

# Atteinte des reins au cours du Lupus Erythémateux Systémique

Dominique Chauveau  
Néphrologie et Immunologie Clinique  
CHU Rangueil, Toulouse

Centre de Compétences « Maladies auto-immunes » de Midi-  
Pyrénées

## A quoi sert le rein ?

1. A filtrer le sang pour éliminer dans l'urine les déchets (créatinine, urée, acidité...)
2. A équilibrer les entrées et sorties de l'eau, du sel (NaCl), du potassium (KCl), du calcium (Ca), etc.
3. A synthétiser des hormones :
  - Rénine (pression artérielle et sel)
  - Vitamine D (entrée du calcium)
  - EPO (formation des globules rouges)

## Atteinte rénale au cours du lupus érythémateux systémique

---

- survient chez 40% des patient(e)s
- parfois inaugurale, le plus souvent dans les 2 premières années du lupus
- touche simultanément les 2 reins
- souvent associée à une poussée « extra-rénale »

# Atteinte rénale au cours du lupus érythémateux systémique

---

- début indolore, *silencieux*
- signes :
  - oedèmes et prise de poids
  - hypertension artérielle
  - anomalies des urines → dépistage par bandelette urinaire
    - albuminurie (= protéinurie)
    - hématurie
  - anomalies du sang :
    - baisse de l'albumine (= syndrome néphrotique)
    - élévation de créatinine (= insuffisance rénale)

*les anomalies urinaires doivent être dépistées régulièrement chez les patients suivis pour un LES*

# Atteinte rénale au cours du lupus érythémateux systémique

---

- hypertension artérielle (HTA)
  - 20 à 50% des cas
  - PA > 140/90 mmHg, souvent HTA diastolique isolée
  - aggrave l'atteinte rénale
  - traitement anti-hypertenseur indispensable
  - l'HTA peut régresser avec l'amélioration de l'atteinte rénale
- Hématurie microscopique
  - 80 % des cas
  - Dépistée par la bandelette urinaire (en dehors de période de règles)
  - Dosage :
    - Culot urinaire : > 10 GR/ $\mu$ l

# Atteinte rénale au cours du lupus érythémateux systémique

---

- Insuffisance rénale

- 40 à 80 % des cas

- Définition :

- abaissement significatif du Débit de Filtration Glomérulaire

- La filtration glomérulaire est la première étape de la fabrication de l'urine par le rein

- Evaluation :

- dosage de créatinine (N< 80 chez la femme, 100 chez l'homme)

- estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG, N> 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)

# La bandelette urinaire

Fournit des indications sur les paramètres suivants

- protéines
- sang
- leucocytes
- nitrites
- pH
- densité
  
- glucose
- cétone
- (acide ascorbique
- bilirubine
- urobilinogène)



# Comment bien caractériser les anomalies urinaires ?

---

- doser la protéinurie

- recueil des urines des 24 heures

Protéinurie > 0,5 g/j

- sur un échantillon (du matin) :

Dosage simultané protéinurie et créatininurie

Rapport protéinurie/créatininurie > 0,5 g/g

- rechercher la présence de sang : bandelette urinaire (ou ECBU)



# Qu'est-ce qu'un syndrome néphrotique ?

---

- survient dans 40-60% des LES avec atteinte rénale
- souvent gênant (oedèmes, d'où une prise de poids)
- perte d'une quantité abondante de protéines (=albumine) dans les urines, qui entraîne une baisse de l'albumine dans le sang)
- défini par
  - protéinurie  $> 3$  g/j et albuminémie  $< 30$  g/L
  - ou protéinurie/créatininurie  $> 3$  g/j et albuminémie  $< 30$  g/L

# Quand faut-il proposer une biopsie d'un rein au cours du lupus érythémateux systémique ?

---

Une biopsie du rein est proposée dans les circonstances suivantes :

- protéinurie > 1 g/j
- ou protéinurie > 0.5 g/j et hématurie microscopique
- ou insuffisance rénale

## 3 questions fréquentes avant la biopsie du rein

---

1. Pourquoi faire une biopsie ?
2. Est-ce dangereux ?
3. Est-ce douloureux ?

## Que se passe-t'il dans les reins au cours d'une néphropathie lupique ?

- Etude au microscope d'échantillon de rein prélevé par biopsie rénale à l'aiguille fine
- Etudie les lésions des glomérules, siège de la filtration du sang qui fabrique l'urine

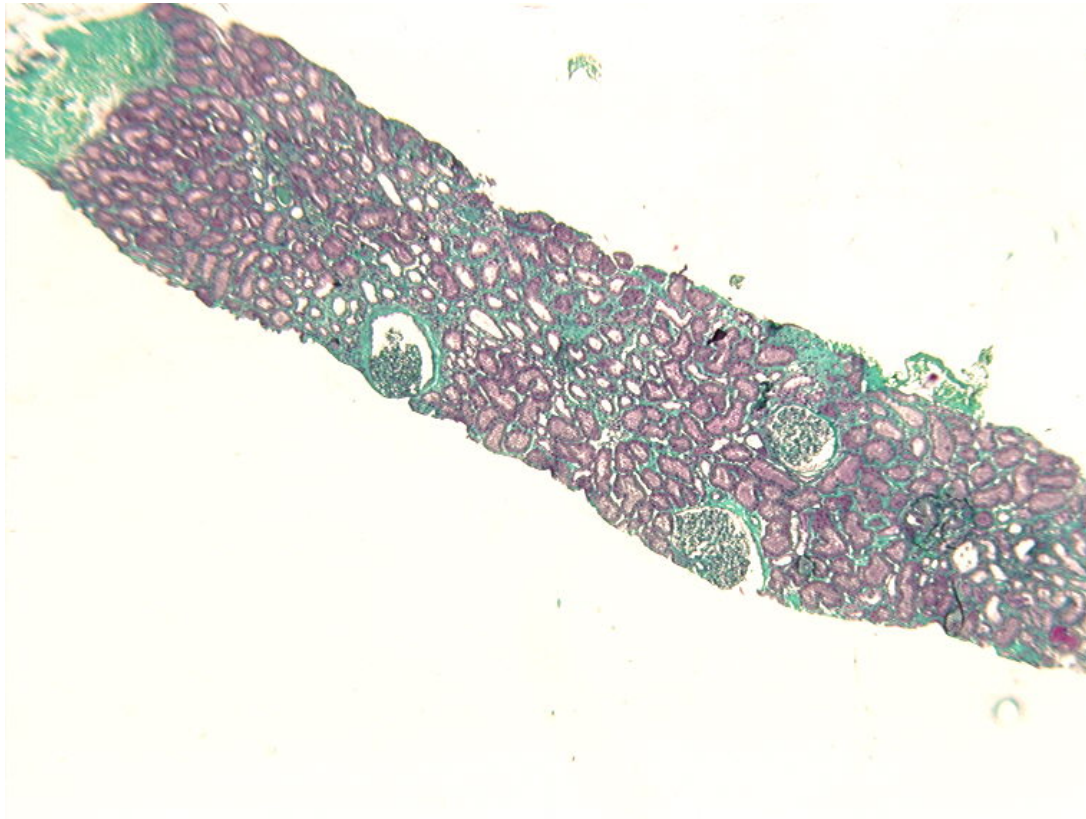
## Que se passe-t-il dans les reins au cours d'une néphropathie lupique ?

- Au cours du LES, on peut observer :
  - Des *dépôts d'immunoglobulines* le long de la membrane de filtration
    - Du côté du sang : « endo-membraneux »
    - Du côté de l'urine : « extra-membraneux »
  - Une *prolifération des cellules* qui bordent la membrane de filtration
  - Des *cicatrices fibreuses* de lésions antérieures
- L'étude de la biopsie en Immunofluorescence permet de préciser la position et la nature des dépôts (anticorps)

# Les informations tirées de la biopsie rénale

---

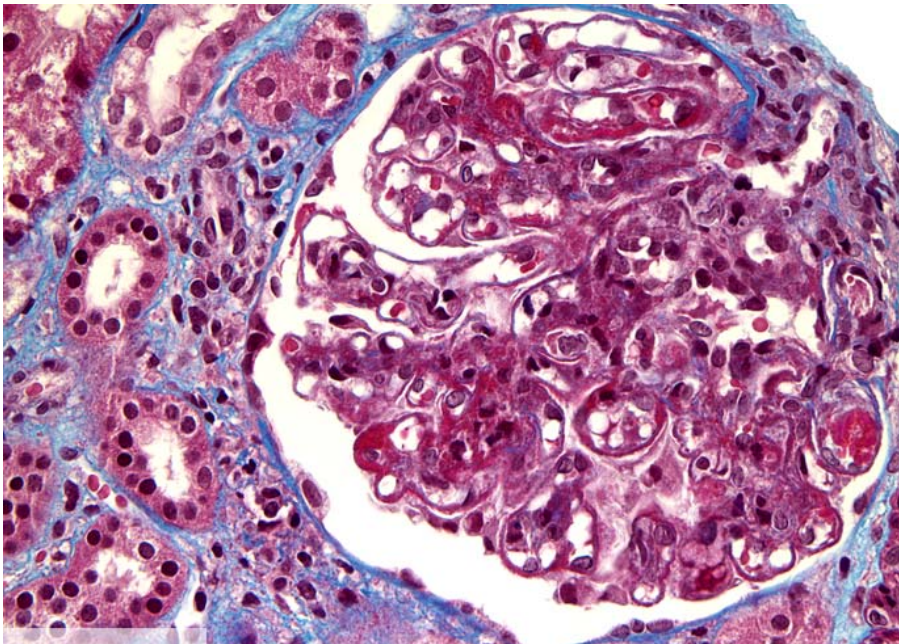
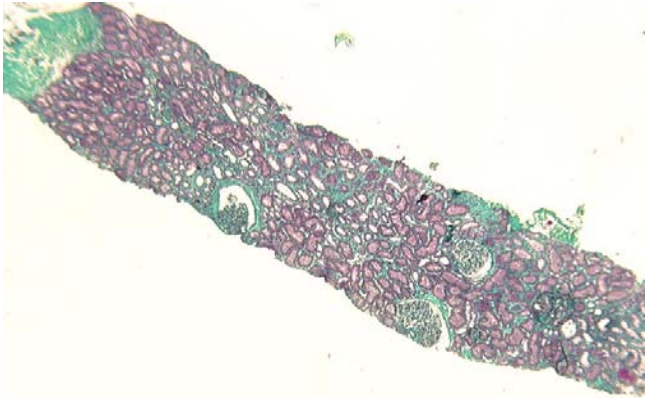
Ce qui est vu sous le microscope



# Les informations tirées de la biopsie rénale

---

Ce qui est vu sous le microscope

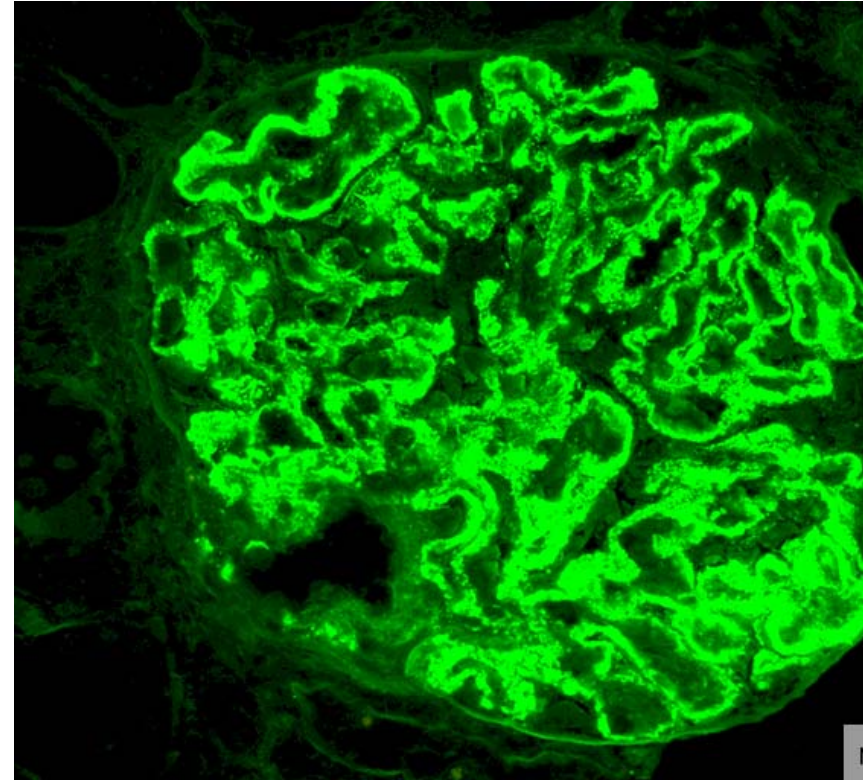
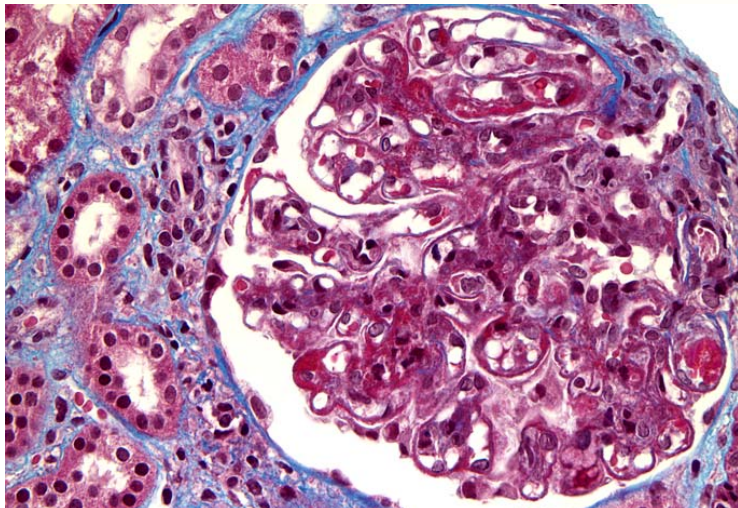
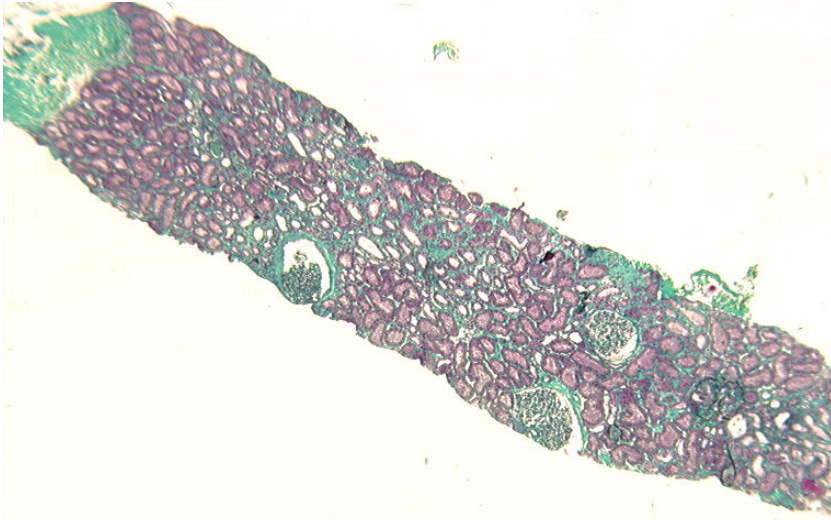




# Les informations tirées de la biopsie rénale

---

Ce qui est vu sous le microscope





# A quoi sert la biopsie rénale ?

---

A bien caractériser ce qui se passe dans le rein

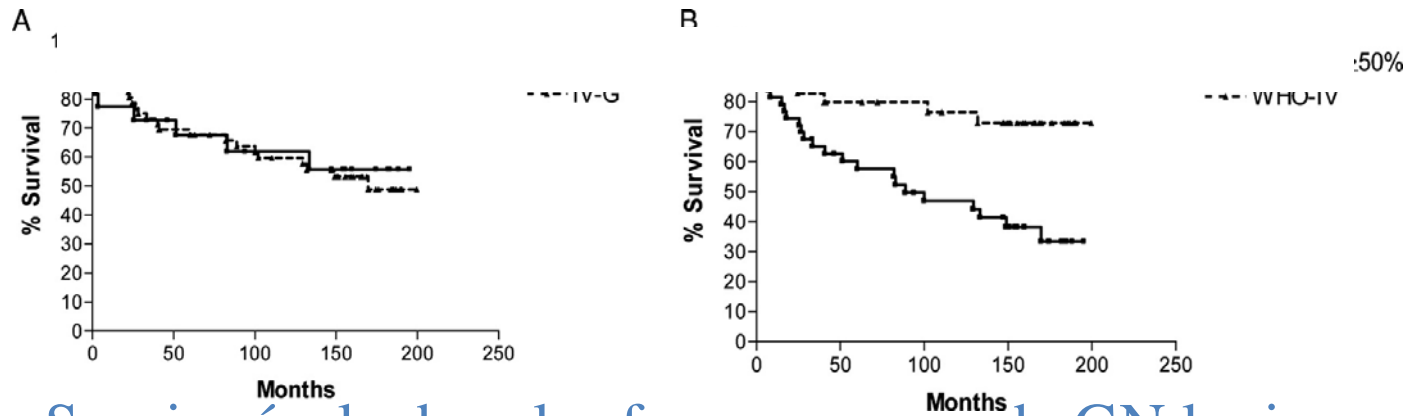
Puis à décider le traitement approprié

## Classification de la néphropathie lupique (ISN/RPS-2003)

Classe	Fce (%)	Lésions	Pronostic	Traitement
1	-	0	Excellent	Non
2	-	Dépôts mésangiaux	Excellent	Non
3	25	Prolifération focale (<50% des glomérules)	Sérieux	Parfois
4	50	Prolifération diffuse (>50% des glomérules)	Grave <sup>°</sup>	Oui : prednisone + cyclophosphamic ou azathioprine ou mycophénolate
5	10	Dépôts extramembraneux	Assez bon	Non codifié/progression lente
6	15	>90% glomérules détruits	Mauvais	Non/préparer dialyse ou greffe

<sup>°</sup>25% destruction rénale à 5 ans

# Comparaison du pronostic des formes segmentaires (S) et globales (G) de GN lupique proliférative



Survie rénale dans les formes graves de GN lupique

# Principes du traitement de l'atteinte rénale sévère au cours du lupus

---

1. Traitement « immunologique »
2. Traitement non immunologique

# Principes du traitement immunosuppresseur (« immunologique ») des atteintes rénales d'origine lupique de classe 4

---

## 1. Traitement « immunologique »

- Traitement d'induction (x 6 mois)  
*puis*
- Traitement d'entretien (x 18 mois)

## 2. Traitement non immunologique

### Critères de réponse

- Stabilisation ou amélioration de la créatininémie
- Régression de la protéinurie
- Disparition de l'hématurie

# Principes du traitement immunosuppresseur (« immunologique ») des atteintes rénales d'origine lupique de classe 4

---

## 1. Traitement « immunologique »

- Traitement d'induction (x 6 mois)  
*puis*
- Traitement d'entretien (x 18 mois)

### Critères de réponse

- Stabilisation ou amélioration de la créatininémie
- Régression de la protéinurie
- Disparition de l'hématurie

## 2. Traitement non immunologique

- Traiter les oedèmes : régime peu salé et diurétiques
- Anti-hypertenseur : ramener la pression artérielle en dessous de 130/80
- Diminuer l'abondance de la protéinurie

## Traitement des Néphropathies Lupiques

- Selon les résultats de la biopsie rénale
- Classes I, II et V (non sévère)
  - Traitement du Lupus en général
    - Hydroxychloroquine (Plaquenil) à 6,5 mg/kg/j
    - + AINS ( Anti-inflammatoires non stéroïdiens)
    - + Corticoïdes faibles doses

Classes III et IV  
Néphropathies lupiques prolifératives

Traitements classiques (1990)

- Inefficacité de la corticothérapie à faible dose
- Efficaces à court/moyen terme
  - Corticothérapie dose  $> 1$  mg/kg/j, prolongée
  - Azathioprine 2 mg/kg/j per os
  - Cyclophosphamide 2 mg/kg/j per os
  - Cyclophosphamide IV mensuel 750 mg/m<sup>2</sup>
- Effets secondaires = oui



# Progrès dans le traitement

2002 : « Euro-Lupus »

- Doses plus faibles de cyclophosphamide
- Relais par Azathioprine à 3 mois
- Efficacité identique
- Moindre toxicité, pas d'aménorrhée

2009 : Etude « ALMS »

- Mycophenolate Mofetyl (Cellcept)
- Aussi efficace que Cyclophosphamide en induction
- Tolérance analogue ; pas d'aménorrhée
- Efficacité sur l'ensemble de la maladie lupique
  
- Plus efficace que l'Azathioprine en entreti

# Que se passe-t-il le plus souvent ?

Réponse au traitement dans 80-90% des cas

Rechute possible (50%) =

Nouvelle poussée

Ou inobservance du traitement

## Question : Peut-on empêcher l'apparition d'une atteinte rénale au cours du LED ?

- C'est possible, mais pas formellement démontré,
- Avec Hydroxychloroquine (Plaquenil) au long cours (6,5 mg/kg/j)
- Ce qui est démontré, c'est que l'atteinte rénale sera moins sévère et plus sensible au traitement

# Conclusions (1)

- Dans tous les cas de Lupus systémique :
  - Importance de la surveillance des urines (protéinurie), de la créatininémie et de la tension artérielle
  - Importance d'un traitement par anti-paludéen de synthèse (Plaquenil), dans tous les cas, dès le diagnostic, au long cours, y compris pendant les grossesses
- A l'apparition de signes d'atteinte rénale :
  - Les confirmer formellement
  - Envisager la biopsie rénale

## Conclusions (2)

- Dans les formes prolifératives (Classe III ou IV), le choix est possible entre :
  - Protocole NIH = Endoxan mensuel forte dose
  - Protocole Euro-Lupus = Endoxan faible dose et relais Azathioprine à 3 mois
  - Protocole Cell-Sept : dose progressive jusqu'à 3 g/j et relais Azathioprine à 6 mois
- La place éventuelle des nouvelles thérapeutiques (Benlysta<sup>®</sup>) reste à déterminer