



Article original

Issues des patientes lupiques avec atteinte rénale: à propos de 44 cas suivis dans l'unité de Médecine Interne et Rhumatologie-Dermatologie Hôpital BEFELATANANA

Outcome of lupus patients with kidney disease: about 44 cases followed in the Internal Medicine and Rheumatology-Dermatology Hospital BEFELATANANA

MH Randrianarivony ^{*1}, B Ramilitiana², F Sendrasoa³, N Rakotondraibe¹, SJN Ratsimbazafy¹, L Ramarozatovo³, HWF Randriamarotia², HMD Vololontiana¹, RF Rapelanoro³

Résumé

Introduction : La néphropathie lupique(NL) met en jeu le pronostic vital chez les patients présentant un lupus systémique. Le but de ce travail est de rapporter l'évolution des patientes lupiques avec atteinte rénale, sans ponction biopsie rénale dans l'arsenal de suivi dans une cohorte malgache.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective de type descriptive et analytique allant de janvier 2009 au mois de juin 2017, conduite aux services de Médecine Interne, Rhumatologie et Dermatologie de Befelatanana Antananarivo. Le diagnostic des NL était basé sur les suspicions clinico-biologiques de l'International Society of Nephrology / Renal Pathology Society (ISN /RPS 2003).

Résultats : Parmi les 103 patientes, ayant un lupus systémique, hospitalisées durant la période d'étude, 42,71% présentaient une poussée de la NL, dont l'âge médian était de 30 ans (IQR : 22-36). Les patientes plus de 25 ans présentaient plus significativement de la NL (65,91% vs 34,09%, p : 0,01). La néphropathie lupique était associée à : une alopecie dans 68,18% (n=30), un lupus cutané aigu dans 61,36% (n=27) et à un lupus cutané chronique

dans 27,27 % (n=12). Dans 31,82%, la NL était révélée par un syndrome néphrotique : pur dans 9,09%. Avant traitement, nos patientes présentaient une médiane de protéinurie 2,3 grammes par 24h (IQR : 1,13-3,92) et une créatininémie médiane de 172 $\mu\text{mol/l}$ (IQR : 125-296). Aucune de nos patientes n'avait bénéficié d'une ponction biopsie rénale. L'utilisation du cyclophosphamide était indiquée dans 81,81% de nos patientes ayant une protéinurie supérieure à 1 gramme par 24h. Au sixième mois du traitement, elles présentaient une médiane de protéinurie de 0.3 gramme par 24 heures (IQR : 0.12-1.70) et de créatininémie médiane de 83 $\mu\text{mol/l}$ (IQR : 72-97). Les patientes sous cyclophosphamide présentaient dans 60% une rémission complète et un taux d'échec thérapeutique moindre à la fin du traitement d'induction (26,67% vs 57,14%, p : 0.13). Nos patientes ayant initialement une protéinurie inférieure à 1 gramme par 24h présentaient significativement une rémission complète plus précoce (100% vs 13,89%, p : <0,001). La mortalité était de 2.27% (n=1).

Conclusion : Dans cette étude, la prévalence de la néphropathie lupique était élevée, avec une atteinte

rénale moins avancée, une faible mortalité était ainsi liée. Notre protocole est efficace à court terme dans un pays non avancé en système de santé mais nécessitant une évaluation à long terme.

Mots-clés : lupus, protéinurie de 24h, créatininémie, cyclophosphamide, évolution, Madagascar

Abstract

Introduction: Lupus nephropathy (NL) is life-threatening in patients with systemic lupus. The aim of this work is to report renal involvement in a Malagasy cohort.

Methods: It was a retrospective study, descriptive and analytical type from January 2009 to June 2017, conducted in the service of Internal Medicine and Rheumatology-Dermatology of Befelatanana Antananarivo. LN diagnosis was based on clinicobiological suspicions of the International Society of Nephrology / Renal Pathology Society (ISN /RPS 2003).

Results: Among 103 patients with systemic lupus admitted to hospital during the study period, 42.71% had NL, with a median age of 30 years old (IQR: 22-36). Patients over 25 years old had more NL significantly (65.91% vs 34.09%, $p = 0.01$). Lupus nephropathy was associated with: alopecia in 68.18% ($n = 30$), acute cutaneous lupus in 61.36% ($n = 27$) and chronic cutaneous lupus in 27.27% ($n = 12$). In 31.82%, the NL was revealed by a nephrotic syndrome: pure in 9.09%. Before treatment, our patients had a median proteinuria of 2.3 grams per 24 hours (IQR: 1.13-3.92) and a median serum creatinine of 172 $\mu\text{mol} / \text{l}$ (IQR: 125-296). None of our patients had a renal biopsy. The use of cyclophosphamide was indicated in 81.81% of our patients with proteinuria greater than 1 gram per 24h. At the sixth month of treatment, they had a median proteinuria of 0.3 gram per 24 hours (IQR: 0.12-1.70) and a median serum creatinine of 83 $\mu\text{mol} / \text{l}$ (IQR: 72-97). Patients on cyclophosphamide had a complete remission in 60% and a lower failure rate at the end of induction treatment (26.67% vs. 57.14%,

$p = 0.13$). Our patients initially having a proteinuria lower than 1 gram per 24h had a significantly earlier complete remission (100% vs 13.89%, $p < 0.001$). The mortality was 2.27% ($n = 1$).

Conclusion: In this study, the prevalence of NL was high, with moderate kidney damage, so low mortality was reported. Our protocol is adequate in developing country in short term but requires a long-term evaluation.

Key words: lupus, 24h proteinuria, serum creatinine, cyclophosphamide, evolution, Madagascar

Introduction

Le lupus systémique est une maladie par production d'auto-anticorps et plus particulièrement anticorps anti-DNA natifs. Il touche fréquemment la femme jeune en âge de procréer [1]. L'atteinte rénale au cours d'un lupus systémique est vue chez 40 -69% des sujets de race noire [2]. Les néphropathies lupiques avec lésions prolifératives sont plus graves et de moins bon pronostic chez les patients d'Afrique noire que chez les caucasiens [3]. Dans les pays développés, des avancées importantes ont été obtenues dans le traitement de la néphropathie lupique : basé sur l'examen histologique rénal, non disponible à Madagascar par insuffisance du plateau technique depuis quelques années. Ainsi, très peu d'études étaient faites sur les manifestations rénales du lupus. Notre objectif est de rapporter l'évolution des patientes lupiques avec atteinte rénale, sans ponction biopsie rénale dans l'arsenal de suivi.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique s'étalant sur une période de 8 ans allant du mois de janvier 2009 au mois de juin 2017, menée aux services de Médecine Interne, Rhumatologie et dermatologie du Centre Hospitalier Universitaire de Befelatanana, Antananarivo. Les patientes retenues

dans cette étude avaient 4 critères ou plus de l'American Collège of Rheumatology (ACR) pour le diagnostic du lupus [4]. Selon la classification de l'International Society of Nephrology / Renal Pathology Society 2003 (ISN/RPS 2003) [5], nous avons défini l'atteinte rénale par : une protéinurie supérieure à 0.5 gramme /24 h persistante, dosée au moins à 2 reprises, associée ou non à d'autre anomalie du sédiment urinaire et/ou une insuffisance rénale définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 ml/mn/1.73 m² estimé selon la méthode MDRD (en dehors de toute anomalie des vaisseaux rénaux). Nous avons analysé les paramètres suivants : l'âge, les données cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives de la néphropathie lupique. Toutes les patientes n'avaient pas pu bénéficier d'une ponction biopsique rénale par manque de plateau technique. L'indication du cyclophosphamide était faite chez les patientes ayant une protéinurie de 24 h supérieure à 1 gramme associée à une insuffisance rénale et/ou une hématurie.

L'évolution rénale des patientes était arbitrairement classée comme suit :

Rémission complète : négativation de la protéinurie de 24 h avec une fonction rénale normale.

Rémission partielle : baisse de la protéinurie de 24 h, fonction rénale améliorée..

Echec : persistance de la protéinurie, absence de diminution de la créatininémie.

Aggravation : augmentation de la valeur de la protéinurie et /ou accentuation de la dégradation de la fonction rénale.

Les données recueillies ont été saisies et traités sur le logiciel Epi Info 7. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type, et ont été comparées à l'aide du test Chi square. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage et comparées par le test Chi square. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

Résultats

Durant la période d'étude, 103 patientes étaient hospitalisées pour un lupus systémique dont 44 patientes présentaient une poussée de néphropathie lupique : donnant une fréquence de 42,71%. La néphropathie lupique était diagnostiquée à un âge moyen des patients égal à 29,77 \pm 10,39 ans (extrêmes de 10 et 58 ans) ; 70% des patientes étaient âgées moins de 35 ans. Le délai moyen de l'évolution du lupus érythémateux systémique avant l'atteinte rénale était de 6,8 mois \pm 13,98 (extrême de 1 à 60 mois). Le tableau clinique rénal était dominé par un syndrome œdémateux (72,73%), une oligurie (34,09%) et une hypertension artérielle (20,45%). Les principaux signes extrarénaux du lupus systémique sont indiqués dans le tableau 1. Les atteintes dermatologiques étaient dominées par l'alopécie (Tableau 2, 3 et 4). Sur le plan biologique, la néphropathie lupique était vue avec un syndrome néphrotique dans 31,82% parmi lesquels 9,09% étaient purs. La protéinurie moyenne de 24 h était égale 2,96 \pm 2,64 (extrêmes de 0,52 et 12,5 g/24h), avec un taux de protidémie et d'albuminémie moyen respectivement à 57,9 \pm 12,5 g/L (extrêmes de 29 et 81g/L) et 28 \pm 10 g/L (extrêmes de 7 et 48 g/L). Une insuffisance rénale était observée chez 28 patientes soit 63,63% avec un débit de filtration glomérulaire moyen de 31,65 \pm 16,58 mL/mn/1,73 m² (extrêmes de 7 et 58 mL/mn/1,73m²) et une créatininémie moyenne de 249,92 \pm 202,10 μ mol/L (extrêmes de 96 et 999 μ mol/L). Une hématurie était retrouvée chez 72,73% des patientes. Sur le plan immunologique, le dosage des anticorps antinucléaires était positif chez toutes nos patientes; 32 patientes soit 72,73% avaient des anticorps anti-DNA natif positifs et 6 patientes soit 13,64% avaient des anticorps anti-Sm positifs. La recherche d'anticorps anti-phospholipides était toute négative. Pour ce qui est de l'atteinte hématologique, l'anémie était retrouvée chez 40 patientes (90,91%), la leucopénie et/ou lymphopénie chez 17 patientes (38,64%) et la thrombopénie chez 8 patientes

(18,18%). Parmi les 36 patientes ayant une protéinurie de 24 h supérieure à 1 gramme associée à une insuffisance rénale et/ou hématurie, seulement 15 patientes (groupe A) bénéficiaient d'un bolus de cyclophosphamide d'une dose de 15 mg/kg tous les 28 jours en 6 cures pendant 6 mois précédé d'une seule cure de méthylprednisolone de 15 mg/kg/j pendant 3 jours. Cette dernière présentait un taux de rémission complète important par rapport au groupe B (60% vs 28,57% ; p=0.05) avec une amélioration du débit de filtration glomérulaire (p=0.01) (Tableau 5) et de la protéinurie de 24 h (Tableau 6), dont 26,67% des cas à 3 mois et 33,33% au sixième mois (p=0,13). Pour les 21 patientes (groupe B) qui n'avaient pas pu faire le bolus de cyclophosphamide par faute pécuniaire, elles avaient reçu une corticothérapie per os de 1 mg/kg/j pendant 4 semaines suivie d'une diminution de 10% de la dose tous les 15 jours jusqu'à une dose de 10 mg/j, pour une durée totale de 18 à 24 mois. Aucune patiente n'avait reçu le mycophénolate mofétil (MMF) ni l'azathioprine par indisponibilité dans le pays de ces 2 médicaments très onéreux. Les patientes de groupe C (n=8) ayant une protéinurie de 24h inférieure à 1gramme avaient bénéficié d'un bolus de méthylprednisolone à 15 mg/kg/j, pendant 3 jours relayé par une corticothérapie per os de 1 mg/kg/j pendant 4 semaines suivie d'une diminution de 10% de la dose tous les 15 jours jusqu'à une dose de 10 mg/j, pour une durée totale de 18 à 24 mois. Nos 44 patientes avaient pris de l'hydroxychloroquine associée à un anti-protéinurique type inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2. Au terme du traitement d'induction, une rémission complète était vue chez 23 patientes ; dont 9 sur 15 patientes du groupe A soit 60% ; 6 sur 21 patientes du groupe B soit 28,57% et toutes les patientes du groupe C. La protéinurie de 24 h médiane était de 0.3 gramme et la créatininémie médiane (à 6 mois) était de 83.5 µmol/L (un DFG moyen de 67,8 ± 29,48 mL/mn/1.73 m2). Une aggravation de l'insuffisance

rénale au stade terminale était vue chez 4 patientes soit 9,09% : 3 patientes (groupe B) avaient pu entamer de l'hémodialyse ; par faute pécuniaire la dernière patiente n'avait pas eu ce traitement. Une patiente (groupe A) était décédée à l'hôpital (2.27%) suite aux complications de l'insuffisance rénale. Un taux faible d'aggravation de l'insuffisance rénale était retrouvé chez le groupe des patientes groupe A (6,67% vs 14 ,29% ; p = 0.47). Aucune patiente ne présentait des effets secondaires durant les traitements

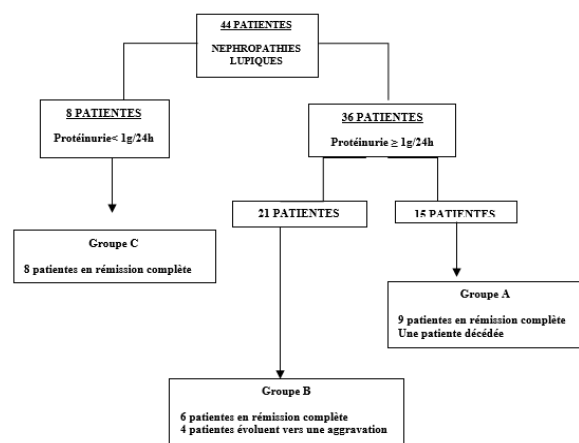


Figure 1 : Algorithme de la répartition des patientes néphropathies lupiques

Tableau I : Signes cliniques extrarénaux vus chez nos patientes

Signes extrarénaux	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Cutanés	39	88,64%
Arthralgie	33	75,00%
Chute de cheveux	30	68,18%
Phénomène de Raynaud	24	54,55%
Sérite	13	29,55%
Signes neurologiques	5	11,36%
Atteinte cardiaque	5	11,36%

Tableau II : Manifestations dermatologiques vues sur les patientes

Manifestations cutanées	Effectif (n=44)	Pourcentage (%)
Alopécie non cicatricielle	30	68,18
Lupus cutané aigu	27	61,36
Lupus cutané chronique	12	27,27
Atteintes muqueuses buccales	8	18,18
Erythème palmaire	22	50

Tableau III : Manifestations cutanées chroniques d'un lupus vues sur les patientes

Lupus cutané chronique	Effectif (n=12)	Pourcentage (%)
Lupus discoïde localisé	9	75
Lupus discoïde généralisé	2	16,16
Lupus chronique muqueux	2	16,16
Lupus engelure	2	16,16
Lupus hypertrophique	1	8,33

Tableau IV : Manifestations cutanées aiguës d'un lupus vues sur les patientes

Lupus cutané aigu	Effectif (n=27)	Pourcentage (%)
Erythème malaire	25	92,59
Eruption photosensible	21	77,77
Maculo-papule	18	66,66

Tableau V : Comparaison du débit de filtration glomérulaire avant et 6 mois après traitement d'induction

DFG (ml/mn/1.73m ²)	Effectif (n=44)		
	Avant traitement	6 mois après traitement	p value
>60	17 (38,63%)	32 (72,72%)	
[60 - 30[15 (34,09%)	06 (13,63%)	
[30 - 15[05 (11,36%)	02 (4,54%)	0.01
≥15	07 (15,90%)	04 (9,09%)	

Tableau VI : Comparaison de la protéinurie avant traitement et 6 mois après traitement

Protéinurie g/24h	Effectif (n=44)		
	Avant traitement	6 mois après traitement	p value
1	8 (18,18%)	28 (63,63%)	
[1 - 2[13 (29,54%)	6 (13,63%)	
2 - 3[8 (18,18%)	3 (6,81%)	0.19
≥3	15 (41,66%)	7 (15,90%)	

Discussion

L'atteinte rénale est l'une des manifestations les plus fréquentes, les plus graves du lupus érythémateux systémique et le principal déterminant de mortalité [2]. La fréquence de 42,71% de la néphropathie lupique dans notre étude était comparable à plusieurs séries épidémiologiques autour de 40%

comme fréquence [2]. Dans notre série, 70% de nos patientes était moins de 35 ans avec un âge moyen de 29,77 ans ± 10,39 ans qui est le reflet de la jeunesse des patientes dans notre série. L'âge jeune moins de 45 ans est un des facteurs prédictifs d'une néphropathie lupique [4,5]. Les patients ayant une néphropathie lupique avaient plus d'alopecie et d'ulcération buccale comme dans notre série [6,7], Une étude pakistanaise avait montré la contribution significative de la photosensibilité dans l'évolution vers l'atteinte rénale [8]. Ces discordances peuvent être dues à une variabilité dans la prédisposition génétique et le choix de la population d'étude incluant le genre masculin, l'âge jeune. L'hypertension artérielle était retrouvée chez 20,45% de nos patientes ; sa fréquence est entre 18 et 52% pour les autres auteurs [9]. L'insuffisance rénale était retrouvée dans 63,63% de nos observations à l'admission : très élevée par rapport aux études de Béji et al et de Tarik et al de fréquence à 52% des patients [10,11], l'élément déterminant est le retard de prise en charge adéquate de nos patientes de causes multifactorielles. Dans notre série, la néphropathie lupique était connue avec un syndrome néphrotique dans 31,82% des cas. Un syndrome néphrotique constitue un des facteurs clinico-biologiques prédictifs d'une glomérulonéphrite proliférative classe IV [5] qui est un déterminant de mortalité au cours du lupus systémique [5]. La présence d'anémie, les anticorps anti-nucléaires et les anticorps anti-DNA positifs sont aussi des facteurs prédictifs d'une néphropathie lupique et de son évolution [4,5]. Le traitement de la néphropathie lupique repose sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs. L'azathioprine et le mycophénolate mofétile n'était pas utilisé dans notre série du fait de leur coût très élevé et l'indisponibilité dans notre pays. Un traitement par cyclophosphamide est indiqué chez les patients présentant une glomérulonéphrite lupique proliférative de classe III et IV selon le protocole National Institut of Health (NIH) et

Euro-Lupus Nephritis Trial (ELNT) [12]. Dans notre étude, sans la biopsie rénale, le choix et les modalités thérapeutiques de la néphropathie lupique se reposaient sur la présence chez nos patientes d'une protéinurie glomérulaire associée ou non à une insuffisance rénale et/ou d'une hématurie selon le critère de l'International Society of Nephrology. A la fin du traitement d'induction, les patientes recevant du cyclophosphamide présentant un taux de rémission complète et important par rapport aux patientes recevant un solumédrol seule [60% vs 28,57% p=0.13]. Selon le protocole Euro-Lupus Nephritis Trial ou National Institut of Health (NIH), l'indication du cyclophosphamide est seulement dans les glomérulonéphrites lupiques proliférative classe III et IV [12]. Dans notre série, l'évolution de notre patientes n'était pas comparable à celles des autres patients bénéficiant d'une biopsie rénale pré-thérapeutique selon le protocole Euro-Lupus Nephritis Trial: rémission complète de 70,6% à la fin du traitement d'induction dont 23,5% à 3mois et 47,1% à 6 mois [3].

Conclusion

Les néphrites lupiques néphrotiques étaient fréquentes dans notre série. A Madagascar, notre plateau technique reste insuffisant pour suivre les prises en charge optimales, d'autant plus que des cas non diagnostiqués ni pris en charge existent dans notre pays.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont participé à la rédaction de cet article. Ils ont tous lu et approuvé la version finale du manuscrit.

*Correspondance :

Randrianarivony Mahefa Harilala
harilala.mahefa@gmail.com

Disponible en ligne: 17 Février 2020

- 1 Médecine Interne, Hôpital Universitaire Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo Madagascar
- 2 Néphrologie, Hôpital Universitaire Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo Madagascar
- 3 Dermatologie, Hôpital Universitaire Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo Madagascar

© Journal of african clinical cases and reviews 2020

Conflit d'intérêt: Aucun

Références

- [1] Buhaescu I, Covic A, Deray G et al. Treatment of proliferative lupus nephritis: A critical approach. *Semin Arthritis Rheum* 2007 ; 36 : 224 -37.
- [2] Karras A. La néphropathie lupique : mise au point 2014. *Rev Med Interne* 2015 ; 36: 98-106.
- [3] Deligny C, Moinet F, Brunier L et al. Efficacité du protocole EUROLUPUS avec de faibles doses de corticoïdes dans les néphropathies prolifératives lupiques dans une cohorte monocentrique martiniquaise. *Rev Med Interne* 2015; 36: 36 - 99.
- [4] Costedoat - Chalumeau N, Francès C, Pouchot J et al. The new systemic lupus erythematosus classification criteria (SLICC). *Rev Med Interne* 2014 ; 4695 - 4.
- [5] Oubelkacem N, Khammar Z, Atassi M et al. Facteurs prédictifs d'une néphropathie lupique proliférative. *Néphrol ther* 2016 ; 12: 333 - 82.
- [6] Houg DL, Papo T, Beaufils H et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. *Medecine sa Medicine* 1999 ; 78 : 148 - 66.
- [7] Bujan S, Ordi-Ros J, Paredes J et al. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. *Ann Rheum Dis* 2003 ; 62 :859 - 65.
- [8] Hopkison ND, Jenkinson C, Muir KR et al. Racial group, socioeconomic status, and the development of persistent proteinuria in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000 ; 59 : 116 - 9.
- [9] Naiker IP, Chrystal V, Randeree I et al. The significance of arterial hypertension at the onset of clinical lupus nephritis. *Prostgrade Med* 1997 ; 23 : 230 - 3.

10. Beji S, Kaaroud H, Ben Moussa F, et al. Néphropathie lupique : à propos de 211 cas. Rev Med Interne 2005 ; 26 : 8 -12.

[11] Michael BH, Stoch M, Stoch J et al. New York university / Hospital for joint diseases experience with intravenous cyclophosphamide treatment: efficacy in steroid unresponsive lupus nephritis. Lupus 1995 ; 4 : 104 - 8.

[12] Feriani H, Agrebi I, Kammoun K et al. Effet d'un protocole cyclophosphamide à intervalle court au cours de la néphropathie lupique. Nephrol ther. 2014 ; 10: 331-78.

Pour citer cet article

Randrianarivony MH1, Ramilitiana B2, Sendrasoa F3,Rakotondraibe N1, Ratsimbazafy SJN1,Ramarozatovo L et al. Issues des patientes lupiques avec atteinte rénale: à propos de 44 cas suivis dans l'unité de Médecine Interne et Rhumatologie-Dermatologie Hôpital BEFELATANANA. Jaccr Africa 2020; 4(1): 191-197