

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

FES



APPORT DE LA BIOPSIE RENALE AU COURS DE LA
NEPHROPATHIE LUPIQUE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur MIKOU SOUAD

Née le 05 Mai 1983 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

EN NEPHROLOGIE DIALYSE

Sous la direction de :

Professeur TARIK SQALLI HOUSSAINI

juin 2014

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

FES



APPORT DE LA BIOPSIE RENALE AU COURS DE LA
NEPHROPATHIE LUPIQUE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur MIKOU SOUAD

Née le 05 Mai 1983 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

EN NEPHROLOGIE DIALYSE

Sous la direction de :

Professeur TARIK SQALLI HOUSSAINI

Que tous mes maîtres trouvent ici le
témoignage de mon grand estime, de
ma considération et de ma
reconnaissance

SOMMAIRE

Abréviations	5
Introduction	6
Objectifs	8
Rappel et définitions	10
Matériel et méthodes	22
Résultats	38
Discussion	48
Conclusion	57
Résumé	59
Bibliographie	62

ABREVIATIONS

A	Activité
Ac	Anticorps
ACR	American College of Rheumatology
Ag	Antigène
ARA	American Rhumatism Association
C	Chronicité
CHU	Centre hospitalier universitaire
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
G	Globale
GNL	Glomérulonéphrite lupique
HTA	Hypertension artérielle
HU	Hématurie
IF	Protéinurie
IR	Insuffisance rénale
IRA	Insuffisance rénale aiguë
ISN	International Society of Nephrology
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
LEAS	Lupus érythémateux aigu systémique
LED	Lupus érythémateux disséminé
MO	Microscopie optique
NAPL	Néphropathie aux anticorps anti-phospholipides
NL	Néphropathie lupique
OMS	Organisation mondiale de la santé
PBR	Ponction biopsie rénale
PU	Protéinurie
RPS	Renal Pathology Society
S	Segmentaire

INTRODUCTION

Le lupus érythémateux aigu systémique est une maladie systémique auto-immune très polymorphe. Elle se caractérise par une succession de poussées laissant des séquelles variables en fonction de la gravité de la poussée et du type d'atteinte.

L'atteinte rénale au cours du lupus systémique est fréquente ; en particulier la glomérulonéphrite lupique et responsable d'une morbi-mortalité élevée chez les sujets jeunes.

La ponction biopsie rénale est une étape incontournable dans la prise en charge de la néphropathie lupique. Son apport reste considérable à la fois en matière de diagnostic, de pronostic et aussi dans le choix thérapeutique. Elle permet de préciser les lésions histologiques rénales et leur étendue, d'établir leur classification et de déterminer les signes d'activité et de chronicité. Une plus grande précision est assurée par les techniques de marquage immunologique offrant ainsi une approche globale de cette maladie multi systémique.

Les lésions rénales du lupus sont essentiellement glomérulaires et sont exprimées selon la classification internationale ISN/RPS 2003. Cependant, des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires peuvent être retrouvées.

La suggestion de facteurs hormonaux, immunologiques et génétiques dans la physiopathologie de cette maladie a été proposée par plusieurs études, mais le caractère environnemental est mal élucidé et peu d'études ont pu établir des liens de causalité et particulièrement en matière d'exposition solaire, de distribution géographique et saisonnière des différentes poussées.

OBJECTIFS

L'objectif de notre travail est de :

1. Etablir le profil épidémiologique de l'atteinte rénale du lupus.
2. Analyser les caractéristiques histologiques de la NL dans notre série particulièrement la distribution des formes prolifératives et actives.
3. Rechercher les facteurs prédictifs de l'existence d'une forme proliférative sur la biopsie rénale ainsi que les lésions d'activité.
4. Déterminer les facteurs prédictifs d'une évolution défavorable.

RAPPEL ET DEFINITIONS

I. NEPHROPATHIE LUPIQUE

Le lupus érythémateux disséminé est considéré comme un modèle de la maladie auto-immune aux multiples aspects, son étiologie exacte reste inconnue mais se caractérise par une importante production d'auto anticorps et de complexes immuns, elle fait probablement intervenir des interactions complexes entre des facteurs hormonaux, génétiques et des facteurs d'environnement. [1].

Elle atteint surtout la femme en période d'activité génitale, sa prévalence varie en fonction des ethnies mais est estimée à 1 pour 1000 avec un rapport F/H de l'ordre de 8 à 10.

Les critères de l'American Rheumatism Association (ARA désormais ACR) sont importants pour le diagnostic de la maladie lupique, la présence de 4 critères ou plus a une haute spécificité.

Tableau 1 [2] : Critères ACR (1997) pour le lupus érythémateux disséminé

Le diagnostic est confirmé en cas de quatre atteintes (simultanées ou non).

Signes cutanéomuqueux:

- Érythème malaire ;
- Lupus discoïde ;
- Photosensibilité ;
- Ulcérations orales.

Signes systémiques:

- Arthrite ;
- Pleurésie ou péricardite ;
- Protéinurie ou cylindres hématiques urinaires ;
- Crises comitiales ou psychose sans autre cause.

Signes biologiques:

- Anémie hémolytique, leucopénie, lymphopénie ou thrombopénie ;
- Présence d'Ac anti-nucléaire ;
- Présence d'Ac anti-ADN natif, Ac anti-Sm, Ac antiphospholipides ou anticoagulants circulants.

L'atteinte rénale lors du lupus est à la fois l'une des manifestations les plus communes de cette maladie systémique mais aussi l'une des plus sévères. Elle conditionne le pronostic de la maladie lupique et tire son importance de sa fréquence qui varie selon les données de la littérature et qui peut atteindre 75 % selon les critères utilisés pour définir l'atteinte rénale et le type de population étudiée. [3].

Trente à soixante pourcent des patients souffrant de LEAS présentent une atteinte rénale. Seize pourcent des patients ont déjà au diagnostic une néphropathie lupique. Les hommes développent aussi plus tôt l'atteinte rénale que les femmes après le diagnostic de lupus, celle-ci 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. [4], [5].

La plupart des anomalies rénales apparaissent dans les 6 à 36 mois qui suivent le diagnostic de la maladie qui se manifeste le plus souvent par une anomalie du sédiment urinaire. Une élévation de la créatinine est souvent rare dans les premières années de l'évolution du LED.

La rapidité de l'installation de l'atteinte rénale est conditionnée par le sexe, l'âge et aussi l'origine ethnique.

Plusieurs pistes étiologiques ont été évoquées à l'origine de l'auto-immunité du LEAS. La néphropathie lupique se caractérise par une dysrégulation des lymphocytes B et de l'auto-immunité. 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. En MO, de nombreuses associations de lésions élémentaires sont généralement évocatrices du diagnostic,

notamment, les dépôts sous-endothéliaux avec un aspect en « fil de fer », un aspect de glomérulonéphrite proliférative mésangiale et/ou endocapillaire avec atteinte hétérogène selon les glomérules, un aspect de glomérulonéphrite extra-membraneuse avec prolifération endocapillaire et dépôts endomembraneux associés. En dehors de ces aspects évocateurs, les présentations de GNL en MO sont très variées. [2], [6]

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). [7]

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. [8]

Si le diagnostic du LES est connu, il faut privilégier l'étude en 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 discuter une autre cause de néphropathie (Syndrome des antiphospholipides,...). [9]

L'IF est nécessaire au diagnostic spécifique du LES, 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. [10]

II. ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE.

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. Cette classification a permis de définir cinq classes de glomérulonéphrite, présentant des caractéristiques histologiques distinctes, des mécanismes physiopathologiques vraisemblablement spécifiques et une gravité différente sur le plan du pronostic rénal. Elle a permis surtout d'établir un vocabulaire commun pour la description des patients et de leur atteinte rénale, et d'homogénéiser les études cliniques de ces dernières années.

Une modification de cette classification a été proposée très récemment 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. Les lésions sont essentiellement glomérulaires, des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires sont également observées au cours de la maladie rénale (Tableau 2). [11]

Classe I (NL mésangiale minime) :

Elle se définit par une accumulation mésangiale de complexes immuns détectés en IF ou en microscopie électronique, sans anomalie en MO.

Classe II (NL proliférative mésangiale) :

Elle 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.

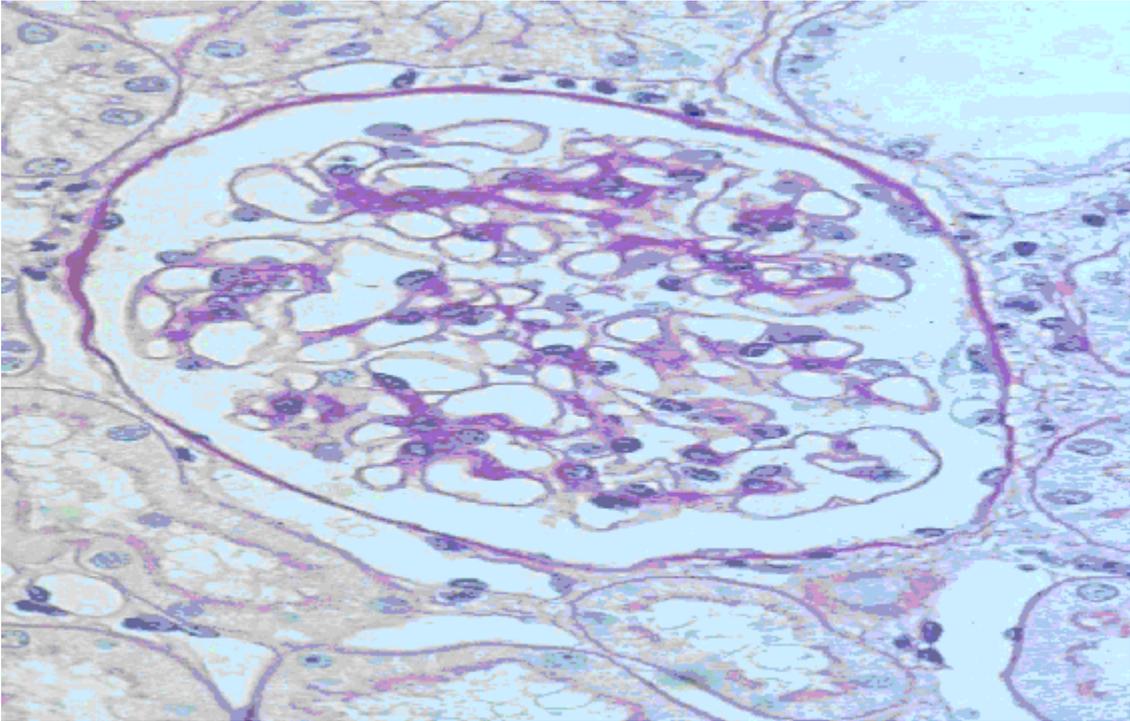


Figure 1 : NL classe I. MO.
(Hôpital HFME Lyon 2009)

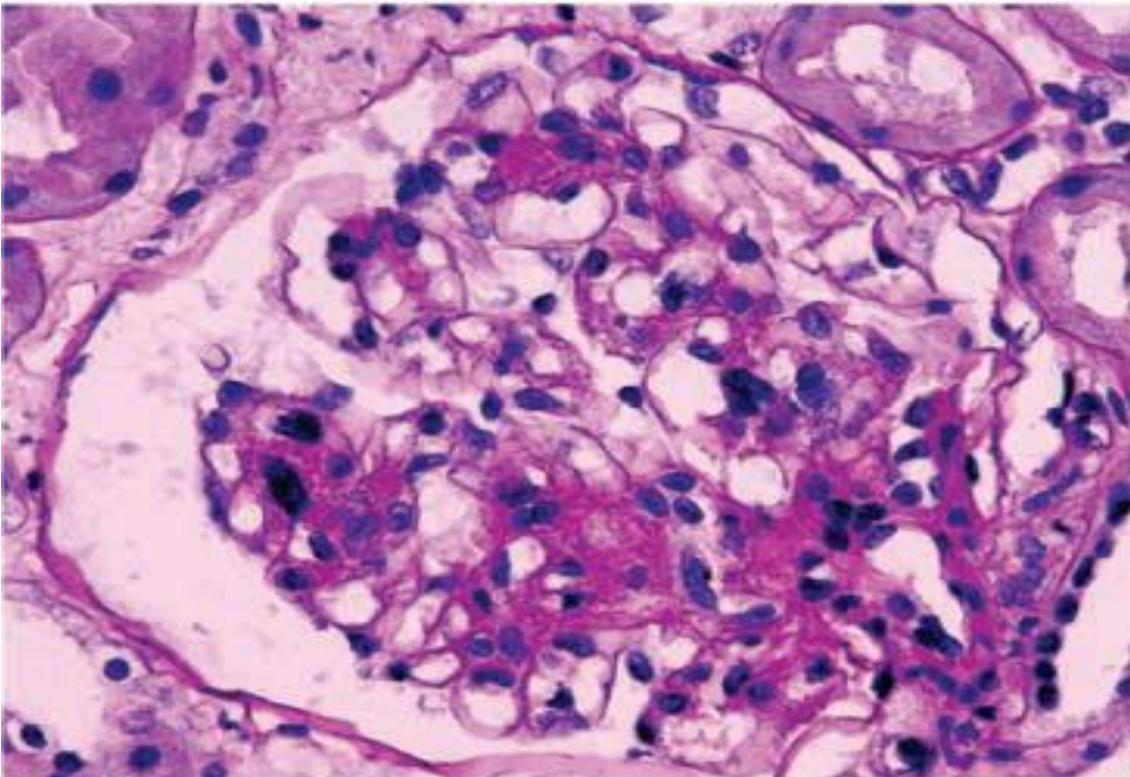
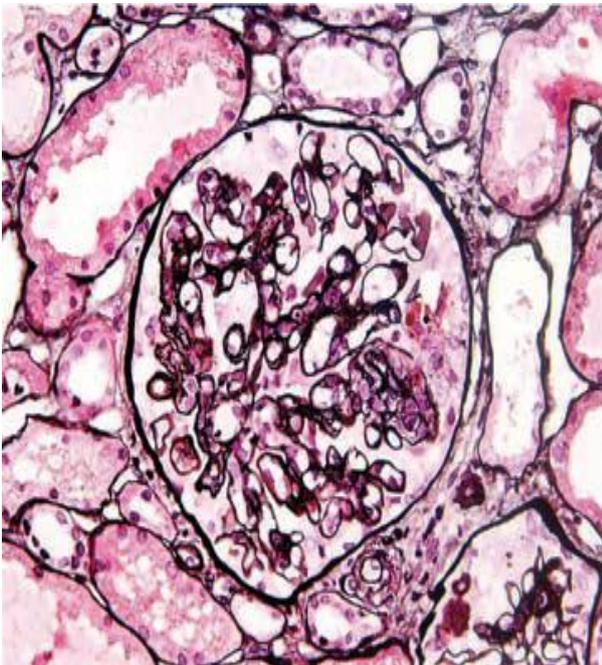


Figure 2 : NL classe II. MO. Hypercellularité mésangiale moyenne.
(Hôpital HFME Lyon 2009)

Classe III (NL focale intéressant moins de 50 % des glomérules) : [11], [12]

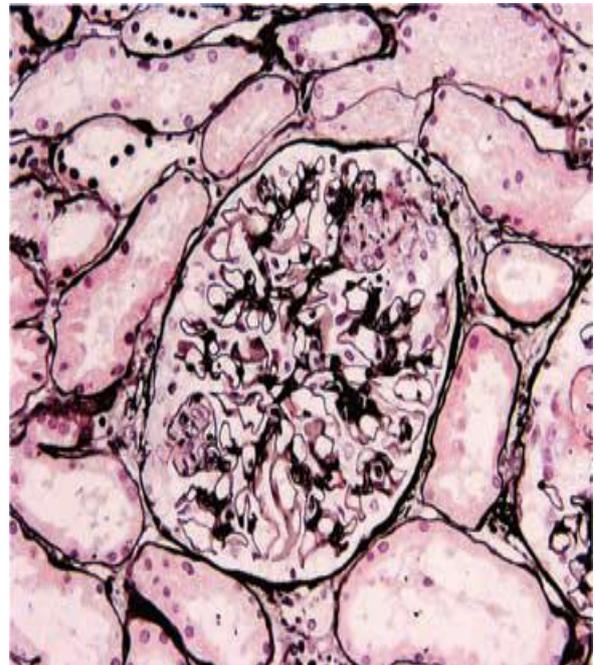
Elle est caractérisée par des lésions prolifératives endocapillaires segmentaires (lésions intéressant moins de la moitié du flocculus) ou des lésions glomérulaires cicatricielles touchant moins de 50% des glomérules, en association avec des dépôts sous endothéliaux de complexes immuns.

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.



NL class III (A). MO. Prolifération endocapillaire avec Hypercellularité mésangiale

Light micrograph showing a glomerulus with segmental endocapillary hypercellularity, mesangial hypercellularity, capillary wall thickening and early segmental capillary necrosis.



Lupus nephritis class III (A).

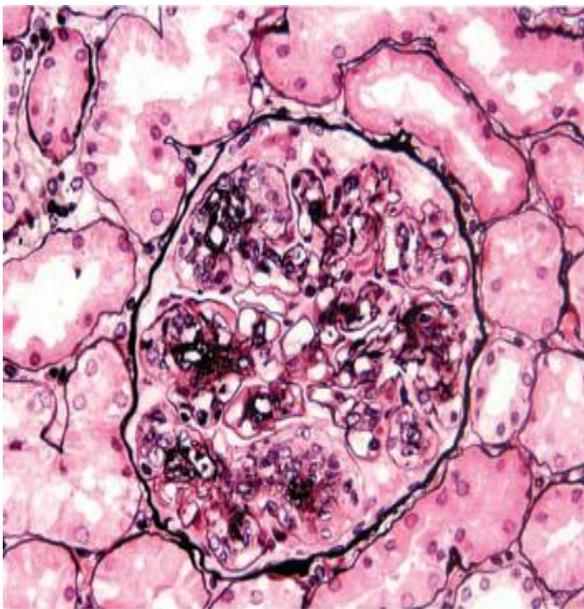
Light micrograph showing a glomerulus with segmental capillary necrosis with sparing of the remainder of the capillary tuft, a vasculitis-like lesion.

Classe IV (NL diffuse intéressant au moins 50% des glomérules) : [12], [13]

Elle 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.

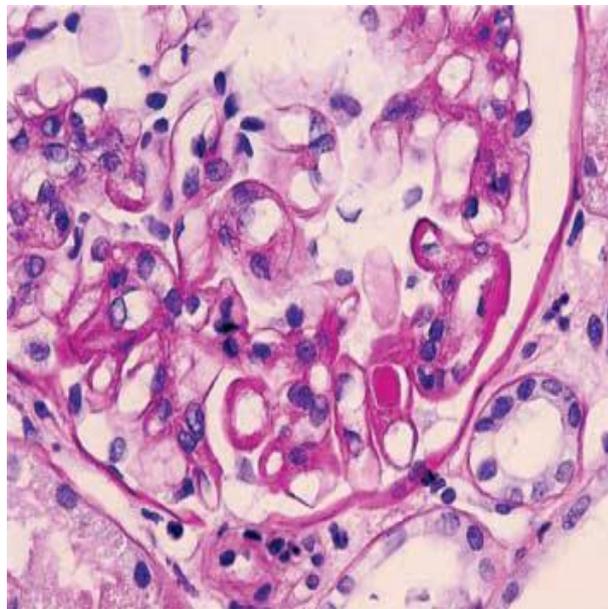
Ces lésions peuvent être segmentaires ou globales (lésions intéressant plus de la moitié du flocculus). Il est donc décrit des NL diffuses segmentaires (IV-S plus de 50% des glomérules ont des lésions segmentaires) et des NL diffuses globales (IV-G plus de 50% des glomérules ont des lésions globales).

Les lésions d'activité et de chronicité doivent être aussi prises en compte.



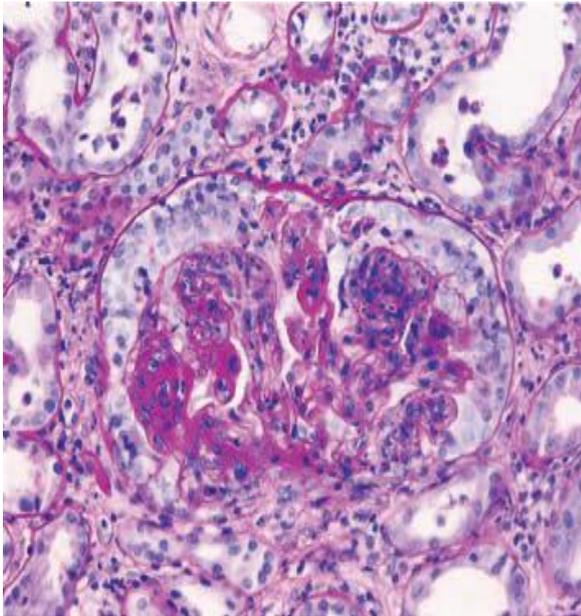
Lupus nephritis class IV-G (A).

Light micrograph showing a glomerulus with global involvement of endocapillary and mesangial hypercellularity and matrix expansion, influx of leukocytes, and occasional double contours.



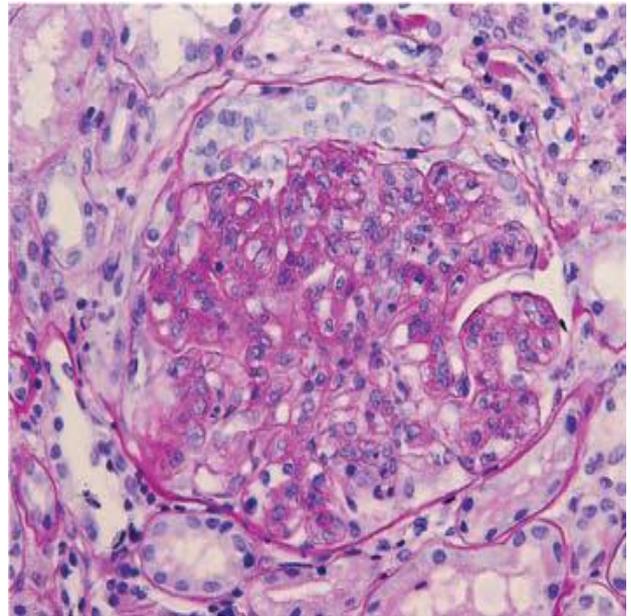
Lupus nephritis class IV-S (A).

Segment of a glomerulus showing endocapillary hypercellularity, capillary wall double contours, wireloop lesions and hyaline thrombi



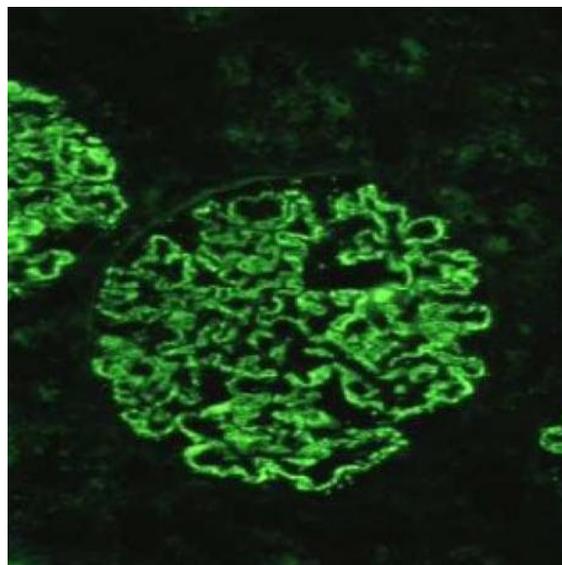
Lupus nephritis class IV-G (A/C).

Light micrograph of a glomerulus showing global severe endo- and extracapillary proliferation, wireloop lesions, leukocyte influx, apoptotic bodies, capillary necrosis, and mesangial expansion with hypercellularity and matrix expansion; marked interstitial inflammatory infiltration



Lupus nephritis class III (A). Lupus nephritis class IV-G (A/C).

Glomerulus with global endocapillary proliferation, leukocyte influx, and apoptotic bodies, double contours, crescent formation with tubular transformation, early sclerosis, and disruption of Bowman's capsule

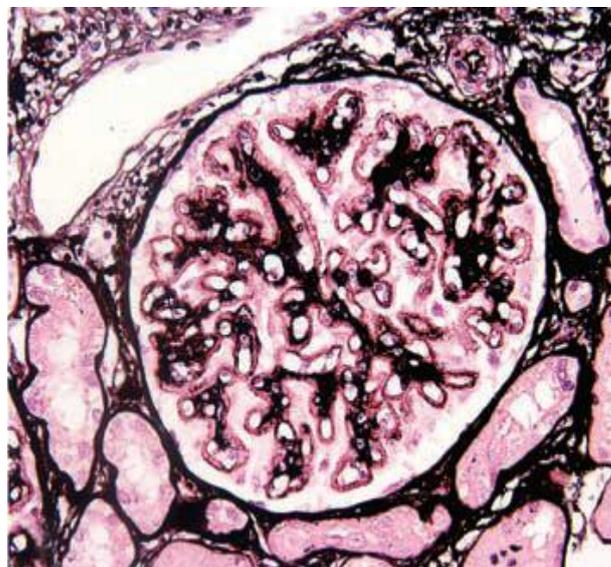


Lupus nephritis class IV-G (A/C).

Light micrograph of a glomerulus showing global severe endo- and extracapillary proliferation, wireloop lesions, leukocyte influx, apoptotic bodies, capillary necrosis, and mesangial expansion with hypercellularity and matrix expansion; marked interstitial inflammatory infiltration

Classe V : [12]

Il s'agit d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse, avec des dépôts immuns sous-épithéliaux granuleux continus segmentaires ou globaux. 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.



Lupus nephritis class V.

Glomerulus with advanced stage lupus membranous nephropathy characterized by massive subepithelial accumulation of immune deposits (IF, full house) and interdigitating spike formation hypercellularity and matrix expansion; marked interstitial inflammatory infiltration

Classe VI : [12]

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[14], [15].



Lupus nephritis class VI.

Renal cortex showing almost diffuse, global glomerular sclerosis accompanied by interstitial fibrosis, mononuclear inflammatory infiltrates, and vascular sclerosis, hypercellularity and matrix expansion; marked interstitial inflammatory infiltration.

Tableau 2 [16]: classification des GN lupiques d'après International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003.

Class I	GNL mésangiale minime : Glomérules optiquement normaux, mais dépôts immuns en IF
Class II	GNL mésangio-proliférative : Hypercellularité mésangiale avec présence de dépôts immuns mésangiaux en IF
Class III	GNL focale : Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extra capillaire intéressant <50 % des glomérules, avec dépôts immuns mésangiaux.
III (A)	Lésions actives : GNL focale proliférative
III (A /C)	Lésions actives et chroniques : GNL focale proliférative et sclérosante
III (C)	Lésions inactives chroniques avec cicatrices glomérulaires : GNL focale sclérosante.
Class IV	GNL diffuse : Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extra capillaire 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.
IV-S (A)	Lésions actives : GNL diffuse segmentaire proliférative.
IV-G (A)	Lésions actives : GNL diffuse globale proliférative.
IV-S (A /C)	Lésions actives et chroniques : GNL diffuse segmentaire proliférative et sclérosante.
IV-G (A/C)	Lésions actives et chroniques : GNL diffuse globale proliférative et sclérosante
IV-S (C)	Lésions inactives chroniques avec cicatrices : GNL diffuse segmentaire sclérosante.
IV-G (C)	Lésions inactives chroniques avec cicatrices : GNL diffuse globale sclérosante.
Class 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
Class 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. [10]. Les lésions actives sont celles qui sont susceptibles d'une régression sous traitement.

Les scores d'Austin (32) (Tableau 3) :

Le score d'activité d'Austin est la somme de 6 critères, deux d'entre eux ayant un facteur 2.

Le score maximal est de 24.

Le score de chronicité d'Austin est la somme de 4 facteurs et le score maximum est de 12. Bien que leurs intérêts pronostics soient discutables, ils sont toujours largement utilisés.

Le score de Hill (33) (Tableau 4) :

Il est issu des scores d'Austin, mais se décompose en quatre index : 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.

Tableau 3: Les scores d'Austin

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

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

Tableau 4: Le score de Hill

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

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

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

En dehors de l'atteinte glomérulaire, il existe autres formes d'atteinte rénale au cours du lupus : la néphrite tubulo-interstitielle, l'atteinte vasculaire, les lésions rénales au cours du lupus induit.

L'existence d'une néphrite tubulo-interstitielle et des lésions vasculaires sont corrélées à un mauvais pronostic.

A- Les lésions tubulaires : [18]

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.

B- Les lésions vasculaires : [19], [20]

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 retrouvés 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 LEAS réalisant un tableau de syndrome hémolytique et urémique avec une anémie hémolytique et une thrombopénie. L'hypertension artérielle et l'IR sont fréquents dans ce tableau et la biopsie rénale retrouve des thrombi typiques dans les artérioles et les capillaires glomérulaires.

III- Indication de la PBR dans la néphropathie lupique

1. Intérêt de la biopsie rénale au cours du lupus :

L'atteinte rénale au cours du LED survient chez environ 60% des patients et reste une cause majeure de morbi-mortalité. L'existence de plusieurs entités histologiques définies par la PBR impose une variation thérapeutique en fonction du type et la gravité des lésions sous-jacentes. [2], [21], [22]

La PBR est presque toujours réalisée chez tous les patients lupiques qui présentent des signes cliniques et/ou biologiques d'atteinte rénale : protéinurie, sédiment urinaire actif, une augmentation de la créatinine ou une dégradation du débit de filtration glomérulaire.

En dehors de la définition des sous-types histologiques, l'intérêt de la PBR au cours du lupus systémique s'impose pour plusieurs autres raisons : [22-26].

- La présentation clinique pourrait ne pas refléter la gravité des lésions histologiques notamment chez :
 - Les patients qui présentent un syndrome néphrotique pure et dont le diagnostic d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse reste le plus probable mais chez qui des lésions prolifératives peuvent se révéler au cours de la PBR.
 - Les patients qui présentent un sédiment urinaire actif avec ou sans protéinurie, une fonction rénale normale et sans HTA et dont le diagnostic le plus probable est une prolifération mésangiale focale et minime, mais qui peuvent présenter une forme proliférative à leurs PBR.

- Les patients qui présentent une IR, un sédiment urinaire actif (hématurie, leucocyturie, cylindres) et une protéinurie néphrotique et dont le diagnostic le plus probable est une prolifération diffuse peuvent présenter des croissants modifiants ainsi la réponse au traitement.

La PBR reste aussi intéressante et nécessaire pour la recherche des lésions tubulo-interstitielles ou vasculaires en particulier les signes de microthrombose associés à la présence des anticorps antiphospholipides.

En dehors des patients connus porteurs de LED avec stigmates d'atteinte rénale, une néphropathie lupique sur une biopsie rénale faite à l'occasion d'une anomalie de la protéinurie, du sédiment urinaire ou de la fonction rénale, peut être inaugurale et permet de poser le diagnostic du lupus surtout devant des sérologies non concluantes.

2. Les indications de la PBR : [47-31], [45].

Les indications de la biopsie rénale restent larges dans le LED, en raison de la discordance fréquente entre la gravité histologique et les signes biologiques qui sont parfois modestes. L'analyse en microscopie électronique est facultative car le diagnostic de NL peut être retenu uniquement sur la MO et L'IF.

On réalise généralement une biopsie rénale chez les patients qui présentent l'une des manifestations cliniques suivantes:

- Une protéinurie supérieure à 500 mg / jour,
- Un sédiment urinaire actif avec hématurie (cinq ou plus de globules rouges par champ à fort grossissement, dont la plupart sont dysmorphiques) et cylindres cellulaires,
- Détérioration de la fonction rénale (IRA).

La PBR doit être réalisée le plus rapidement possible dès que l'indication se présente et elle s'impose en urgence devant une aggravation rapide de la fonction rénale. Un diagnostic et une prise en charge thérapeutique rapides et bien conduits sont associés à un meilleur pronostic indépendamment de la classe thérapeutique.

La répétition de la PBR peut être particulièrement utile dans les formes avec récurrence de la maladie de façon à distinguer les lésions actives, qui nécessiteraient un traitement immunosuppresseur, des lésions fibreuses qui n'en nécessitent pas. Elle s'avère aussi nécessaire à la recherche du passage d'une classe histologique à une autre et dépend du diagnostic établi sur la biopsie initiale.

Des biopsies itératives peuvent permettre de modifier le traitement immunosuppresseur dans les cas où il existe :

- Un syndrome néphrotique persistant malgré un traitement adapté.
- La persistance d'une protéinurie, sa réapparition ou son aggravation malgré un traitement adapté.
- Une élévation inexplicquée de la créatinine plasmatique.
- La persistance d'une hématurie microscopique ou sa réapparition malgré un traitement adapté.

Matériel et méthodes

Schémas de l'étude

Notre étude est rétrospective menée eu sein du service de néphrologie-transplantation et hémodialyse en collaboration avec le laboratoire d'anatomopathologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès durant une période de six ans, de Janvier 2008 jusqu'à Décembre 2013.

Patients

Nous avons sélectionné les dossiers des patients présentant une néphropathie lupique à la biopsie rénale afin d'analyser les paramètres cliniques, biologiques, immunologiques et évolutifs. Par la suite, une confrontation clinique, biologique et histologique a été réalisée afin de confirmer l'atteinte rénale du lupus.

Les critères d'inclusion :

Ont été inclus tous les patients âgés de plus de 16 ans et dont les données cliniques et biologiques répondent au moins à quatre critères de « the American College of Rheumatology (ACR) » pour le diagnostic du lupus érythémateux disséminé et dont la biopsie rénale a conclue à une néphropathie lupique (voir rappel).

Les critères d'exclusion :

Nous avons exclus de notre étude

- Les enfants moins de 16 ans,
- Les biopsies rénales réalisées dans d'autres hôpitaux notamment le CHU d'Oujda et l'hôpital militaire de Meknès.
- Les patients suivis dans les autres services de médecine.

Recueil des données

Ont été sélectionnées toutes les biopsies rénales concluant à une néphropathie lupique à partir du registre d'anatomopathologie du service de néphrologie.

Les données relatives aux différents aspects histo-immuno-pathologiques ont été recueillies à partir des comptes rendus des biopsies rénales.

Toutes les biopsies ont été examinées au sein du laboratoire d'anatomopathologie par microscopie optique et par technique d'immunofluorescence directe. Les biopsies réalisées avant 2010 ont été étudiées au laboratoire d'anatomopathologie du CHU Ibn Sina de Rabat et répondent aux mêmes modalités citées ci-dessus.

Les données relatives aux différents aspects démographiques, cliniques et paracliniques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients et du système d'information HOSIX-NET du CHU Hassan II installé depuis 2011.

Variables étudiées

Nous avons étudié les paramètres suivants :

- la date de réalisation de la biopsie rénale : mois, année, saisons. Les quatre saisons ont été définies comme suit : Hiver (22 Décembre- 21 Mars), Printemps (22 Mars- 21 Juin), Eté (22 Juin- 21 Septembre) et Automne (22 Septembre - 21 Décembre).
- Les antécédents : hypertension artérielle (HTA), Fausses couches, lupus.
- Circonstances de découverte :
 - lupus déjà connu : soit la néphropathie lupique est suspectée de novo, soit une rechute d'une atteinte rénale préexistante.
 - lupus non connu : révélé par une IRA, un syndrome néphrotique, une protéinurie non néphrotique.
- A l'admission : nous avons recherché
 - une HTA : définie par une pression artérielle systolique et/ou diastolique supérieure ou égale à 140/90 mmhg.
 - une hématurie microscopique à la bandelette urinaire puis confirmée par un examen cytologique des urines définie par la présence de 5 hématies par mm³ en dehors de toute infection urinaire et menstruation.
 - une protéinurie à la bandelette urinaire et après dosage sur deux échantillons d'urines de 24 heures. La protéinurie est considérée positive si son débit est supérieur à 300 mg/jour et comme néphrotique si son débit est supérieur à 3 g/jour.
 - une insuffisance rénale : définie par une créatininémie > 12mg/l.

- Parmi les atteintes extrarénales du lupus, nous avons noté toutes les atteintes cutanées, articulaires, hématologiques, cardiaques et neurologiques survenues au cours de la période de suivi des patients.
- Sur le plan immunologique : nous avons mesuré les fractions C3 et C4 du complément sérique à la recherche d'hypocomplémentémie et recherché la présence d'anticorps antinucléaires, d'anticorps anti-DNA natif et d'anticorps antiphospholipides.
- La néphropathie a été classée selon la classification de l'International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 de la de néphropathie lupique (voir rappel), la classe V+IV est considérée comme une classe IV.
- Nous avons défini trois groupes de malades en se basant sur :
 - la classe anatomo-pathologique : deux groupes ont été définis. Un groupe de malades avec une néphropathie lupique proliférative (regroupant la classe III et IV). Le deuxième avec une néphropathie lupique non proliférative (regroupant la classe I, II, V et VI).
 - L'existence de signes d'activité sur la biopsie rénale définissant un groupe à forme active et un groupe à forme sans signes d'activité.
 - l'existence d'une atteinte proliférative concomitante à une atteinte active définissant un groupe à forme active et proliférative.
- L'évolution défavorable est évaluée par la recherche de décès et par l'appréciation de la fonction rénale à la dernière consultation. Une insuffisance rénale chronique et définie par une clairance de la créatinine $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée par le laboratoire d'épidémiologie et de recherche clinique de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès. Nous avons utilisé pour l'étude des données le logiciel SPSS version 17.0.

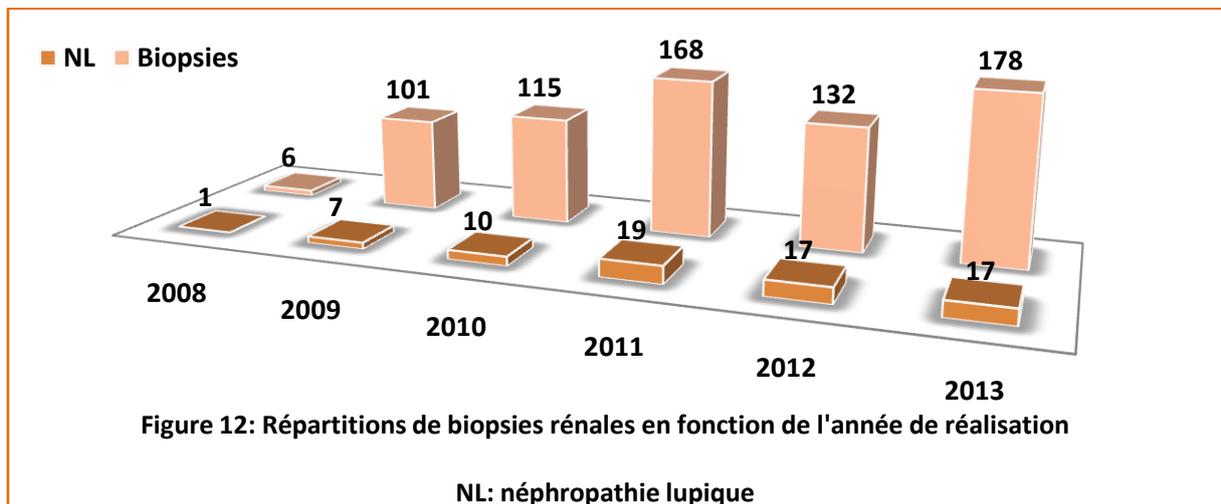
Cette étude est initialement descriptive puis analytique. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart type de la moyenne, et ont été comparées à l'aide du test de Student. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage et comparées par les tests de Chi 2. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

L'analyse univariée est par la suite utilisée pour déterminer les critères de prédiction de lésions actives et/ ou proliférative à la biopsie rénale ainsi que les facteurs de risque d'évolution défavorable.

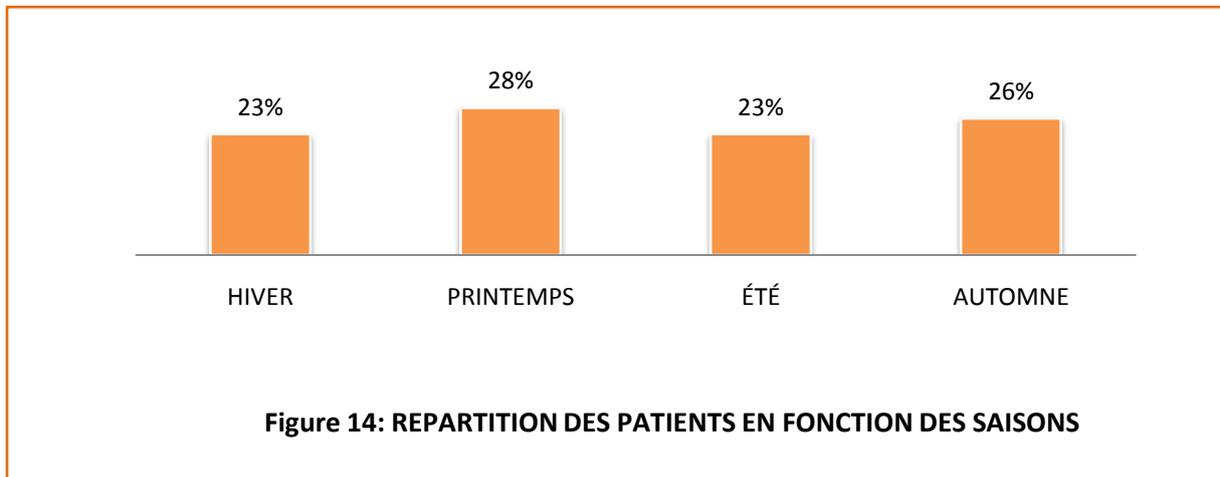
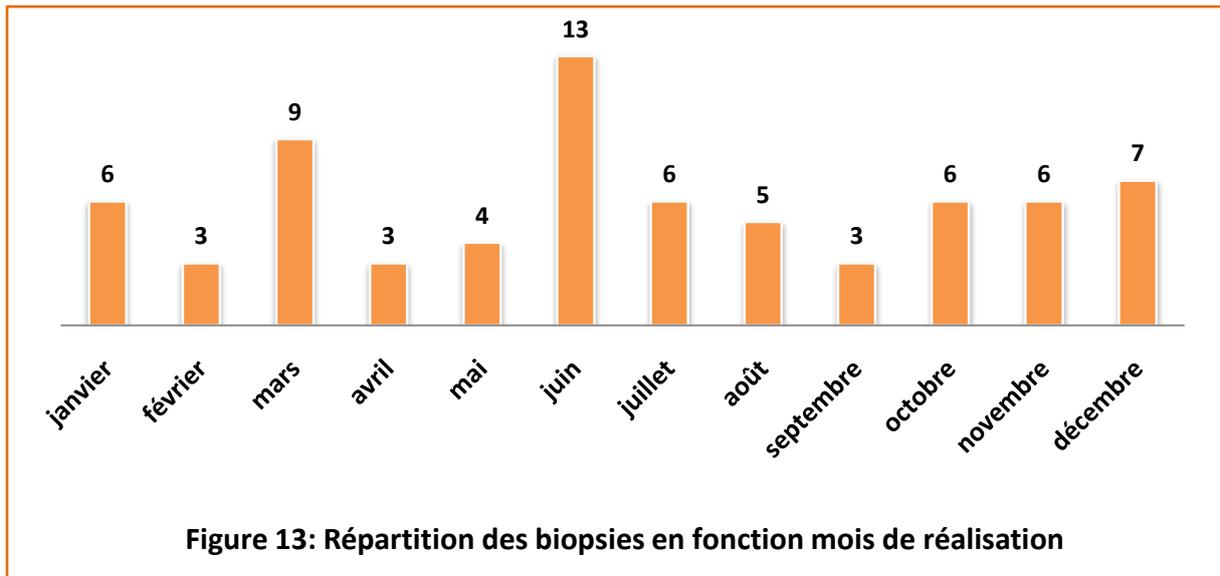
RESULTATS

Depuis 2008, 71 patients sont suivis au service de néphrologie du CHU Hassan II de Fès pour une néphropathie lupique confirmée sur une biopsie rénale soit 10.14 % de l'ensemble des biopsies rénales effectuées dans notre service durant cette période (n=700). L'âge moyen de nos patients est de 32.69 ± 11.48 ans, avec des extrêmes allant de 16 ans à 70 ans. Une nette prédominance féminine est observée (sex-ratio 12H/59F (0.2))

Le nombre de patients recrutés pour la biopsie rénale augmente au fil des années avec l'augmentation du nombre de patients hospitalisés dans le service depuis son ouverture en 2009 avec un maximum de biopsies noté en 2011 (figure 12).



Le plus grand nombre de nos biopsies est réalisé durant le mois de juin avec un total de 13 biopsies, suivi du mois de mars avec un nombre de 9 biopsies (figure 13), alors que la période printanière correspond à la saison où nous avons noté le plus grand nombre de biopsies rénales concluant à une néphropathie lupique (figure 14).



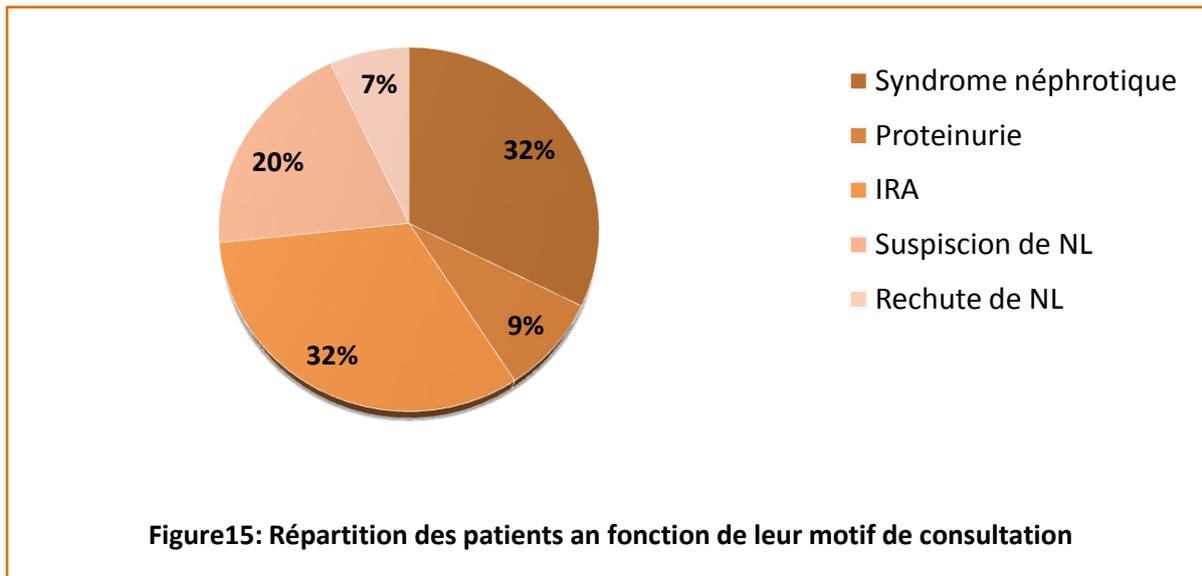
La biopsie rénale a permis le diagnostic et la classification de l'atteinte rénale de novo au cours de l'évolution d'un lupus déjà diagnostiqué chez 13 patients (18.3%), une rechute au cours du suivi d'une néphropathie lupique dans 32.4% des cas. d'autre part, le diagnostic de la NL est concomitant au diagnostic du lupus dans 49.3 % des cas soit 35 patients.

La néphropathie lupique classe IV est la forme histologique la plus retrouvée (32.4%) suivie de la classe III (18.3%), une GEM lupique pure est retrouvée chez 9 patients alors qu'elle était associée à une classe IV chez un seul patient (tableau 5). Les signes d'activité sont retrouvés dans 36 biopsies rénales soit dans 50.7% des cas.

Tableau 5 : Répartition des patients en fonction de leur classe de néphropathie lupique

Classe de la néphropathie lupique	n	%
I	8	11,3
II	14	19,7
III	13	18,3
IV	23	32,4
V	9	12,7
V+IV	1	1,4
VI	3	4,2

Le principal motif de la première visite du néphrologue est un syndrome néphrotique (32.4%) dont 3 sont purs, suivi de la découverte d'une protéinurie positive chez 6 patients et d'une insuffisance rénale aiguë chez 5 patients. La suspicion d'une néphropathie lupique au cours de l'évolution d'un lupus systémique a motivé une consultation spécialisée chez 14 patients alors que 23 patients consultent pour une rechute de leur néphropathie lupique (figure 15).

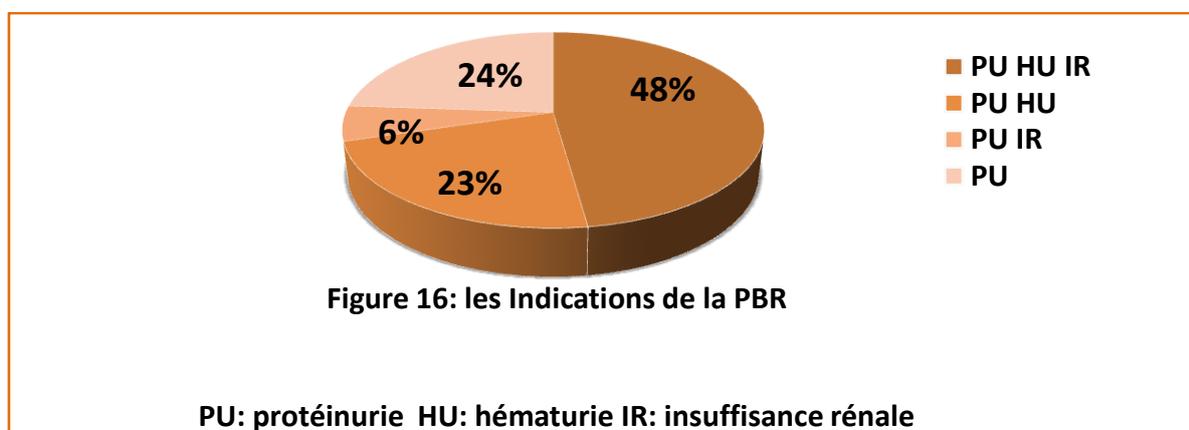


À l’admission, 37 patients (61 %) avaient un syndrome néphrotique et 6 (50 %) avaient une glomérulonéphrite rapidement progressive. Sur le plan extra-rénal, la symptomatologie est dominée par l’atteinte hématologique qu’on retrouve dans 84% des cas et dont l’anémie est la présentation la plus constante (95%). Sur le plan immunologique, une hypocomplémentémie concernant les fractions libres du complément c3 et/ou c4 est retrouvée chez 50 patients (70%) avec présence d’anticorps antinucléaires dans chez 54 patients (76%) et les anticorps anti-DNA chez 50 patients (70%). Les caractéristiques clinico-biologiques de notre série sont reprises dans le tableau 6.

Tableau 6 : Paramètres clinico-biologiques

Paramètres	Résultats n (%)
Atteinte rénale	
Hypertension artérielle	26 (36,6)
Hématurie microscopique	26 (52,1)
Protéinurie néphrotique	37 (61)
Protéinurie (g/j)	3,4 ± 2,2
Créatininémie (g/L)	22,37 ± 25,5
Insuffisance rénale	38 (53,5)
Atteintes extrarénales	
Cutanée	50 (70)
Articulaire	50 (70)
Hématologique	59 (84,2)
Cardiaque	13 (18,3)
Neurologique	5 (7)
Bilan immunologique	
Hypocomplémentémie	50 (70)
Anticorps antinucléaires	54 (76)
Anticorps anti-DNA	50 (70)
Anticorps antiphospholipides	9 (12,6)

La principale indication de biopsie rénale dans notre série est l'association d'une protéinurie, une hématurie et une insuffisance rénale chez 34 malades (47.8%), alors qu'elle était motivée par une protéinurie isolée chez 17(23.9%) patients. Les différentes indications de PBR sont résumées dans la figure 16.



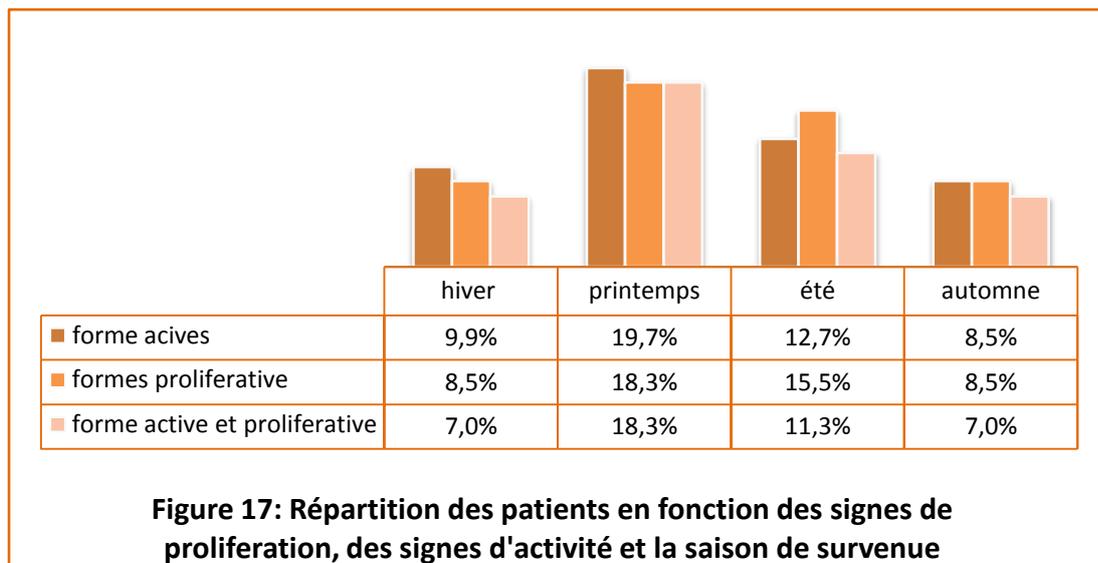
L'évolution rénale de nos patients jusqu'à la réalisation de l'étude est marquée par la persistance d'une insuffisance rénale chronique chez 26 (36.6%) patients, la nécessité de mise en hémodialyse chez 9 patients (12.6%) dont 8 (11.26%) ont gardé une insuffisance rénale chronique terminale. Cependant, un décès est survenu chez 9 parmi nos patients (12.6%) dont trois embolies pulmonaires, deux états de chocs cardiogéniques, un état de choc septique et un patient est décédé dans un tableau de convulsions.

En analyse univariée, les formes prolifératives sur la biopsie rénale sont statistiquement liées à une forme active chez 43.7% des patients ($p < 0.001$) (tableau 7).

	Forme active	Forme non active	Total
Forme non proliférative	7%	41%	48%
Forme proliférative	44%	8%	52%
Total	51%	49%	100%

Pour pouvoir chercher les facteurs prédictifs de la survenue d'une forme évolutive et active, nous avons comparé les différents paramètres clinico-biologiques entre les deux groupes (tableau 8), et nous avons retenu après une analyse univariée les facteurs suivants : la survenue de la poussée lors du printemps avec un maximum au mois de juin, une néphropathie lupique préexistante, la lymphopénie et le syndrome néphrotique. En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de survenue d'une forme active et proliférative sont : la survenue au cours du printemps (figure 17) ($p < 0.04$; OR=4.4 ; IC (1.4-18.8)) avec une prédominance féminine significative, et le syndrome néphrotique ($p < 0.06$; OR=2.6 ; IC (0.9-7.4)).

Cependant, La confrontation anatomo-clinique et biologique a permis de retrouver que les formes prolifératives se présentent le plus souvent avec une insuffisance rénale (31%), une hématurie (39%), une hypocomplémentémie (46.7%) et un bilan immunologique positifs sans qu'ils soient statistiquement significatifs.



Les facteurs de risque d'évolution vers une insuffisance rénale chronique en analyse univariée sont : le sexe féminin dans 90% des cas ($p < 0.001$), HTA à l'admission ($p < 0.004$), la présence d'AAN et les Anticorps anti-DNA natifs ($p < 0.04$), une insuffisance rénale à l'admission ($p < 0.0001$). La mise en hémodialyse au cours du suivi est corrélée au sexe féminin ($p < 0.004$), l'HTA et l'insuffisance rénale à l'admission ($p < 0.02$ et $p < 0.002$ respectivement).

Les facteurs de risque de mortalité retenus en analyse univariée sont : le sexe féminin ($p < 0.001$), l'HTA ($p < 0.001$), l'IR à l'admission ($p < 0.001$) et la nécessité de mise en hémodialyse ($p < 0.001$) au cours de l'évolution et du suivi.

Tableau 8 : Paramètres clinico-biologiques et évolutifs

Paramètres		Formes prolifératives	Formes actives	Formes actives et prolifératives
		n= 37	n= 36	n=31
Saisons	Hiver n=16	9,86%	9,86%	7,04%
	Printemps n =20	18,31%	19,72%	18,31%
	été n=16	15,49%	12,68%	11,27%
	automne n=19	8,45%	8,45%	7,04%
Age	Moins de 24 ans	15,49%	15,49%	14,08%
	Plus de 24 ans n=52	36,62%	35,21%	29,58%
Sexe	Femmes	43,66%	40,85%	38,03%
	Hommes n=12	8,45%	9,86%	5,63%
ATCD fausses couches n=10		8,45%	8,45%	7,04%
Lupus connu n=36		26,76%	26,76%	21,13%
NL connue n=23		14,08%	15,49%	9,86%
HTA n=26		18,31%	18,31%	14,08%
Cutanés n=50		36,62%	35,21%	29,58%
Cardiaques n=13		8,45%	5,63%	5,63%
Articulaires n=50		36,62%	36,62%	29,58%
Neurologiques n=5		2,82%	1,41%	1,41%
Hématologiques n=59		46,48%	42,25%	38,03%
Neutropénie n=7		5,63%	5,63%	5,63%
Lymphopénie n=17		15,49%	14,08%	14,08%
Anémie n=56		43,66%	39,44%	35,21%
Thrombopénie n=15		11,27%	14,08%	11,27%
AAN N=54		38,03%	38,03%	33,80%
DNA N=50		35,21%	35,21%	30,99%
APL N=9		7,04%	7,04%	7,04%
C3 consomme n=48		39,44%	38,03%	33,80%
C4 consommé n=33		25,35%	23,94%	22,54%
IR N=38		30,99%	29,58%	23,94%
Hématurie n=51		39,44%	36,62%	30,99%
Pu néphrotique n=37		32,39%	30,99%	28,17%
HD N=9		8,45%	9,86%	7,04%
IRC N=26		21,13%	21,13%	16,90%
Décès n=7		5,63%	7,04%	5,63%

32.4% de nos patients ont consulté pour une rechute de leur néphropathie lupique dont uniquement 17 (23.94%) ont déjà bénéficié d'une première biopsie rénale. Ces rechutes surviennent particulièrement en hiver ($p=0.039$). Aucune différence significative n'a été retrouvée chez cette catégorie de patients ni sur le plan clinique, ni sur le plan biologique et ni sur le plan évolution de la fonction rénale ou de mortalité. Cependant, ils ont présenté un taux de c3 bas et qui est statistiquement significatif ($p=0.021$). Sur le plan histologique, 64.7% ($n=11$) des cas ont présenté une forme proliférative sur le première PBR (8 classes IV) dont 54.5% des cas sont restées prolifératives sur la deuxième biopsie rénale mais statistiquement non significatives (tableau 9); chez deux patients, la néphropathie a progressée d'une classe non proliférative vers une classe proliférative.

Tableau 9: Biopsies itératives

Première biopsie	Deuxième biopsie	Activité	Chronicité
GNMP	IV	+	-
I	II	-	-
I	IV	+	-
II	II	-	-
II	I	-	+
II	III	+	+
III	III	+	+
III	III	-	+
IV	V	+	+
IV	III	-	+
IV	V	-	-
IV	II	-	-
IV	II	-	+
IV	IV	-	+
IV	V+IV	+	-
V	V	-	-
V+IV	V	+	+

DISCUSSION

La néphropathie survient chez 30 à 75 % des patients lupiques selon les critères utilisés pour définir l'atteinte rénale et le type de population étudiée [3,34]. Elle est inaugurale dans 50 % des cas, mais peut survenir tardivement dans l'histoire de la maladie. Il en a été ainsi pour 49.3 % de nos patients où, les signes de lupus étaient jusque là méconnus, non explorés ou pris pour une autre maladie.

La prédominance féminine est rapportée par plusieurs études nationales et internationales et notamment dans notre série avec 83% des cas et plus particulièrement dans une population jeune. Le tableau 10 rapporte la prévalence féminine et l'âge moyen dans différentes séries de la littérature. Néanmoins, l'âge jeune moins de 33 ans et le sexe masculin sont considérés comme des facteurs d'une atteinte rénale précoce et plus sévère, chose non retrouvée dans notre série de malades lupiques dans laquelle le sexe féminin est corrélé significativement à une évolution rénale défavorable (4, 46, 47).

Tableau 10 : Prévalence féminine et l'âge moyen dans différentes séries de la littérature

Auteurs	Pays /ville	Cas de NL	Sexe féminin %	âge moyen (an)
Constans [36]	Bordeaux	61	-	33
Sidappa [37]	India	62	79	30
E-F.Ka [38]	Dakar	43	93	33
Béji [39]	Tunis	211	93	29
Benhmida [40]	Sfax	20	-	31
Saidi [41]	Sfax	31	87	30
Arzour [42]	Algérie	278	92	33
Zellama [43]	Sousse	47	75	32
Lemrini [44]	Casablanca	16	-	35
Nasri [45]	Marrakech	105	95	-
Zbiti [35]	Rabat	114	89	30
Notre étude	Fès	71	83	32.69

Dans notre série, nous avons étudié la possibilité d'une influence de la saison et des variations climatiques sur la survenue de poussée lupique sévère avec une atteinte rénale associée et nous avons trouvé qu'il existe une prédominance nette des poussées au cours du printemps et plus particulièrement dans les formes prolifératives et actives de la NL. Cette prédominance a tendance à augmenter progressivement au cours du printemps pour atteindre un maximum au cours de la première quinzaine du mois de juin. Ce caractère saisonnier est toujours présent même en absence de signes de poussée cutanée. Des résultats semblables ont été publiés dans l'étude de L.Chiche et al (Marseille) et celle de Hasan et al (Finlande), et qui suggèrent l'existence d'une aggravation de l'activité de la maladie pendant la belle saison sans corrélation avec une photosensibilité ou une atteinte cutanée (48, 49). Ils évoquent dans leurs études que la première exposition au soleil pourrait avoir un impact plus important sur la survenue de poussées par rapport à une exposition plus prolongée pendant l'été. Autrement dit, un patient jamais exposé aux rayons UV est plus vulnérable à développer une poussée lupique qu'un patient sujet à de plus vastes expositions UV notamment au cours de l'été. Au contraire, les travaux antérieurs de Amit et al. [50] et Haga et al [51], n'ont pas pu montrer aucune tendance saisonnière des poussées lupiques sauf pour la photosensibilité. Aux États-Unis, Schlesinger et al ont trouvé un nombre plus élevé de patients avec des poussées de NL classe V au cours du printemps et l'hiver par rapport à l'été et à l'automne (52) à la différence de l'étude de Stetzo et al qui ont trouvé une variation saisonnière dans l'incidence de la poussée de la NL classe V avec un pic d'incidence en Décembre et Janvier [53].

La protéinurie est la manifestation la plus fréquente de la néphropathie lupique [1], notée dans 100 % des cas, atteignant le syndrome néphrotique (> 3 g/24 heures) dans 45–65% des

cas. Une hématurie microscopique est notée dans près de 80 % des néphropathies lupiques à un stade ou un autre de l'évolution **(4, 10)**. Dans notre étude, le syndrome néphrotique était le mode de révélation le plus fréquent (53.2%) et corrélé significativement à une atteinte rénale histologique active et proliférative et à un moins bien pronostic rénal et vital.

La fréquence des signes extra-rénaux dans notre série se rapproche de celle des autres séries avec ou sans néphropathie avec une prédominance des signes articulaires et cutanéomuqueux [30, 54]. Cependant, on rapporte dans notre étude une plus grande fréquence des atteintes hématologiques dont la lymphopénie a été retrouvée comme facteur prédictif de la survenue d'une forme active et proliférative.

La fréquence élevée de l'insuffisance rénale dans notre série, retrouvée dans 53,5 % des cas, reflète la gravité et la sévérité de la NL. En effet, l'insuffisance rénale (IR) est relativement fréquente survenant chez 40 à 80 % des patients en fonction des cohortes. Cette IR est le plus souvent chronique, car seulement 1 à 2 % des patients ont un tableau d'IR aiguë et 30 % un tableau d'IR rapidement progressive (10,4,55). Elle ne survient le plus souvent que tardivement lors de l'évolution du LED. Le tableau 11 résume la fréquence des signes rénaux rapportés par quelques études.

Tableau 11 : Signes extra-rénaux

Auteurs	Protéinurie g/24h	Syndrome néphrotique %	Hématurie %	IR %	HTA %
Constans (36)	-	-	-	41	-
Sidappa (37)	3,64	-	-	11	-
E-F.Ka (38)	2,01	-	-	17	-
Arzour (42)	-	-	15	70	-
Benhmida (40)	3,6	55	60	45	20
Béji (39)	3,47	47,7	75,3	51,6	32,3
Lemrini (44)	-	-	-	81,2	-
Zbiti (35)	3,5	88	-	60,2	70
Notre étude	3.4	61.5	52.1	53.5	36.6

Les caractéristiques sérologiques observées chez les patients atteints de NL sévère soutiennent l'hypothèse d'une pathogénie à complexe immun. Presque tous les patients atteints de formes graves de NL notamment au cours des NL classe III ou IV présentent des sérologies actives : titres élevés d'auto-anticorps et une hypocomplémentémie (56,57). Dans notre série, plus de la moitié des patients présentent des sérologies positives associées à une hypocomplémentémie. Bien qu'ils ne soient statistiquement significatifs, leur présence est corrélée à une forme histologique active et proliférative.

Les indications de la biopsie rénale restent larges dans le LED, en raison de la discordance fréquente entre la gravité histologique et des signes biologiques qui sont parfois modestes. La ponction biopsie rénale (PBR) doit être réalisée devant toute suspicion d'atteinte rénale dans la maladie lupique (2).

En cas d'IR, la biopsie ne se discute pas, mais en dehors de cette situation évidente les indications sont moins bien établies. La plus part des auteurs recommandent le recours à l'histologie en cas de protéinurie supérieure à 500 mg/24h **(58)**.

Une étude rétrospective a observé que 77% (16 sur 21) des patients lupiques avec une protéinurie < 1000 mg/24h avaient une authentique NL, les autres ayant une autre néphropathie. De plus 37.5 % des patients avec une protéinurie < 500 mg/24H avaient une NL de classe III. Finalement au diagnostic, l'indication d'une biopsie rénale face une protéinurie dans le lupus ne se résume pas à un seuil. En revanche, une apparition brutale ou une augmentation sont des éléments qui doivent conduire à sa réalisation (59).

Les dernières recommandations des KDIGO publiées en 2012 " KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis " ne précisent pas le seuil de la protéinurie à partir du quel la biopsie rénale doit être réalisée chez un patient lupique. Cependant, ils définissent la protéinurie par un taux entre 0.3–1.5 g par 24 heures, et elle devient néphrotique si elle dépasse 3.5g/jour associée à une hypoalbuminémie (60).

La présence d'une hématurie microscopique confirmée, non liée à une infection urinaire, est également évocatrice d'une atteinte rénale, signant souvent son caractère prolifératif.

Les anomalies urinaires évocatrices de néphropathie lupique doivent être recherchées au cours de toute poussée de la maladie, tout comme la dégradation de la fonction rénale. Au cours du suivi systématique d'un lupus systémique en période de rémission, nous estimons que la réalisation d'une bandelette urinaire réactive à la recherche d'une protéinurie et d'une hématurie, ainsi qu'un dosage de la créatinine plasmatique doivent être réalisés de façon semestrielle au minimum. La présence d'anomalies histologiques rénales sans

anomalie de la protéinurie ou du sédiment urinaire (« silent nephropathy ») est rare et de signification incertaine.

Dans notre série, l'existence concomitante d'une protéinurie, d'une hématurie et d'une insuffisance rénale est l'indication la plus fréquente de biopsie rénale (48%) dont 39.8% correspondent à une forme proliférative. Cependant, un pourcentage de protéinurie isolée (24%) a motivé la réalisation de la PBR parmi nos patients.

L'analyse de la biopsie rénale permet de confirmer le diagnostic, de classer l'atteinte rénale dans les différents sous-types histologiques, d'établir un pronostic et de guider le traitement. Il existe dans notre série une similitude dans la répartition des classes histologiques avec les différentes autres séries où les formes prolifératives diffuses prédominent variant entre 27 et 53 % des cas, les classes I et II atteignent au maximum 19 % et la classe V varie entre 7 et 25 % [39,61].

Bien que les manifestations cliniques les plus graves ont tendance à s'associer aux formes histologiques les plus sévères, le tableau clinique ne peut pas prédire avec certitude les lésions histologiques, d'où l'indication large de la PBR au cours de NL, voire selon certains auteurs en l'absence de signes rénaux.

Les manifestations cliniques peuvent être prédites par chacun de trois profils d'atteinte glomérulaire. Les lésions mésangiales « pures » (classe I et II) conduisent à un syndrome d'hématurie microscopique et/ou une protéinurie sub-néphrotique sans altération majeure de la filtration glomérulaire. L'atteinte endocapillaire (classe III et IV) est caractérisée par une baisse brutale de la filtration glomérulaire, une hématurie et une protéinurie modérée. Enfin l'atteinte épithéliale (classe V) aboutit à une protéinurie importante, souvent néphrotique

sans altération de la filtration glomérulaire. En réalité ces trois profils glomérulaires coexistent souvent chez un même patient conduisant à un tableau clinique rénal plus complexe.

Dans notre série, aucune corrélation anatomoclinique statistiquement significative n'est retrouvée en dehors du syndrome néphrotique dont l'existence est corrélée à une forme active et proliférative. Toutefois, dans la série de S. Béji une certaine corrélation anatomoclinique a été retrouvée : Le syndrome néphrotique est plus fréquent dans les classes IV et V et l'insuffisance rénale est plus fréquente dans les classes IV et III (39).

Le traitement de la NL dépend des lésions histologiques observées. C'est ainsi que dans les classes I et II, le traitement est celui des signes extra-rénaux. Dans la classe V, il n'existe pas de consensus concernant le traitement corticoïde seul ou associé aux immunosuppresseurs. Ceci est dû au manque d'études prospectives randomisées et au nombre réduit de patients inclus. L'Azathioprine, le chlorambucil, le Cyclophosphamide et le MMF ont tous été utilisés avec des résultats variables [62].

Les transformations histologiques sont rapportées dans 10 à 54 % des cas ; toutefois la fréquence exacte est difficile à déterminer. Elles sont de 50 % dans la série de S.Béji (39) et 64.7% dans notre série. Ces transformations sont plus fréquentes dans la classe III avec un passage à une classe IV dans 20 à 40% des cas. Le passage d'une classe V à une classe III ou IV est décrit dans seulement 7 % des cas [62]. Les transformations d'une forme sévère à une forme bénigne (I, II, V) sont peu rapportées car les malades en rémission sont rarement biopsiés. Cette évolution a été observée chez cinq de nos patients.

La néphropathie lupique conduit à l'insuffisance rénale terminale dans 10 à 15% des cas, et ceci malgré les progrès thérapeutiques de ces dernières décennies [11]. Dans une étude rétrospective française [30], la présence d'une insuffisance rénale ou d'une HTA au diagnostic, la présence d'une GN lupique proliférative (classes III et IV), et une origine ethnique non-caucasienne étaient corrélées à un pronostic plus sombre de la néphropathie lupique. Dans notre série, 36.6% des patients ont évolué vers une IRC dont 11.2% ont été mis en hémodialyse chronique.

Il n'est pas clair, à ce jour, si la survenue d'une néphropathie lupique aggrave le pronostic vital des patients. Plusieurs observations montrent bien que la maladie lupique s'éteint lorsque la néphropathie conduit à l'insuffisance rénale terminale, avec disparition des signes d'atteinte cutané-articulaire ou viscérale. Les patients lupiques dialysés ont d'ailleurs une survie comparable à celle des autres patients dialysés [30]. Dans notre série, le taux de mortalité affleure les 12% alors que dans l'étude de S.Béji (39) il était de l'ordre de 17%.

Plusieurs facteurs de mauvais pronostic rénal ont été rapportés dans les différentes études. Il s'agit de : l'âge < 24 ans, le sexe masculin, l'HTA, le syndrome néphrotique, l'insuffisance rénale initiale, l'anémie, le taux de C3 bas, les Ac anti-ADN(+), la classe IV, la fibrose interstitielle, l'indice d'activité > 9 [63]. Certains parmi ces facteurs ont été retrouvés dans notre série.

CONCLUSION

La néphropathie lupique est sévère dans notre série des 71 biopsies, avec une fréquence élevée des formes prolifératives.

La principale indication de biopsie rénale était l'existence concomitante d'une protéinurie, hématurie et d'une insuffisance rénale. La recherche de stigmates d'atteinte rénale au cours de l'évolution de la maladie et l'élargissement des indications de biopsie rénales pourraient améliorer le diagnostic et la prise en charge ultérieure.

Le caractère saisonnier des NL à formes actives et proliférative retrouvé dans notre série et dans plusieurs séries de la littérature, confirme le polymorphisme de cette maladie auto-immune et appui la nécessité d'une approche plus globale et complète.

Dans la plupart des cas de néphropathie lupique, le diagnostic doit être le fruit d'une réflexion menée de concert par l'anatomopathologiste et le néphrologue.

RESUME

Introduction : L'apport de la biopsie rénale (PBR) dans la néphropathie lupique (NL) est considérable en matière de diagnostic, de pronostic, et aussi dans le choix thérapeutique. Elle permet de préciser les lésions histologiques rénales et leur étendue, d'établir leur classification et de déterminer les signes d'activité et de chronicité. L'objectif du travail est d'établir le profil épidémiologique de l'atteinte rénale du lupus, d'analyser les caractéristiques histologiques de la NL dans notre série particulièrement la distribution des formes prolifératives et actives, de rechercher les facteurs prédictifs de l'existence d'une forme proliférative sur la biopsie rénale ainsi que les lésions d'activité et de déterminer les facteurs prédictifs d'une évolution défavorable.

Matériel & Méthodes : Notre étude est rétrospective menée au sein du service néphrologie en collaboration avec le laboratoire d'anatomopathologie sur une période de six ans. Ont été sélectionnées toutes les PBR concluant à une NL à partir du registre d'anatomopathologie du service de néphrologie. Les données relatives aux aspects démographiques, cliniques et paracliniques ont été recueillies des dossiers médicaux des patients. Les données relatives aux différents aspects histo-immuno-pathologiques ont été recueillies des comptes rendus des biopsies rénales. **Résultats** : Nous avons inclus dans notre étude 71 biopsies concluant à une NL parmi les 700 PBR réalisées au service de néphrologie durant la période de 6 ans, soit 10.14%. La moyenne d'âge est de $32.11 \pm 11,6$ ans (16-70) avec une prédominance féminine (sex-ratio=0.2). 60.7% des patients avaient un LES connu dont 32.4% avaient une NL ancienne. La présentation initiale était dominée par : le syndrome néphrotique (61%), l'hématurie (52.1%) et l'insuffisance rénale (53.3%). L'atteinte hématologique était la plus fréquente suivie de l'atteinte cutanée et articulaire chez 50% des patients alors qu'une HTA est observée chez 36.6% des patients. La principale indication de biopsie était l'existence concomitante d'une protéinurie, hématurie et d'une insuffisance

rénale (48%). Selon la classification ISN/RPS 2003, la NL était classée I dans 11.3% des cas, II (19.7%), III (18.3%), IV isolée ou associée à une classe V (34.1%), V isolée (12,7%). Des signes d'activité étaient décrits dans 50.7 % des biopsies. Le plus grand nombre de nos biopsies est réalisé durant le mois de juin avec un total de 13 biopsies, alors que la période printanière correspond à la saison où nous avons noté le plus grand nombre de biopsies. L'évolution était marquée par la persistance d'une insuffisance rénale chronique chez 26 (36.6%) patients, la nécessité de mise en hémodialyse chez 9 patients (12.6%). Cependant, un décès est survenu chez 9 parmi nos patients (12.6%). L'analyse univariée a permis de retenir les facteurs prédictifs de la survenue d'une forme active et proliférative : la survenue de la poussée lors du printemps avec un maximum au mois de juin, une néphropathie lupique préexistante, la lymphopénie et le syndrome néphrotique. Les facteurs de risque d'évolution vers une insuffisance rénale chronique sont : le sexe féminin dans 90% des cas ($p < 0.001$), HTA à l'admission ($p < 0.004$), la présence d'AAN et les Anticorps anti-DNA natifs ($p < 0.04$), une insuffisance rénale à l'admission ($p < 0.0001$). le sexe féminin ($p < 0.001$), l'HTA ($p < 0.001$), l'IR à l'admission ($p < 0.001$) et la nécessité de mise en hémodialyse ($p < 0.001$) ont été retenus comme facteurs de risque de mortalité.

Conclusion : La néphropathie lupique est sévère dans la série des biopsies, avec une fréquence élevée des formes prolifératives et actives. La recherche de stigmates d'atteinte rénale au cours de l'évolution de la maladie et l'élargissement des indications de biopsie rénale pourrait améliorer le diagnostic et la prise en charge ultérieure de la NL.

Mots Clés : Néphropathie Lupique, Ponction Biopsie Rénale, Classification, Printemps, Pronostic.

BIBLIOGRAPHIE

1. O.Meyes. Lupus érythémateux systémique. EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1-32.
2. A. KARRAS. Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé. Presse Med, (2012) 41 : 260-266.
3. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1000 patients. *Medicine* (2003); 82:299-308.
4. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(2):413-424.
5. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002;112 (9):726-729.
6. KARRAS, Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* (2008), 358(939-992).
7. Giovanna Giannico, Agnes B Fogo , Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis , *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* (2013), 8 (1): 138-45.
8. Lupus érythémateux systémique protocole national de diagnostic et de soins. Haute autorité de santé. Janvier 2010.
9. Furness PN1, Taub N. . Interobserver Reproducibility and Application of the ISN/RPS Classification of Lupus Nephritis-A UK-wide Study. *Am J Surg Pathol.* 2006 Aug;30(8):1030-1035.

10. Alexandre Karras, Frank Martinez. Services de néphrologie et de transplantation rénale, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 162–167.
11. [Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:241.
12. Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL, Lewis EJ. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1987; 32:274.
13. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. Collaborative Study Group *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr;23(4):1298-306.
14. Korbet S.M., Schwartz M.M., Evans J. and Lewis E.J., 2007, Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome, *J Am Soc Nephrol*, 171671111, 244-54
15. Hill G.S., Delahousse M., Nochy D. and Bariety J. Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis. *Kidney Int*. 2005 Nov;68(5):2288-97.
16. JAN J. WEENING,* VIVETTE D. D'AGATI, MELVIN M. SCHWARTZ, SURYA V. SESHAN, CHARLES E. ALPERS, GERALD B. APPEL. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited *J Am Soc Nephrol* 15 :241-250,2004
17. Christopher Anthony, O'Callaghan. Renal manifestations of systemic autoimmune disease: diagnosis and therapy, *Néphrologie et thérapeutique* 2 (2006) 140-151.
18. Yu F, Wu LH, Tan Y, et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int* 2010; 77:820

19. Daugas E., Nochy D., Huong D.L., Duhaut P., Beaufils H., Caudwell V., Bariety J., Piette J.C. and Hill G., 2002, Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus, *J Am Soc Nephrol*, 11752020, 42-52
20. Appel G.B., Pirani C.L. and D'Agati V., 1994, Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus, *J Am Soc Nephrol*, 8025223, 1499-515
21. Beck LH Jr, Salant DJ. Treatment of membranous lupus nephritis: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:690.
22. Bomback AS, Appel GB. Updates on the treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:2028.
23. Ponticelli C, Moroni G. Renal biopsy in lupus nephritis--what for, when and how often? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2452.
24. Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:1.
25. Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG. Pathologic differentiation between lupus and non lupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int* 1983; 24:377.
26. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007; 34:332
27. Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006; 33:1563.
28. Contreras G, Pardo V, Cely C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:890.

29. Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1771.
30. Huong DL, Papo T, Beaufils H, et al. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:148.
31. Bajaj S, Albert L, Gladman DD, et al. Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27:2822.
32. Austin HA, 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984;25(4):689-695
33. Hill GS, Delahousse M, Nochy D, Tomkiewicz E, Remy P, Mignon F et al. A new morphologic index for the evaluation of renal biopsies in lupus nephritis. *Kidney Int* 2000;58(3):1160-1173.
34. Bastian HM, Roseman JM, McGwin Jr G, Alarco' n GS, Friedman AW, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus in minority populations: nature vs nurture. Lupus* 2002; 11(3):152–60.
35. N.Zbiti, I.Haddia, A.Radoui, A. Mouslih, H.Rhou, L.Benamar, N.Ouzeddoun, R.Bayahia, Y.Amar . Service Néphrologie-Dialyse-Transplantation rénale, CHU, Ibn Sina, Rabat. Néphropathie lupique : étude épidémiologique à propos de 114 cas (2008).
36. J. Constans*, Ch. Combe**, s. Volfard**, V. De precigout**, E. Postec**, M. Aparicio .Néphropathie lupique : étude de 61 patients hospitalises en Nephrologie November–December (1991), Pages S300.

37. Sujatha Siddappa , Kowsalya Ramprasad, Mythri Kuthagale MuddeGowda A pathological spectrum of lupus nephritis: A view of 62 cases from a tertiary referral centre (indian journal of rheumatology 8) (2013) 54 e55.
38. E.-F. Kaa,*, E.-F. Kab, M.-M. Cissé c, S. Gueyec, S. Ndongoc, S. Diallo c, M. Fayec, A. Niangc, B. Dioufc . Néphropathie lupique au Sénégal. À propos de 43 Cas (2011) 344–383.
39. S. Béji, H. Kaaroud, F. Ben Moussa, E. Abderrahim, R. Goucha, F. Ben Hamida, H. Hedri, F. ElYounsi, T. Ben Abdallah, A. Kheder, H. Ben Maiz . Néphropathie lupique : à propos de 211 cas. (2005) 8–12.
40. M. Benhmida, Y. Chaabouni , K. Kammoun, S. Yaich , M. Kharrat , F. Jarraya , T. Boudawara , J. Hachicha . Néphropathie lupique chez l’homme. À propos de 20 cas (2011) 344–383
41. N. Saidi, M. Jallouli, R. Ben Salah, H. Hariz, F. Frikha, S. Marzouk, M. Frigui , N. Kaddour , Z. Bahloul . Biopsies rénales itératives chez les patients atteints de néphropathie lupique : à propos de 31 cas. (2012) S1–S109
42. H. Arzour, G. Khellaf , N. Khedri , M. Hadouas , F. Kimouche , L.Benachour , K. Kalem1, F. Haddoum . Lésions histologiques rénales au cours du Lupus : étude descriptive de 278 patients (2011) 344–383
43. D. Zellamaa, M. Fradi a, A. Belarbia a, A. Azzabia, Y. Guedria, S. Mrabeta, W. Sahtouta, F. Sabri a, T. Yaacoubib, M. Moknib,. Aspects histologiques de la néphropathie lupique : à propos de 47 cas (2011) 344–383
44. M. Lemrini. Néphropathie lupique chez l’homme : à propos de 16 cas (2013) A85–A186

45. S. En-Nasria, Z. Fouada, W. Fadili a, L. Essaadounib, I. Laouada . Néphropathie lupique : quelle fréquence ? Quelle forme histologique ? Et quels facteurs prédictifs de l'atteinte rénale ? (2011) 344–383
46. C. Molinoa, F. Fabbian, C. Longhini. Clinical approach to lupus nephritis: Recent advances. *European Journal of Internal Medicine* 20 (2009) 447–453
47. Seligman VA, Suarez C, Lum R, Inda SE, Lin D, Li H, et al. The Fcγ receptor IIIA-158F allele is a major risk factor for the development of lupus nephritis among Caucasians but not nonCaucasians. *Arthritis Rheum* 2001;44:618–25.
48. Seasonal variations of systemic lupus erythematosus flares in southern France
Laurent Chiche a, Noémie Jourde b, Claire Ulmann c, Julien Mancini d, Albert Darque c, Nathalie Bardin e, Marie-Pierre Dicostanzo a, Guillemette Thomas a, Jean-Robert Harlé a, Julien Vienne f, Harilaos Loukos f, Charleric Bornet c *European Journal of Internal Medicine* 23 (2012) 250–254
49. Hasan T, Pertovaara M, Yli-Kerttula U, Luukkaala T, Korpela M. Seasonal variation of disease activity of systemic lupus erythematosus in Finland: a 1 year follow up study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1498–500.
50. Amit M, Molad Y, Kiss S, Wysenbeek AJ. Seasonal variations in manifestations and activity of systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1997;36:449–52.
51. Haga HJ, Brun JG, Rekvig OP, Wetterberg L. Seasonal variations in activity of systemic lupus erythematosus in a subarctic region. *Lupus* 1999;8:269–73
52. Schlesinger N, Schlesinger M, Seshan SV. Seasonal variation of lupus nephritis: high prevalence of class V lupus nephritis during the winter and spring. *J Rheumatol* 2005; 32:1053–7.

53. Szeto CC, Mok HY, Chow KM, Lee TC, Leung JY, Li EK, et al. Climatic influence on the prevalence of noncutaneous disease flare in systemic lupus erythematosus in Hong Kong. *J Rheumatol* 2008; 35:1031–7.
54. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastian GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72:113–24.
55. Martins L, Rocha G, Rodrigues A, Santos J, Vasconcelos C, Correia J, et al. Lupus nephritis a retrospective review of 78 cases from a single center. *Clin Nephrol* 2002; 57:114–9.
56. David Cimbaluk. Pathology, classification and pathogenesis of lupus glomerulonephritis. MINI-SYMPOSIUM: PATHOLOGY OF MEDICAL RENAL DISEASE, DIAGNOSTIC HISTOPATHOLOGY 19:5, 2013
57. Korbet SM, Schwartz MM. The pathology, pathogenesis and clinical features of severe lupus nephritis. In: Lewis EJ, Schwartz MM, Korbet SM, Chan TM, eds. *Lupus nephritis*. 2nd edn. Oxford: OxfordUniversity Press, 2011; 129e67.
58. F.A. Houssiau, Néphropathie du lupus, *La Revue de médecine interne* 28S (2007) S304–S305.
59. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, Haas M, Parekh H, Petri M et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007;34(2):332-335.
60. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis *Kidney International Supplements* (2012) 2, V II.
61. Sharon L, Kolasinski, James B, Albert DA. What do we know about lupus membranous nephropathy? An analytic review. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 47:450–5.

62. Martins L, Rocha G, Rodrigues A, Santos J, Vasconcelos C, Correia J, et al. Lupus nephritis a retrospective review of 78 cases from a single center. *Clin Nephrol* 2002; 57:114–9.
63. MacGowan JR, Ellis S, Griffiths M, Isenberg DA. Retrospective analysis of outcome in a cohort of patients with lupus nephritis treated between 1977 and 1999. *Rheumatology* 2002; 41:981–7.