



# Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique (classe I, II et V isolée) : Vue d'ensemble

Mémoire présenté par :

Docteur Rénovat NZIRUBUSA

Né le 20 octobre 1987 à Gahembe-Nyarusange

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDCINE

Option : Néphrologie

Sous la direction du Professeur : Basmat Amal CHOUHANI

Session juin 2023

Pr. CHOUHANI Basmat Amal  
Professeure Agrégée  
Néphrologie-Dialyse-Transplantation Rénale  
CHU Hassan II - Fes  
FMPDF - USMBA - Fes

# REMERCIEMENT

*A Notre maître et chef de service de néphrologie*

*Professeur Agrégé TARIQ SQALLI HOUSSAINI*

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.*

*A Notre Maître*

*Professeur agrégé NADIA KABALI*

*J'ai trouvé auprès de vous une conseillère et une guide.*

*Vous m'avez reçu en toutes circonstances avec sympathie et bienveillance, je vous remercie  
pour tout l'effort et le temps et le temps que vous m'avez consacré à chaque fois.*

*Votre sympathie et modestie qui émanent de votre personne vous rendent un maître admiré  
par tous, je suis fière de l'expérience que j'ai acquis durant mon parcours au sein du service  
et avec vous.*

*A Notre Maître et rapporteur de mémoire*  
*Professeur Agrégé Basmat Amal CHOUHANI*

*Professeur agrégé de néphrologie*

*Vous nous avez accordé votre confiance en acceptant de diriger ce mémoire,  
malgré les multiples occupations qui sont les vôtres et nous guider à chaque étape de sa  
réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations  
professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, méritent toute admiration.*

*Vos qualités humaines et professionnelles jointes votre compétence et votre disponibilité  
seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous  
témoignant notre respect.*

*A Notre Maître*

*Professeur Agrégé Ghita EL BARDAI*

*Votre gentillesse, vos compétences professionnelles n'ont fait défaut pour personne.*

*J'ai été particulièrement impressionné par toutes vos qualités et les efforts que vous déployez à nous former durant toutes ces années.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma grande estime.*

# **SOMMAIRE**

<b>SOMMAIRE</b> .....	7
Liste des abréviations .....	10
<b>INTRODUCTION</b> .....	12
<b>PARTIE I : GENERALITES</b> .....	14
I. NEPHROPATHIE LUPIQUE .....	15
II. ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE .....	17
II.1. Classification des glomérulonéphrites lupiques.....	17
II.1.1. Néphropathie lupique classe I et classe II .....	17
II.1.2. Classe III (NL focale intéressant moins de 50% des glomérules).....	19
II.1.3. Classe IV (néphropathie lupique diffuse intéressent au moins 50% des glomérules).....	20
II.1.4. Néphropathie lupique classe V.....	21
II.1.5. Néphropathie lupique classe VI .....	22
II.2. Autres aspects de la maladie rénale au cours du lupus :.....	28
II.2.1. Les lésions tubulaires : .....	28
II.2.2. Les lésions vasculaires :.....	28
III. TRAITEMENT ET EVOLUTION DE LA NEPHRITE LUPIQUE NON PROLIFERATIVE	29
<b>PARTIE II : MATERIELS ET METHODES</b> .....	31
I. Intérêt du travail.....	32
II. Objectifs de l'étude .....	32
III. Type d'étude .....	32
IV. Critères d'inclusion .....	32
V. Critères d'exclusion.....	33
VI. Recueil des données .....	33
VII. Paramètres étudiés .....	33
VIII. Définitions utilisées .....	35
IX. Analyse statistique .....	36
<b>PARTIE III : RESULTATS</b> .....	37
I. Données démographiques : l'âge et le sexe .....	39
II. Données cliniques .....	40
1. Le motif de consultation .....	40
2. Les antécédents.....	40

Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique (classe I, II et V isolée : Vue d'ensemble

---

3. Mode de présentation clinique .....	41
4. Les manifestations extrarénales .....	41
5. Activité de la néphrite lupique .....	44
III. Histologie.....	45
IV. Diagnostic de la néphropathie lupique .....	45
V. Traitement .....	45
VI. Evolution .....	46
VII. Facteurs associés à la rémission .....	47
<b>PARTIE IV : DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>52</b>
I. Prévalence.....	53
II. Diagnostic de la néphropathie lupique.....	54
III. La présentation rénale .....	56
IV. Prise en charge thérapeutique.....	57
IV.1. La néphrite lupique classe I et II.....	57
IV.II. La néphrite lupique classe V isolée.....	59
V. Evolution.....	61
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>62</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>64</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>71</b>

## Liste des abréviations

<b>ACR</b>	: American College of Rheumatology
<b>AMM</b>	: Autorisation de Mise sur le Marché
<b>APS</b>	: Antipaludéens de synthèse
<b>ARA 2</b>	: Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2
<b>DFGe</b>	: Débit de filtration glomérulaire estimé
<b>ECBU</b>	: Examen cyto-bactériologique des urines
<b>GNL</b>	: Glomérulonéphrites lupiques
<b>IAG</b>	: Index d'activité glomérulaire
<b>IATI</b>	: Index d'activité tubulo-interstitielle
<b>IEC</b>	: Inhibiteur de l'Enzyme de conversion
<b>ISN</b>	: International society of Nephrology
<b>ISRAA</b>	: Système Rénine Angiotensine Aldostéron
<b>KDIGO</b>	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>LED</b>	: Lupus érythémateux disséminé
<b>MDRD</b>	: Modification of Diet in Renal Disease
<b>MMF</b>	: Mycophénolate Mofétil
<b>NAPL</b>	: néphropathie du syndrome des anticorps antiphospholipides
<b>NIH</b>	: National Institute of Health
<b>NL</b>	: Néphropathie lupique
<b>PBR</b>	: Ponction Biopsie Rénale
<b>RPS</b>	: Renal Pathology Society

Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique (classe I, II et V isolée : Vue  
d'ensemble

---

**SLEDAI** : Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

**SLICC** : Systemic Lupus International Collaborating Clinics

**SRAA** : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

**TGF** : Transforming Growth Factor

# INTRODUCTION

L'atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé (LED), au cours de la vie, est fréquente et est de 20% à 60 %, en fonction de la démographie de la population étudiée (1,2,3,4). La néphropathie lupique a été associée à une mortalité plus élevée, en particulier chez les patients qui évoluent vers l'insuffisance rénale (5,6,7).

Jusqu'à 50 % des patients atteints de LED présentent une maladie rénale inaugurale, au cours du suivi. La néphropathie lupique a un impact sur l'évolution clinique du LED, à la fois directement par les lésions des organes cibles et indirectement par les complications du traitement.

Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique ont été longtemps considérées comme des formes bénignes (surtout classe I et II) de la néphropathie lupique. Cependant, de nouvelles données montrent un taux de transformation histologique important notamment vers des formes prolifératives, impactant ainsi sur l'évolution à long terme de ces patients. En plus, le clinicien est souvent confronté à un flou concernant, d'une part, les indications de biopsie rénale initiale et de rebiopsie, ainsi qu'au choix thérapeutique très mal codifié d'autre part.

L'attention portée à la néphrite lupique, dans la littérature médicale ainsi que dans les essais cliniques passés et en cours, s'est principalement concentrée sur les formes prolifératives (classe III et IV) de la néphrite lupique (8).

Ainsi, l'objectif de ce travail est de décrire le mode de présentation des formes non prolifératives de la néphropathie lupique, d'évaluer leur profil évolutif et de déterminer les facteurs prédictifs d'une évolution favorable en réponse à la prise en charge thérapeutique.

## PARTIE I : GENERALITES

## I. NEPHROPATHIE LUPIQUE

Le lupus érythémateux disséminé est une maladie auto immune aux multiples aspects, sans étiologie exacte connue mais qui se caractérise par une production d'auto anticorps et de complexes immuns et fait probablement intervenir des interactions complexes entre des facteurs hormonaux, génétiques et des facteurs environnementaux (9,10).

La femme en période d'activité génitale est la plus atteinte, sa prévalence varie en fonction des ethnies mais est estimée à 1 pour 1000 avec un rapport H/F de l'ordre de 0,1 à 0,125 (11,12,13).

La néphropathie lupique est précoce chez les hommes par rapport aux femmes. Elle touche avant tout, par ordre de fréquence, les patients nord-américains d'origine asiatique, hispanique et africaine, alors que les américains d'origine européenne sont ceux qui sont le moins affectés (14,15).

Le sexe, l'âge et l'origine ethnique sont les facteurs influençant la rapidité d'installation de l'atteinte rénale.

Plusieurs pistes étiologiques ont été évoquées à l'origine de l'auto-immunité du LED. Une dysrégulation des lymphocytes B et l'auto-immunité caractérisent la néphropathie. La liaison d'auto-Ac à des Ag glomérulaires (ou d'origine extra-glomérulaire), ou le dépôt passif de complexes immuns circulants dans le rein, aboutissent à une glomérulonéphrite à dépôts immuns souvent proliférative.

Une NL est souvent soupçonnée au cours de l'évolution du LED devant la présence d'une anomalie du sédiment urinaire et / ou une élévation de la créatinine. Cependant, le diagnostic de NL reste un diagnostic histologique (tandis que celui du lupus repose sur des critères cliniques et biologiques) (16).

Une surveillance rigoureuse dans le suivi de la maladie est indispensable à la recherche des signes d'atteinte rénale et repose sur un dosage régulier de la créatininémie, ratio protéinurie/créatininurie sur échantillon et/ou protéinurie des 24 heures, une étude du sédiment urinaire (ECBU) à la recherche d'hématurie, d'une leucocyturie et de cylindres urinaires (hématiques et/ou granuleux). L'élévation du titre des anticorps anti- nucléaires et la consommation des fractions C3 et C4 du complément témoignent d'une maladie active et particulièrement au cours de la NL. (17).

Si le diagnostic du LED est connu, il faut privilégier l'étude en microscopie optique (MO), afin de classer les lésions selon la classification de l'ISN/ RPS 2003 révisée en 2006 permettant ainsi de distinguer les lésions actives (A) et chroniques (C) en précisant le degré de glomérules atteints et d'évaluer l'étendue des lésions glomérulaires, interstitielles et vasculaires. Eventuellement, il faut discuter une autre cause de néphropathie (Syndrome des antiphospholipides,...) (18).

L'immunofluorescence (IF) est nécessaire au diagnostic spécifique du LED, porté devant des dépôts immuns concernant toutes les immunoglobulines (dont l'IgG +++) et les différents composés du complément (dont le C1q+++ ) dans le glomérule mais aussi typiquement le long des vitrées tubulaires et des parois vasculaires (19,20).

## **II. ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE**

### **II.1. Classification des glomérulonéphrites lupiques**

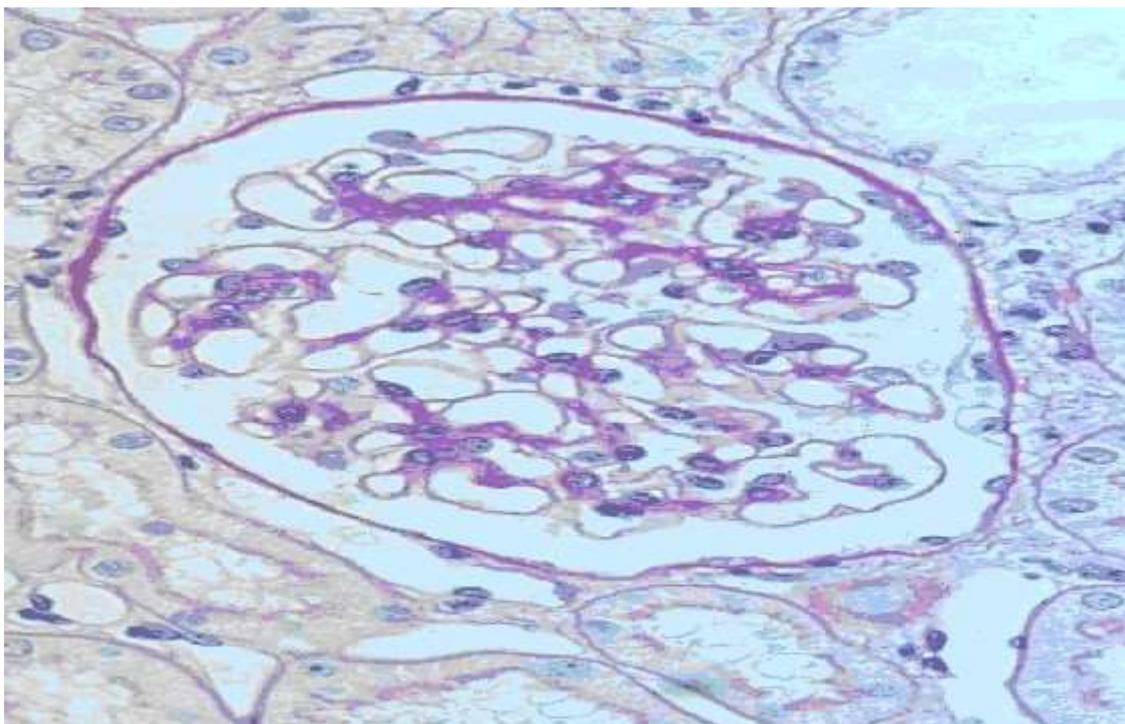
La description des différentes variétés histologiques de néphropathie lupique a été entreprise dès les années 1970, avec une première classification OMS en 1974. Depuis cette date, plusieurs modifications ont été apportées à cette classification, tout en gardant ses grandes lignes. Une autre modification de cette classification a été proposée par l'Association Internationale de Néphrologie, toujours calquée sur la classique classification de l'OMS (2003). Elle propose le maintien de six classes de glomérulonéphrites lupiques, définies selon les anomalies visibles en microscopie optique ou en immunofluorescence (IF). Les lésions sont essentiellement glomérulaires, des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires sont également observées au cours de la maladie rénale (Tableau 1) (20).

#### **II.1.1. Néphropathie lupique classe I et classe II**

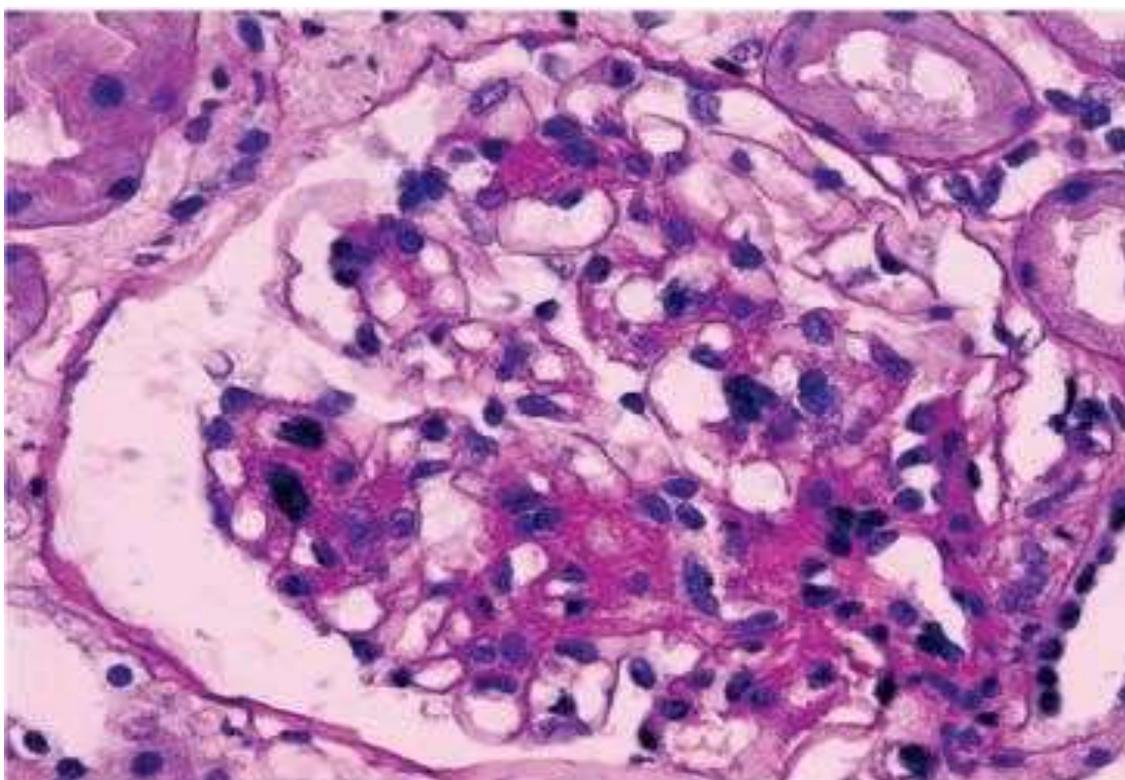
La NL classe I se définit par une accumulation mésangiale de complexes immuns détectés en IF ou en microscopie électronique, sans anomalie en microscopie optique (MO).

La NL classe II est caractérisée par une hypercellularité mésangiale qui s'ajoute à l'accumulation mésangiale de complexes immuns. Quelques rares dépôts immuns sous endothéliaux peuvent être vus en IF ou en microscopie électronique mais ils ne doivent pas être visibles en MO (21,22,23).

Les néphrites lupiques de classe I et de classe II représentent une atteinte mésangiale pure et ont un meilleur pronostic que les formes prolifératives de néphrite lupique (classe III ou IV) ou la forme membranaire de la néphrite lupique (classe V).



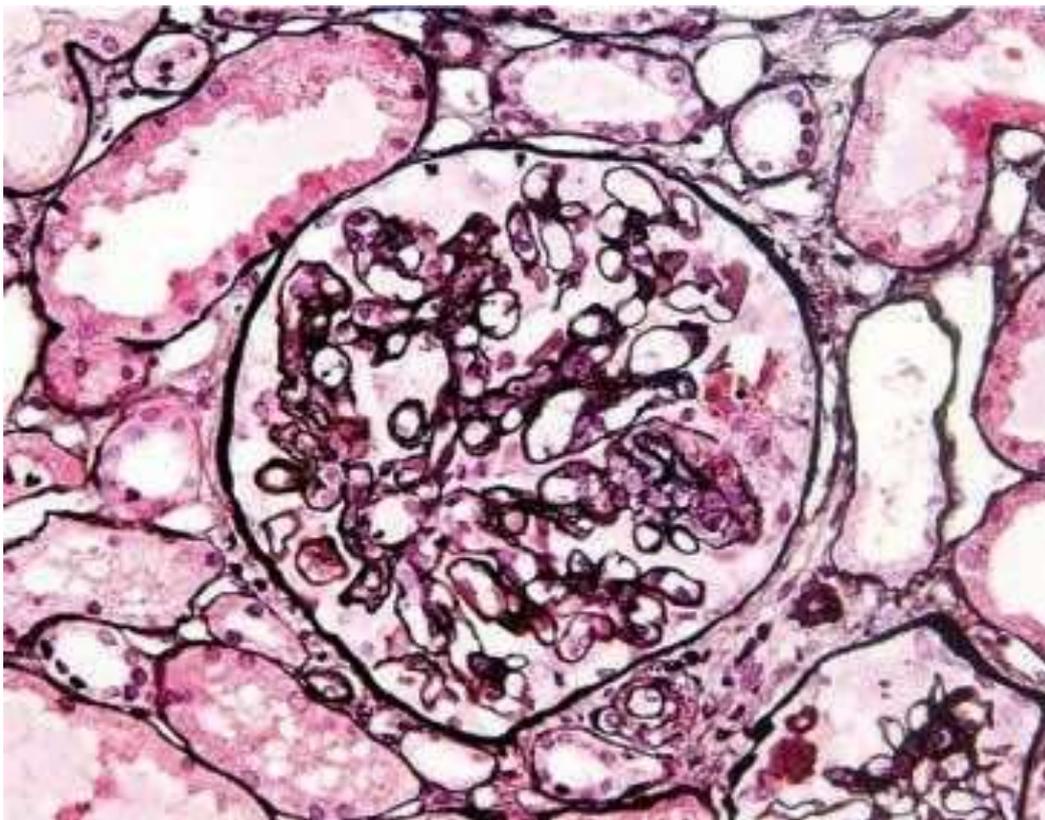
**Figure 1 : Néphropathie lupique classe I. MO/ (Hôpital HFME Lyon 2009)**



**Figure 2 : Néphropathie lupique classe II en MO ; Hypercellularité mésangiale moyenne (Hôpital HFME Lyon 2009)**

### **II.1.2. Classe III (NL focale intéressant moins de 50% des glomérules)**

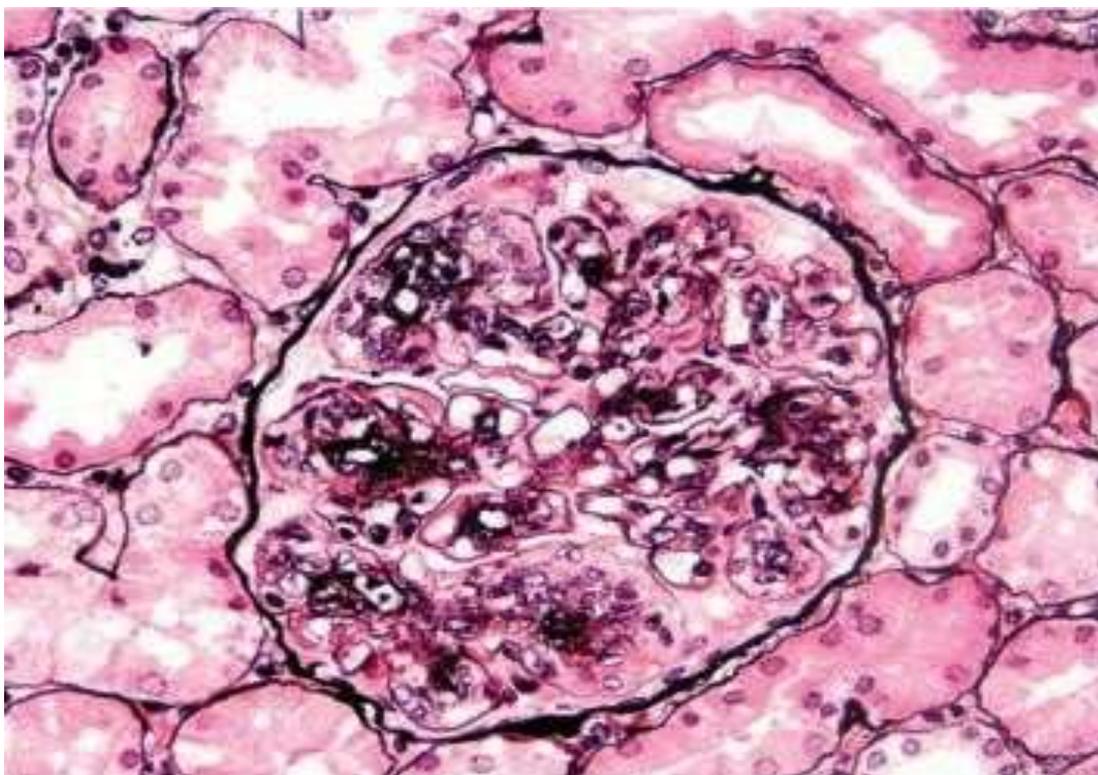
La NL classe III est caractérisée par des lésions prolifératives endocapillaires segmentaires (lésions intéressant moins de la moitié du flocculus) ou des lésions glomérulaires cicatricielles touchant moins de 50% des glomérules, en association avec des dépôts sous endothéliaux de complexes immuns. Des altérations mésangiales (dépôts de complexes immuns ou prolifération de cellules mésangiales) focales (touchant plus de 50% des glomérules) peuvent être rencontrées mais les atteintes mésangiales diffuses sont très rares. Enfin, les lésions d'activité et de chronicité doivent être prises en compte (20,24).



**Figure 3 : Néphropathie lupique classe III.MO Prolifération endocapillaire avec hypercellularité mésangiale**

### **II.1.3. Classe IV (néphropathie lupique diffuse intéressant au moins 50% des glomérules)**

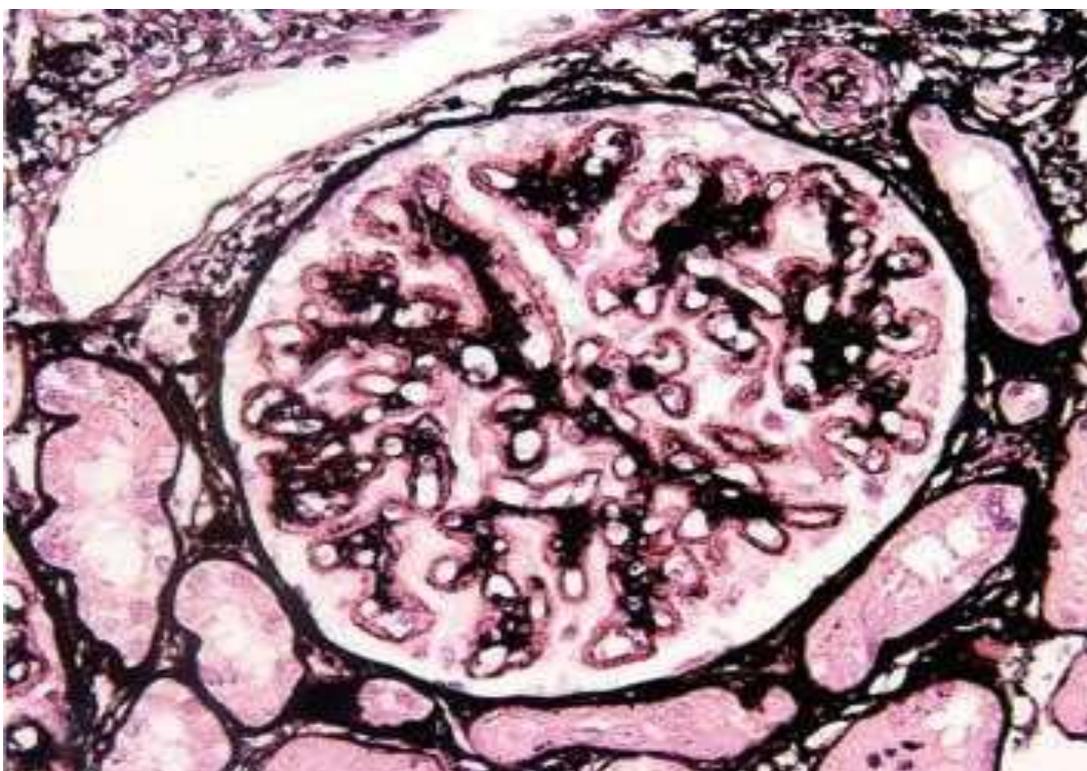
La NL classe IV est aussi caractérisée par des lésions prolifératives endocapillaires ou des lésions glomérulaires cicatricielles touchant au moins 50% des glomérules, en association avec des dépôts sous endothéliaux de complexes immuns. Ces lésions peuvent être segmentaires ou globales (lésions intéressant plus de la moitié du flocculus). Il est donc décrit des NL diffuses segmentaires (IV-S plus de 50% des glomérules ont des lésions segmentaires) et des NL diffuses globales (IV-G plus de 50% des glomérules ont des lésions globales). Les lésions d'activité et de chronicité doivent être aussi prises en compte (24,25).



**Figure 4 : Néphropathie lupique classe IV**

#### **II.1.4. Néphropathie lupique classe V**

Elle est caractérisée par des dépôts immuns sous épithéliaux granuleux continus segmentaires ou globaux. Il s'agit d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse. Des dépôts de complexes immuns mésangiaux sont souvent présents. Des dépôts sous endothéliaux peuvent être distingués en IF ou en microscopie électronique. S'ils sont vus en MO, le diagnostic de la NL sera un diagnostic combiné associant les classes III ou IV à la classe V (26).



**Figure 5 : Néphropathie lupique classe V**

### **II.1.5. Néphropathie lupique classe VI**

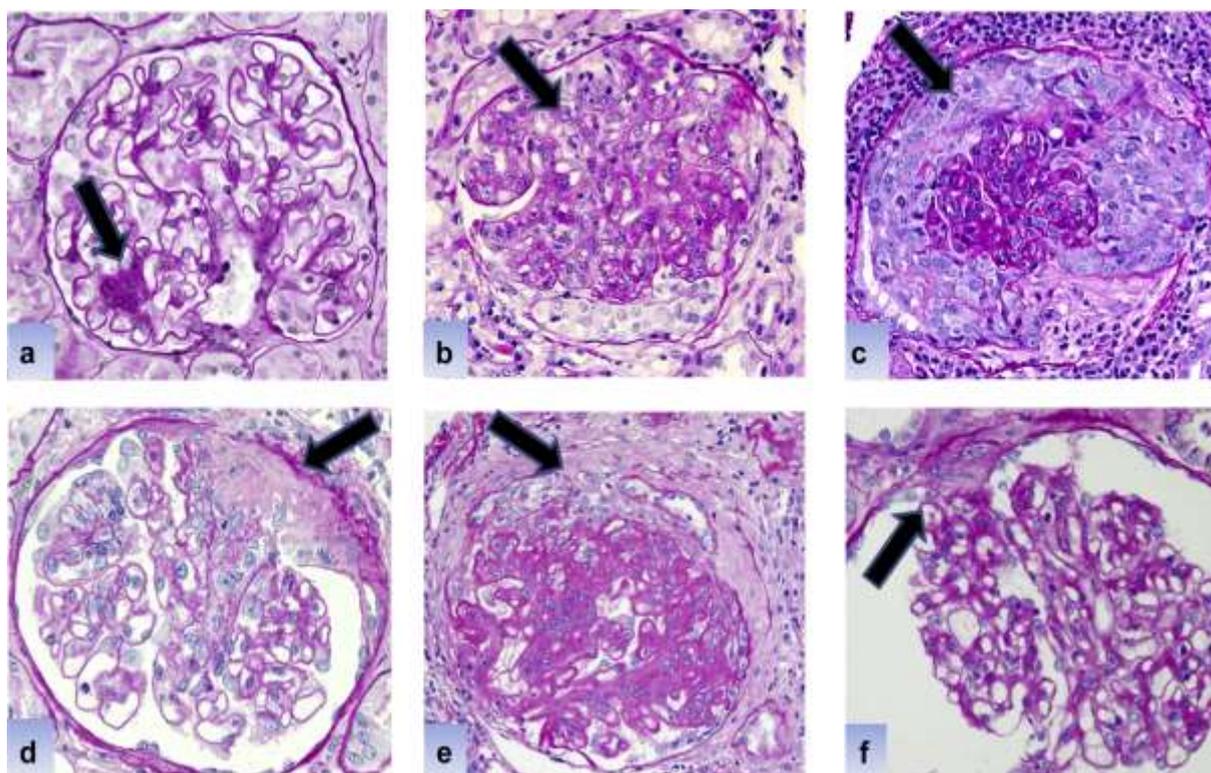
Elle est définie par la présence de plus de 90% de glomérules scléreux traduisant l'évolution ultime d'une NL non contrôlée. Le passage entre différentes classes est très classique. Le plus commun est le passage d'une classe IV à une classe II ou V après un traitement immunosuppresseur bien conduit. Mais deux poussées lupiques séparées par un intervalle de plusieurs années peuvent se présenter sous forme de deux classes différentes. Globalement au diagnostic, 5 à 10% des patients ont une classe II, 10 à 15 % une classe III, 50 à 75% une classe IV, et 10 à 25 % une classe V (26,27,28).



**Figure 6 : Néphropathie lupique classe VI**

Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique (classe I, II et V isolée : Vue d'ensemble

---



**Figure 7: (a) Hypercellularité mésangiale, (b) hypercellularité endocapillaire, (c) croissant cellulaire, (d) croissant fibrus, (e) croissant fibrocellulaire, (f) adhérence**

**Tableau 1 (29): classification des Glomérulonéphrites lupiques (GNL) d'après International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003.**

Classe I	GNL mésangiale minimale : Glomérules optiquement normaux, mais dépôts immuns en IF
Classe II	GNL mésangio-proliférative : Hypercellularité mésangiale avec présence de dépôts immuns mésangiaux en IF
Classe III III (A) III (A /C) III (C)	GNL focale : Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extracapillaire intéressant <50 % des glomérules, avec dépôts immuns mésangiaux. Lésions actives : GNL focale proliférative Lésions actives et chroniques : GNL focale proliférative et sclérosante Lésions inactives chroniques avec cicatrices glomérulaires : GNL focale sclérosante.
Classe IV IV-S (A) IV-G (A) IV-S (A /C) IV-G (A/C) IV-S (C) IV-G (C)	GNL diffuse : Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extracapillaire intéressant ≥ 50% des glomérules, avec dépôts immuns. On distingue les atteintes diffuses segmentaires (IV-S) ou globales (IV-G) quand respectivement ≥ 50% des glomérules atteints ont des lésions touchant un segment (S) ou la globalité (G) du flocculus glomérulaire. Lésions actives : GNL diffuse segmentaire proliférative. Lésions actives : GNL diffuse globale proliférative. Lésions actives et chroniques : GNL diffuse segmentaire proliférative et sclérosante. Lésions actives et chroniques : GNL diffuse globale proliférative et sclérosante Lésions inactives chroniques avec cicatrices : GNL diffuse segmentaire sclérosante. Lésions inactives chroniques avec cicatrices : GNL diffuse globale sclérosante.
Classe V	GNL extramembraneuse : Dépôts immuns de localisation extramembraneuse. Ce type de NL peut être associé à une prolifération endo ou extracapillaire ; on parle alors d'une combinaison V-III ou V-IV
Classe VI	GNL scléreuse : Plus de 90 % de glomérules sont détruits, complètement scléreux.

La biopsie permet aussi d'apprécier le degré d'activité des lésions (cotées A) ainsi que l'étendue des lésions fibreuses ou chroniques (cotées C), ou reconnaît l'association des deux (A /C) dans les classes III et IV, permettant ainsi d'établir un score d'activité et un score de chronicité utiles au clinicien pour choisir les modalités thérapeutiques et prédire un pronostic rénal (25). Les lésions actives sont celles qui sont susceptibles d'une régression sous traitement.

❖ **Les scores d'Austin (Tableau 2) :**

La somme de 6 critères, deux d'entre eux ayant un facteur 2, est le score d'activité d'Austin. Le score maximal est de 24. La somme de 4 facteurs est le score de chronicité d'Austin avec un score maximum de 12. Bien que leurs intérêts pronostics soient discutables , ils sont toujours largement utilisés (30).

❖ **Le score de Hill (Tableau 3) :**

Il se décompose en quatre index et il est issu des scores d'Austin : un index d'activité glomérulaire (IAG), un index d'activité tubulo-interstitielle (IATI), un index de chronicité (IC) et un index d'immunofluorescence (IIF). Les échelles de cotations des lésions restent identiques. Les dépôts d'Ig sont analysés avec 6 anticorps (anti-IgG, IgA, IgM, C3, C1q et fibrinogène) et l'intensité des dépôts est évaluée sur une échelle allant de 0 à 4+. Ce nouvel index est mieux corrélé aux paramètres cliniques et au pronostic des NL que les deux scores d'Austin pris séparément ou bien ensemble, mais il est aussi plus lourd dans la pratique clinique (31).

Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique (classe I, II et V isolée : Vue d'ensemble

**Tableau 2 : Les scores d'Austin**

		Echelle	
<b>INDEX D'ACTIVITE</b>			
Prolifération endocapillaire		1<25%<2<50%<3	% Glom touchés
Noyaux fragmentés / Nécrose fibrinoïde	(x 2)	1<25%<2<50%<3	X2 % Glom touchés
Croissants cellulaires	(x 2)	1<25%<2<50%<3	X2 % Glom touchés
Dépôts hyalins		1<25%<2<50%<3	% Glom touchés
Exsudat de PNN		2 PNN/glom:1, 3 PNN/glom: 2, 4 PNN/glom:3	
Inflammation interstitielle		1<20%<2<40%<3	% du tissu cortical
<b>SCORE MAXIMAL</b>		<b>24</b>	
<b>INDEX DE CHRONICITE</b>			
Croissants fibreux		1<25%<2<50%<3	% Glom touchés
Sclérose glomérulaire		1<25%<2<50%<3	% Glom touchés
Atrophie tubulaire		1<20%<2<40%<3	% du tissu cortical
Fibrose interstitielle		1<20%<2<40%<3	% du tissu cortical
<b>SCORE MAXIMAL</b>		<b>12</b>	

D'après Austin, Kidney Int, 1984, 25: 689-95

Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique (classe I, II et V isolée : Vue d'ensemble

**Tableau 3 : Le score de Hill**

<b>Échelle</b>	
<b>INDEX D'ACTIVITE GLOMERULAIRE (IAG)</b>	
Prolifération endocapillaire	0-3+
Exsudat de PNN	0-3+
Noyaux fragmentés / Nécrose fibrinoïde (x 2)	0-3+ <b>X2</b>
Croissants cellulaires (x2)	0-3+ <b>X2</b>
Dépôts hyalins	0-3+
Monocytes glomérulaires	0-3+
<b>SCORE MAXIMAL</b>	
24	
<b>INDEX D'ACTIVITE TUBULO-INTERSTITIEL (IATI)</b>	
Condensation de la chromatine dans la cell tubulaire	0-3+
Activation nucléaire tubulaire	0-3+
Nécrose de la cell tubulaire	0-3+
Aplatissement de la cell tubulaire	0-3+
Monocytes dans la lumière tubulaire	0-3+
Cell épithéliale dans la lumière tubulaire	0-3+
Inflammation interstitielle	0-3+
<b>SCORE MAXIMAL</b>	
21	
<b>INDEX DE CHRONICITE (IC)</b>	
Sclérose glomérulaire totale	0-3+
Sclérose segmentaire glomérulaire	0-3+
Croissants fibreux	0-3+
Atrophie tubulaire	0-3+
Fibrose interstitielle	0-3+
<b>SCORE MAXIMAL</b>	
15	
<b>INDEX D'IMMUNOFLOURESCENCE (IIF)</b>	
IF des capillaires glomérulaires	0-4+ <b>X6</b> antiserum
IF mésangiale	0-4+ <b>X6</b> antiserum
IF tubulointerstitielle	0-4+ <b>X6</b> antiserum
IF vasculaire	0-4+ <b>X6</b> antiserum
<b>SCORE MAXIMAL</b>	
96	
<b>INDEX GLOBAL = IAG/8 + IATI/7 + IC/5 + IIF/32 = Maximum 12</b>	

D'après Hill, Kidney Int, 2000, 58: 1160-73

## **II.2. Autres aspects de la maladie rénale au cours du lupus :**

La néphrite tubulo-interstitielle et l'atteinte vasculaire constituent les autres formes d'atteinte rénale au cours du lupus. L'existence d'une néphrite tubulo-interstitielle et des lésions vasculaires sont corrélées à un mauvais pronostic.

### **II.2.1. Les lésions tubulaires :**

La néphrite tubulo-interstitielle se manifeste sous forme d'infiltrat inflammatoire avec ou sans dépôts le long de la membrane basale tubulaire. Ces lésions sont indépendamment corrélées à la présence d'une hypertension et/ou une élévation de la créatinine. La fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire peuvent se voir dans la NL et sont considérées comme des indices de chronicité (32).

### **II.2.2. Les lésions vasculaires :**

La lésion la plus fréquente est le dépôt de complexes immuns sur la paroi des artérioles. Il s'agit d'IgG, d'IgM, d'IgA et de complément qui sont retrouvées sur la membrane basale ou sous l'endothélium sans autres lésions associées. La néphropathie du syndrome des anticorps antiphospholipides (NAPL) est retrouvée sur environ 30 % des biopsies de NL. La NAPL qu'elle soit aiguë ou chronique est une néphropathie vasculaire vaso-occlusive qui aboutit à la formation d'infarctus intra-rénaux. Cette NAPL s'ajoute aux autres lésions de la NL et aggrave le pronostic de ces patients.

Des lésions de microangiopathie thrombotique sont décrites dans 0,5 à 4 % des LED réalisant un tableau de syndrome hémolytique et urémique avec une anémie hémolytique et une thrombopénie. L'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale sont fréquentes dans ce tableau et la biopsie rénale retrouve des thrombi typiques dans les artérioles et les capillaires glomérulaires (33,34).

### **III. TRAITEMENT ET EVOLUTION DE LA NEPHRITE LUPIQUE NON PROLIFERATIVE**

Le traitement de la NL a beaucoup évolué depuis 20 ans, mais malgré les nouvelles molécules qui ont enrichi l'arsenal thérapeutique, la prise en charge de cette pathologie reste un véritable défi pour le néphrologue et l'interniste. Le choix des traitements repose sur la caractérisation précise des lésions histologiques rénales et la biopsie doit rester systématique avant de prendre la décision thérapeutique.

Les GNL de classe I et II ne relèvent que d'un traitement symptomatique, antihypertenseur et anti-protéinurique (IEC/ARA2), associé à un antipaludéen de synthèse. Les glomérulonéphrites (GN) extramembraneuses lupiques pures (classe V) sont rares, mais leur traitement n'est pas bien codifié. Pour certains auteurs, elles doivent être traitées de façon symptomatique, par un simple traitement anti-protéinurique; pour d'autres, un traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide, mycophénolate mofétil (MMF), ciclosporine ou azathioprine peut faire diminuer la protéinurie et améliorer le pronostic rénal, notamment lorsqu'il existe une dysfonction rénale associée ou un syndrome néphrotique persistant (35). Le rituximab, désormais utilisé avec succès dans les GN extra-membraneuses idiopathiques, n'a pas encore fait preuve de son efficacité dans la GN lupique de classe V, même si certaines études préliminaires sont encourageantes (36).

Les essais thérapeutiques publiés dans le domaine de la néphropathie lupique utilisent les termes de « rémission complète » ou « rémission partielle », avec des définitions assez variables, ce qui rend difficile la comparaison entre les différentes études. Selon le critère de réponse qui est choisie, la même étude peut d'ailleurs être interprétée comme négative ou bien positive (37). Il a été proposé d'harmoniser les

## Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique (classe I, II et V isolée : Vue d'ensemble)

---

critères utilisés pour définir la réponse au traitement et la survenue d'une rechute de la néphropathie lupique (33).

Ainsi, la rémission complète sous traitement doit être définie par une protéinurie  $< 0,5$  g/24 h (ratio protéinurie/créatininurie  $< 0,05$  g/mmoL) avec un DFGe  $> 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (ou un DFGe stabilisé, en cas d'insuffisance rénale avérée lors du diagnostic initial).

## **PARTIE II : MATERIELS ET METHODES**

## **I. Intérêt du travail**

La plupart de la littérature disponible, dans le domaine de la NL, s'est concentrée sur les formes prolifératives de la NL (classes III et IV) et que la prise en charge thérapeutique des formes non prolifératives de la NL (surtout classe II et V) fait l'objet de nombreuses controverses dans la littérature disponible et est conditionnée par le mode de présentation clinico-biologique de la NL, mais également par certains aspects histologiques.

## **II. Objectifs de l'étude**

L'objectif de notre travail est de décrire le mode de présentation des formes non prolifératives de la néphropathie lupique, d'évaluer leur profil évolutif et déterminer les facteurs prédictifs d'une évolution favorable en réponse à la prise en charge thérapeutique.

## **III. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, réalisée au service de néphrologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, sur une période de 8 ans qui s'étale du mois de janvier 2011 jusqu'au mois de décembre 2018.

Les patients sont repartis en 2 groupes selon l'obtention ou pas de la rémission complète après 6 mois de suivi puis après 12 mois de suivi.

## **IV. Critères d'inclusion**

Nous avons inclus, dans cette étude, tous les patients âgés de plus de 16 ans et ayant bénéficié de la première biopsie rénale au cours de la période d'étude et dont les résultats étaient en faveur d'une néphropathie lupique classe I, II ou V isolée et catégorisés selon la classification de l'ISN/RPS 2003 et dont le suivi remonte à au moins 6 mois.

## V. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de notre étude :

- ⤴ Les enfants âgés de moins de 16 ans
- ⤴ Une durée de suivi inférieur à 6 mois
- ⤴ Une NL classe V mixte

## VI. Recueil des données

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients et du système d'information médicale HOSIX-NET du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Hassan II.

## VII. Paramètres étudiés

Les données relatives aux différents aspects démographiques, cliniques, biologiques, radiologiques, anatomopathologiques, thérapeutiques et évolutives ont été étudiées.

### ✚ Les données démographiques:

- ⤴ Age au moment de la première PBR
- ⤴ Sexe

### ✚ Les données cliniques :

- ⤴ Le motif de consultation;
- ⤴ Les antécédents du patients, comorbidités ;
- ⤴ La coexistence du lupus ou atteinte rénale inaugurale ;
- ⤴ Les manifestations rénales ;
- ⤴ Les manifestations extrarénales : dermatologiques, rhumatologiques, cardiovasculaires, respiratoires et neuropsychiques.

**✚ Les données biologiques :**

- ♣ Le sédiment urinaire
- ♣ La protéinurie des 24h
- ♣ L'albuminémie et la protidémie
- ♣ La fonction rénale et le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé selon la formule MDRD;
- ♣ Les anomalies hématologiques : anémie, leucopénie, lymphopénie et thrombopénie ;
- ♣ Les anomalies immunologiques : la présence d'anticorps antinucléaires (AAN), d'anticorps anti DNA natifs ; la consommation du complément, la présence d'anticorps anti Sm (AcSM), Anticorps anti SSA(ACSSA) et anticorps anti SSB (ACSSB).

**✚ Les données radiologiques :**

- ♣ Echographie cardiaque transthoracique
- ♣ Echographie rénale
- ♣ Radiographie thoracique
- ♣ Exploration cérébrale

**✚ Les données anatomopathologiques**

- ♣ On a fait recours à la classification de l'International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003
- ♣ La classe V associée à une néphropathie lupique proliférative a été exclue (Cfr critères d'exclusion)

✚ **Les traitements :**

- ✚ Antipaludéens de synthèse (APS) ;
- ✚ Corticoïdes ;
- ✚ Inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone ;
- ✚ Immunosuppresseurs : Cyclophosphamide (CYC), mycophénolate mofétil (MMF), azathioprine (AZA) ;
- ✚ Rituximab ;
- ✚ Autres traitements

✚ **Le score d'activité SLEIDAI :**

- ✚ A l'admission
- ✚ A 6 mois après la mise sous traitement
- ✚ A 12 mois après la mise sous traitement

✚ **L'évolution :**

- ✚ Protéinurie, hématurie, et fonction rénale à 6 mois et à 12 mois.
- ✚ Rémission complète
- ✚ Rémission partielle
- ✚ Rechute

## VIII. Définitions utilisées

- ✚ **Rémission complète** = sédiment urinaire inactif (absence d'hématurie et de leucocyturie), protéinurie < 500mg/jr, fonction rénale normale.
- ✚ **Rechute** = réapparition ou aggravation d'une protéinurie, d'une hématurie et/ou aggravation de la fonction rénale après une rémission complète ou partielle.

✚ Rémission partielle = sédiment urinaire inactif (absence d'hématurie et de leucocyturie), baisse de la protéinurie de plus de 50% par rapport à la protéinurie de base mais restant supérieure à 500mg/jr et inférieure à 3g/jr, stabilisation ou baisse de la créatininémie mais pas plus que 25 % par rapport au niveau de base.

✚ L'activité du lupus a été estimée en utilisant le score de SLEDAI :

- ♣ Absence d'activité : SLEDAI=0
- ♣ Activité légère : SLEDAI=1-5
- ♣ Activité moyenne : SLEDAI=6-10
- ♣ Activité sévère : SLEDAI=11-19
- ♣ Très haute activité : SLEDAI > ou = 20

## IX. Analyse statistique

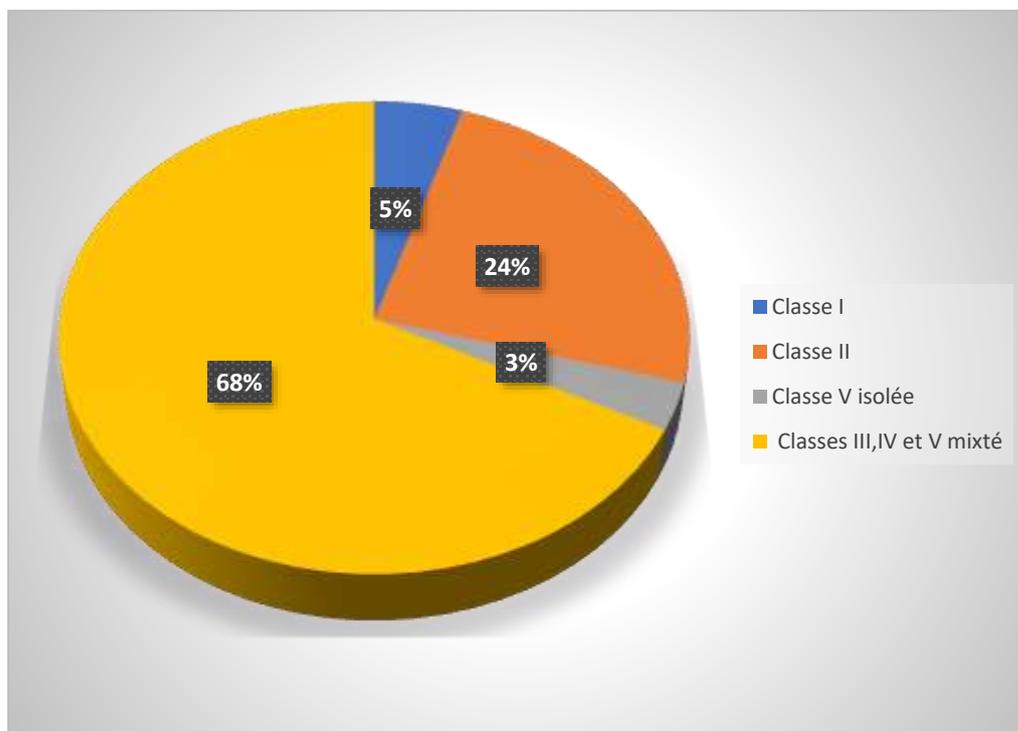
L'analyse statistique a été effectuée par le laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique de la faculté de médecine, de pharmacie et de médecine dentaire de Fès. Nous avons utilisé, pour l'étude des données, le logiciel SPSS version 17.0. Cette étude est initialement descriptive puis analytique. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart type de la moyenne, et ont été comparées à l'aide du test de Student. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage et comparées par les tests de Chi 2 et Fisher. Une valeur de  $p < 0,05$  est considérée comme significative.

## PARTIE III : RESULTATS

## Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique (classe I, II et V isolée : Vue d'ensemble

---

Pendant la période de notre étude, sur 123 néphropathies lupiques diagnostiquées, seuls 40 patients avaient les formes non prolifératives de la néphropathie lupique. Sept patients perdus de vue ont été exclus de notre étude.



**Figure 8 : Répartition des cas selon les classes de tous les patients avec NL**

Parmi les formes non prolifératives de la néphropathie lupique, la NL classe II représente 24% de l'ensemble des patients avec NL et 75% des cas des formes non prolifératives de la NL.

## I. Données démographiques : l'âge et le sexe

Le sex ratio est de 0,03 (H/F) soit 32 femmes contre 1 homme. L'âge moyen était de 33,875+/-9,56 ans (17-53 ans). La majorité de nos patients avait un âge compris entre 25-45 ans (72,72%). Seules 4 femmes étaient âgées de plus de 45 ans.

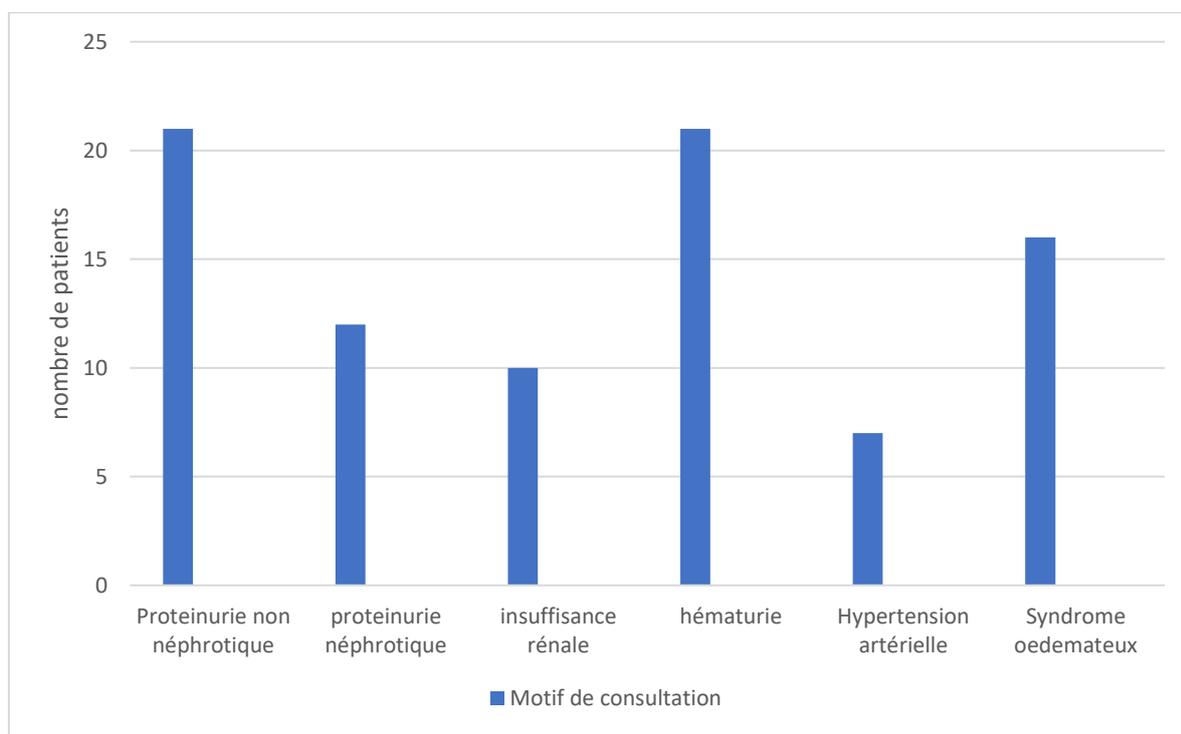
**Tableau 4 : Répartition des patients selon les tranches d'âge**

Tranche d'âge	Nombre/tranche d'âge	Pourcentage (%)
16-24 ans	5	15,15
25-34 ans	10	30,30
35-45 ans	14	42,42
>45 ans	4	12,13

## II. Données cliniques

### 1. Le motif de consultation

Les principaux motifs de consultation, dans notre série, étaient une protéinurie non néphrotique (63,6%) et l'hématurie (63,6%). L'insuffisance rénale était présente chez 10 patients soit 30,30% des cas. Sept patients avaient une hypertension artérielle au moment de la consultation.

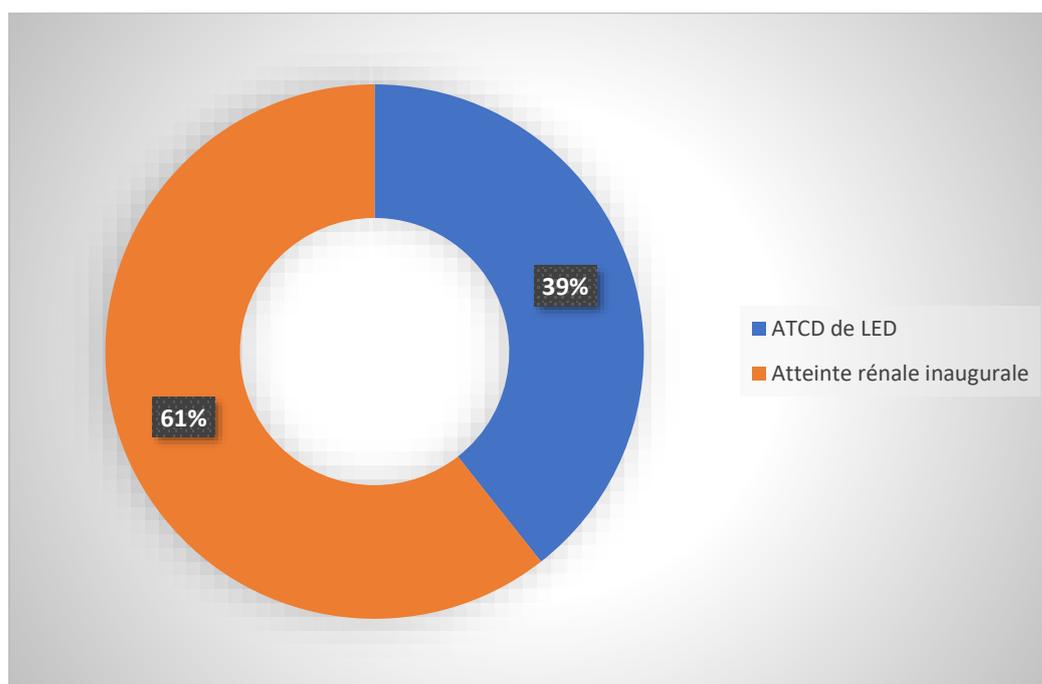


**Figure 9 : Répartition des patients selon les différents motifs de consultation**

### 2. Les antécédents

Dans notre série, trois patients étaient suivis pour une hypertension artérielle. Aucun patient n'était suivi pour le diabète. Le lupus érythémateux systémique était connu chez 13 patients et l'atteinte rénale était inaugurale chez 20 patients (soit 61% des cas) (figure 10). Aucun cas de cardiopathie préexistante n'a été recensé.

Une patiente était suivie pour une lithiase rénale ; Une patiente avait un antécédent d'accident vasculaire cérébrale ischémique. Une patiente avait un antécédent de tuberculose pulmonaire traitée et déclarée guérie et une autre patiente avait fait deux épisodes de thrombose veineuse profonde.



**Figure 10 : Répartition des patients en fonction de l'avènement de l'atteinte rénale**

### **3. Mode de présentation clinique**

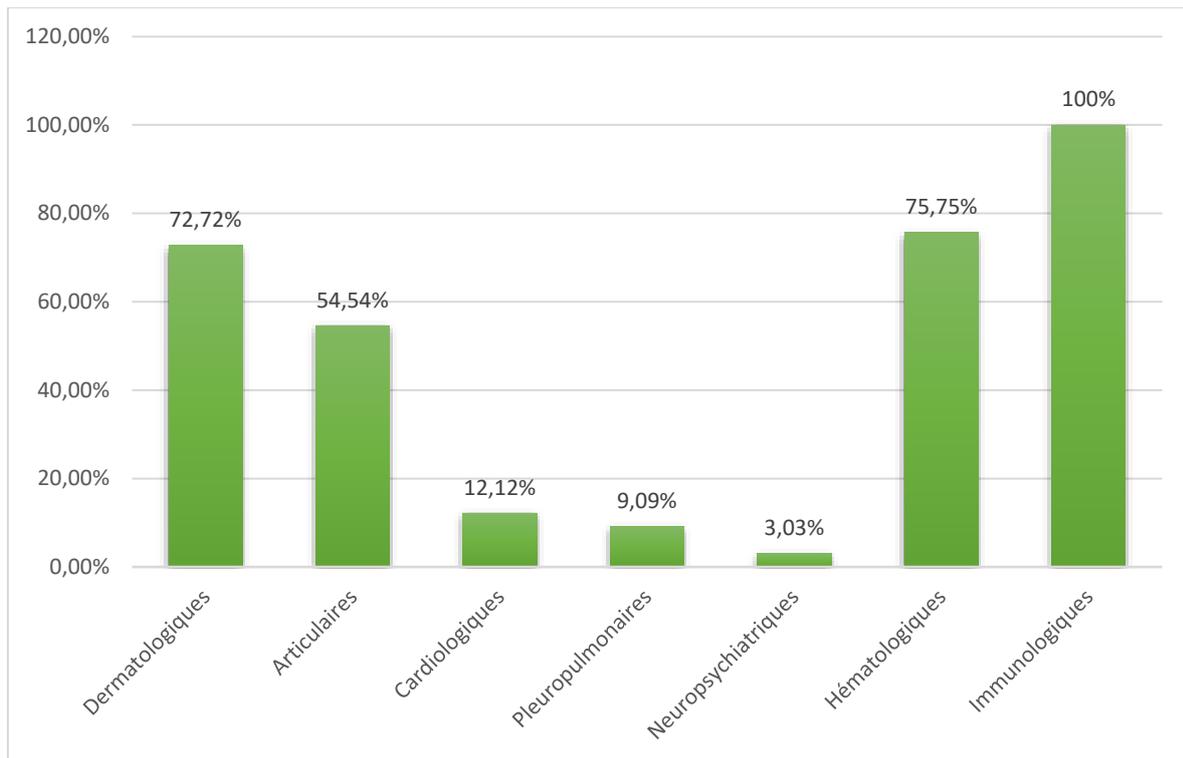
En plus des différents motifs de consultations cités en haut, deux patients étaient oliguriques et le reste avait une diurèse conservée. Une fièvre a été retrouvée chez 3 patients. Quinze patients avaient une pâleur cutanéomuqueuse.

### **4. Les manifestations extrarénales**

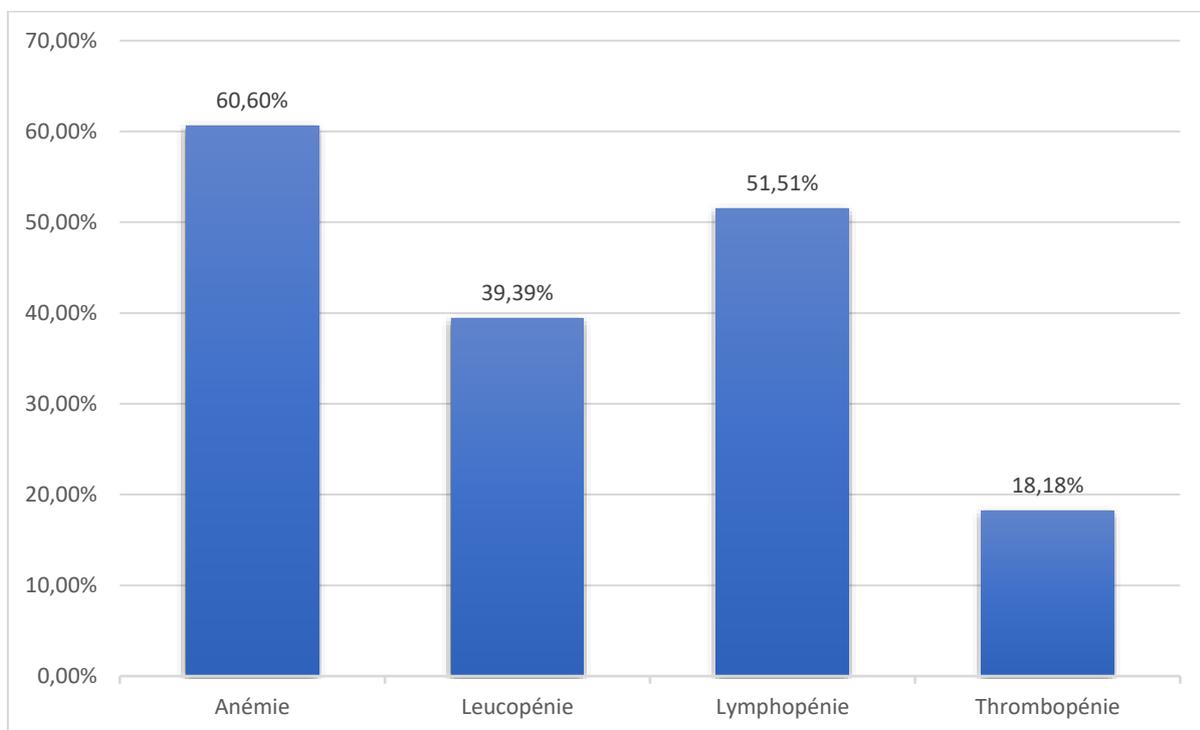
Les atteintes extrarénales représentent une partie non négligeable de la présentation clinique du patient lupique. Dans notre série, les principales manifestations extrarénales étaient représentées par l'atteinte articulaire, dermatologique, hématologique et immunologique (**figure 11**).

- ★ **Manifestations dermatologiques** : il s'agissait le plus souvent d'une photosensibilité, érythème malaire, ulcération buccale ou nasopharyngée et d'une chute de cheveux. Elles ont été observées dans 72,72% des cas.
- ★ **Manifestations articulaires** : Il s'agissait de polyarthralgies inflammatoires dans tous les cas. Elles ont été observées dans 54,54% des cas.
- ★ **Manifestations pleuropulmonaires** : Elles ont été observées chez 3 patients.
- ★ **Manifestations cardiovasculaires** : elles ont été observées chez 4 patients.
- ★ **Manifestations neuropsychiatriques** : Une seule patiente a présenté des convulsions avec à l'imagerie cérébrale un aspect en faveur d'une neuropathie lupique.
- ★ **Manifestations hématologiques** : Elles étaient présentes chez 25 patients ( soit 75,75% des cas). Les atteintes hématologiques étaient anémie et/ou leucopénie et/ou thrombopénie et/ou lymphopénie. Le détail des atteintes hématologiques est représenté dans la **figure 12**.
- ★ **Manifestations immunologiques** : Tous nos patientes avaient un bilan immunologique positif : anticorps antinucléaires et/ou anti DNA natifs positifs avec ou sans consommation du complément. La fraction C3 du complément était consommée dans 83,8% des cas ; la fraction C4 du complément dans 58,06% des cas. Sur 20 patients ayant réalisé les Ac Sm, une seule patiente avait des anticorps positifs. Sur 20 patients ayant réalisé les AcSSA, ils étaient positifs chez 2 patients. Sur 20 patients ayant réalisés les ACSSb, ils étaient positifs chez 2 patients.

Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique (classe I, II et V isolée : Vue d'ensemble

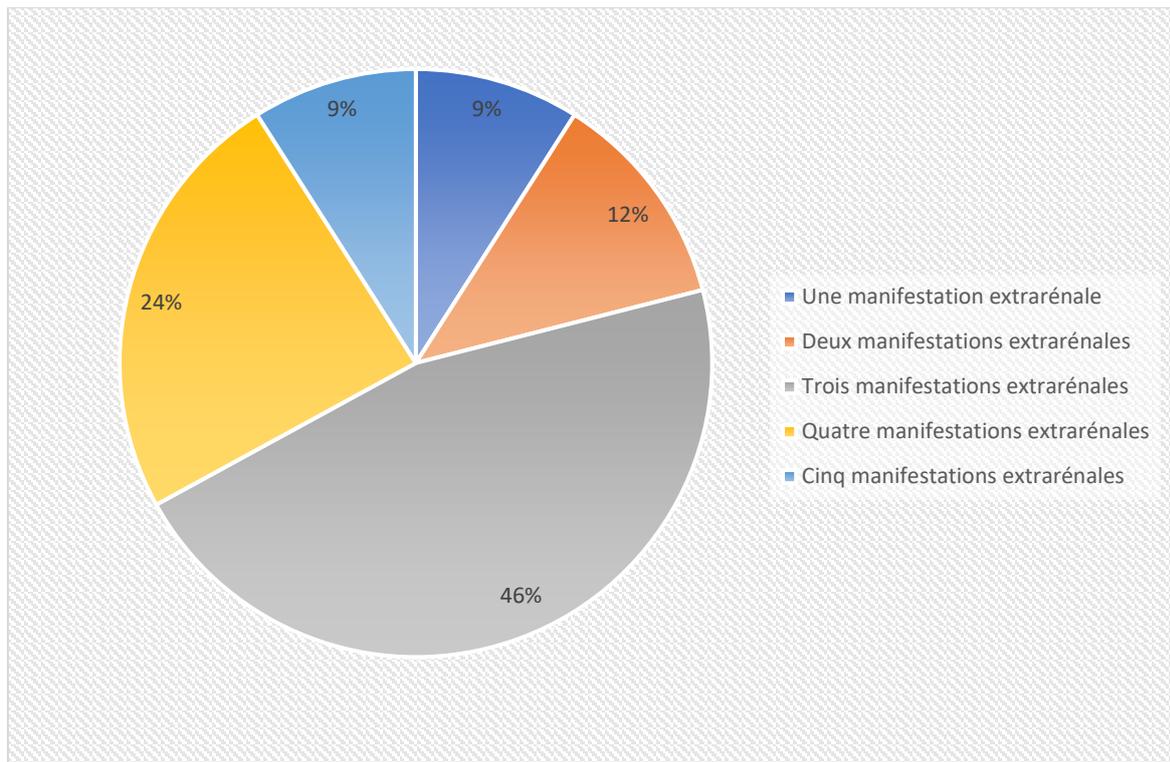


**Figure 11 : Répartition des cas selon les manifestations extrarénales**



**Figure 12 : Répartition des patients selon les différentes manifestations  
hématologiques**

## Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique (classe I, II et V isolée : Vue d'ensemble



**Figure 13 : Répartition des patients selon le nombre des manifestations extrarénales**

La majorité des patients (46% des cas) avaient 3 manifestations extrarénales. Seuls 9% des cas avaient une seule manifestation extrarénale.

### 5. Activité de la néphrite lupique

Une très haute activité a été retrouvée dans 12 % des cas et la majorité de nos patients avaient une activité sévère (46% des cas) (Tableau 6).

**Tableau 5 : Répartition des patients selon le score d'activité initiale (SLEDAI)**

	Effectif	Pourcentage (%)
Activité légère	8	24
Activité moyenne	6	18
Activité sévère	15	46
Très haute activité	4	12

### III. Histologie

La moyenne de glomérule par biopsie rénale était de  $12,121 \pm 5,74$  (8–36) glomérules. Une fibrose inflammatoire (<10%) était présente chez 9 patients ; 23 patients avaient une fibrose comprise entre 10 et 20% et une seule patiente avait une fibrose supérieure à 20%.

### IV. Diagnostic de la néphropathie lupique

Tous nos patients avaient une atteinte rénale confirmée par histologie, associée à une atteinte immunologique, ce qui a permis le diagnostic en utilisant la classification SLICC. Cependant, avec la classification ACR 1997, on a 7 patients qui avaient moins de 4 critères pour pouvoir retenir le diagnostic de néphropathie lupique et le diagnostic a été redressé en utilisant la classification SLICC.

### V. Traitement

Sur le plan thérapeutique, tous nos patients ont reçu une corticothérapie associée à un traitement immunosuppresseur dans 5 cas. L'indication d'immunosuppresseur était une atteinte cardiaque et/ou une atteinte neurologique. Quatre patients ont été traités selon le protocole NIH et un patient selon le protocole EuroLupus.

Tous nos patients ont été mis sous antipaludéens de synthèse et sous traitement à visée anti-protéinurique à base d'IEC et/ou ARA de même qu'un traitement adjuvant de la corticothérapie en particulier de la vitamine D et du calcium par voie orale.

Avant la découverte de l'atteinte rénale, sept patients étaient déjà sous corticothérapie associée aux antipaludéens de synthèse dans 2 cas.

Le traitement d'entretien à base d'immunosuppresseur a été introduit chez 3 patients : azathioprine chez 2 patients, mycophénolate mofétil chez un patient.

## VI. Evolution

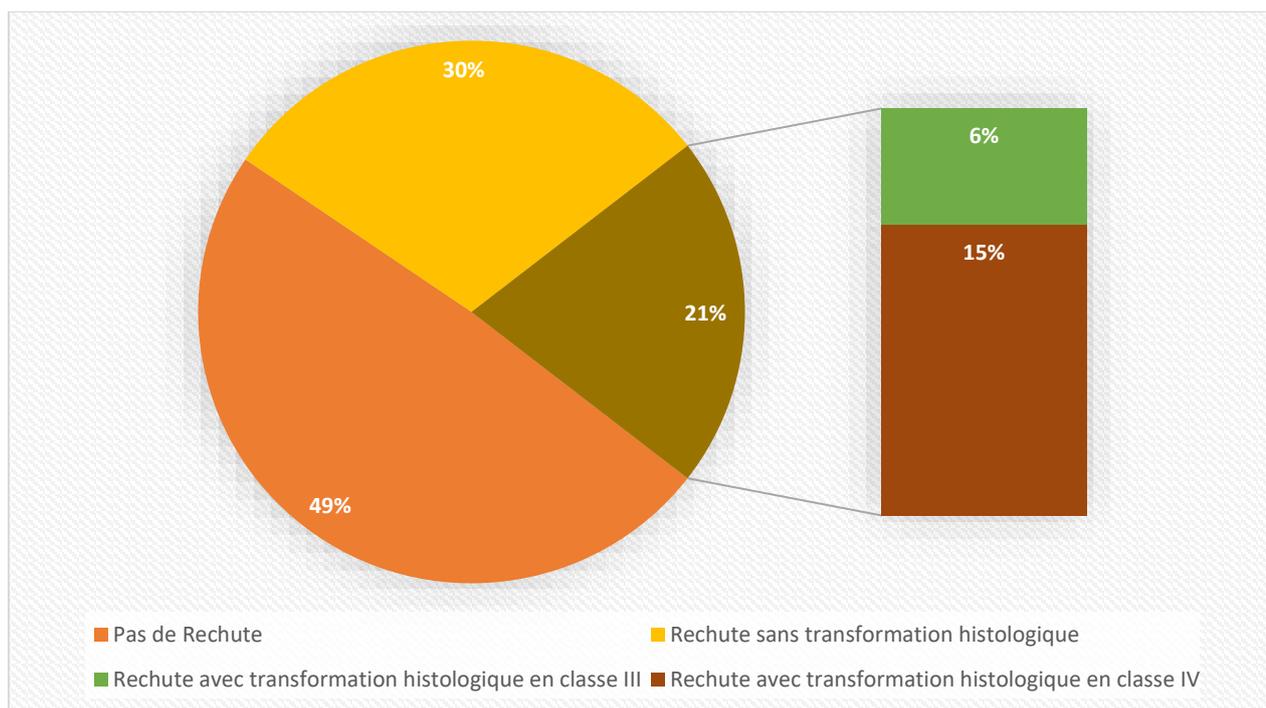
Sur 40 patients avec formes non prolifératives de la néphropathie lupique, 33 patients ont été évalués après 6 mois de suivi, les autres ont été perdus de vue.

Sur les 33 patients, la rémission complète a été obtenue dans 48,5% des cas après 6 mois de suivi et dans 63,5% des cas après 12 mois de suivi.

Parmi nos patients, la rechute a été observée dans 51,5% des cas. A la rebiopsie, la transformation histologique en formes prolifératives a été observée dans 41% des cas ayant rechuté. Cinq patients ont présenté une transformation histologique vers la classe IV et 2 patients vers la classe III. Aucune transformation histologique vers la classe V n'a été observée.

**Tableau 6 : Répartition des patients en fonction de la rémission complète ou pas à 6 mois et à 12 mois de suivi**

		Effectif	Pourcentage
A 6 mois	Rémission complète	16	48,5
	Absence de rémission complète	17	51,5
A 12 mois	Rémission complète	21	63,5
	Absence de rémission complète	12	36,5



**Figure 14 : Rechute et transformations histologique**

Dans 49% des cas, les patients n'ont pas présenté de rechute. La rechute a été observée dans 51% des cas dont 30 % sans transformation histologique et 21% avec transformations histologiques.

## VII. Facteurs associés à la rémission

L'étude analytique a montré que l'obtention de rémission complète était significativement liée au sexe féminin, à la présence du lupus connu avant l'atteinte rénale ainsi qu'à la prise d'hydroxychloroquine.

Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique (classe I, II et V isolée : Vue d'ensemble

**Tableau 7 : facteurs associés à une rémission complète à 6 mois de suivi**

	Total	Rémission complète	Absence de Rémission complète	Valeur de P
Sexe féminin	32	17	15	0,485
Antécédent du lupus	13	10	3	<b>0,019</b>
Antécédent de HTA	3	1	2	0,509
SLEDAI à l'admission (>12)	18	8	10	0,576
Syndrome œdémateux	16	7	9	0,191
HTA clinique	7	4	3	0,312
Protéinurie des 24h >3g/24H	12	6	6	0,206
Présence d'hématurie	21	11	10	0,279
Insuffisance rénale	10	6	4	0,243
Anémie	20	10	10	0,272
Lymphopénie	17	9	8	0,268
Thrombopénie	6	4	2	0,258
C3 consommé	25	14	11	0,336
C4 consommé	18	10	8	0,283
AAN positifs	24	12	12	0,404
ADNA positifs	24	12	12	0,404
Ac RNP positif	2	1	1	0,526
ACSM positif	1	0	1	0,474
ACSSA positif	2	0	2	0,211
ACSSB positif	2	0	2	0,237

Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique (classe I, II et V isolée : Vue d'ensemble

Manifestations dermatologiques	24	13	11	0,270
Manifestations articulaires	18	8	10	0,188
Manifestations cardiologiques	4	2	2	0,399
Manifestations pulmonaires	3	2	1	0,399
Manifestations neuropsychiatriques	1	1	0	0,515
Corticoïdes seules	33	22	11	0,582
ISRAA	33	17	16	0,776
Immunosuppresseurs (NIH)	4	3	1	0,284
Immunosuppresseurs (Eurolupus)	1	1	0	0,531
APS	33	20	13	0,121

Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique (classe I, II et V isolée : Vue d'ensemble

**Tableau 8 : facteurs associés à une rémission complète à 12 mois de suivi**

	Total	Rémission complète	Absence de Rémission complète	Valeur de P
Sexe féminin	32	21	11	<b>0.0263</b>
Antécédent du lupus	13	11	2	<b>0,043</b>
Antécédent de HTA	3	1	2	0,538
SLEDAI à l'admission (>12)	18	8	10	0,389
Syndrome œdémateux	16	8	8	0,086
HTA clinique	7	4	4	0,308
Protéinurie des 24h >3g/24H	12	6	6	0,117
Présence d'hématurie	21	13	8	0,284
Insuffisance rénale	10	6	4	0,290
Anémie	20	15	5	0,075
Lymphopénie	17	12	5	0,200
Thrombopénie	6	4	2	0,357
C3 consommé	25	17	8	0,255
C4 consommé	18	13	5	0,174
AAN positifs	24	18	6	0,182
ADNA positifs	24	18	6	0,182
Ac RNP positif	2	2	0	0,386
ACSM positif	1	1	0	0,632
ACSSA positif	19	1	1	0,491
ACSSB positif	20	1	1	0,479

Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique (classe I, II et V isolée : Vue d'ensemble

Manifestations dermatologiques	24	15	9	0,310
Manifestations articulaires	18	12	6	0,262
Manifestations cardiologiques	4	3	1	0,390
Manifestations pulmonaires	3	2	1	0,462
Manifestations neuropsychiatriques	1	1	0	0,636
Corticoïdes seules	33	22	11	0,582
ISRAA	33	24	9	0,123
Immunosuppresseurs (NIH)	4	2	2	0,321
Immunosuppresseurs (EuroLupus)	1	1	0	0,656
APS	33	26	7	<b>0,042</b>

## **PARTIE IV : DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE**

La néphropathie lupique est l'une des manifestations du LED les plus fréquentes mais aussi les plus sévères. Le pronostic de la maladie lupique est conditionné par l'atteinte rénale qui tire son importance dans sa fréquence qui est de 75% mais qui varie selon les littératures et les populations étudiées (39). L'atteinte rénale du LED est inaugurale dans 50% des cas (14,15).

## I. Prévalence

La prévalence de la néphropathie lupique varie d'un pays à un autre et peut aller de 16% en Europe jusqu'à 50% aux USA. Les critères de diagnostic sur lesquels les équipes se sont basés pour poser le diagnostic et les critères ayant indiqués la biopsie rénale peuvent expliquer cette différence. Cette différence est également liée à l'hétérogénéité de certaines populations, exemple des états unis où la population afro-américaine est la plus susceptible de développer une atteinte rénale avec une fréquence des formes graves.

L'attention portée à la néphrite lupique, dans la littérature médicale ainsi que dans les essais cliniques passés et en cours, s'est principalement concentrée sur les formes prolifératives de la néphrite lupique. Jusqu'à nos jours, il existe peu de publications qui se sont intéressés aux formes non prolifératives de la néphrite lupique (8).

La NL classe II représente 4,9 à 22% des cas de NL selon les pays (40,41,42). Dans notre série, elle est de 24% et se rapproche ainsi des données de la littérature. Les formes non prolifératives de la NL représentent 32,5% des cas dans notre série. Ces disparités entre les différentes études peuvent être expliquées par l'élargissement des indications des biopsies rénales selon les équipes.

## II. Diagnostic de la néphropathie lupique

La néphropathie lupique est une des atteintes du LED les plus sévères. Son diagnostic est avant tout clinique mais surtout histologique et immunologique.

Des critères de classification ont été élaborés pour homogénéiser les groupes de patients surtout lors de la réalisation d'essais thérapeutiques.

En 1971, l'American College of Rheumatology (ACR) a établi les premiers critères de classification du LED, puis ont été révisés en 1997. La présence d'au moins 4 des 11 critères ACR permet d'affirmer le diagnostic de LED avec une sensibilité et une spécificité de 96%.

En 2012, suite aux nombreuses limites de cette classification, le groupe Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) a établi de nouveaux critères donnant lieu à une nouvelle classification.

Les modifications apportées par le SLICC ont permis de détailler les atteintes dermatologiques, en incluant les différentes formes de lupus cutané aigu, subaigu et chronique. L'alopecie non cicatricielle a été incluse en tant que critère à part entière.

Le critère articulaire ne se limite plus aux synovites et inclut maintenant les arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes. Le critère neurologique s'est enrichi d'autres manifestations telles que la mononeuropathie multiple, la myélite, la neuropathie périphérique et le syndrome confusionnel aigu.

Trois critères distincts sont représentés actuellement par les atteintes des trois lignées sanguines et permettent une meilleure sensibilité.

Les atteintes des trois lignées sanguines représentent actuellement trois critères distincts, permettant une meilleure sensibilité.

Sur le plan immunologique, les anticorps anticardiolipine et anti- $\beta$ 2 glycoprotéines, la consommation du complément et la positivité du test de Coombs direct ont été inclus comme critères biologiques. Sur le plan rénal, le rapport protéines/créatinine urinaire et la présence de cylindres hématiques ont été rajoutés.

En 2018, Hartman et al ont comparé la spécificité et la sensibilité des deux classifications à travers une méta-analyse (43). Le SLICC est le meilleur pour les formes non prolifératives de la NL de l'adulte sur base de la sensibilité et de la spécificité (Spécificité de 95% versus 98,1% pour ACR mais avec une meilleure sensibilité de 94,6% versus 89,6%).

L'ACR est le meilleur critère pour les formes non prolifératives de la NL juvénile malgré une faible sensibilité (84,3% pour ACR contre 94,6% pour SLICC). Elle s'accompagne par ailleurs d'une bonne spécificité (94,1% versus 82% pour le SLICC). Ainsi, les auteurs préconisent de garder la classification ACR, pour les jeunes patients, qui semble être un meilleur compromis.

En présence d'une biopsie rénale confirmant le diagnostic d'une forme non proliférative de la NL et devant un bilan immunologique (AAN et/ou Ac anti DNA) positif avec ou sans consommation du complément sérique, la classification SLICC a la particularité de pouvoir retenir le diagnostic. Dans la méta-analyse de Hartman (43), moins de 1 % des diagnostics ont été fait sur ces seuls critères, cependant, ils n'auraient pas été inclus en se référant à la classification ACR.

Dans notre étude, la classification SLICC a permis de retenir le diagnostic des formes non prolifératives de la NL chez 7 patients (21% des cas) en plus que si on avait utilisé les critères de l'ACR. Il est important d'inclure ces patients vu la gravité de l'atteinte rénale du lupus.

### III. La présentation rénale

Dans un tiers des cas, l'atteinte rénale des patients atteints de LED se manifeste d'abord par une protéinurie et/ou une microhématurie à l'analyse d'urine, qui évolue ensuite vers une altération de la fonction rénale.

Les formes non prolifératives de la NL se manifestent, le plus souvent, par une faible hématurie et des degrés variables de protéinurie avec une fonction rénale préservée contrairement aux formes prolifératives de la NL qui peuvent présenter un dysfonctionnement rénal au moment du diagnostic.

La quasi-totalité des patients atteints de LED et soupçonnés d'avoir une atteinte rénale subissent une ou plusieurs biopsies rénales d'un moment à un autre de leur parcours de soins parce que aucun marqueur sérique ou urinaire de la néphrite lupique n'est capable de fournir autant d'informations qu'une biopsie rénale (44,45).

Dans notre série, l'atteinte rénale des patients s'est manifesté par une protéinurie retrouvée dans 100% des cas (protéinurie non néphrotique dans 63,6% des cas et protéinurie néphrotique dans 36,4% des cas). L'hématurie a été observé dans 63,6% des cas.

## IV. Prise en charge thérapeutique

### IV.1. La néphrite lupique classe I et II

Les classe I et II de la NL représentent une néphropathie purement mésangiale et ont un bon pronostic par rapport aux formes prolifératives de la NL (classe III et IV) ou par rapport à la NL classe V (forme membranaire).

Pour les classes I et II, le KDIGO 2021 ne recommande de traitement immunosuppresseur en première intention (46). La toxicité potentielle de ce traitement pourra modifier négativement le rapport risque-bénéfice du traitement.

Le blocage du système rénine angiotensine aldostérone est le traitement nécessaire pour les lésions de classe I et II. Ce traitement permet de contrôler la pression artérielle et constitue la pierre angulaire du traitement conservateur dans toutes les formes de néphrite lupique.

L'avantage de ces médicaments est qu'ils diminuent la pression intraglomérulaire, abaissent la pression artérielle systémique, réduisent l'excrétion urinaire en protéines et retardent la pression de l'insuffisance rénale chronique vers l'insuffisance rénale terminale (47,48,49).

Dans une cohorte portant sur plusieurs ethnies, Duran-Barragan S et al ont montré que l'usage des inhibiteurs du système rénine angiotensine (ISRAA) retarde la survenue de l'atteinte rénale dans le LED (50). Dans cette étude, quatre-vingts des 378 patients (21%) de la cohorte ont utilisé des ISRAA. Pour les utilisateurs des ISRAA, il y avait une probabilité de survie, sans atteinte rénale, à 10 ans pour 88% des patients alors qu'elle était de 75% pour les non-utilisateurs des ISRAA ( $p=0,05$ ).

Des études animales ont mis le point sur les composantes inflammatoires du SRAA et les avantages potentiels du blocage du SRAA dans la réduction de l'inflammation dans les formes non prolifératives de NL (51).

De Albuquerque et al, ont traité des souris susceptibles d'avoir un lupus par du captopril et ont constaté que ce traitement retardait l'apparition de la protéinurie lorsqu'il était administré à des souris prénéphritiques et ralentissait la progression de la maladie chez les souris atteintes de néphrite lupique précoce et avancée (52).

L'amélioration de l'insuffisance rénale induite par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) était corrélée à une réduction de l'expression du facteur de croissance (TGF) - $\beta$ , en particulier des isoformes TGF- $\beta$ 1 et TGF- $\beta$ 2, dans les reins. En outre, l'exposition in vivo ou in vitro au Captopril a réduit les niveaux spléniques d'interleukine 4 et d'interleukine 10, suggérant un effet du Captopril sur le système immunitaire des animaux traités.

Selon les recommandations KDIGO 2023 , il faut traiter tous les patients avec LED, y compris ceux avec néphrite lupique, par hydroxychloroquine, sauf en cas de contre-indication.

Dans notre série, la mise sous antipaludéen de synthèse était associée à une rémission complète au bout de 12 mois de traitement ( $p=0,042$ ).

Collado MV et al, dans leur série en Argentine, ont montré que la mise sous hydroxychloroquine était associée à une bonne réponse thérapeutique ( $p=0,03428$ ) (40).

#### **IV.II. La néphrite lupique classe V isolée.**

La néphrite lupique de classe V, ou membraneuse, est définie par des dépôts immunitaires sous-épithéliaux. Les altérations membraneuses peuvent être présentes seules ou sur fond d'hypercellularité mésangiale et de dépôts immunitaires mésangiaux.

La classification ISN/RPS permet de distinguer clairement les lésions lupiques pures de classe V et les cas mixtes prolifératives et membraneux (classe V+ III et classe v + IV). L'évolution de ces derniers est beaucoup plus agressive et le traitement doit généralement se concentrer sur la composante proliférative. La néphropathie lupique classe V forme pure, surtout avec une protéinurie non néphrotique, est d'évolution favorable et ne nécessite pas d'autres traitements spécifiques autres que le blocage du SRAA.

Les traitements efficaces pour la néphropathie membraneuse primaire ont été des bases pour des schémas thérapeutiques étudiés dans la néphrite lupique pure de classe V avec protéinurie d'ordre néphrotique.

Austin et al ont randomisé 42 patients atteints de lupus membraneux dans 3 groupes : ciclosporine pendant 11 mois (en plus des stéroïdes), cyclophosphamide intraveineux en alternance pour 6 doses (en plus des stéroïdes également) et prednisone seule en alternance (53).

Après un an, la probabilité cumulative de rémission était de 27 % avec la prednisone, de 60 % avec le cyclophosphamide et de 83 % avec la ciclosporine. Les rémissions se sont produites plus rapidement dans le groupe ciclosporine, mais il y a eu moins de rechutes dans le groupe de cyclophosphamide. Des données similaires sont disponibles pour un petit nombre de patients traités par tacrolimus en monothérapie (54,55).

Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique (classe I, II et V isolée : Vue d'ensemble

Pour l'utilisation d'autres agents immunosuppresseurs, les données sont moins solides. Le rituximab et l'abatacept ont été utilisés, hors AMM, pour des lésions pures de classe V sur la base d'analyses post hoc d'études incluant des cas de NL prolifératives et non prolifératives avec des taux de réponse plus élevés chez les patients présentant une protéinurie de type néphrotique (56,57).

**Tableau 9 : comparaison des données démographiques, clinico-biologiques et thérapeutiques avec les séries de la littérature (58, 59, 60)**

	Notre série 2023 (n=33)	Sbiyaa (n=20)	Abdulkareem O 2018 (n=32)	Collado 2016 (n=41)
Femme, n (%)	32 (96,96)	20 (100)	32 (100)	37 (90,25)
Age à la PBR, moyenne	34	34	32	28
HTA, n(%)	7 (21,21)	05 (25)	7 (22)	13 (31,70)
Protéinurie > 0,5g/j; n (%)	34 (100)	20 (100)	12 (37,5)	28 (68,29)
Syndrome néphrotique, n(%)	12 (36,4)	8 (40)	4 (12,5)	8 (20)
Hématurie, n(%)	21 (63,6)	7 (35)	25 (78)	18 (43,9)
Insuffisance rénale, n(%)	10 (30,30)	4 (20)	7 (22)	3 (7,32)
APS, n(%)	23 (69,69)	20 (100)	-	25 (60)
IEC/ARA II, n(%)	33 (100)	2 (10)	-	27 (66)
Corticoïdes, n(%)	33 (100)	18 (90)	32 (100)	41 (100)
Immunosuppresseurs, n(%)	4 (12,12)	3 (15)	7 (22)	15 (36,6)

Dans notre série, la néphropathie lupique classe II représente 75% des cas étudiés, les différences observées pourraient être dues aux disparités géographiques, démographiques, ethniques mais aussi au fait que notre série contient des cas de néphropathie lupique classe I et V isolée.

## V. Evolution.

La néphropathie mésangiale est considérée comme une variante bénigne de la NL. Malgré cette considération, une maladie grave est observée dans 20% des cas (58,61). En 2016, Collado et al ont montré qu'une rebiopsie était indiquée dans 51,21% des cas et qu'une transformation histologique a été observée dans 94,44% des cas (58).

Dans notre étude, parmi les 17 patients (51,51% des cas) ayant rechuté, la rebiopsie a été réalisée dans 86% et la transformation histologique a été observée chez 7 patients qui ont présenté tous des formes prolifératives de la NL.

Dans différentes séries, la transformation histologique varie de 14,8% et 47,4% avec un délai moyen de rebiopsie de 33 à 58 mois (62).

Dans notre série, la rebiopsie a été faite dans un délai de 18 mois–24 mois, cela pourrait être expliqué par l'élargissement des indications de ponction biopsie rénale dans notre unité.

Dans notre série, l'évaluation de la réponse au traitement a été fait au bout de 6 mois et 12 mois de suivi. La rémission complète a été observée dans 48,5% des cas au bout de 6 mois de suivi et dans 63,5% au bout de 12 mois de suivi. Les facteurs associés à cette rémission complète étaient l'absence d'atteinte rénale inaugurale et la mise sous hydroxychloroquine. Nos résultats se rapprochent de ceux de la littérature (63, 64, 65).

## CONCLUSION

La plupart des séries publiées sur les formes non prolifératives de la néphropathie lupique ainsi que nos résultats montrent un taux de rechute souvent avec un taux de transformation histologique assez élevé surtout lorsque l'atteinte rénale de la néphropathie lupique est inaugurale, chez les patients de sexe masculin et si la protéinurie à un an est élevée.

La plupart des transformations histologiques se fait vers les formes prolifératives de la néphropathie lupique d'où la nécessité d'un bon suivi pour rechercher la nécessité d'une rebiopsie permettant leur diagnostic et donc la prise en charge précoce par des immunosuppresseurs.

Malgré la taille suffisante de l'échantillon, notre étude présente des limites comme toute étude rétrospective (impossibilité de réaliser des explorations complémentaires, problème du suivi , insuffisance des études sur les formes non prolifératives de la néphropathie lupique). C'est pour cela qu'il est nécessaire de mener des études prospectives pour renforcer ces résultats.

## RESUMES

## **RESUMES**

### **INTRODUCTION**

La néphropathie lupique (NL) est l'un des principaux facteurs de morbidité et de mortalité associés au lupus érythémateux disséminé (LED). L'atteinte rénale survient chez 20% à 60 % des patients lupiques au cours de leur suivi. Les formes non prolifératives de la néphropathie lupique ont été longtemps considérées comme des formes bénignes (surtout classe I et II) de la néphropathie lupique. Cependant, de nouvelles données montrent un taux de transformation histologique important notamment vers des formes prolifératives, impactant ainsi sur l'évolution à long terme de ces patients. En plus, le clinicien est souvent confronté à un flou concernant, d'une part, les indications de biopsie rénale initiale et de rebiopsie, ainsi qu'au choix thérapeutique très mal codifié d'autre part. La littérature scientifique s'est concentrée sur les formes prolifératives de la néphropathie lupique (classes III et IV). L'objectif de notre étude est de décrire le mode de présentation des formes non prolifératives de la néphropathie lupique, d'évaluer le profil évolutif et de déterminer les facteurs prédictifs d'une évolution favorable en réponse à la prise en charge thérapeutique.

### **MATERIELS ET METHODES**

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au sein du service de Néphrologie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 8 ans qui s'étale du mois de janvier 2011 jusqu'au mois de décembre 2018. Elle a porté sur les patients ayant bénéficié d'une première ponction biopsie rénale montrant une néphropathie lupique classe I, II ou V isolée selon la classification de l'ISN/RPS 2003. Tous les patients ont un suivi minimal de 6 mois. Les patients sont repartis selon qu'il y a une rémission complète ou pas après 6 mois de suivi puis après 12 mois de suivi.

## RESULTATS

Sur 123 patients atteints de néphropathie lupique durant la période d'étude, quarante patients avaient des formes non prolifératives de la néphropathie lupique et 33 patients ont été inclus dans notre étude. Sept patients ont été exclus de notre étude parce que ils n'ont pas terminé au moins 6 mois de suivi. L'âge moyen était de  $33,87 \pm 9,56$  ans (17–53 ans) avec un sex-ratio H/F de 0,03. L'atteinte rénale était inaugurale dans 61% des cas. Le principaux motifs de consultation étaient une protéinurie non néphrotique (63,6%) et une hématurie dans 63,6% des cas. Une altération de la fonction rénale a été retrouvée dans 30,30% des cas. Au moment du diagnostic, huit patients (24% des cas) avaient une activité légère (SLEDAI entre 1 et 5); six patients (18% des cas) avaient une activité moyenne (SLEDAI entre 6 et 10); quinze patients (46% des cas) avaient une activité sévère (SLEDAI entre 11 et 19) et quatre patients (12% des cas) avaient une très haute activité (SLEDAI  $>$  ou  $=20$ ). Il y avait 3 manifestations extrarénales dans 46% des cas, tous les patients avaient au moins une manifestation extrarénale et seuls 9% des patients avaient une manifestation extrarénale. Tous les patients avaient une atteinte immunologique. L'histologie rénale était en faveur d'une néphropathie lupique chez tous les patients. La classification SLICC a permis de retenir le diagnostic de lupus chez 7 patients (21,21%) en plus que si on avait utilisé les critères ACR. Sur le plan thérapeutique, la corticothérapie et les inhibiteurs du système rénine angiotensine ont été donnés chez tous les patients. Les immunosuppresseurs ont été donnés chez 4 patients soit 12,12% des cas (protocole NIH) et protocole eurolupus chez un patient. Les antipaludéens de synthèse ont été donnés chez tous les patients. La rémission complète a été obtenue dans 48,5% des cas après 6 mois de suivi et dans 63,5% des cas après 12 mois de suivi. La rechute a été observée dans 51% des cas dont 30% sans

transformation histologique et 21% avec transformation histologique. En analyse multivarié, le sexe féminin était associé à l'obtention de rémission complète ( $p=0,0263$ ). L'antécédent du lupus, avant l'atteinte rénale, était associé à une rémission complète ( $p=0,019$ ). La mise sous antipaludéen de synthèse était associée à l'obtention de rémission complète ( $p= 0.0488$ ).

## **CONCLUSION**

L'atteinte rénale inaugurale de la néphropathie lupique était associée à une évolution défavorable. Les résultats suggèrent que la mise sous hydroxychloroquine dans le traitement de la néphropathie lupique est importante pour l'obtention de rémission complète.

## **Abstract**

### **INTRODUCTION**

Lupus nephritis (LN) is one of the major factor of morbidity and mortality associated to systemic lupus erythematosus (SLE). kidney involvement occurs in 20% to 60% of patients with SLE during their following-up. Non-proliferative forms of lupus nephropatis have long been considered as benign (especially class I and II) forms of lupus nephritis. However, new data show a significant rate of histological transformation, especially towards proliferative forms, thus impacting on the long-term evolution of these patients. In addition, the clinician is often confronted with a lack of clarity regarding the indications for initial kidney biopsy and rebiopsy, as well as with a very poorly codified choice of treatment. The medical literature has focused on the proliferative forms of lupus nephrotis (classes III and IV). The aim of our study is to describe the presentation of non-proliferative forms of lupus nephropathy, to evaluate the evolutionary profile and to determine the factors predicting a favorable evolution in response to therapeutic management.

### **MATERIALS AND METHODS**

This is a retrospective study conducted in the service of Nephrology of the Hospital Center Hassan II of Fez over a period of 8 years from January 2011 to December 2018. It focused on patients who had a first kidney biopsy showing lupus nephritis (class I, II or V isolated) according to the ISN/RPS 2003 classification. All patients have a minimum following-up of 6 months. Patients are divided according to whether or not there is complete remission after 6 months of follow-up and then after 12 months of follow-up.

## RESULTS

Of 123 patients with lupus nephritis during the study period, forty patients had nonproliferative forms of lupus nephritis and 33 patients were included in our study. Seven patients were excluded from our study because they did not complete at least 6 months of following-up. The mean age was  $33.87 \pm 9.56$  years (17–53 years) with a M/F sex ratio of 0.03. Kidney involvement was inaugural in 61% of cases. The main reasons for consultation were non-nephrotic proteinuria (63.6%) and hematuria in 63.6% of cases. Impaired renal function was found in 30.30% of cases. At the time of diagnosis, eight patients (24% of cases) had mild activity (SLEDAI between 1 and 5); six patients (18% of cases) had moderate activity (SLEDAI between 6 and 10); fifteen patients (46% of cases) had severe activity (SLEDAI between 11 and 19) and four patients (12% of cases) had very high activity (SLEDAI  $\geq$  20). There were 3 extrarenal manifestations in 46% of the cases, all patients had at least one extrarenal manifestation and only 9% of the patients had an extrarenal manifestation. All patients had immunological involvement. Renal histology was consistent with lupus nephritis in all patients. The SLICC classification allowed the diagnosis of lupus in 7 patients (21.21%) more than if the ACR criteria had been used. On a therapeutic level, corticosteroid therapy and renin angiotensin system inhibitors were given in all patients. Immunosuppressive drugs were given to 4 patients (12.12% of cases) (NIH protocol) and eurolupus protocol to one patient. Synthetic antimalarials were given in all patients. Complete remission was obtained in 48.5% of cases after 6 months of following-up and in 63.5% of cases after 12 months of following-up. Relapse was observed in 51% of cases, 30% without histological transformation and 21% with histological transformation. In multivariate analysis, female gender was associated with achieving complete remission ( $p=0.0263$ ). A history of lupus prior to kidney

involvement was associated with complete remission ( $p=0.019$ ). The use of synthetic antimalarial drugs was associated with complete remission ( $p= 0.0488$ ).

## **CONCLUSION**

Inaugural kidney involvement in lupus nephrotis was associated with a poor outcome. The results suggest that the use of hydroxychloroquine in the treatment of lupus nephrotis is important for the achievement of complete remission.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Arwa AS, Faisal AB, Jamal AS et al. Literature review of lupus nephritis From the Arabian Gulf region. *Lupus*. 2023 Jan; 32(1): 155–165.
- [2] Mahajan A, Amelio J, Gairy K et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*. 2020; 29: 1011–1020.
- [3] Michela G, Mariele G, Valentina B et al. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec; 59(Suppl 5): v39–v51.
- [4] Rees F, Doherty M, Grainge MJ et al. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Nov 1;56(11):1945–1961.
- [5] Tzu CH, Yao HY, Li CW et al. Risk factors for subsequent lupus nephritis in patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023 Mar 24;21(1):28.
- [6] Weike L, Filipa F, David AI et al. Survival analysis of mortality and development of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus up to 40 years of follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Dec 23;62(1):200–208.
- [7] Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM.. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis* 2017;76:2009–16.
- [8] Bomback A.S. Non proliferative forms of lupus nephritis : An overview. *Rheu Dis clin North Am* . 2018 Nov ;44(4) :561–569.
- [9] Matt S, Joseph M K, Miles S. Genetic load in incomplete lupus erythematosus. *Lupus Science & Medicine* 2023;10:e000843.

- [10] Declan W, Jingjing C, Daniela D et al. Association of systemic lupus erythematosus (SLE) genetic susceptibility loci with lupus nephritis in childhood-onset and adult-onset SLE *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Jan 1;59(1):90–98.
- [11] Schwartzman-Morris J, Putterman C: Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol* 2012: 604892, 2012.
- [12] Quentin Raimbourg, Éric Daugas. Lupus nephritis. *Nephrol Ther*. 2019 Jun;15(3):174–189.
- [13] Kunihiro I, Mineaki K, Shuntara S et al. Comparison of complete renal response and mortality in early- and late-onset lupus nephritis: a multicenter retrospective study of a Japanese cohort. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):175.
- [14] Basma MM, Ahmed EM, Yomna F et al. Assessment of Lupus Nephritis in a Multicenter Retrospective Egyptian Cohort: Initial Characteristics, Influence of Age and Gender, Outcome, and Potential Association with Disease Damage. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2022 Jan–Feb;33(1):90–105.
- [15] Ernest M, Maria D, Laura T et al. Racial and Ethnic Differences in the Prevalence and Time to Onset of Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: The California Lupus Surveillance Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 May;72(5):622–629.
- [16] Restrepo-Escobar M, Granda-Carvajal PA, Jaimes F. Systematic review of the literature on reproducibility of the interpretation of renal biopsy in lupus nephritis. *Lupus*. 2017 Dec;26(14):1502–1512.
- [17] Julia Weinmann-Menke. Lupus nephritis: from diagnosis to treatment. *Inn Med (Heidelb)*. 2023 Mar;64(3):225–233.

- [18] Ryosuke U, Soshiro O, Shigeo H et al. Comparison of the 2018 and 2003 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification in terms of renal prognosis in patients of lupus nephritis: a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2020 Nov 4;22(1):260.
- [19] Juan T, Hui W, Xiao JY et al. A Validation of the 2018 Revision of International Society of Nephrology/Renal Pathology Society Classification for Lupus Nephritis: A Cohort Study from China. *Am J Nephrol*. 2020;51(6):483–492.
- [20] Ingeborg MB, Suzanne W, Charles EA et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018 Apr;93(4):789–796.
- [21] Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*. 2009;76:546–556.
- [22] Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int*. 2017;91:1014–1021.
- [23] Hu W, Chen Y, Wang S, et al. Clinical–Morphological Features and Outcomes of Lupus Podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 585–592.
- [24] Wilhelmus S, Alpers CE, Cook HT, et al. The revisited classification of GN in SLE at 10 years: time to re-evaluate histopathologic lesions. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:2938–2946.

- [25] Ioannis Parodis , Farah Tamirou, Frédéric A Houssiau . Prediction of prognosis and renal outcome in lupus nephritis. *Lupus Science & Medicine* 2020;7:e000389.
- [26] Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1305-13.
- [27] Antoine E, Valérie P, Véronique LG et al. Worse long-term renal outcome of lupus nephritis patients of African descent living in Europe. *RMD Open*.2022 Oct;8(2):e002386.
- [28] Bogdan O, Alexandra V, Alexandru P et al. A Histology-Guided Approach to the Management of Patients with Lupus Nephritis: Are We There Yet? *Biomedicines*. 2022 Jun 15;10(6):1409.
- [29] Ingeborg MB, Suzanne W, Charles EA et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int*. 2018 Apr;93(4):789-796.
- [30] Gassongo-Koumou GC, Soumeila I, Ejeni Sinomono DT. Néphropathie lupique: impact de l'atteinte tubulo-interstitielle dans le pronostic fonctionnel rénal. *Rev Med Interne*. 2014;4831:1-9.
- [31] Hill GS, Delahousse M, Nochy D et al. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. *Kidney Int* 2000;58(3):1160-1173.
- [32] Fabio P, Stefania G, Eleonora G et al. Tubulointerstitial lesions in lupus nephritis: International multicentre study in a large cohort of patients with repeat biopsy. *Nephrology (Carlton)*. 2016 Jan;21(1):35-45.

- [33] Elizabeth S Kotzen , Sanjeet Roy , Koyal Jain .Antiphospholipid Syndrome Nephropathy and Other Thrombotic Microangiopathies Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019 Sep;26(5):376–386.
- [34] Binshan Zhang , Guolan Xing. Thrombotic microangiopathy mediates poor prognosis among lupus nephritis *via* complement lectin and alternative pathway activation. *Front Immunol* 2022 Dec 13;13:1081942.
- [35] Claudio Ponticelli , Gabriella Moroni , Alessia Fornoni. Lupus Membranous Nephropathy *Glomerular Dis.* 2021 Mar 2;1(1):10–20.
- [36] Chi Chi M, Onno Teng YK, Ramesh S et al. Treatment of lupus nephritis: consensus, evidence and perspectives. *Nat Rev Rheumatol.* 2023 Apr;19(4):227–238.
- [37] David Wofsy, Jan L Hillson, Betty Diamond. Comparison of alternative primary outcome measures for use in lupus nephritis clinical trials. *Arthritis Rheum* 2013;65:1586–91.
- [38] Brad HR, Sharon GA, Jonathan B et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4):753–779.
- [39] Fahad Aziz , Kunal Chaudhary. Lupus Nephritis: A Treatment Update. *Curr Clin Pharmacol* 2018;13(1):4–13.
- [40] Collado M.V, Dorado E, rausch S et al. Long-term outcome of lupus nephritis class II in Argentine patients : an open retrospective analysis. *J clin rheumatol.* 2016 sep; 22 (6) :299–306.

- [41] Sk Md Jaynul Islam , A K M Mijanur Rahman , Shamoli Yasmin. Clinico-histomorphologic Characteristics of Lupus Nephritis, Expérience at a Center at Dhaka. 2021 Nov-Dec;32(6):1754-1763.
- [42] Nestor OD, Juan P, Elena OD et al. Lupus Podocytopathy: An Overview. Adv Chronic Kidney Dis. 2019 Sep; 26(5): 369-375.
- [43] Esther ARH, Annet VRK, Johannes WGJ et al: Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev.,2018; 17 : 316-322.
- [44] Antonis F, Nikolaos T, George B et al. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2021 Jan;80(1):14-25.
- [45] Ding Y, Nie LM , Pang Y et al. Composite urinary biomarkers to predict pathological tubulointerstitial lesions in lupus nephritis. Lupus 2018 Oct;27(11):1778-1789.
- [46] Hu W, Chen Y, Wang S, et al. Clinical-morphological features and outcomes of lupus podocytopathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:585-592.
- [47] Qichao H, Yuan C, Xinyu D et al. Diabetic nephropathy: Focusing on pathological signals, clinical treatment, and dietary regulation. Biomed Pharmacother 2023 Mar;159:114252.
- [48] Dan L, Bo L, Li XP et al. Therapeutic Efficacy of Piperazine Ferulate Combined With Irbesartan in Diabetic Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Ther 2020 Nov;42(11):2196-2212.
- [49] MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease:

a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2016;48(1):8-20.

- [50] Duran-Barragan S, McGwin G Jr, Vila LM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus—results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(7):1093-6.
- [51] Teplitzky V, Shoenfeld Y, Tanay A et al. The renin-angiotensin system in lupus: physiology, genes and practice, in animals and humans. *Lupus* 2006;15(6):319-25.
- [52] De Albuquerque DA, Saxena V, Adams DE, et al. An ACE inhibitor reduces Th2 cytokines and TGF-beta1 and TGF-beta2 isoforms in murine lupus nephritis. *Kidney Int* 2004;65(3):846-59.
- [53] Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, et al. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(4):901-11.
- [54] Kazunori Karasawa, Keiko Uchida, Mio Kodama. Long-term effects of tacrolimus for maintenance therapy of lupus nephritis: a 5-year retrospective study at a single center *Rheumatol Int* 2018 Dec;38(12):2271-2277.
- [55] Xiao Chen, Dong-Dong Wang, Zhi-Ping Li. Analysis of time course and dose effect of tacrolimus on proteinuria in lupus nephritis patients. *J Clin Pharm Ther* 2021 Feb;46(1):106-113.
- [56] Rovin BH, Furie R, Latinis K et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012;64(4):1215-26.

- [57] Furie R, Nicholls K, Cheng TT et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(2):379-89
- [58] Collado M V, Dorado E, Rausch S et al. Long-term Outcome of Lupus Nephritis Class II in Argentine Patients. An Open Retrospective Analysis. *J Clin Rheumatol* 2016;22: 299-306
- [59] Abdulkareem OA, Amaar AB, Feras AA et al. The long-term outcomes and histological transformation in class II lupus nephritis. *Saudi Med J.* 2018 Oct; 39(10): 990-993.
- [60] Sbiyaa Omar. La néphropathie lupique classe II : un défi diagnostique et thérapeutique: étude rétrospective à propos de 20 cas. 2019, p 108.
- [61] 61. Savino S, Martina C, Alice B et al. Renal Fibrosis in Lupus Nephritis. *Int J Mol Sci* 2022 Nov 18;23(22):14317.
- [62] Shaofan W, Duqun C, Ke Z et al. Long-term renal outcomes of mesangial proliferative lupus nephritis in Chinese patients. *Clin Rheumatol* 2022 Feb;41(2):429-436.
- [63] Guillermo JPE, Graciela SA, Paula IB et al. Mestizos with Systemic Lupus Erythematosus Develop Renal Disease Early while Antimalarials Retard its Appearance: Data from a Latin American Cohort. *Lupus.* 2013 August ; 22(9): 899-907
- [64] Mejia-Vilet JM, Cordova-Sanchez BM, Uribe-Uribe NO et al. Immunosuppressive treatment for pure membranous lupus nephropathy in a Hispanic population. *Clin Rheumatol.* 2016;35:2219- 2227.

- [65] Ugarte-Gil MF, Wojdyla D , Pastor-Asurza CA et al. Predictive factors of flares in systemic lupus erythematosus patients: data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus* (2017) 0, 1-9.