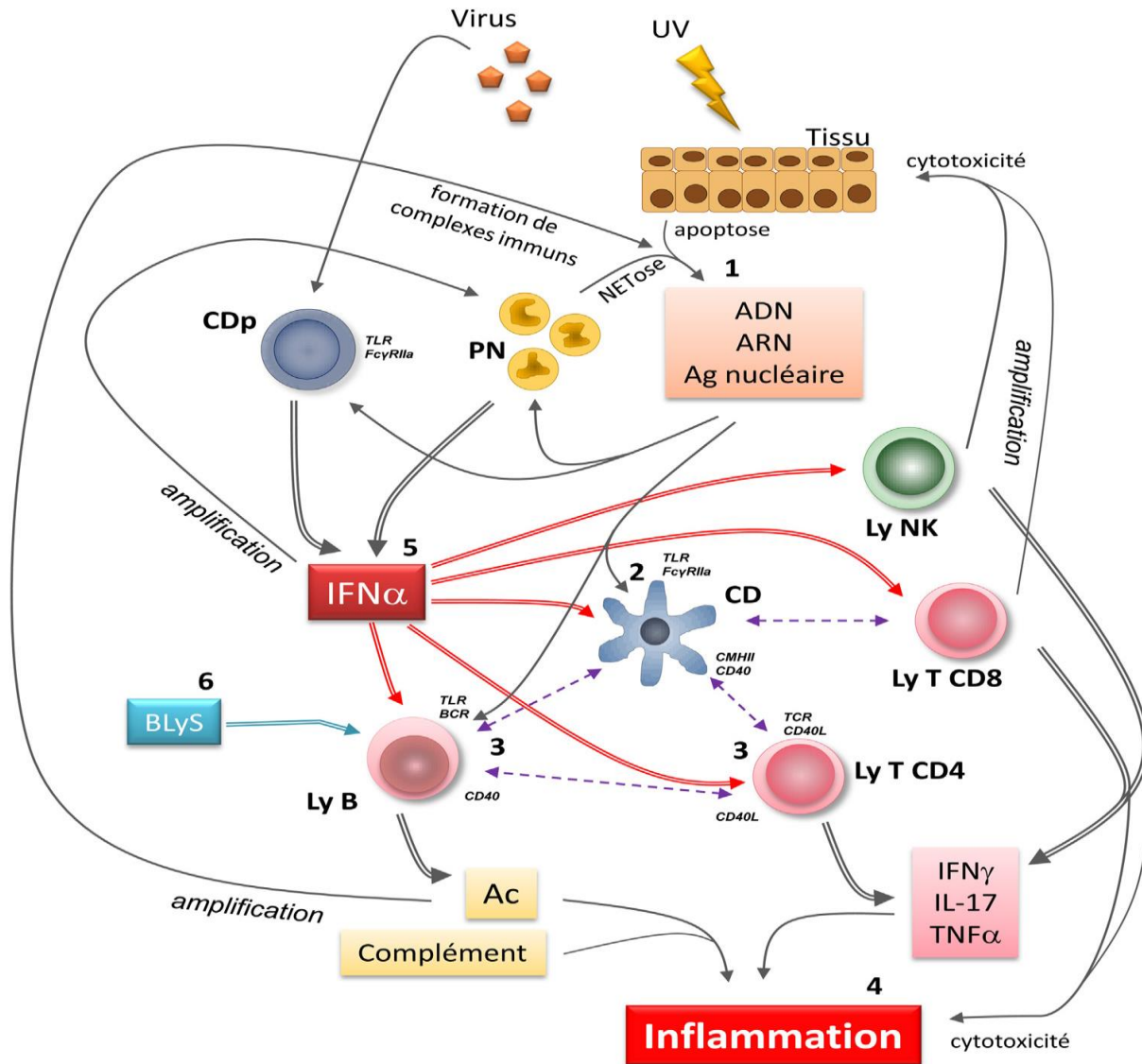


Figure 2. Physiopathologie du lupus systémique, boucles d'amplification et entretien du lupus .

(1) un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induisent l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN, ARN et protéines nucléaires). Les polynucléaires neutrophiles fournissent une seconde source

d'auto-Ag, les NETs ; (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 co-stimulation ; (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 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. NET : neutrophil extracellular trap ; CD : cellule dendritique ; CDp : cellule dendritique plasmacytoïde ; Ly : lymphocytes ; PN : polynucléaire neutrophile ; TLR : récepteur de type Toll ; BCR : récepteur du lymphocyte B ; TCR : récepteur du lymphocyte T ; Fc γ R2a : récepteur pour le fragment Fc gamma 2a ; BLyS : B-Lymphocyte Stimulator ; IFN α : interféron alpha ; IFN γ : interféron gamma ; IL-17 : interleukine-17 ; TNF α : tumor necrosis factor alpha ; Ac : anticorps.

Facteurs d'environnement :

Les facteurs d'environnement les plus influents dans cette maladie sont certainement les rayonnements ultraviolets (UV), capables d'induire des lésions cutanées mais également des poussées évolutives de la maladie. Les facteurs toxiques ou des médicaments peuvent également avoir un rôle, mais ne sont responsables que d'une minorité (moins de 10 %) de maladies lupiques. Le rôle d'agents infectieux, en

particulier viraux (rétrovirus), est suggéré par l'étude de modèles animaux et est toujours étudié.(46)

Facteurs endocriniens :

Ces facteurs sont particulièrement importants dans le lupus car la prise d'oestrogènes (pilule contraceptive, hormonothérapie substitutive) ou la grossesse peuvent déclencher une poussée de la maladie. Ces facteurs hormonaux expliquent aussi la gravité des lupus masculins survenant chez les patients atteints de syndrome de Klinefelter et le rôle bénéfique, au moins expérimental, de l'hormono-modulation anti-oestrogénique.(46)

Formes particulières :

Déficit homozygote en fraction précoce du complément :

La survenue d'un LES dans les premières années de vie doit faire rechercher un déficit homozygote en fraction du complément, surtout s'il est associé à des infections bactériennes.

Les déficits homozygotes affectant les gènes impliqués à la phase initiale d'activation de la voie classique du complément, tels C1q (90 % de risque de survenue de LES), C1r, C1s (50 % de risque de survenue de LES), et les déficits en C4 sont associés à un risque élevé (C1q : 90 %, C1r et C1s : 50 %, C4 : 75 %). (45)

Lupus érythémateux monogénique

Le syndrome d'Aicardi- Goutieres et la spondyloenchondrodysplasie(SPENCD) sont des pathologies rares monogeniques, associees a la survenue de LES, le plus souvent precoc. Elles doivent etre recherchees en cas d'association a un retard mental, une spasticite et/ou une petite taille secondaire a une dysplasie osseuse.(45)

2. DIAGNOSTIQUE POSITIF ET DÉPISTAGE RÉNALE :

Les premiers critères de classification du lupus érythémateux systémique ont été établis en 1971 par l'American Rheumatism Association (ARA) devenue l'American College of Rheumatology (ACR) en 1988 . Ils ont été révisés en 1982 puis en 1997 .En 2003, le groupe du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) a établi de nouveaux critères puis les a validés avec une méthodologie précise, aboutissant à une nouvelle classification qui a été publiée en 2012 .(4)

La question qui se pose est : est ce que les critères de SLICC sont plus performantes que les anciens critères de classification du LES de l'ACR .Une grande étude comportant 2055 patients a montré que la sensibilité des critères SLICC 2012 était supérieure aux critères ACR 1997 (93.2% VS 85.6%, $p < 0.0001$) mais une moindre spécificité (5) .D'autres études faites chez l'enfant confirment ce constat (6,7)

Critères de classification du SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) pour le lupus systémique.(4)

Critères de SLICC	Critères de l'ACR
<u>Critères cliniques :</u> 1. -<u>Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) :</u> -Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde) -<u>Lupus bulleux</u> -<u>Nécrolyse toxique épidermique lupique</u> -<u>Éruption maculo-papuleuse lupique</u> -<u>Éruption lupique photosensible</u> <u>en l'absence de dermatomyosite</u> <u>OU</u> <u>-Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutive sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-</u>	<u>Critères cliniques :</u> 1 – Eruption malaire en ailes de papillon 2 –Eruption de lupus discoïde 3 –Photosensibilité 4 –Ulcérations orales ou nasopharyngées 5 –Polyarthrite non érosive 6 –Pleurésie ou péricardite 7 –Atteinte rénale: – protéinurie > 0.5g/24h ou – cylindres urinaires

Néphropathie lupique chez l'enfant

<u>inflammatoire ou des télangiectasies)</u> 2. <u>Lupus cutané chronique</u> (incluant au moins l'un des critères suivants) : -Lupus discoïde classique localisé (au-dessus du cou) -Lupus discoïde classique généralisé (au-dessus et en dessous du cou) -<u>Lupus hypertrophique ou verruqueux</u> -<u>Panniculite lupique ou lupus cutané profundus</u> -<u>Lupus chronique muqueux</u> -<u>Lupus engelure</u> -<u>Lupus tumidus</u> -<u>Lupus engelure</u> -<u>Forme frontière lupus discoïde / lichen plan</u> 3. <u>Ulcères buccaux</u> -Palatins : bouche, langue , ou nasales en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behçet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale 4. <u>Alopécie non cicatricielle</u> <u>éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés)</u> <u>en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique</u> 5. <u>Atteinte articulaire</u> impliquant plus de deux articulations, caractérisées par un gonflement ou un épanchement <u>OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes</u> 6. <u>Sérites</u> -Pleurésie typique > 24 h OU Épanchement pleural	8 -Atteinte neurologique - convulsions - ou - psychose
--	--

OU Frottement pleural

-Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24 h

OU Épanchement péricardique OU Frottement péricardique

OU Signes électriques de péricardite

en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dresser

7. Atteinte rénale

-Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée)

-Cylindres hématiques

8. Atteinte neurologique

-Convulsions Psychose

-Mononévrite 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

-Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse. .)

Critères hématologiques :

9. Anémie hémolytique

10. Leucopénie ou lymphopénie

Leucopénie (< 4000/mm³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale. . .)

- Lymphopénie (< 1000/mm³ un épisode suffit) en l'absence d'autre cause

(Corticothérapie, médicaments, infections. . .)

11. Thrombopénie

(< 100 000/mm³ un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT. . .)

Critères hématologiques :

9 -Anomalies hématologiques:

- anémie hémolytique
- ou - leucopénie < 4000/mm³
- ou - lymphopénie < 4500/mm³
- ou - thrombopénie < 100 000/mm³

Néphropathie lupique chez l'enfant

<u>Critères immunologiques :</u> 1 .Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire 2 .Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (<u>> 2 fois la dilution de référence si test ELISA</u>) 3 .Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm 4 .Anticorps anti phospholipides positifs déterminés par : - Présence d'un anticoagulant circulant Sérologie syphilitique faussement positive -Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG, or IgM) <u>à un titre moyen ou fort</u> <u>Anticorps anti-β2-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM)</u> 5 .Diminution du complément : -C3 bas -C4 bas -CH50 bas 6 .<u>Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique)</u>	<u>Critères immunologiques :</u> 10.Titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices) 11. Perturbations immunologiques : • Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif, • anticorps anti-Sm • présence d'anticorps antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anticardiolipine en IgG ou IgM
<u>Diagnostic :</u> on retient un lupus systémique si : -4 critères (dont au moins un critère clinique ET au moins un critère immunologique) ou -Glomérulonéphrite lupique ET anticorps antinucléaires (ou anticorps anti-ADN natif)	<u>Diagnostic :</u> La présence d'au moins 4 des 11 critères « de classification » proposés par l'ACR permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité et une spécificité de 96 %.

Les éléments ajoutés dans la classification du SLICC (par rapport à la classification de l'ACR) ont été soulignés. La leucopénie et la lymphopénie ont été combinées tandis que les critères hématologiques ont été séparés en 3. Les critères immunologiques 2, 3 et 4 ont été séparés.

3. MANIFESTATIONS RÉNALES

Les patients identifiés à haut risque de développer une néphropathie lupique (sexe masculin, LED de l'enfant, présence d'Ac anti C1q) .Ces patients doivent être sous surveillance rapproché , au moins une fois par 3 mois . (8)

Les manifestations cliniques ont trois caractéristiques :

1. L'importante variabilité des signes néphrologiques : de simples protéinurie et/ou hématurie microscopique silencieuses associées ou non à une insuffisance rénale, ces manifestations pouvant constituer un syndrome de glomérulopathie chronique, jusqu'à des manifestations plus bruyantes telles qu'un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive, un syndrome néphrotique ou un syndrome néphrétique aigu . Une leucocyturie aseptique accompagne parfois les signes glomérulaires ;(9)
2. La protéinurie dont on doit tenir compte dès un faible débit (dès 0,5 g/g de créatininurie voire 0,3 g/g s'il existe une hématurie concomitante chez l'adulte et 10mg/kg/J chez l'enfant), les autres anomalies rénales étant inconstantes (9) ;
3. Il n'existe pas de parallélisme anatomoclinique : il n'est pas possible de prédire le type d'atteinte histologique et donc la sévérité par l'analyse sémiologique ; ainsi, par exemple, une protéinurie de 0,5 g/g peut tout autant traduire une GN classe III ou IV active qu'une classe III ou IV chronique, qu'une classe II ou encore une classe V.(10)

On peut donc affirmer l'existence d'une GN lupique dès la détection d'une protéinurie permanente, mais on ne peut pas affirmer sa gravité.

Des anomalies immunologiques sont associées aux néphropathies lupiques les plus sévères : une consommation du complément par la voie classique (C4 et C3

abaissés) et la présence d'anticorps anti-ADN double brin. Néanmoins, leur valeur prédictive est insuffisante et seule une biopsie rénale permet de typer la GN lupique et de définir la nécessité d'un traitement.(10)

Il est recommandé donc ce qui suit :

- toute protéinurie doit faire discuter une néphropathie lupique (10) ;
- au cours du suivi des patients lupiques, la recherche d'une atteinte rénale doit être systématique par la recherche régulière d'une protéinurie tous les 6 mois (10) ;
- la détection d'une protéinurie, même de faible débit, chez un patient atteint ou pouvant être atteint d'un lupus doit faire réaliser une biopsie rénale. Ainsi, les recommandations du groupe EULAR/ERA-EDTA sur l'indication de la biopsie rénale au cours du LES indiquent qu'elle doit être précoce dès lors qu'il existe une protéinurie reproductible $\geq 0,5$ g/g(10) .

III. HISTOPATHOLOGIE :

Même si l'atteinte rénale était connue depuis le début du XXe siècle, l'avènement des techniques de biopsie rénale dans les années 1960 a permis de la préciser et V.K. Pollak a été le premier à établir une classification histologique des néphropathies lupiques avec la notion d'indice d'activité et de chronicité , puis précisé par Morel-Maroger et al . La première classification est celle de WHO (world health organisation) en 1974 .Trois mise à jours majeurs ont été faites en 1982 , 1995 et en 2003 pour aboutir à la classification de ISN /RPS 2003.(22)

Les derniers controverses concernant cette classification prévoient de corriger ses imperfections pour donner naissance à une classification prenant en considération les lésions tubulo interstitielles , les lésions vasculaires et les podocytopathies .(23)

La classification actuelle

Néphropathie lupique chez l'enfant

Société internationale de néphrologie / Société de pathologie rénale (ISN / RPS)

2003 Classification de la néphrite lupique (22–26)

Classe I	Néphrite minémale du lupus mésangial
	Glomérules normaux par microscopie optique, mais dépôts immunitaires mésangiaux par immunofluorescence
Classe II	Néphrite mésangiale du lupus prolifératif
	Hypercellularité purement mésangiale de tout degré ou expansion de la matrice mésangiale par microsclérose légère, avec dépôts immuns mésangiaux
	Quelques dépôts sous-épithéliaux ou sous-endothéliaux isolés peuvent être visibles par immunofluorescence ou microscopie électronique, mais pas par microscopie optique.
Classe III	Néphrite focale du lupus a
	Glomérulonéphrite focale, extracapillaire ou segmentaire ou globale active ou inactive impliquant <50% des glomérules, généralement associée à des dépôts immuns sous-endothéliaux focaux, avec ou sans altérations mésangiales
Classe III (A)	Lésions actives: néphrite focale du lupus prolifératif
Classe III (A) / C	Lésions actives et chroniques: néphropathie lupique sclérosante et proliférante
Classe III (C)	Lésions chroniques inactives avec cicatrices glomérulaires: néphrite focale du lupus sclérosant
Classe IV	Néphrite lupique diffuse b
	Glomérulonéphrite diffuse active, segmentaire ou globale, active ou inactive, touchant $\geq 50\%$ des glomérules, généralement associée à des dépôts immuns sous-endothéliaux diffus, avec ou sans altération mésangiale. Cette classe est divisée en néphrite lupique segmentale diffuse

Néphropathie lupique chez l'enfant

	(IV-S) lorsque $\geq 50\%$ des glomérules impliqués présentent des lésions segmentaires et une néphrite lupique globale diffuse (IV-G) lorsque $\geq 50\%$ des glomérules impliqués présentent des lésions globales. Segmentaire est défini comme une lésion glomérulaire impliquant moins de la moitié de la touffe glomérulaire. Cette classe comprend les cas avec des dépôts de boucles de fil diffus mais avec peu ou pas de prolifération glomérulaire.
Classe IV-S (A)	Lésions actives: néphrite lupique proliférative segmentaire diffuse
Classe IV-G (A)	Lésions actives: néphrite proliférative globale diffuse du lupus
Classe IV-S (A / C)	Lésions actives et chroniques: néphropathie lupique sclérosante et proliférante segmentaire diffuse
Classe IV-G (A / C)	Lésions actives et chroniques: néphropathie lupique proliférante et sclérosante globale diffuse
Classe IV-S (C)	Lésions chroniques inactives avec cicatrices: néphrite lupique sclérosante segmentée diffuse
Classe IV-G (C)	Lésions chroniques inactives avec cicatrices: néphrite diffuse du lupus sclérosant global
Classe v	Néphrite membraneuse du lupus
	Dépôts immuns sous-épithéliaux globaux ou segmentaires ou leurs séquelles morphologiques par microscopie optique et par immunofluorescence ou microscopie électronique, avec ou sans altérations mésangiales
	Une néphropathie lupique de classe V peut survenir en association avec les classes III ou IV, auquel cas les deux seront diagnostiqués
	La néphropathie lupique de classe V peut montrer une sclérose avancée
Classe VI	Néphrite avancée du lupus sclérotique
	$\geq 90\%$ des glomérules globalement sclérosés sans activité résiduelle

Néphropathie lupique chez l'enfant

Classification abrégée par la Société internationale de néphrologie / Société de pathologie rénale (ISN / RPS) de la néphrite lupique (2003) (22–25)

Classe I Néphrite minérale du lupus mésangial

Classe II Néphrite mésangiale du lupus prolifératif

Classe III Néphrite focale du lupus a

Classe IV Néphrite lupique segmentaire (IV–S) ou globale (IV–G) b

Classe v Lupus membraneux néphrite c

Classe VI Néphrite lupique sclérosante avancée

Diffuse : lésion impliquant la plupart ($\geq 50\%$) des glomérules

Focal : lésion impliquant $<50\%$ des glomérules

Global : lésion touchant plus de la moitié de la touffe glomérulaire

Segmentaire : Une lésion impliquant moins de la moitié de la touffe glomérulaire (c.–à–d. Qu'au moins la moitié de la touffe glomérulaire est épargnée)

Hypercellularité mésangiale : au moins trois cellules mésangiales par région mésangiale dans une section de 3 microns d'épaisseur

Prolifération endocapillaire : hypercellularité endocapillaire due à un nombre accru de cellules mésangiales, de cellules endothéliales et de monocytes infiltrants, entraînant un rétrécissement de la lumina capillaire

Prolifération extracapillaire ou croissant cellulaire : Prolifération extracapillaire de plus de deux couches de cellules occupant un quart ou plus de la circonférence capsulaire glomérulaire

Karyorrhexis : présence de noyaux apoptotiques, pycnotiques et fragmentés

Nécrose : lésion caractérisée par la fragmentation des noyaux ou la rupture de la membrane basale glomérulaire, souvent associée à la présence d'un matériau riche en fibrine.

Thrombes hyalins : substance éosinophile intracapillaire de consistance homogène

permettant de démontrer que l'immunofluorescence est constituée de dépôts immunitaires.

Proportion de glomérules impliqués : destinée à indiquer le pourcentage de glomérules totaux atteints de néphropathie lupique, y compris les glomérules sclérosés dus à la néphrite lupique, mais excluant les glomérules ischémiques avec une perfusion insuffisante due à une pathologie vasculaire distincte de la néphrite lupique.

Wenderfer & Eldin

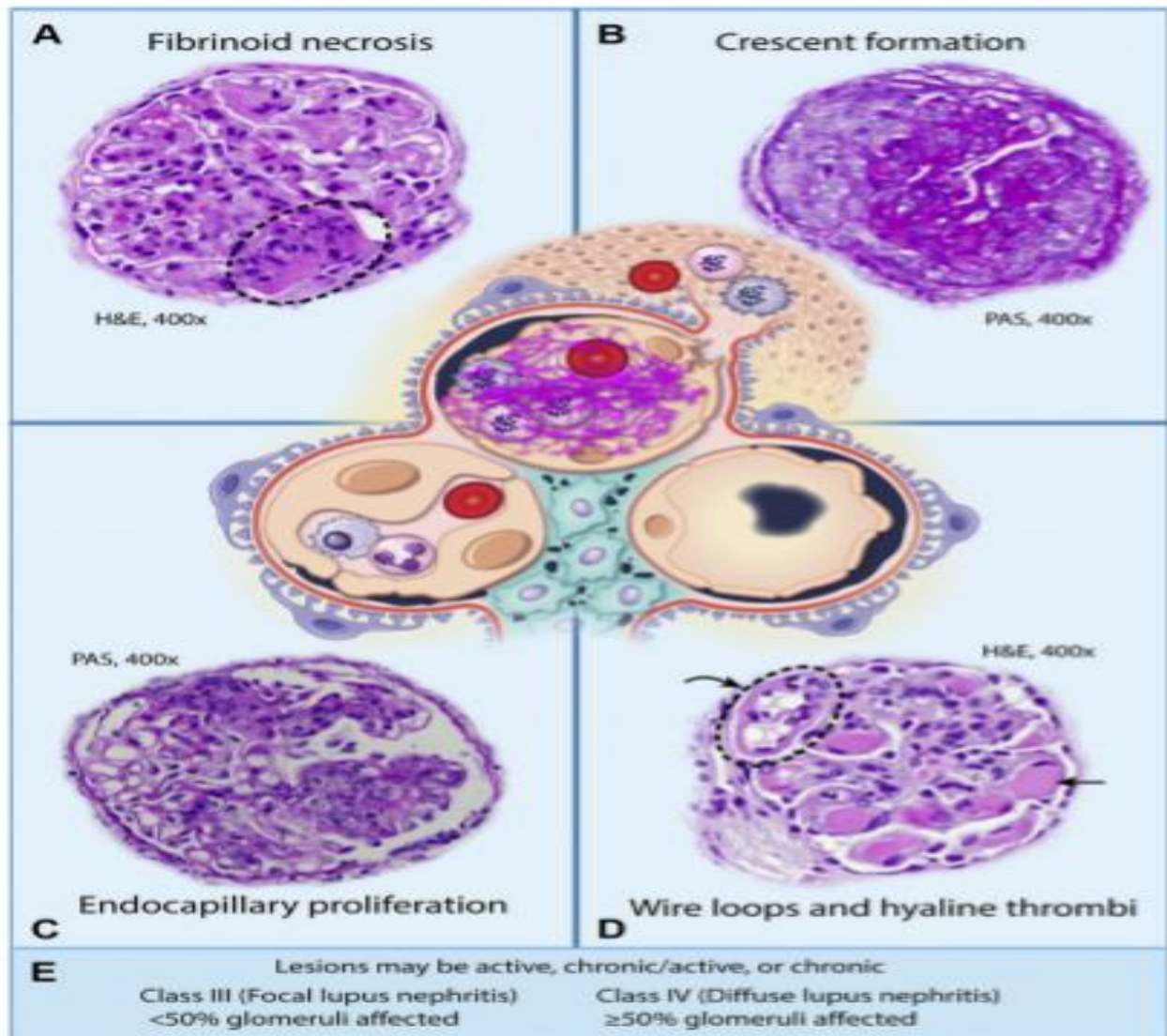


Fig. 2. Histopathologic features of proliferative LN (*central schematic*). Subendothelial immune complex mediated injury compromises the intracapillary circulation. (**A**) Luminal inflammatory cells with fibrinoid necrosis of glomerular capillary loop (*dashed circle*) (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 400$). (**B**) Glomerular capillary loop rupture may incite extracapillary hypercellularity (crescent) (periodic acid-Schiff, original magnification $\times 400$). (**C**) Endocapillary hypercellularity with swollen endothelium and intraluminal inflammatory cells (periodic acid-Schiff, original magnification $\times 400$). (**D**) Massive subendothelial immune complexes, wire loops (*curved arrow, dashed circle*), focally bulging into capillary lumen as hyaline thrombi (*straight arrow*) (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 400$). (**E**) The proportion of affected glomeruli characterizes ISN/RPS class III or class IV disease.

Figure 1 classes de néphropathie lupique

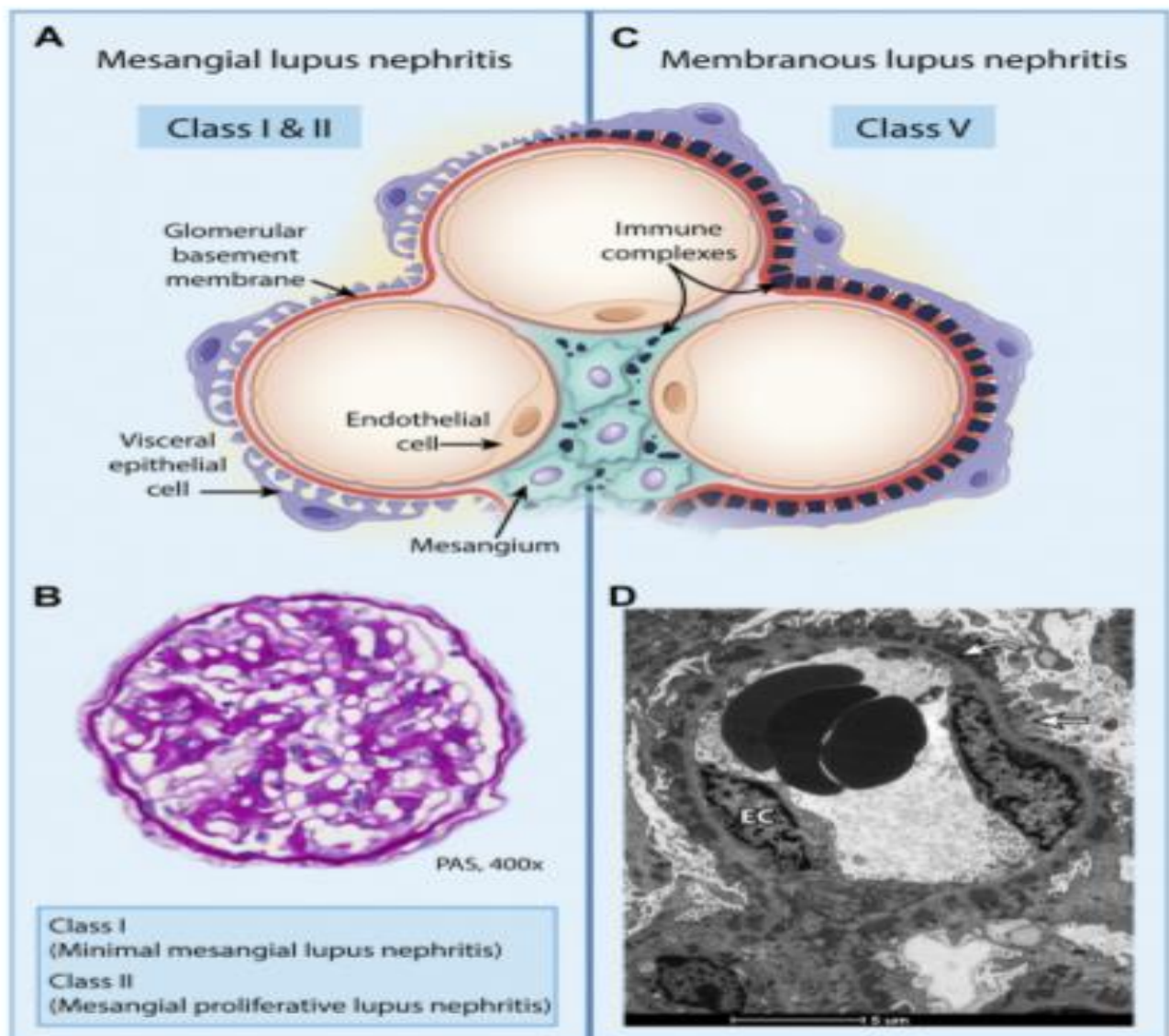


Fig. 1. Histopathologic features of nonproliferative lupus nephritis. (A) Mesangial LN (ISN/RPS class I and class II). In class I, glomeruli are histologically normal with immune complex deposition by ancillary immunofluorescence or electron microscopy studies. (B) Glomerulus with mildly increased mesangial hypercellularity by light microscopy, class II (periodic acid–Schiff, original magnification $\times 400$). (C) Membranous LN (ISN/RPS class V). Glomeruli have immune complex deposition along the glomerular basement membranes with visceral epithelial cell (podocyte) injury, $\pm$ mesangial alterations. (D) Electron microscopy imaging demonstrates epi-membranous to intramembranous electron-dense deposits (curved arrow) with podocyte foot process effacement (straight arrow). EC, endothelial cell.

Figure 2 forme proliférative et signes d'activités

IV. CORRÉLATION ANATOMO–CLINIQUE :

Les manifestations cliniques habituelles peuvent être prédites en fonction de la topographie et du caractère des lésions glomérulaires. La pathologie mésangiale conduit à un syndrome d'hématurie microscopique et de protéinurie sous-néphrotique avec un débit de filtration glomérulaire (GFR) bien préservé ou minimalement réduit; les lésions endocapillaires et extracapillaires sont caractérisés par une réduction aiguë du DFG, de l'hématurie et de la protéinurie légère à modérée; et les lésions membraneuses sont associées à une protéinurie importante, souvent associée à un syndrome néphrotique, et à la préservation ou à la réduction progressive du DFG. (27,28)

V. PRISE EN CHARGE DE LA NÉPHROPATHIE LUPIQUE CHEZ L'ENFANT :

1. DÉPISTAGE DE L'ATTEINTE RÉNALE :

L'atteinte rénale doit être recherchée au moment du diagnostic .En absence d'anomalie rénale initiale , on peut proposer un dépistage tous les mois. Ce dépistage repose sur l'étude d'urines fraîchement émises par bandelette réactive à la recherche d'une protéinurie et/ou d'une hématurie) ou par étude cytologique urinaire quantitative et dosage de la protéinurie. Les bandelettes urinaires réactives sont très sensibles pour la recherche d'albumine et d'hématies mais le dosage est quantitative est essentiel en cas de bandelette urinaire positive.(11)

2. INDICATIONS DE PBR :

- Euler recommande de réaliser une biopsie rénale chaque fois qu'il existe un signe d'atteinte rénale, en particulier une protéinurie $\geq 0,5$ g / 24 heures avec une hématurie dysmorphie glomérulaire et / ou des cylindres cellulaires (C) .

- ACR recommande la biopsie (sauf forte contre-indication) :
- signes d'atteinte rénale avec une créatinine sérique élevée sans cause apparente ,
- une protéinurie isolée $\geq 1,0$ g / 24 heures ou une protéinurie $\geq 0,5$ g / 24 heures associées à une hématurie et / ou à des cylindres cellulaires (C) .
- Lorsque la baisse du DFG est inexplicable, si elle est inférieure à 30 mL / min, la décision de la biopsie doit prendre en compte la taille rénale normale (> 9 cm) et / ou des signes de maladie rénale active.
- La biopsie peut être considérée aussi si le patient présente une hématurie isolée persistante ou une leucocyturie sans causes infectieuses. (12)
- Une étude norvégienne rapporte que la biopsie rénale est aussi sûre chez l'adulte que chez l'enfant. (13)

Indication de la rebiopsie :

Les patients ayant une néphropathie lupique sont les patients les plus biopsiés .Plusieurs écoles indiquent la rebiopsie après la fin du traitement d'induction pour réévaluer l'efficacité du traitement .Un arbre décisionnel a été élaboré pour poser les indications de rebiopsie rénale.(21) (figure5)

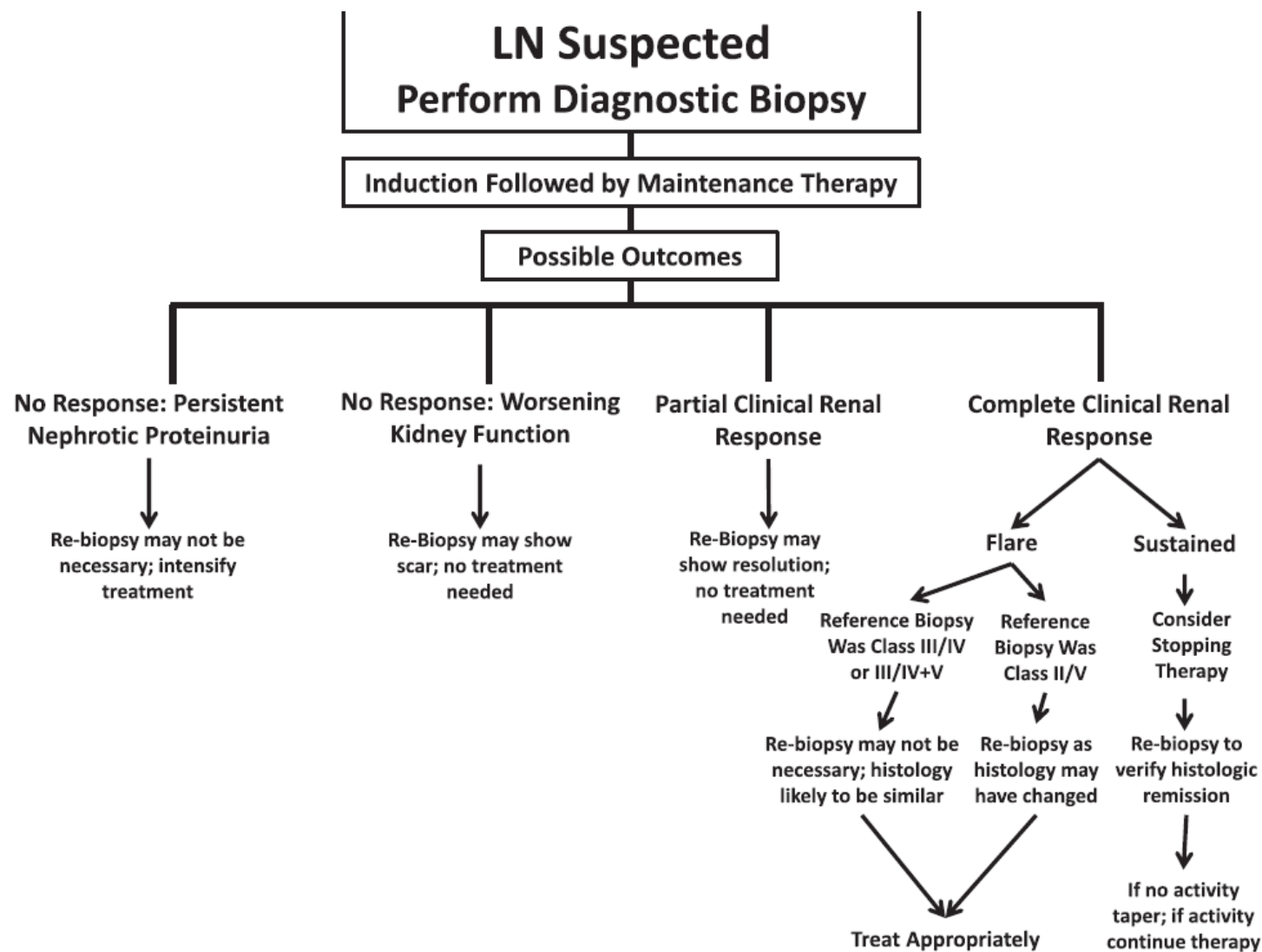


Figure 5 indication de rebiopsie rénale

3. TRAITEMENT :

3.1. Histoire du traitement :

Il y a 50 ans , le seul traitement disponible était la corticothérapie à haute dose .Les effets secondaires étaient fréquents à noter le retard de croissance chez l'enfant.En 1970 , le cyclophosphamide a amélioré la prise en charge de la néphropathie lupique .En 1990 , l'induction du traitement d'attaque par la corticothérapie en bolus associée au cyclophosphamide a montré sa supériorité au bolus de corticothérapie seule formant ainsi le protocole INH. Devant les effets secondaires du cyclophosphamide à haute dose le protocole Euro-lupus a été proposé chez les patients caucasien.Ensuite le mycophénolate mofétil apparu avec moindre effet secondaire sur la fécondité et a montré son efficacité équivalente au protocole INH dans plusieurs études . (16)

Le Rituximab n'a pas montré son efficacité comme traitement d'induction mais il s'est avéré utilise dans les cas réfractaire au cyclophosphamideet au MMF. La dose recommandé est de 750mg-1g/M2 à J1 - J15 ou 375mg/M2 une fois par semaine pendant 4 semaines. (16)

3.2. .Moyens thérapeutiques :

a. Corticostéroïdes:

Les corticostéroïdes sont des immunosuppresseurs par de multiples mécanismes qui entrent en synergie afin de bloquer le développement de la réponse immune. Les corticostéroïdes sont non seulement capables de bloquer l'initiation d'une réponse immune, mais ils peuvent également décapiter une réponse en cours en inhibant les sécrétions cytokiniques inflammatoires des phagocytes et en bloquant l'émigration des effecteurs immunologiques vers l'organe cible.

Les corticoïdes les plus utilisés sont la prednisone, la prednisolone et la

méthylprednisolone.

Précautions d'emploi :

Avant toute prescription de corticostéroïdes il faut :

- Eliminer un foyer infectieux+++
- Evaluer les comorbidités associées : HTA, diabète, cardiopathie, ulcère peptique, fracture et ostéoporose, hyperlipidémie, ATCD de psychose...
- Eduquer le patient pour apprendre à gérer son traitement.

Posologies et voies d'administration :

Ils sont administrés généralement dans la néphropathie lupique par voie intraveineuse sous forme de bolus à une dose de 15 mg/kg ou 1g /1,17m² par jour pendant 3J avec relais par voie orale à une dose qui varie de 2 mg/ kg/J, sous forme de prise unique le matin quotidienne avec dégression selon l'évolution de la maladie et du suivi.

Mesures adjuvantes :

- Régime pauvre en sodium .
- Régime pauvre en « sucres rapides »
- Apports caloriques normaux, riches en protéines
- Potassium par voie orale si nécessaire
- Prévention de l'ostéoporose et retard de croissance par une

Supplémentation en calcium et vitamine D.

- Traitement anti-ulcéreux si besoin : pansement gastrique à prendre à distance.
- activité physique régulière.

Effets secondaires :

Obésité facio-tronculaire, syndrome de Cushing

- Diabète, aménorrhée, altération des fonctions sexuelles
- Hyperlipidémie
- Hypercatabolisme protidique
- HTA, hypokaliémie
- Ostéoporose, ostéonécrose aseptique, retard de croissance
- Myopathie cortisonique, ruptures tendineuses
- Effets cutanés : acné, folliculites bactériennes, vergetures....
- inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Troubles neuro-psychiques rarement : effets stimulants, insomnie, troubles

Psychotiques

Atteintes digestives

- Ulcères gastro-duodénaux.
- Perforations.
- Pancréatite.

Risque infectieux :

- Bactérien de type pyogène ou à croissance lente : tuberculose
- Virale : Herpes, Varicelle-zona,
- Parasitaire : pneumocystose et

Toxoplasmose

b. Cyclophosphamide : (Endoxan)

Le Cyclophosphamide (endoxan), est un agent alkylant, l'un des dérivés de moutardes à azote qui se fixent par leur radical alcoyl sur l'ADN et bloquent le cycle cellulaire en phase G2. C'est l'un des traitement immunosuppresseurs les plus

puissants

Pour être actif, le cyclophosphamide doit être transformé par le cytochrome P450 hépatique en métabolites actifs. Son élimination est principalement rénale avec une demi-vie de l'ordre de 6 heures, mais celle-ci peut être augmentée par différents traitements et en particulier l'allopurinol (Zyloric®), et en cas d'insuffisance rénale.

Modalités d'utilisation :

Posologies et voies d'administration :

Il est administré par voie intraveineuse sous forme de bolus mensuels à une dose de 15 mg/Kg.

La posologie prescrite doit être adaptée en fonction de l'âge et la fonction rénale.

Avant toute administration de cyclophosphamide il faut :

- Bien hydrater le patient.
- Administrer de manière concomitante une perfusion de mesna (Uromitexan®) afin de diminuer la toxicité vésicale et le risque de cystite hémorragique.
- Prescrire la dose cumulée la plus faible possible : ce qui justifie de privilégier la voie intraveineuse plutôt que per os. La dose cumulée maximale chez l'enfant est de 164mg/kg.

Une prophylaxie par le cotrimoxazole, systématique pendant la durée du traitement par cyclophosphamide et tant que le taux de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 250/mm³, permet de prévenir la Pneumocystose.

Effets indésirables :

Les effets secondaires du cyclophosphamide sont essentiellement hématologiques : Leuconeutropénie, anémie, thrombopénie.

La survenue d'une alopecie, une amenorrhée, ou une azoospermie est possible,

et dans des cas rares on peut observer un syndrome inapproprié de sécrétion d'ADH, hépatites aiguës.

Le cyclophosphamide administré à fortes doses, a un risque important de cystite hémorragique et de pneumopathie interstitielle.

Contre indications :

- Vaccin contre la fièvre jaune ou un autre agent infectieux vivant.
- Insuffisance médullaire sévère.
- Infection urinaire aiguë ou cystite hémorragique préexistante.
- Hypersensibilité à un des composants.
- Insuffisance cardiaque sévère non liée à la maladie inflammatoire.

Surveillance :

La surveillance du traitement par cyclophosphamide repose sur :

- le contrôle hématologique en réalisant une numération formule sanguine
- Avant chaque perfusion ;
- Toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois ;
- Avant chaque perfusion ;
- Toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois ;

Si les leucocytes totaux sont $< 4000/\text{mm}^3$ à la date programmée du bolus, la dose sera réduite de 25 %, voire reportée en cas de cytopénie franche (polynucléaires neutrophiles $< 1\,000/\text{mm}^3$)

- Contrôle trimestriel du bilan hépatique.
- Surveillance clinique en raison du risque infectieux et pulmonaire.
- Contrôle de la dose cumulée (dose max...) surtout en traitement per os

c. Azathioprine (Imurel®) :

L'azathioprine est un analogue des bases puriques qui inhibe la synthèse d'ADN et d'acide ribonucléique (ARN).

IL est utilisé en traitement en relais du cyclophosphamide

Posologies et voies d'administration

L'azathioprine est administré par voie orale à la dose de 1 à 2 mg/kg/j sans dépasser 200mg/jr

Effets indésirables :

- Toxicité hématologique (leucopénie, anémie macrocytaire, thrombopénie+++), cette myélotoxicité est majorée par l'interaction medicamenteuse avec l'allopurinol
- cholestases hépatiques, pancréatites,
- des stomatites.
- des accidents allergiques.
- troubles digestifs sévères (diarrhées et vomissements...)

Contre-indications :

- Vaccin contre la fièvre jaune ou un autre agent infectieux vivant.
- Hypersensibilité à un des composants.
- Affections hématologiques, pulmonaires, hépatiques ou pancréatiques évolutives.

Surveillance :

Le suivi implique la réalisation régulière d'une numération formule sanguine, et des transaminases (ASAT ou ALAT) tous les 15 jours pendant 1 mois, puis tous les 2 à 3 mois jusqu'à l'arrêt. Avec une surveillance plus espacée des enzymes pancréatiques. Si les leucocytes totaux sont inférieurs à 4000/m³, le traitement sera transitoirement

interrompu, puis repris à une dose réduite de 25 % lorsque les leucocytes totaux seront à nouveau supérieurs à 4000/m³.

L'interruption définitive du traitement devra être discutée si les leucocytes totaux sont inférieurs à 1100/m³ ou demeurent inférieurs à 4000/m³ après 2 semaines d'interruption. Il en est de même en cas de thrombopénie, anémie, hypogammaglobulinémie sévère ou de perturbation du bilan hépatiques (transaminases > 2 fois la normale).

d. Mycophénolate mofetil (MMF) : (Cellcept[®], Myfortic[®], Norman[®]) :

Le mycophénolate mofétil (Cellcept[®]) est une prodrogue de l'acide mycophénolique (Myfortic[®]) qui inhibe de façon réversible une enzyme responsable de la synthèse des bases puriques de l'ADN et de l'ARN appelée inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH)

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

▪ Posologies et voies d'administration :

Le mycophénolate mofétil est administré par voie orale en deux prises quotidiennes à heure fixe, à une posologie de 1200 mg/M² en deux prises par jour

Effets indésirables :

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

Contre-indications :

Hypersensibilité à un des composants.

Infection non contrôlée.

Atteinte hépatique sévère.

Surveillance :

Surveiller l'hémogramme de façon hebdomadaire lors du premier mois de traitement puis de façon mensuelle ou tous les 2 à 3 mois

e. Rituximab : Mabthéra*

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique spécifique pour le CD20 humain. Il induit une déplétion lymphocytaire B rapide et durable après administration intraveineuse chez 70 à 80% des patients par plusieurs mécanismes pouvant être associés :

- Une cytotoxicité médiée par le complément
- Une cytotoxicité médiée par les anticorps.
- Une apoptose des cellules B

Le rituximab est utilisé pour contrôler le bras humoral de la réponse immunitaire. Il est largement prescrit dans les maladies auto-immunes médiées par des auto-anticorps. En transplantation rénale, il est utilisé dans le traitement préventif et curatif du rejet aigu humoral.

Posologie et voies d'administration :

Le rituximab a une durée d'action très longue, sa posologie varie en fonction de l'indication. Généralement, elle est de 375 mg/m², administrée exclusivement par voie intraveineuse sous forme de trois perfusions espacées de deux semaines entre les deux premières injections, et la troisième est administrée après 24 semaines

Les perfusions du rituximab doivent être administrées sous contrôle d'un

médecin expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles.

Précautions d'emploi :

Éliminer une infection ou cardiopathie sous-jacente

▪ Bilan pré-thérapeutique :

NFS, plaquettes, CRP, VS, β HCG (si femme en âge de procréer), sérologies hépatites B-C, VIH ECG, radiographie pulmonaire $\pm$ échographie cardiaque selon l'examen

Clinique

- Prémédication systématique 30 minutes avant le début de la perfusion par :

Paracétamol (IV) : en fonction du poids

- Antihistaminique de type dexchlorphéniramine (IV) : 1 ampoule de 5 mg,
- Glucocorticoïde de type méthylprednisolone (IV) : 40 mg sauf si patient déjà sous corticoïdes

La possibilité d'une hypotension artérielle pendant la perfusion du rituximab doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

Effets secondaires du Rituximab:

L'injection intraveineuse de Rituximab peut être suivie d'effets secondaires liés au relargage de cytokines ; fièvre, frissons, asthénie, céphalées, nausées, malaises, et plus rarement angio-oedème, urticaire, bronchospasme, et des événements cardiovasculaires (hypotension artérielle, angor, insuffisance cardiaque congestive ou des troubles du rythme).

L'évaluation de la toxicité à long terme du rituximab est encore en cours.

f. Antipaludéen de synthèse :

Les antipaludéens de synthèse, chloroquine et hydroxychloroquine principalement, dérivent du noyau quinoléine de la quinine. Leur indication thérapeutique initiale était le traitement de la crise palustre mais grâce à leurs activités anti-inflammatoire et immuno-modulatrice. Leur toxicité est limitée. Les effets secondaires les plus fréquents sont digestifs (nausées ou diarrhées) ou cutanés (pigmentation cutanéomuqueuse réversible). Leur effet secondaire le plus grave et le plus redouté, la rétinopathie, peut être largement prévenu en utilisant des doses d'APS adaptées au poids des patients. Pour prévenir l'apparition de cette rétinopathie, les doses quotidiennes maximales recommandées sont de 6,5 mg/kg de poids en ce qui concerne l'hydrox chloroquine et de 4 mg/kg de poids en ce qui concerne la chloroquine. Actuellement EULAR 2019 recommande une dose de 5mg/kg/j. Quoiqu'il en soit, une surveillance ophtalmologique annuelle ou biannuelle est nécessaire par examen ophtalmologique , champs visuel , examen des couleurs .

Ils sont utilisés comme traitement de fond du lupus .

3.3. Traitement de la néphropathie lupique :

Les protocoles thérapeutiques chez l'enfant sont toujours extrapolés des études d'adultes.

Dans les formes prolifératives, le traitement se fait en deux phases : un traitement d'attaque de 6 mois ,suivi par un traitement d'entretien qui d'une durée allant de 3 jusqu'à 5 ans .

Les indications selon les classes :

- **NL classe I** : doit être traitée selon les manifestations extra-rénales (16-20)
- **NL classe II** : 1-Si PU <1g/24h traiter selon les manifestations extra-rénales (13-16) 2D 2 -Si PU >1g/24h corticoïdes comme une LGM (16-20)

- **NL classe III+IV :**

Traitement d'attaque :

Association corticoïdes et cyclophosphamide (13–16) ou MMF (16–20)

Corticoïdes :– bolus 1g /m² par jour pendant 3jours Puis relais par voie orale 1mg/kg/jr pendant un mois puis dégression progressive jusqu'à la dose minimale nécessaire pour contrôler la maladie.

Puis

Cyclophosphamide IV : 15mg/kg/cure mensuelle pendant 6 mois

Ou

MMF à la dose de 1200 mg/m²/J en deux prises pendant 6mois est une alternative d'efficacité identique sans effets secondaire sur la fertilité mais connu pour les effets secondaire digestifs (16–20)

Traitement d'entretien :

- Un traitement d'entretien ne doit être démarré qu'après avoir atteint la rémission, il se base sur l'Azathioprine à la dose de 1,5–2,5mg/kg/jr ou MMF 1200mg/m²/J en 2 prises plus corticoïdes à faible dose. (≤ 10 mg/jr) (16–20)
- Le traitement d'entretien doit être maintenu pendant au moins 2 à 3ans. (16–20)

NL classe V :

Traitement d'attaque :

Les Patients ayant une NL classe V pure, avec une protéinurie non néphrotique et une fonction rénale normale doivent avoir un traitement symptomatique par des antiprotéinurique et des anti-hypertenseurs

Les patients ayant une NL classe V pure avec protéinurie néphrotique ou

insuffisance rénale doivent recevoir des corticoïdes + cyclophosphamide ou MMF. (16-20)

- corticoïdes 40mg à jour alterné + /- cyclophosphamide : en bolus (0.5- 1.0 g/m²) par mois pendant 6 mois. (16-20)

OU

- MMF 1200mg/m²/jr pendant 6mois (16-20)

Les patients ayant une NL classe V associée à une classe III ou IV , doivent être traités comme une classe III ou IV (16-20)

Traitement d'entretien :

- Un traitement d'entretien ne doit être démarré qu'après avoir atteint la rémission, il se base sur l'Azathioprine à la dose de 1,5-2,5mg/kg/jr ou MMF 1200mg/m²/J en 2 prises plus corticoïdes à faible dose. (≤ 10 mg/jr) (16-20)

- Le traitement d'entretien doit être maintenu pendant au moins 2 à 3ans. (16-20)

- NL classe VI :

Pas de traitement immunosuppresseur sauf si indication extra-rénale.

Prise en charge de la maladie rénale chronique

- formes particulières : Penser à une anticoagulation efficace si AC anti-phospholipide associé. Penser aux échanges plasmatiques si MAT associée. (16-20)

3.4. Traitement des rechutes :

- Si rechute modérée à sévère avec sédiment urinaire actif et une aggravation de la fonction rénale avec ou sans PU, après une rémission complète ou partielle : reprendre le même schéma du traitement initial si toléré (induction

et entretien).2

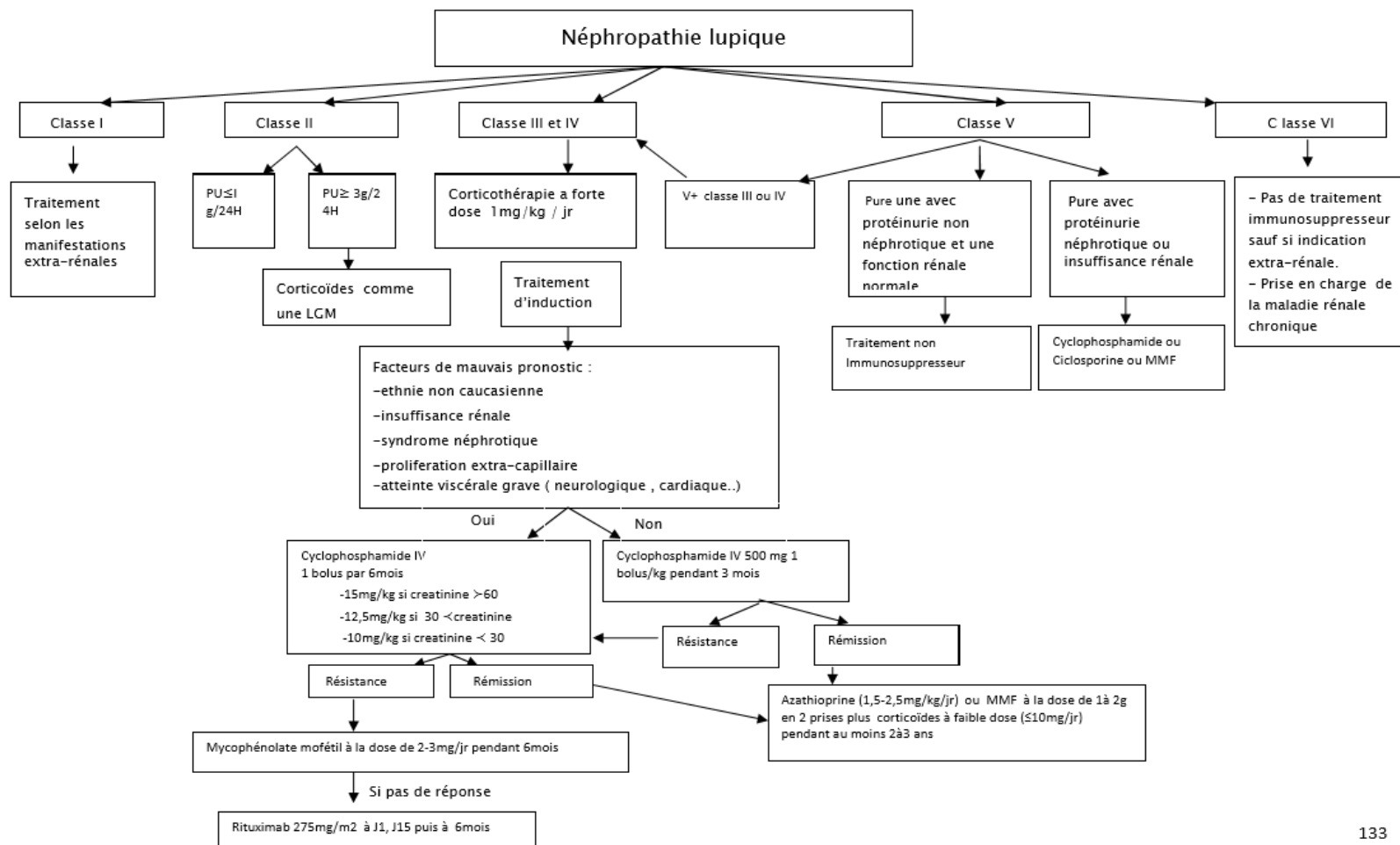
- Si rechute légère, avec sédiment urinaire actif associé à une PU non néphrotique sans aggravation de la fonction rénale : reprendre les corticoïdes par voie orale, 60mg/jr pendant une semaine puis dégression progressive sur 3 mois. (16–20)
- une PBR s'impose si doute.

Traitement des cas résistants : La résistance est définie par une NL toujours active à la fin du traitement d'induction. (16–20)

- une PBR est indiqué chez les non répondeurs pour éliminer une forme chronique.
- Utiliser une alternative du traitement initial au même régime pour traiter les cas résistants : switcher cyclophosphamide par MMF, et MMF par cyclophosphamide 13–16.
- si pas de réponse au cyclophosphamide et au MMF, traitement par rituximab 375mg/m² à J1, J15 puis à 6mois (16–20)

Néphropathie lupique chez l'enfant

CAT devant une néphropathie lupique :



133

Figure 6 cat devant une néphropathie lupique

3.5. Suivi :

Le suivi doit se faire lors de la phase active de la maladie à la découverte de la maladie ou lors d'une rechute , chaque 2 à 4 semaines pendant les 2 à 4 premiers mois par un examen clinique , poids , tension artérielle, bandelette urinaire , dosage de créatininémie , complément C3 C4 , Ac DNA , numération de formule sanguine (NFS). Suivi de la courbe de croissance des patients recevant la corticothérapie .Calcule réguliers du score d'activité de la maladie SLEDAI ou BILAG, et calcule annuel du SDI (standard damage deasease).Examen ophtalmo annuel .(14)

3.6. REPONSE AU TRAITEMENT

- La rémission complète se définit par un sédiment urinaire inactif (leucocytes et hématies $< 10/\text{mm}^3$, et absence de cylindre urinaire) ET une protéinurie $< 0.2 \text{ g}/24\text{h}$ ET une fonction rénale normale (DFG estimé $> 90 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) ou stable (pas de diminution de plus de 10% du DFG estimé si fonction rénale préalablement altérée)
- La réponse partielle se définit par un sédiment urinaire inactif (leucocytes et hématies $< 10/\text{mm}^3$, et absence de cylindre urinaire) ET protéinurie $< 0.5 \text{ g}/24\text{h}$ ou protéinurie stable ET fonction rénale normale (DFG estimé $> 90 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) ou stable (pas de diminution de plus de 10% du DFG estimé si fonction rénale préalablement altérée)
- La résistance est définie par une NL toujours active à la fin du traitement d'induction.

4. ESSAIS THÉRAPEUTIQUES:

4.1. Thérapeutique moléculaire ciblée (29)

Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à la pathogenèse du LES a conduit au développement rapide de traitements biologiques ciblés modulant divers aspects de la réponse immunitaire. Actuellement, de nouveaux médicaments sont apparus chez les patients atteints de LES. (figures 7 et 8)

- Dans le ciblage le plus encourageant des cellules B, [le belimumab et le rituximab](#) ont été utilisés en clinique. L'anticorps monoclonal entièrement humanisé dirigé contre le facteur d'activation des cellules B trimères (BAFF) .
- [Le belimumab](#), a été approuvé pour le traitement du LES en Europe et aux États-Unis. Les essais cliniques ont montré que le taux de réponse au [belimumab](#) (SRI = 58%) était 14% plus élevé chez les patients atteints de LES que le placebo (44%) à la semaine 52 .
- Le CD20 ciblant le [rituximab](#) est considéré comme une cible thérapeutique attrayante et est illustré par plusieurs publications. Dans une étude prospective, le [rituximab](#) a montré une efficacité prometteuse chez les corticostéroïdes épargnés .Cependant, les études EXPLORER sur le [rituximab](#) dans le LES non rénal et sur LUNAR dans la néphropathie lupique n'ont pas atteint leurs objectifs principaux . Il ne fait aucun doute pour nous que le [rituximab](#) est efficace contre le LES, mais une stratification du patient basée sur les caractéristiques cliniques est nécessaire en traitement ou lors d'essais cliniques.
- L'[epratuzumab](#), un anticorps anti-CD22 humanisé, a montré une diminution du nombre de cellules CD19 + B et une réponse clinique favorable dans les essais de phase II d'EMBLEM et était bien toléré

- . Cependant, dans les essais cliniques de phase III EMBODY, le traitement par [epratuzumab](#) n'a pas montré d'amélioration du taux de réponse par rapport au groupe placebo (39,8 vs 34,1%) . Il semble qu'une étude plus approfondie soit nécessaire pour examiner les effets de l'anticorps anti-CD22 dans le LES.
- Le CD40L pourrait être un autre nouveau traitement biologique efficace contre le LES. Si le bloquant CD40L se lie au CD40 à la surface des cellules B et conduit à une commutation de classe IgG, la production d'auto-anticorps à haute affinité peut être inhibée. Un essai de phase I multicentrique, randomisé, à double insu et multicentrique portant sur le [dapirolizumab pegol](#) (un fragment Fab 'anti-CD40L conjugué au polyéthylène glycol) a montré que 46% des patients avaient atteint l'objectif (vs 14% sous placebo) et qu'aucun événement indésirable grave n'est survenu . Cependant, en raison du petit nombre de patients, une évaluation plus approfondie de ce nouveau produit biologique est nécessaire pour évaluer son efficacité et sa sécurité.
 - Récemment, dans un essai de validation du concept, il a été montré que [l'IL-2](#) à faible dose était efficace et tolérée chez les patients atteints de LES actif . Une réponse ISR a été observée chez 34/38 patients (89,5%) à la semaine 12. Une résolution de l'activité clinique a été observée dans plusieurs atteintes, notamment éruption cutanée, alopecie, arthrite, fièvre, leucopénie et thrombocytopénie. Aucun événement indésirable grave n'a été observé. Il y avait des réductions significatives des titres de protéinurie et d'auto-anticorps accompagnés d'une augmentation des niveaux de C3 et C4. Plusieurs études suggèrent que [l'IL-2](#) à faible dose peut rééquilibrer la

fonction aberrante du système immunitaire, en favorisant l'effet médié par le Treg (cellule T regulatrice) et en inhibant les réponses pathogènes liées au Tfh (cellule T folliculaire helper) et au Th17 . Pendant ce temps, la réponse des cellules T CD8 et NK est améliorée par ce traitement. Il est probable que **l'IL-2** à faible dose améliore la réponse immunitaire contre l'infection du LES.

- Il a été bien documenté que des signatures d'expression de gène IFN α et IFN dans le sérum élevées ont été observées chez des patients atteints de LES atteints de LES avec une maladie active . Le **sifalimumab** (anticorps monoclonal anti-IFN α), le **rontalizumab** (anticorps IgG1 humanisés anti-IFN α) et l'**anifrolumab** (récepteur anti-interféron 1 (IFNAR1)) ont montré des résultats prometteurs dans les essais de phase II et III . Dans une étude de phase II sur le **sifalimumab**, l'indice de réponse au SRI-4 était statistiquement supérieur dans les groupes de traitement par rapport au placebo: entre 56,5 et 58,3% dans les groupes au **sifalimumab** contre 45,4% dans le groupe placebo. Cependant, les données n'étaient pas impressionnantes comme prévu avec une réponse légèrement accrue. Plus d'infection est survenue chez les patients utilisant le médicament à l'étude . Son innocuité et son efficacité sont à l'étude dans le cadre d'un essai de phase III en cours.
- La voie IL12 / 23 est active dans le LES. L'inhibiteur de l'IL12 / 23 (**ustekinumab**) s'est avéré efficace dans une étude de phase II, indiquant que 60% des patients du groupe **ustekinumab** avaient une réponse à SRI-4 vs 31% sous placebo à la semaine 24 .
- Ces dernières années, l'**abatacept**, une protéine de fusion composée de CTLA-4 (antigène cytotoxique des lymphocytes T) et de la portion Fc d'IgG1 humaine (CTLA-4-Ig), a fait l'objet d'une attention soutenue. Il a été utilisé

pour inhiber les lymphocytes T et retarder la progression de la néphrite lupique dans des modèles murins de maladie. Un certain nombre d'études CTLA-4 ont été axées sur les patients atteints de LES, mais aucune amélioration significative n'a été observée cliniquement. Cependant, l'[abatacept](#) a montré des signes d'activité biologique (réduit les anticorps anti-ADNdb, augmente les concentrations de C3) et a été bien toléré chez les patients présentant une néphrite du lupus actif. Malheureusement, les objectifs principaux n'ont pas été atteints

- Enfin, des études ont montré que les [cellules souches mésenchymateuses](#) (MSC) et le [vaccin à lymphocytes](#) T (TCV) sont efficaces et sûrs contre le LES. Ce sont des stratégies potentielles dans le traitement du LES à l'avenir .
- Ensemble, anti-Blys, anti-CD20, IL-2 à faible dose, MSC et TCV ont été utilisés en clinique. Les anti-CD22, l'interféron- α , le CTLA-4-Ig et certains autres produits biologiques font actuellement l'objet d'essais cliniques. Il est clair qu'une nouvelle ère s'annonce pour des thérapies plus ciblées contre le LES, qui dépendront en grande partie de la collaboration des chercheurs et des rhumatologues.

Néphropathie lupique chez l'enfant

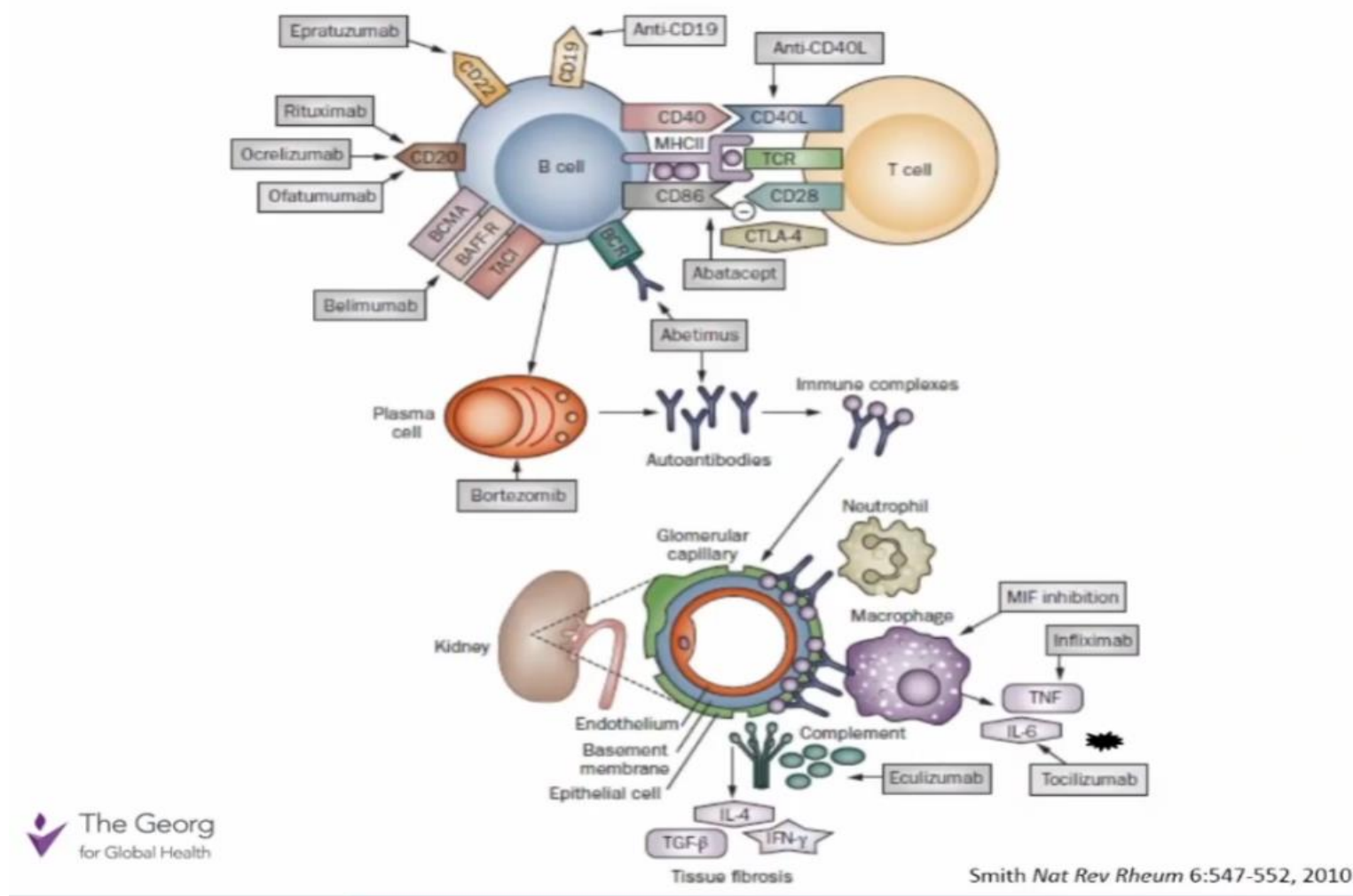


Figure 7 cibles des molécules utilisées dans les essais thérapeutique

Progress of the registered Biologic Trials

agent	n	year enrolled	status
anti-CD40L antibody	20	1999	not recruiting
CTLA4	6	2004	not recruiting
abetimus	943	2004	not recruiting
rituximab	144	2006	not recruiting
abatacept	423	2007	not recruiting
atacept	6	2007	not recruiting
etanercept	1	2008	terminated
ocrelizumab	369	2008	not recruiting
ocrelizumab	369	2008	authorised
abatacept	13	208	not recruiting
atacept	200	2008	not recruiting
atacept	274	2008	not recruiting
abatacept	137	2008	not recruiting
abetimus	?	2009	terminated for futility
human anti-IL-6 mAb	24	2011	not recruiting
soluble Fc-gamma receptor IIb	50	2011	authorised
abetimus	330	2011	not recruiting

agent	n	year enrolled	status
rituximab	?	2012	authorised
belimumab	464	2012	recruiting
BLIB023	211	2012	recruiting
rituximab	9	2012	not recruiting
abatacept	400	2013	recruiting
rituximab	194	2013	authorised
BLIB023	155	2014	recruiting
ixazomib	40	2014	recruiting
belimumab	40	2014	recruiting
rituximab	194	2014	recruiting
obinutuzumab	120	2015	recruiting
anifrolumab	150	2015	not recruiting

Figure 8 registres des essais thérapeutiques et leur évolution

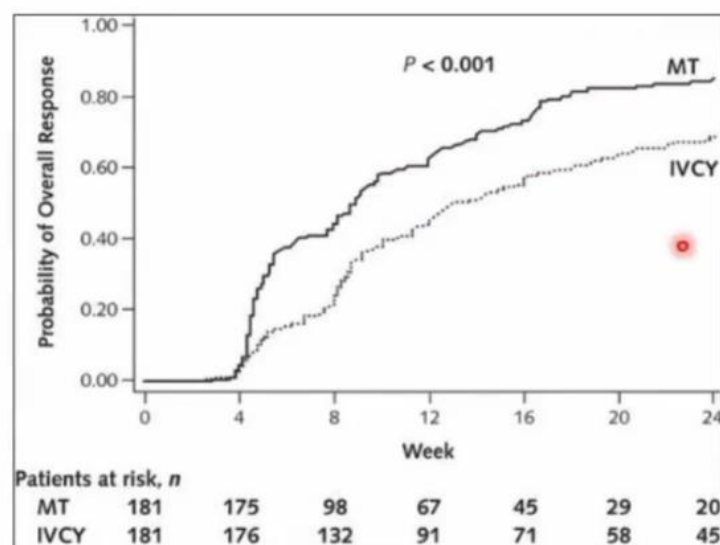
4.2. Approche multi immunosuppressives (30) :

Une étude faite chez l'adulte , comportant 26 centres de néphrologie en chine qui consiste à comparer l'efficacité de la cyclophosphamide IV et l'approche multi immunosuppressive : Tacrolimus, 4 mg / j, et mycophénolate mofétil, 1,0 g / j, versus cyclophosphamide par voie intraveineuse avec une dose initiale de 0,75 (ajustée à 0,5 à 1,0) g / m² de surface corporelle toutes les 4 semaines pendant 6 mois. Les deux groupes ont reçu 3 jours de méthylprednisolone, suivis d'un traitement par prednisone par voie orale.

Le critère d'évaluation principal était la rémission complète à 24 semaines. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la réponse globale (rémission complète et partielle), le délai avant réponse globale et les événements indésirables.

Le groupe à cibles multiples avait un taux de rémission à (45,9%) , groupe du cyclophosphamide par voie intraveineuse (25,6%) (différence, 20,3 points de pourcentage [IC 95%, 10,0 à 30,6 points de pourcentage]; P <0,001). L'incidence globale de la réponse était plus élevée dans le groupe à cibles multiples que dans le groupe cyclophosphamide par voie intraveineuse (83,5% contre 63,0%; différence, 20,4 points de pourcentage [IC, 10,3 à 30,6 points de pourcentage]; P < 0,001) et le délai médian avant la réponse était plus courte dans le groupe à plusieurs cibles (différence, -4,1 semaines [IC, -7,9 à -2,1 semaines]). L'incidence des événements indésirables n'a pas différé entre les groupes cyclophosphamide à cibles multiples et intraveineux (50,3% [91 sur 181] versus 52,5% [95 sur 181]).

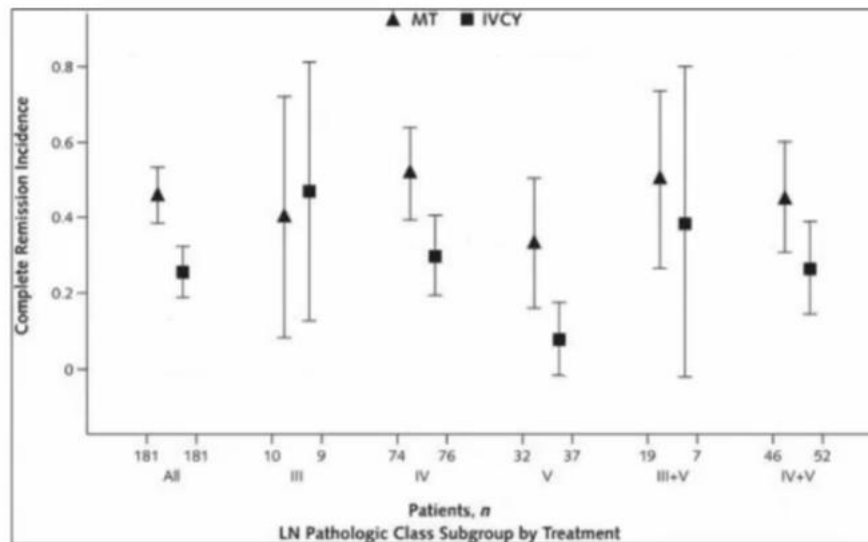
Combination therapy induces remission



Probability of achieving overall remission (complete remission and partial remission) in patients treated with the MT regimen or IVCY. MT = multitarget; IVCY = intravenous cyclophosphamide.

Figure 9 comparaison entre résultats de protocoles INH et protocole mutli immunosuppression

Combination therapy induces remission



Complete remission incidence at 24 weeks in all patients with LN and per pathologic class subgroup, by treatment (MT regimen or IVCY). LN = lupus nephritis; MT = multitarget; IVCY = intravenous cyclophosphamide.

Figure 10 rémission après 6 mois sous protocoles INH et protocole mutli immunosuppression

5. LES CIBLES D'AVENIR POUR EULAR (31)

Programme de recherche futur , Objectifs de la thérapie

- Exploration d'un niveau d'activité résiduelle de la maladie, si la rémission ne peut être atteinte. Thérapies existantes et surveillance de la maladie
- Efficacité des schémas thérapeutiques contenant un inhibiteur de la calcineurine dans la néphrite lupique (LN) dans différents groupes raciaux / ethniques et à des périodes plus longues.
- Utilité des mesures des concentrations sanguines du médicament (hydroxychloroquine [HCQ], mycophénolate mofétil, etc.).
- Efficacité de la quinacrine en tant qu'immunomodulateur chez les patients

présentant une toxicité rétinienne induite par le HCQ.

- Essais comparatifs de médicaments immunosuppresseurs classiques avec notification des résultats globaux et spécifiques à un organe.
- Des essais randomisés testant des schémas thérapeutiques à base de glucocorticoïdes à doses cumulées inférieures par rapport aux schémas thérapeutiques conventionnels.
- Schéma thérapeutique optimal du rituximab: régulier versus à la demande
- Durée optimale du traitement et moment de l'arrêt du traitement (maladies rénales et extrarénales).
- Valeur de la biopsie rénale répétée pour la surveillance du LN et la détermination de la réponse clinique par rapport à la réponse histologique au traitement. Physiopathologie et biomarqueurs
- Susceptibilité de développer un lupus érythémateux systémique (LES)..
- Réponse à des agents thérapeutiques spécifiques par rapport aux autres (pharmacogénétique, transcriptomique, etc.). Conception d'essais cliniques et développement de nouveaux médicaments
- Optimisation de la conception des essais cliniques et des résultats de l'étude afin de maximiser la probabilité d'approbation d'un nouveau médicament .
- Traitement des médicaments de fond pour éviter la polypharmacie et la «dilution» des effets positifs des médicaments étudiés.
- Inclusion de critères d'effet spécifiques à un organe et de mesures d'activité de la maladie.
- Augmentation du nombre de sites d'essais correctement formés (recrutement, infrastructure et formation).
- Essais cliniques universitaires ou industriels.

Parmis , les obstacles à l'amélioration de la prise en charge des LES , le plus important est le manque d'informations concernant l'évolution des patients sous traitement .Pour cela , plusieurs pays ont créé un registre national à fin de mieux collecter les informations nécessaires .Le registre CARRA aux états unis , le registre d'étude collaborative italien , les 1000 face de lupus canadien , le PULSE cohorte d'Afrique et le registre Israelien des pathologie rhumatismae pédiatrique .(16)

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'une étude transversale mono centrique sur une période de 7 ans colligeant les cas de LED avec atteinte rénale au service de pédiatrie du centre hospitalier universitaire HASSAN II de Fès du janvier 2012 à Juin 2019. Le recrutement répond aux critères de la classification SLICC .Nous avons exclu les patients qui n'ont pas d'atteinte rénale au cours du suivi.

Notre objectif est relever l'évolution et les spécificités de l'atteinte rénale chez l'enfant .

Les patients sont hospitalisés à leur admission au service de pédiatrie du CHU Hassan II ou il bénéficient du bilan biologique initiale .La Ponction biopsie rénale (PBR) est faite au service puis les carottes de la biopsie sont préparées et lues au laboratoire d'anatomopathologie de notre CHU . Les premières cures sont administrées au service .Puis, le suivie et le reste du traitement est continué en collaboration entre le bureau des consultations et l'hôpital du jour .

Les informations sont collectés à partir des dossiers informatisés et des dossiers manuscrits .Ensuite, elles sont organisés sur base de données sur le logiciel Excel .A partir de cette dernière, nous avons fait une analyse descriptive, une analyse bi variée puis multi variée .

Analyse bi variée :

Nous avons procédé par une analyse bi variée test KHI2 puis FISHER. Les associations significatives sont celles ayant un $p < 0,05$.

Analyse multi variée :

Nous avons complété par une analyse multi variée avec dégression linéaire . Les associations significatives sont celles ayant un $p < 0,05$.

RÉSULTATS

Résultats descriptifs :

I. LES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES :

Notre étude étalée sur une période de 11 ans du janvier 2008 à Juin 2019 compte 20 patients suivis pour néphropathie lupique dont 2 patients ont été exclus vu les données insuffisantes .Le sex ratio est de 4H/14F , l'âge de l'apparition des premiers signes est de 10 ans , écart type de 2,5 et des extrêmes de 5 à 13 ans .

On note un retard de croissance staturo-pondéral chez quatre de nos patients (22%)

Le délai d'installation de la néphropathie lupique est de 7 mois en moyenne avec écart type de 15 et extrêmes de 0 à 60 mois.

La durée moyenne de suivi est de 46 mois, écart type de 8 mois avec des extrêmes de 1 à 241 mois.

II. LES DONNÉES CLINIQUES :

Les signes généraux :

Les patients ont présenté des signes généraux , huit patients (44%) ont présenté une fièvre ,

deux patients (11%) ont présenté une HTA selon la courbe 95percentile de pression artérielle systolique ou diastolique .

A. Les critères cliniques :

1. ATTEINTE CUTANÉ :

Treize patients présente des lésions cutanées , dont 12 ont des lésions cutanées aiguës et un seul a des lésions cutanées chroniques .(tableau 1)

Tableau 1. lésions cutanés chez les patients ayant une néphropathie lupique en pédiatrie

	Nombre de patients	Pourcentage
lupus cutané aigues	12	66%
lupus cutané chronique	1	5%
lésions généralisées	4	22%
lésions localisées	5	27%
érythème malaire	9	50%
lupus bulleux	1	5%
éruption maculopapuleuse lupique	6	33%
photosensibilité	2	11%
lésions psoriasiforme	1	5%
lupus discoïde	1	5%
Lupus chronique muqueux	1	5%
Ulcération buccale	2	11%
Alopécie	4	22%

2. ATTEINTE ARTICULAIRE :

Cinq patients ont une synovite et treize patients présentent des arthralgies inflammatoires

3. SÉRITES :

Neuf patients ont présenté une sérieite , dont 5 épanchements pleuraux, et 8 épanchements péricardiques .

4. ATTEINTE RÉNALE :

Comme indiqué dans les critères de SLICC nous avons étudiés la présence d'un sédiment urinaire actif .D'autre part, nous avons aussi étudiés les signes de gravités de l'atteinte rénale telle l'oligurie , insuffisance rénale , syndrome néphrotique(tabelau2).Devant toute protéinurie positive supérieure à 10 mg/kg/j , nous avons pratiqué une biopsie rénale permettant d'orienter la décision thérapeutique.

Tableau 2. Atteinte rénale chez les patients lupiques en pédiatrie

	Nombre de patients	Pourcentage
Protéinurie	18	100%
Hématurie	9	50%
Insuffisance rénale	4	22%
Moyenne de la clairance de la créatinine (Schwartz)ml/min	127(10–209)	
Syndrome néphrotique	6	33%
Syndrome œdémateux	7	38%
Oligurie	2	11%

5. ATTEINTE NEUROLOGIQUE :

Cinq de nos patients présentent une atteinte neurologique et 3 patients présentent une atteinte psychiatrique.

Donnés paracliniques :

6. ATTEINTE HÉMATOLOGIQUE :

L'atteinte hématologique de l'une des trois lignées sans autres causes que le lupus définit par l'anémie hémolytique, leucopénie $<4000/\text{mm}^3$ ou une lymphopénie $<1000/\text{mm}^3$ et la thrombopénie $<100.000/\text{mm}^3$. 15 patients avaient une atteinte hématologique. A noter que plus de patients ont une anémie mais elle n'a pas été étiquetée hémolytique par manque d'exploration ou parce qu'elle avait une autre étiologie. Le nombre total de patients ayant une anémie est de 14 soit 77%.

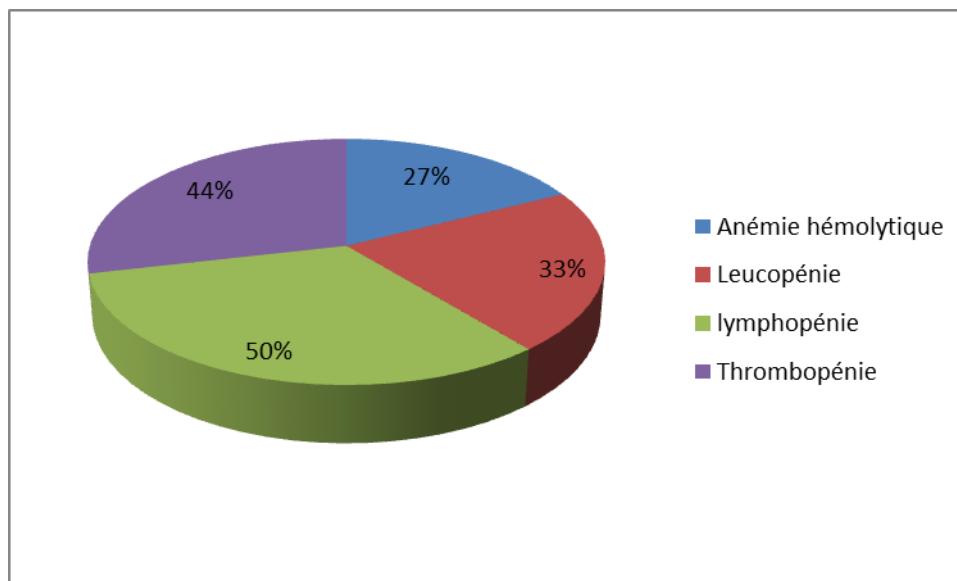


Figure 3. atteinte hématologique chez les patients ayant une néphropathie lupique chez l'enfant

7. CRITÈRES IMMUNOLOGIQUES :

Les anticorps anti-nucléaire (AAN) sont positifs chez 77 % des patients , et les anticorps anti-DNA sont positifs chez 66% des patients. Le complément est consommé 77% des patients, à noter le C3 consommé chez 77% des patients et 61% ont un C4 consommé.

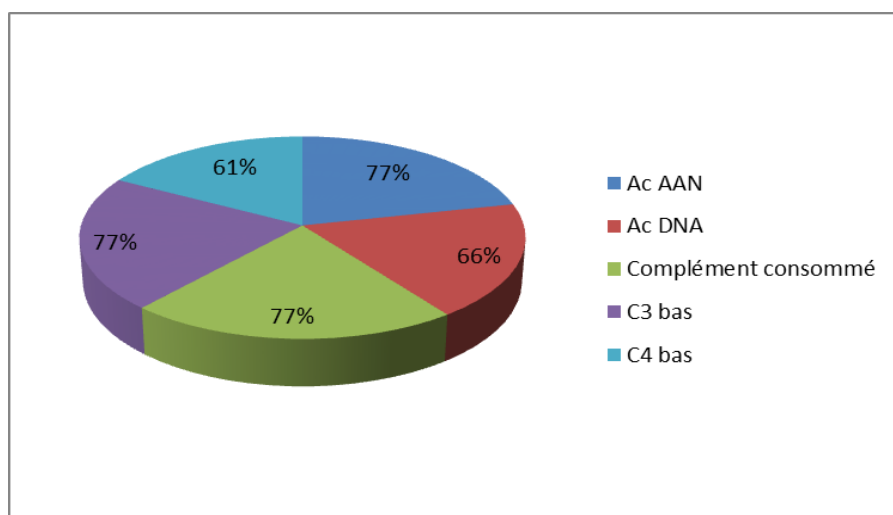


Figure 4 .atteinte immunologique chez les patients ayant une néphropathie lupique chez l'enfant

Données anatomopathologique :

La majorité des biopsies rénales sont revenue en faveur de néphropathie lupique proliférative.

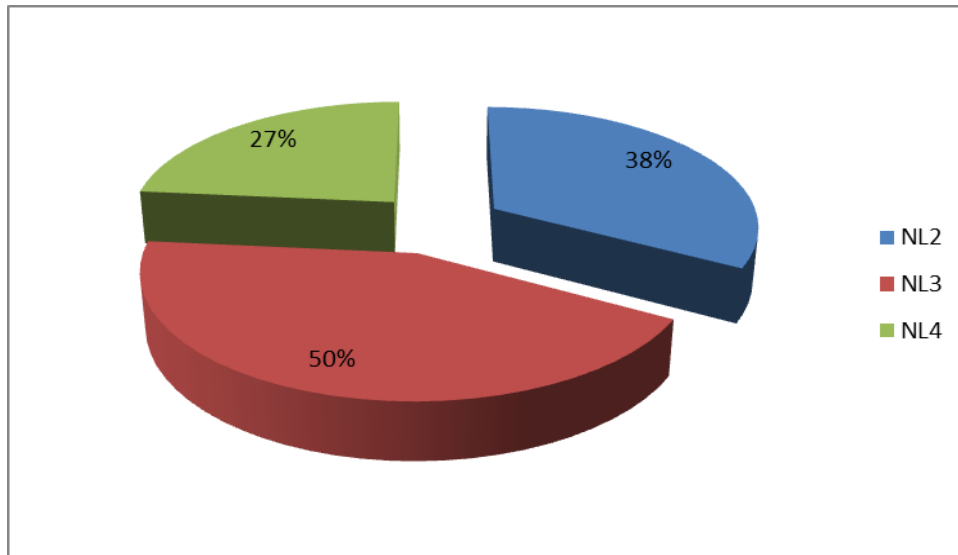


Figure 13.résultat de toutes les biopsies rénales chez les patients lupiques en pédiatrie

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'au moins une biopsie rénale. Plusieurs patients ont nécessité d'autres biopsies.

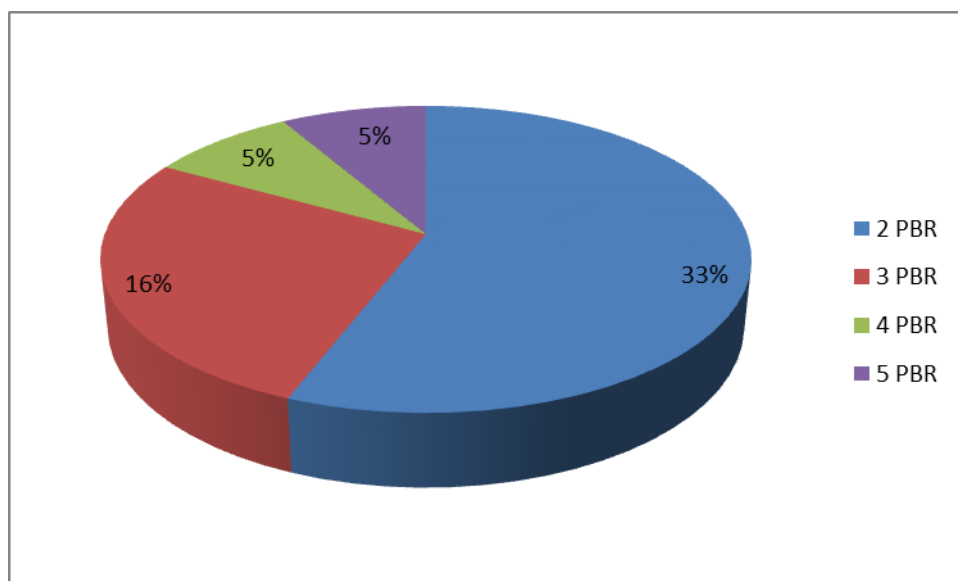


Figure 14.pourcentage de rebiopsie rénale chez les patients ayant une néphropathie lupique en pédiatrie

B. Le traitement :

Tous les patients ont été mis sous antipaludéens de synthèse .Il a été arrêté chez deux patients suite à des complications ophtalmologiques type altération du champs visuel.

Tous les patients ont bénéficié d'un bolus de solumédrol à la dose de 1g/1,73m² avec relais par corticothérapie orale 1mg/kg/j sans dépasser 60mg/j. La dégression de la corticothérapie faite selon le suivi, en gardant une dose de 5mg /j d'entretien.

Le traitement immunosuppresseur a été administré chez 77% des patients .Le traitement d'attaque a fait appel à l'endoxan chez 66% des patients et le mycophénolate mofétil (MMF) chez 34% des patients. Durant le traitement d'entretien, le MMF utilisé chez 34 % des patients, et l'azathioprine chez 66% des patients.

Evolution :

Atteinte rénale :

La majorité des patients, 94% des patients ont une fonction rénale normale au cours de leur suivi ,83% des patients ont un sédiment urinaire inactif. Le délai de négativation de la protéinurie est de six mois en moyenne avec un écart type de sept mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 24 mois .

Les rechutes rénales et extra rénales :

- Le délai moyen avant la première rechute est de 16 mois avec des extrêmes allant de 7 mois à 4 ans.
- Dix patients (66%) ont présenté des rechutes durant leur suivi. Le sex-ratio est de 1H/4F.
- Sur ces 10 patients , 8 patients ont présenté des rechutes rénales en association avec différentes rechutes extra rénales.

- Trois patients (16%) ont présenté une seule rechute : le premier patient a présenté une rechute cardiaque et articulaire , et les deux autres patients ont présenté une rechute rénale et cutanée .
- 5 patients (27%) ont présenté 2 rechutes, et 2 patients (16%) ont présenté 3 rechutes .(tableau 3)
- 6 patients (33%) n'ont pas présenté de rechutes et deux patients ont été perdu de vue .
- Le délai moyen de la première rechute était de 15,9 mois avec un délai minimal de 6 mois et maximal de 36 mois.

Le délai moyen de la deuxième rechute était de 50,4 mois avec un délai minimal de 13 mois et maximal de 48 mois.

Le délai moyen de la troisième rechute était de 47,5 mois avec un délai minimal de 45 mois et maximal de 50 mois.

- Un seul patient a gardé une insuffisance rénale terminale lors de son suivi.
- Le recul de ses patients était en moyenne de 11,5 mois avec un minimum de 1 mois et un maximum de 247 mois. Le patient le plus ancien de notre série est suivi depuis 2012 .
- La majorité des patients sont toujours suivis, au nombre de 14 patients (73,6%), dont 4 au service adulte et 10 en pédiatrie.

C. Evolution des patients à l'âge adulte :

- Dix patients (55%) ont toujours l'âge pédiatrique inférieur à 15 ans. Deux patients (12%) ont été perdus de vue.
- Quatre patients (21%) sont passés à l'âge adulte et ont continué leur suivi au service de néphrologie adulte .
- Trois patients ont présenté des rechutes et ont bénéficié d'une nouvelle PBR en faveur de forme proliférative active,
- 6 patients sont restés en rémission et n'ont pas présenté de rechute durant leur suivi.
- La cause de rechute était la fin du traitement d'entretien chez deux patients et ils ont gardé la rémission sous Antipaludéen de synthèse et corticothérapie 5mg /J pendant 5 et 7 mois avant la rechute rénale . Le troisième patient avait rechuté sous traitement d'entretien mais était mal observant.
- Le recul de ces quatre patients est de 68,5 mois avec un minimum de 36 mois et un maximum de 108 mois.

Néphropathie lupique chez l'enfant

Tableau 3 rechutes rénales et extra rénales lupiques

PATIENT	RECHUTE	rechute Neurologique	rechute psychologique	rechute rénale	rechute cutanée	rechute articulaire	rechute hémato	rechute cardiaque	nombre de rechute	Délai première Rechute En mois	Délai 2eme Rechute en mois	Délai 3ème rechute En mois
1	O	N	O	O	O	N	O	N	2	6	13	
2	O	N	N	O	N	O	N	O	1	11		
3	O	N	N	O	N	O	N	N	2	12	60	
4	O	N	N	O	N	N	N	O	2	6	36	
5	O	N	N	N	O	O	O	N	3	21	33	45
6	N	N	N	N	N	N	N	N	0			
7	O	O	N	N	N	N	N	N	2	9	18	
8	O	N	N	O	O	N	N	N	1	6		
9	N	N	N	N	N	N	N	N	0			
10	PDV	PDV	PDV	PDV	PDV	PDV	PDV	PDV	PDV	PDV		
11	O	N	N	O	O	N	N	N	1	24		
12	N	N	N	N	N	N	N	N	0			
13	O	O	N	O	N	O	N	N	3	36	44	50
14	O	N	N	O	N	N	O	N	2	28	48	
15	N	N	N	N	N	N	N	N	0			
16	N	N	N	N				N	0			
17	N	N	N	N	N	N	N	N	0			
18	pdv	pdv	Pdv	pdv	pdv	pdv	Pdv	pdv	pdv			
SOMME	10	1	1	4	4	4	3	1				

D. Les résultats analytiques :

L'analyse bi variée a montré que le nombre de rechute rénale avait une relation significative avec la néphropathie proliférative (classe III et classe IV) $p < 0,005$.

L'analyse multi variée avec dégression linéaire a montré une association significative entre différents facteurs clinico-biologiques et le risque de rechutes rénales. Une anémie à l'admission, un complément C3 consommé, une protéinurie néphrotique, une rechute extra rénale, une néphropathie lupique classe III sont des facteurs de risque de rechute rénale selon les résultats de notre étude (tableau 4) .

L'âge jeune n'était pas significativement associé au risque de rechute rénale.

Tableau 4.facteurs de risque de rechutes rénales

Facteurs de risque	$p < 0,05$
Anémie	0,040
C3	0,040
Lupus cutané aigue	0,091
HU microscopique	0,198
Protéinurie néphrotique	0,016
Insuffisance rénale	0,091
Oligurie	0,186
Rechute extra rénale	0,036
Lésion rénale histologique active	0,280
Néphropathie proliférative (NLIII ou NL IV)	0,198
Néphropathie lupique classe III	0,031
CRP	0,169
indice bilan immunologique anticorps anti -DNA	0,238

DISCUSSION

Epidémiologie et prévalence :

Le lupus est plus grave dans sa forme juvénile que chez les autres tranches d'âge du fait de son tropisme rénale et neurologique plus fréquent (32 ,45).

Au maroc, la prévalence du LES dans la population générale est estimée à 40 par 100 000 habitants (18).Le risque de développer une néphropathie lupique chez les patients atteints de LES est de 60% chez l'adulte et 80% chez l'enfant atteints ce qui est exactement le chiffre de prévalence de néphrite lupique trouvé dans notre étude .(33)

Selon la littérature , 29 % des patient atteint de LES développent une néphropathie lupique et représentent 60% des maladies glomérulaires secondaires .La prévalence d'atteinte rénale varient largement d'un pays à un autre et surtout selon les ethnies. (tableau 5) .Elle varie entre 40 et 70% (2), elle est de 26% selon les données combinées Europe /Etats unis , 43% en Arabie saoudite , 63% en Asie ET Amérique latine (34,36).

Néphropathie lupique chez l'enfant

Tableau 5 prévalence et fréquence de néphropathie lupique (34)

Caractères démographique	Prévalence du SLE, par 100 000 habitant	Fréquence de l'atteinte rénale
SLE	4.8-78.5	
Région	25-91	
Etats unis , Canda	19-63	
Europe	30-50	
Australie	8-18	
Chine	40	
Japon		
Maroc		
Atteinte rénale		
Race :		
Noire		69%
Blanc		29%
Asiatique		40-82%
Hispanique		61%

L'âge :

L'âge médian d'apparition du lupus est compris entre 11 et 12 ans rarement mois de 5 ans , 80% des patients sont de sexe féminin et le délai d'installation de l'atteinte rénale de 2 ans dans la littérature (37) ce qui est similaire à notre âge moyen qui est de 10 ans et le délai d'installation de 7 mois en moyenne.

Manifestation clinico-biologiques :

L'une de plus grande série étudiant le lupus est la série européenne comportant 1000 patients .Le sex ration est toujours caractérisée par la dominance féminine .La présence des Ac anti nucléaires et /ou des Ac anti DNA est un paramètre pathognomonique du LES mais n'est pas suffisant pour poser le diagnostic en cas de

leur présence isolée .Le titre élevée des Ac anti DNA peut prédire la présence d'une néphropathie lupique (sensibilité de 57% , spécificité de 97%) (38)

Les facteurs antinucléaires (FAN) sont présents dans 94 à 100 % des LES pédiatriques . Chez l'enfant ,à un taux faible de 1/20, ils ont une sensibilité élevée de 97 % mais une mauvaise spécificité de 34 % pour le diagnostic de LES ou de connectivite mixte chez l'enfant . La spécificité augmente avec l'augmentation des taux et est égale à 91 % et 96 % pour des taux de 1/640 et $> 1/1\ 280$ respectivement. Des FAN sont trouvés dans le sérum de 0,8 % d'enfants sains. Les anticorps anti- ADN sont trouvés dans 83 à 85 % des cas mais ils sont également trouvés dans d'autres maladies systémiques pédiatriques (arthrite juvénile idiopathique, dermatomyosite, connectivite mixte).

Les anticorps anti- Sm se rencontrent dans 11 à 45 % des LES pédiatriques, les anticorps anti- SSa dans 14 à 40 %. Les facteurs rhumatoïdes sont présents dans 5 à 43 % des cas .

La majorité des études s'étalent sur des longues durée de suivie , vu le caractère chronique du LES , le nombre important des rechutes et la nécessité d'un suivi et traitement prolongé.La prévalence de l'atteinte rénale varie entre 39% et 80% selon l'âge , l'ethnien, la race et plusieurs autres facteurs de risque.Les néphropathie proliférative à la biopsie rénale sont les plus fréquentes .(tabelau 5)

Néphropathie lupique chez l'enfant

Tableau 6. Manifestations clinico biologique chez les patients ayant une néphropathie lupique selon plusieurs études

	Notre série chu Hassan II de Fès (2012–2019)	Serie saoudienne (2000–2015) (7)	Série de l'est de l'inde (2005– 2017)(8)	Serie marocaine chu ibn Rochd (2008– 2013)(9)	Seoul university (1986– 2005)(10)	Serie europeenne Eular (1990–200) (19)
Nombre patients	18	84	46	27	77	1000
Sex ratio	4/14	84/12	17/29	5/22	22/55	
Durée de suivi	46 mois± 8 mois (1– 241)	9,3 ans (± 5,2 ans)				
Incidence de néphrite lupique	80%		58%			39%
Rechute rénale	38%				44%	
Signes généraux (fièvre fatigue)	44%	80%		40%		52%
Neuropsychiatrique	44%	30%	28%	7,4%		
Sd nephrotique	33%	41%		51%		
NLII	38%	5%	27%	18%		
NL III	27%	13%	24%	22%		
NL IV	50%	51%	30%	37%	88%	
Néphropathie proliférative (III , IV , V+III,IV+V)	77%	64%	54%	77%		

Néphropathie lupique chez l'enfant

Mortalité	0%		17%		7%	
Atteinte cardiaque	44%		10%	11%		
Sérïtes	50%		43%	25%		36%
Anémie hémolytique	27%		39%			
Thrombopénie	44%		15%			22%
AAN	77%		97%			96%
DNA	66%		82%			78%
C3 bas	77%		76%			
Oligurie seule	11%		15%			
Sd oedemateux	38%		8%			

Pronostic et mortalité :

La forme glomérulonéphrite proliférative diffuse est la forme la plus courante dans l'enfant et l'adulte (32). Mais, la néphropathie lupique pédiatrique reste plus active au diagnostic et au cours du suivi (39)

Dans notre série, on note un taux de rechutes important atteignant , malgré des corticostéroïdes oraux à faible dose et / ou une immunosuppression d'entretien telle que AZA ou MMF. Le taux de rechutes rénales varie entre 25 et 50 % sous traitement (40). Les rechutes rénales sont un facteur de risque de l'évolution vers l'IRCT en plus des autres facteurs, la classe IV LN, le sexe masculin, la race noire, l'hypertension, le syndrome néphrotique, les anticorps anti-phospholipides, une coloration glomérulaire élevée de la MCP-1, une biopsie chronique, une réponse faible au traitement d'induction et éruption rénale(41) .

Les rechutes rénales sont associées à un risque accru d'aggravation de la fonction rénale , ainsi que des risque de morbidité et mortalité plus graves vu la nécessité de réutilisation des immunosuppresseurs (42). Leur incidence varie entre 27% et 66% , elle est d'autant plus élevée chez les patients ayant une néphropathie proliférative , et plus basse chez les patients recevant un traitement d'induction à dose adaptée et un traitement d'entretien prolongé(13). Plusieurs études soulignent l'intérêt de faire une biopsie rénale avant l'arrêt de traitement immunosuppresseur d'entretien afin de prolonger le traitement si une activité persistante est objectivée sur la biopsie (33,35)

Des études ont cherché les facteurs de risques d'évolution vers l'insuffisance rénale .Elles ont trouvé parmi ces facteurs de risque , les rechutes rénale , le sexe masculin , indice de chronicité élevé, anémie avec hématokrite inférieur à 36% , insuffisance rénale rapidement progressive (38 ,41) .

Néphropathie lupique chez l'enfant

En comparaison avec ces études , nos résultats ont concordé sur les facteurs de risque de rechutes en termes de baisse du complément C3 et la néphropathie lupique classe III. (tableau 7)

Tableau 7 comparaison de resultats d'études de facteurs de risques de rechutes rénales

Facteur prédicteur de rechute	Serie du CHU de buenos aires, 36 cas (15)	Serie 91 cas (1976–2000)	Notre série chu Hassan II de Fès (2012–2019)
Indice d'activité	$P < 0,00001$	$P < 0.005$	$P = 0,280$
Complément consommé C3	$P < 0,00001$		$P = 0,040$
Prolifération endocapillaire	$P < 0,00001$		
Dépôt sub endothélial			
L'âge jeune	$P < 0,00001$	$P < 0.01$	$P = 0,198$

La survie des patients à 5 ans est maintenant de 95 à 97% et la survie rénale dépasse 90% (41) , ces résultats sont en accord avec les notre, seulement un seul patient (5%) a gardé l'insuffisance rénale non dépendant de la suppléance rénale après traitement.

Le taux de mortalité est plus élevé dans le lupus juvénile (32). Dans notre étude, nous n'avons pas de mortalité ce qui peut être expliqué, d'une part, par la prise en charge rapide et précoce des patients qui consultent, le respect des doses recommandées des immunosuppresseurs, et d'autre part par le manque d'informations chez certains patients ayant pu décéder en dehors du milieu hospitalier et qu'on a pas pu joindre.

Traitement

Les lignes directrices fondées sur des preuves ne sont pas disponibles pour les enfants atteints de LES et cela n'a pas changé depuis 50 ans. En raison de la petite taille des échantillons et du financement limité alloué à la recherche, de nombreuses décisions de gestion prises en faveur de patients atteints de cLES ne seront jamais vraiment fondées sur des preuves. La section 12 du chapitre 12 des lignes directrices de la KDIGO concernant la glomérulonéphrite suggère que les enfants atteints de LN reçoivent les mêmes traitements que les adultes atteints de LN, la posologie étant fonction de la taille du patient et du DFG (43) .Ce problème suscite l'intérêt de mettre au point un registre national de la néphropathie lupique chez l'enfant .

Une étude que les patients présentant des lésions prolifératives dans la biopsie initiale passent rarement à une néphrite pure non proliférative lors d'une poussée. Par conséquent, une biopsie répétée lors d'une poussée de néphrite lupique n'est souvent pas nécessaire si des lésions prolifératives ont été trouvées dans la biopsie de référence. Cependant, dans le cas d'une lésion non proliférative dans la biopsie de référence, des commutateurs de classe sont fréquemment trouvés et des biopsies répétées sont recommandées.(44)

Plusieurs études soulignent l'intérêt de faire une biopsie rénale avant l'arrêt de traitement immunosuppresseur d'entretien afin de prolonger le traitement si une activité persistante est objectivée sur la biopsie (34,36)

CONCLUSION

Le LES est une maladie auto immune pour laquelle il n'existe pas de traitement définitif. La prise en charge actuelle qui consiste à traiter les poussées lupiques par des traitements d'attaque puis d'entretien ont permis une amélioration considérable du pronostic vital et fonctionnel des organes cibles .Mais ,la durée prolongée et la nécessité de la reprise de ces traitements dans la plupart des cas induit des effets secondaires néfastes sur les patients.

Pour cela, l'objectif des études est de trouver les doses minimales efficaces des traitements disponibles et des alternatives aux traitements dont la dose cumulée toxique est atteinte .

Parmi les obstacles à l'amélioration de la prise en charge des LES , le plus important est le manque d'informations concernant l'évolution des patients sous traitement .Pour cela , plusieurs pays ont créé un registre national à fin de mieux collecter les informations nécessaires .Le registre CARRA aux états unis , le registre d'étude collaborative italien , les 1000 face de lupus canadien , le PULSE cohorte d'Afrique et le registre Israélien des pathologie rhumatismale pédiatrique .(16)

La création d'un registre national marocain de la néphropathie lupique fait partie de nos objectifs à l'avenir.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Graham RR et al .Des combinaisons spécifiques d'haplotypes HLA-DR2 et DR3 de classe II contribuent à un risque graduel de susceptibilité aux maladies et d'autoanticorps dans le LES chez l'homme. *Eur J Hum Genet*. 2007 août; 15 (8): 823–30. Epub 2007 4 avril
- (2) webber D et al Association of systemic lupus erythematosus (SLE) genetic susceptibility loci with lupus nephritis in childhood-onset and adult-onset SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 24
- (3)A.Mathian et al Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014 *Rev Med Interne* (2013)
- (4)N.Costedoat-Chalumeau et al ,Les nouveaux critères de classification du lupus (SLICC). *Rev Med Interne* (2014),
- (5)Ines et al Classification du lupus érythémateux disséminé: cliniques collaboratrices internationales contre le lupus systémique par rapport aux critères du Collège américain de rhumatologie. Étude comparative de 2 055 patients appartenant à une cohorte internationale de lupus érythémateux disséminé dans la vie réelle. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 août; 67 (8): 1180–5
- (6) Fonseca AR, Gaspar-Elsas MI, Land MG, et al. Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus erythematosus.
- (7)Fonseca AR, *Comparaison entre trois systèmes de critères de classification dans le lupus érythémateux systémique juvénile. [Rhumatologie \(Oxford\)](#)*. Février 2015; 54 (2): 241–7.
- (8) M.Somaï et al Les facteurs prédictifs de l'apparition de la néphropathie lupique *Néphrologie & Thérapeutique Volume 14, Issue 5, September 2018, Page 354*
- (9) Bertsias G, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant

Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations

for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis, 2012, 71 : 1771–82.

(10)traite de nevrologie , néphropathie lupique , page 247

(11) B. Ranchin . Atteinte rénale du lupus systémique de l'enfant : quand et comment les dépister ? Archives de pédiatrie 11 (2004) 507–508

(12) Gabriella Moroni Lupus nephritis: When and how often to biopsy and what does it mean? Journal of Autoimmunity 74 (2016) 27e40

(13) Tondel C, Vikse BE, Bostad L, Svarstad E. Safety and complications of percutaneous kidney biopsies in 715 children and 8573 adults in Norway 1988–2010. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1591–7.

(14) European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative

(15) L. Fardet Antipaludéens de synthèse Annales de Dermatologie et de Vénérologie Vol 132, N° 8–9 – septembre 2005 pp. 665–674

(16)Scott E .Wenderfer .advances in the care of children with lupus nephritis

(17) *Rajiv Sinha et Sumantra Raut Néphrite lupique pédiatrique: Mise à jour de la directionWorld J Nephrol . 6 mai 2014; 3 (2): 16–23.*

(18) NILOFAR HAJIZADEH UN ALGORITHME DE TRAITEMENT POUR LES ENFANTS ATTEINTS DE LUPUS NÉPHRITE AFIN DE PRÉVENIR LE DÉVELOPPEMENT D'UNE INSUFFISANCE RÉNALEINT J PREV MED . MARS 2014; 5 (3): 250–255.

(19) SERGIO VELOSO BRANT PINHEIRO NÉPHRITE LUPIQUE PÉDIATRIQUE J. BRAS. NEFROL. VOL.41 NO.2 SÃO PAULO AVRIL / JUIN 2019 EPUB 14 NOV. 2018

(20) BOMBACK AS, APPEL GB. UPDATES ON THE TREATMENT OF LUPUS NEPHRITIS. J AM SOC NEPHROL 2010; 21: 2028–35

- (21)) salem almaani update on lupus nephritis Clin J Am Soc Nephrol , 2016. doi: 10.2215/CJN.05780616
- (22) Weening JJ et al La classification de la glomérulonéphrite dans le lupus érythémateux aigu disséminé. Rein Int. Février 2004; 65 (2): 521–30.
- (23) rovin BH KDIGO 2017 CONTROVERSIES on glomerular diseases floege Jurgen
- (24) [GS MARKOWITZ](#), LA CLASSIFICATION ISN / RPS 2003 DE LA NÉPHRITE LUPIQUE: BILAN À 3 ANS, [2 MARS 2007](#) VOLUME 71, NUMÉRO 6, PAGES 491–495
- (25) Ingeborg M. Bajema et al Révision de la classification de la néphrite lupique par la Société internationale de néphrologie / société de pathologie rénale: clarification des définitions et index d'activité et de chronicité modifiés du National Institutes of Health kidney international avril 2018 V93, N4, p 789–796
- (26)) stephen d marks et al Moderntherapeutic strategiesfor paediatric systemiclupus erythematosus and lupusnephritis acta paediatrica 02.2010
- (27) thèse l'apport de la ponction biopsie rénale dans le diagnostic de la néphropathie lupique (a propos de 35 cas) 2014
- (28) mderek Traitement médicamenteux de la néphropathie lupique page du praticien
- (29) Jing Heet Zhanguo Li Une ère de traitement biologique dans le lupus érythémateux systémiqueClin Rheumatol . 2018; 37 (1): 1–3.
- (30) Zhihong Liu,Multitarget Therapy for Induction Treatment of Lupus Nephritis A Randomized Trial , .Ann Intern Med. 2015 Jan 6;162(1):18–26
- (31) Antonis Fanouriakis, 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus, Ann Rheum Dis: first published as 10.1136/annrheumdis-2019-215089 on 29 March 2019. Downloaded from.http://ard.bmj.com 6 July 2019 by guest. Protected by copyright
- (32) [N AMBROSE](#), DIFFÉRENCES DE PHÉNOTYPE ET DE GRAVITÉ DE LA MALADIE DANS LE LES SELON LES

Néphropathie lupique chez l'enfant

GROUPES D'ÂGE,SAGE JOURNALS LE 4 MAI 2016

(33) [Marta Mosca](#) Poussées rénales chez 91 patients LED atteints de glomérulonéphrite proliférative diffuse, ISN ,[Avril 2002](#) Volume 61, Numéro 4, Pages 1502-1509

(34) [G Greloni](#) Valeur de la biopsie répétée dans les poussées de néphrite lupique , BMJ journals , 03 avril 2014

(35) GABRIELLA MORONI, "Nephritic flares" are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis, Kidney International, Vol. 50 (1996), pp. 2047—2053

(36) [Lee BS](#) , Résultats cliniques de la néphrite lupique infantile: l'expérience d'un seul centre.

[Pediatr Nephrol.](#) Février 2007; 22 (2): 222–31. En ligne du 28 nov.2006.

(37) [RAJIV SINHA](#) NÉPHRITE LUPIQUE PÉDIATRIQUE: MISE À JOUR DE LA PRISE EN CHARGE

[World J Nephrol](#) . 6 mai 2014; 3 (2): 16–23

(38) [Sulaiman Mohammed Al-Mayouf](#) **Résultat de la néphrite lupique infantile chez les enfants saoudiens,2017, V 28,N5,P 1015–1020**

(39) [Hermine I. Brunner](#), Différence dans les caractéristiques de la maladie entre le lupus érythémateux systémique débutant chez l'enfant et le début adulte, [Arthrite et amp; Rhumatisme](#),Volume 58, numéro 2

(40) [BYONG SOP LEE](#), RÉSULTATS CLINIQUES DE LA NÉPHRITE LUPIQUE INFANTILE: L'EXPÉRIENCE D'UN SEUL CENTRE,SPRINGER LINK [01 FÉVRIER 2007](#)

(41) [SCOTT E. WENDERFER](#) ,PROGRÈS DANS LA PRISE EN CHARGE DES ENFANTS ATTEINTS DE NÉPHRITE LUPIQUE,PEDIATRIC RESEARCH ,17 NOVEMBRE 2016

- (42) [Ben Spranges](#), Diagnostic et traitement des poussées de néphrite lupique – une mise à jour , [nature reviews nephrology](#) ,13 novembre 2012

(43)kdigo, guide de prise en charge des glomérulonéphrite

- (44) [Daleboudt GM](#) , La pertinence clinique d'une biopsie répétée dans les poussées de néphrite lupique. [Greffes de cadran Nephrol.](#) 2009 déc; 24 (12): 3712–7
- (45) Brigitte Bader– Meunier les particularités du lupus érythémateux de l'enfant
- (46) item 117 –Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides, Collège Français des Enseignants en Rhumatologie
- (47) [Jeune Bin Joo](#) Les variantes génétiques dans les loci de sensibilité au lupus érythémateux disséminé, *XKR6* et *GLT1D1* sont associées au LED débutant dans l'enfance dans une cohorte coréenne, scientific reports, 02 juillet 2018

Résumé mémoire

Résumé :

Le lupus érythémateux disséminé (LES) est la plus fréquente des maladies systémiques auto-immunes responsables d'atteintes rénales. Les atteintes rénales sont les plus fréquentes et les plus sévères des atteintes viscérales du LES.

Le diagnostic a reposé durant notre étude sur les critères de SLICC(classification criteria for systemic lupus erythematosus) validés chez l'enfant. Le but de notre travail est de dégager les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de la néphropathie lupique (NL) chez l'enfant .

Nous avons réalisé une étude transversale, colligeant 18 cas de néphropathie lupique au service de pédiatrie du centre hospitalier HASSAN II entre janvier 2008 et Juin 2019.L'atteinte rénale du Lupus chez l'enfant est sévère.

Tous les patients avaient une protéinurie positive dont (33%) étaient néphrotique, (50%) avaient une hématurie positive, et (22%) avaient une insuffisance rénale .Tous les patients ont bénéficié au moins d'une ponction biopsie rénale . Sur le plan anatomopathologique, (21%) était en faveur de néphropathie lupique proliférative (classe III et IV),(5%) de NL classe V et (33%) de NL II .

En association avec l'atteinte rénale , la fréquence de la fièvre était de 44%, cutanées (72 %), articulaires (72 %),épanchement péricardique (44%), neurologique (27%), psychiatrique (16%), atteinte hématologique (83%) .

Les anticorps anti-nucléaires (AAN) sont positifs chez (77 %) des patients , et les anticorps anti-DNA sont positifs chez 66% des patients. Le complément est consommé 77% des patients, à noter que le C3 était consommé chez 77% des patients et 61% avaient un C4 consommé. Tous les patients ont bénéficié d'une corticothérapie .

Le traitement immunosuppresseur a été administré chez 77% des patients .Le traitement d'attaque a fait appel à l'endoxan chez 66% des patients et le

mycophénolate mofétil (MMF) chez 34% des patients. Durant le traitement d'entretien, le MMF utilisé chez 34 % des patients, et l'azathioprine chez 66% des patients.

Dix patients (66%) ont présenté des rechutes durant leur suivi . Quatre patients (21%) sont passés à l'âge adulte et ont continué leur suivi au service de néphrologie adulte du CHU HASSAN II .

L'analyse multi variée avec dégression linéaire a montré une association significative entre le risque de rechutes rénales et : Une anémie à l'admission, un complément C3 consommé, une protéinurie néphrotique, une rechute extra rénale, une néphropathie lupique classe III .

Tous les traitements sont extrapolés à partir des protocoles thérapeutiques de l'adulte .La création d'un registre national du lupus pédiatrique en ligne permettrait d'établir un profil de la néphropathie lupique au Maroc , ce qui pourrait orienter la prise en charge sur le plan national .