

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2014

Thèse N° 037/14

L'APPORT DE LA PONCTION BIOPSIE RENALE DANS LE DIAGNOSTIC DE LA NEPHROPATHIE LUPIQUE (A propos de 35 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/04/2014

PAR

Mlle. FILALI SOUKAINA

Née le 19 Janvier 1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Néphropathie lupique- Ponction biopsie rénale - Classification
Microscopie optique - Immunofluorescence

JURY

M. EL BAAJ MOHAMED.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. HARMOUCH TAOUFIQ.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Histologie Embryologie Cyto Génétique	
M. SQALLI HOUSSAINI TARIK.....	} JUGES
Professeur agrégé de Néphrologie	
M. ARRAYHANI MOHAMED.....	
Professeur agrégé de Néphrologie	

Abréviations

AAN	: anticorps antinucléaire
Ac	: anticoprs
ACR	: american college of rheumatology
AINS	: anti-inflammatoire non stéroïdien
ARA	: american rheumatism association
AVK	: antivitamine K
DNA	: anticorps anti-ADN natifP
ECBU	: examen cyto bactériologique des urines
GEM	: glomérulonéphrite extra-membraneuse
GNL	: glomérulonéphrite lupique
HTA	: hypertension artérielle
HU	: hématurie
IF	: immunofluorescence
Ig	: immunoglobuline
IRA	: insuffisance rénale aiguë
ISN/RPS	: International society of nephrology / Renal pathology society
LEAS	: lupus érythémateux aigu systémique
LED	: lupus érythémateux disséminé
LGM	: lésion glomérulaire minime
MO	: microscopie optique
NAPL	: néphropathie du syndrome des antiphospholipides
NL	: néphropathie lupique
OMS	: organisation mondiale de la santé
PBR	: ponction biopsie rénale
PU	: protéinurie

Sommaire

INTRODUCTION	4
RAPPEL	6
I. NEPHROPATHIE LUPIQUE	7
II. PONCTION BIOPSIE RENALE	11
1. Bilan pré-biopsie	11
2. Indication de la PBR.....	12
A- Le syndrome néphrotique	12
B- Maladies systémiques associées à une protéinurie ou une insuffisance rénale	12
C- Insuffisance rénale aiguë	13
D- Protéinurie d'ordre non néphrotique.....	13
E- Hématurie isolée	13
F- Insuffisance rénale chronique inexpliquée	13
G- Dysfonction du greffon rénal	14
3. Contre-indications de la PBR.....	14
4. Réalisation de biopsie rénale percutanée	14
5. Complication de la PBR percutanée.....	15
6. Techniques de laboratoire.....	16
A- Microscopie optique	16
a- Intérêt de l'examen en MO	16
b- Préparation du prélèvement	16
c- Déroulement de l'examen en MO	17
B- Immunofluorescence	18
C- Techniques immuno-enzymatiques	19
III. INDICATION DE LA PBR DANS LA NEPHROPATHIE LUPIQUE	19

1. Intérêt de la biopsie rénale au cours du lupus.....	19
2. Les indications de la PBR	21
IV. CLASSIFICATION DES GLOMERULONEPHRITES LUPIQUES	22
1. Classification des glomérulonéphrites lupiques	22
2. Autres aspects de la maladie rénale au cours du lupus	32
A- Les lésions tubulaires	32
B- Les lésions vasculaires.....	32
MATERIELS ET METHODES	34
FICHE D'EXPLOITATION	36
RESULTATS	40
I. Caractères épidémiologiques	41
II. Paramètres clinico-biologiques.....	44
III. Ponction biopsie rénale	47
IV. Corrélation anatomo-clinique	51
DISCUSSION.....	54
CONCLUSION	60
RESUME	62
REFERENCES.....	66

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 est fréquente ; en particulier la glomérulonéphrite lupique est responsable d'une morbi-mortalité élevée chez les sujets jeunes.

La ponction biopsie rénale est une étape incontournable dans le diagnostic des maladies rénales primitives et secondaires notamment dans l'atteinte rénale au cours du lupus érythémateux disséminé.

L'apport de la PBR dans la néphropathie lupique reste considérable à la fois en matière de diagnostic, de pronostic et aussi dans le choix thérapeutique. Elle permet également 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.

L'objectif de notre travail est de :

1. Préciser les différentes indications de la ponction biopsie rénale.
2. Etablir le profil épidémiologique de l'atteinte rénale du lupus.
3. Une analyse descriptive des caractéristiques histologiques de la NL dans notre série.
4. Une comparaison de nos données sur une période de 4 ans aux données nationales et internationales.

RAPPEL

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. [16]

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 femme/homme 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 [17] : 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. [18]

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. [19], [20]

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. [17], [21]

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). [22]

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. [23]

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,...). [24]

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. [25]

II. PONCTION BIOPSIE RENALE : [26], [27], [28], [29], [30]

La PBR est un examen incontournable dans le diagnostic histologique de la plupart des maladies rénales parenchymateuses. Ses résultats guident le traitement étiologique, aident à établir un pronostic rénal et permettent de mieux définir les mécanismes physiopathologiques des atteintes rénales. Elle permet l'identification précise des lésions rénales et leur classification nosologique, l'appréciation des signes d'activité et de gravité et l'évaluation de l'importance des lésions chroniques. Les techniques de microscopie optique et d'immunofluorescence doivent être systématiquement réalisées pour parvenir au diagnostic histologique.

1. Bilan pré-biopsie :

IL faut tout d'abord vérifier l'indication de la PBR et éliminer toutes les contre-indications, la prise de la pression artérielle est nécessaire. Un bilan de l'hémostase primaire et de la coagulation et un bilan pré-transfusionnel doivent être demandés.

2. Indication de la ponction biopsie rénale :

L'apport diagnostique des biopsies rénales est indiscutable pour les quatre indications suivantes : le syndrome néphrotique, les maladies systémiques avec atteinte rénale, l'insuffisance rénale aiguë et la dysfonction du greffon rénale. La biopsie rénale peut être également utile du point de vue diagnostique et thérapeutique chez les patients porteurs d'une protéinurie de débit non néphrotique, d'une hématurie ou d'une maladie rénale chronique.

A- Le syndrome néphrotique :

Il existe deux exceptions à la règle de biopsie rénale en cas de syndrome néphrotique :

- . les enfants entre un an et l'âge de la puberté, chez lesquels nous pouvons retenir en premier lieu le diagnostic de glomérulonéphrite à « lésions glomérulaires minimales », en absence d'éléments atypiques (baisse du C3, existence d'une hématurie et/ou d'une insuffisance rénale).
- . les adultes diabétiques, avec une longue antériorité du diabète, présentant une majoration progressive du débit de la protéinurie, jusqu'au débit néphrotique.

B- Maladies systémiques associées à une protéinurie ou une insuffisance rénale :

De multiples maladies systémiques comme l'amylose, le myélome, la sarcoïdose ou les complications liées aux médicaments peuvent être diagnostiquées avec biopsie rénale. Pour les vascularites et LED, la biopsie rénale permet leur classification, l'objectif est de définir avec plus de précision l'atteinte rénale afin de mieux orienter les protocoles thérapeutiques et d'affiner leur pronostic.

C- Insuffisance rénale aiguë :

La biopsie rénale au cours de l'IRA est indiquée en cas: d'absence de cause reconnue; de rapport albuminurie/créatinine urinaire supérieur à 30 mg/g en faveur d'une atteinte glomérulaire; d'hématurie significative ; d'une HTA récente; d'oligurie prolongée.

D- Protéinurie d'ordre non néphrotique :

IL paraît important d'établir le diagnostic des néphropathies des patients avec une protéinurie supérieure à 1,5 g/24 heures, même si parfois les implications thérapeutiques restent modestes.

L'indication de biopsie rénale est renforcée par le contexte clinique, comme par exemple au cours d'une arthrite rhumatoïde avec protéinurie.

E- Hématurie isolée :

L'indication de la biopsie rénale dans cette situation reste controversée. Après élimination des causes urologiques d'hématurie, les diagnostics les plus probables restent la néphropathie à membranes basales fines et la néphropathie à dépôt d'immunoglobulines IgA.

F- Insuffisance rénale chronique inexplicée :

La biopsie rénale peut apporter des informations importantes, particulièrement si l'insuffisance rénale s'aggrave de façon accélérée. Néanmoins, en présence d'une insuffisance rénale chronique à petits reins, la biopsie rénale est dangereuse.

G- Dysfonction du greffon rénal :

La biopsie est particulièrement utile lors des dysfonctions précoces du greffon ou de reprise retardée de fonction.

3. Contre-indications de la PBR : [30], [31], [32], [33], [34], [35]

Plusieurs contre-indications peuvent être temporaires du fait de leur caractère modifiable : l'agitation et l'angoisse, l'HTA, l'anémie, la prise d'aspirine ou d'AINS, la prise d'AVK, la présence d'une infection rénale ou urinaire et l'existence d'un trouble de coagulation ou d'hémostase en raison d'une thrombopathie ou d'une grossesse. Cependant, il existe des contre-indications formelles et absolues à la PBR : la péri-artérite noueuse, des petits reins bilatéraux < 9 cm, un rein unique, une héparinothérapie en cours, des troubles de l'hémostase, l'impossibilité du décubitus ventral, une obésité majeure ou une anomalie locale à l'échographie nécessitant de ponctionner le rein controlatéral.

4. Réalisation de biopsie rénale percutanée : [26], [31]

Habituellement, le patient est placé en décubitus ventral sur un plan dur. Après repérage échographique, le point de ponction est choisi de préférence au pôle inférieur du rein gauche, moins mobile que le rein droit et avec un risque moindre de blessure de la veine cave inférieure. Le prélèvement est réalisé après une anesthésie locale à la Xylocaine par une aiguille Tru-Cut® ou Silverman, ou un pistolet, permettant de prélever une carotte d'environ 1 cm x 1 mm, directement sous capsulaire, renfermant généralement 5 à 30 glomérules.

Il faut faire au moins 2 biopsies, l'une pour la microscopie optique (fixation immédiate), l'autre pour l'immunofluorescence (transport au laboratoire

d'anatomopathologie dans une compresse imbibée de sérum physiologique, pour congélation dans l'azote liquide dans les plus brefs délais).

La surveillance comprend l'examen clinique, l'évaluation de la douleur, de la diurèse et de l'hématurie, et la mesure régulière de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Le repos en décubitus dorsal est recommandé dans les premières 24 heures permettant d'identifier 90 % des complications majeures. Les efforts physiques sont contre-indiqués pendant une semaine.

Il existe d'autres techniques de prélèvement de biopsie rénale : transveineuse et chirurgicale.

5. Complication de la PBR percutanée : [36], [37]

Les complications hémorragiques restent la principale cause de complication post-biopsie rénale. Le diagnostic des complications est essentiellement clinique (hématurie, douleurs, hypotension, baisse de l'hématocrite) ou après recherche échographique systématique. Plus de 89 % des complications surviennent dans les 24 heures qui suivent la biopsie rénale dont la plupart se résolvent spontanément. Toutefois des complications majeures sont rapportées dans 6-7 % des cas . Ce sont des complications cliniquement significatives, nécessitant une intervention thérapeutique (radiologique, chirurgicale ou transfusion de culots globulaires) ou responsables d'une insuffisance rénale aiguë, d'une obstruction, d'une septicémie ou d'un décès.

6. Techniques de laboratoire :

A- Microscopie optique :

a- Intérêt de l'examen en MO :

L'examen en MO est généralement la première étape. Elle permet l'étude morphologique et de l'architecture globale du parenchyme rénal et les lésions élémentaires.

L'étude par MO permet de poser le diagnostic de la pathologie sous-jacente en mettant en évidence ses aspects typiques. Elle permet également la classification des lésions histologiques (intérêt pronostique et thérapeutique) et la prévision du pronostic fonctionnel rénal qui est directement corrélé à l'étendue des lésions normales, fibreuses, actives, et chroniques.

b- Préparation du prélèvement :

La carotte destinée à l'étude en MO est placée sur un bristol et mise dans le formol 10% tamponné fixateur pendant 3 à 6 heures. Il s'ensuit une étape de déshydratation, inclusion en paraffine et enfin le découpage en coupes de 2-3 μm d'épaisseur (4 coupes / lame et environ 20 lames).

Quatre colorations systématiques sont réalisées : Hématéine-Eosine-Safran, Trichrome de Masson, Imprégnations argentiques (Jones) et la coloration de Periodic-Acid-Schiff. D'autres colorations spéciales sont demandées en fonction du contexte : Rouge Congo et Cristal Violet (+ permanganate) à la recherche de dépôts amyloïdes, Orceine à la recherche des proliférations des limitantes élastiques internes, Von Kossa à la recherche des calcifications, Rouge tungstique de Mallory à la recherche de fibrine et l'Huile rouge pour mettre en évidence la présence de lipides.

c- Déroulement de l'examen en MO:

- Analyse au faible grossissement (x100) :

Cette analyse en faible grossissement permet l'appréciation de la représentativité du prélèvement : la nature du tissu prélevé, la taille du prélèvement, le parenchyme intéressé (la biopsie rénale exclusivement médullaire, ne permet pas de poser un diagnostic de glomérulopathie, les lésions de type hyalinose segmentaire et focale prédominant souvent sur les glomérules juxta-médullaires, l'atrophie corticale focale intéressant le cortex superficiel typique d'un syndrome des anticorps anti-phospholipides), Le nombre de glomérules (une biopsie est classiquement représentative à partir d'un échantillon minimum de 10 glomérules) et la présence d'artères de gros calibre. Le pronostic fonctionnel rénal peut être évalué par l'étude de l'extension des lésions fibreuses.

Les lésions tubulaires peuvent être identifiées avec mise en évidence d'éventuelles lésions de nécrose tubulaire aiguë (les tubes sont de taille normale avec un épithélium aminci responsable de béance des lumières tubulaires).

L'étude de l'interstitium permet la recherche d'infiltrat inflammatoire interstitiel dont l'abondance témoigne de l'activité inflammatoire d'une glomérulopathie ou d'une néphropathie tubulo-interstitielle.

- Analyse au moyen grossissement (x250) :

Permet de préciser la répartition des lésions glomérulaires en évaluant l'aspect et la répartition des lésions glomérulaires : segmentaires ou globales, focales ou diffuses.

Il permet aussi d'apprécier la taille des glomérules, les lésions fibro-hyalines, un éventuel comblement des chambres urinaires ou au contraire des chambres

urinaires trop visibles, un aspect hypercellulaire des glomérules, un aspect lobulaire des flocculus et de volumineux dépôts.

- Analyse au fort grossissement (x400) :

Elle permet de rechercher des lésions glomérulaires, tubulaires ou interstitielles qui orientent vers une glomérulopathie ou vers une néphropathie non glomérulaire, de bien préciser leur localisation et leur répartition ainsi le pourcentage de certaines lésions, la présence de croissants, de nécrose fibrinoïde, de thromboses et autres lésions segmentaires actives ou chroniques.

B- Immunofluorescence :

L'étude de la biopsie rénale en IF à la recherche de dépôts d'immunoglobulines ou de complément est indispensable au diagnostic de toute glomérulopathie. Elle permet généralement le diagnostic définitif (+/- étiologique) d'une glomérulopathie suspectée sur son aspect morphologique en microscopie optique.

Le fragment destiné à l'immunohistochimie doit être conservé dans une compresse imprégnée de sérum physiologique, et acheminé au laboratoire dans les plus brefs délais pour congélation dès réception dans l'azote liquide.

A partir du tissu congelé, le cryostat permet de réaliser des coupes de 3 µm environ, qui sont généralement fixées à l'acétone ou à l'air avant d'être techniquées en immunohistochimie puis examinées en lumière ultraviolet.

On réalise systématiquement un immunomarquage "direct" par des anticorps polyclonaux dirigés contre : les chaînes lourdes d'immunoglobuline (IgA ,IgG et IgM), les fractions du complément (C3, C4, C1q), le fibrinogène et l'albumine. Plus rarement, on réalise un immunomarquage "indirect" par des anticorps monoclonaux

murins en première couche, révélés par l'application d'un deuxième anticorps de souris conjugué au fluorochrome. Ces anticorps monoclonaux reconnaissent notamment : Les chaînes légères, les sous-classes d'IgG (IgG1, 2, 3, 4) ou les chaînes alpha du collagène IV.

C- Techniques immuno-enzymatiques :

Il s'agit d'utiliser des anticorps marqués par des enzymes (notamment la peroxidase) afin d'identifier une protéine spécifique.

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. [17], [38], [39]

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 : [39], [40], [41], [42], [43]

- La présentation clinique pourrait ne pas refléter la gravité des lésions histologiques notamment chez :
 - o 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.
 - o 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.
 - o 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 : [44], [45], [46], [47], [48]

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 inexplicée de la créatinine plasmatique.
- La persistance d'une hématurie microscopique ou sa réapparition malgré un traitement adapté.

IV. 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.

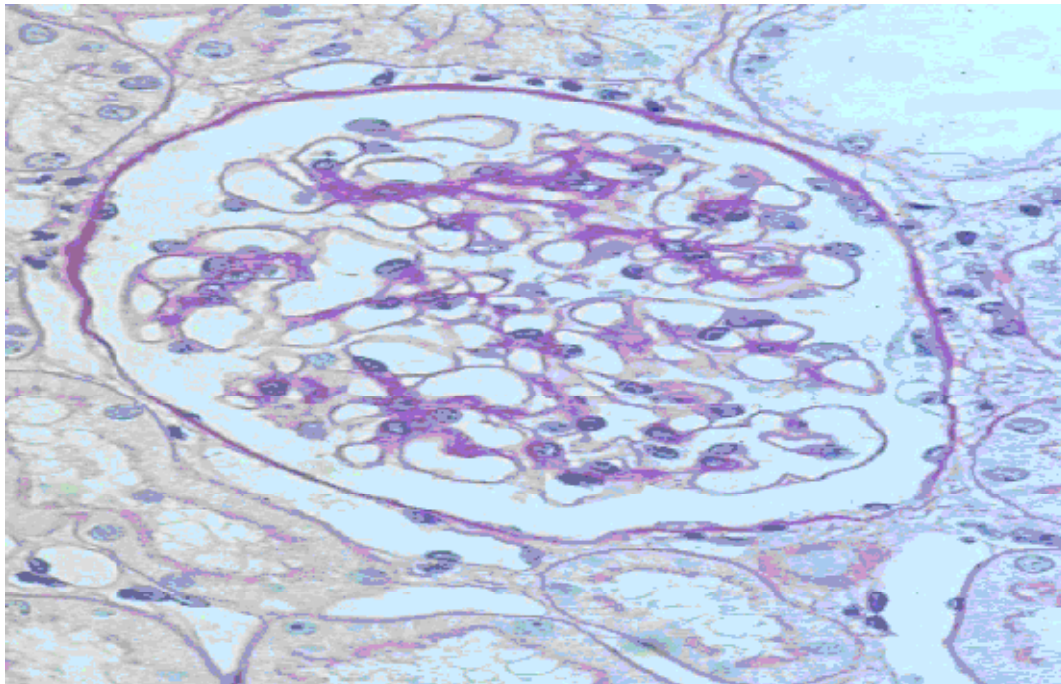
Une modification de cette classification a été proposée très récemment par l'Association Internationale de Néphrologie, toujours calquée sur la classique classification de l'OMS (2003). Elle propose le maintien de six classes de glomérulonéphrite lupique, définies selon les anomalies visibles en microscopie 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 1). [49]

Classe I (NL mésangiale minimale) : [50]

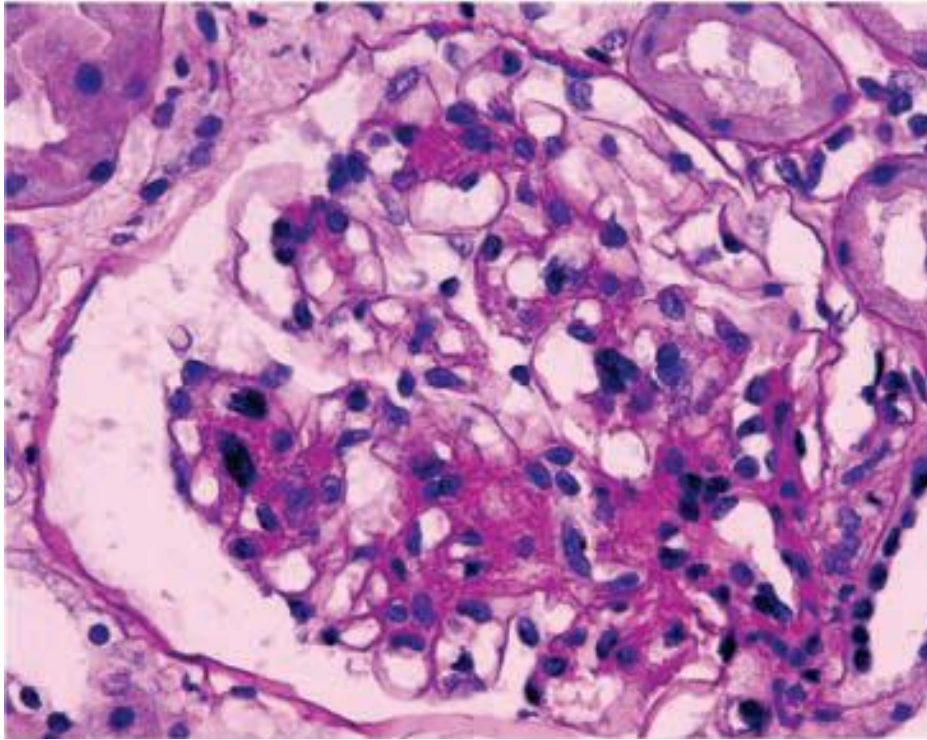
Elle se définit par une accumulation mésangiale de complexes immuns détectés en IF ou en microscopie électronique, sans anomalie en MO.

Classe II (NL proliférative mésangiale) : [50]

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.



NL classe I . MO (Hôpital HFME Lyon 2009)



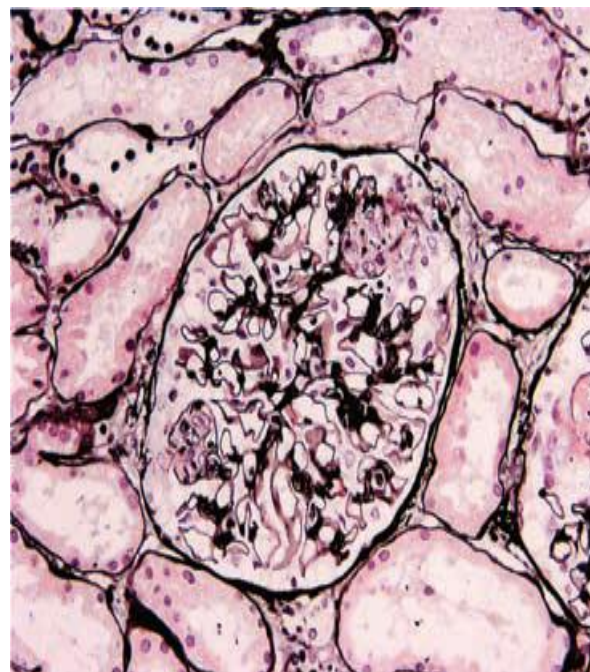
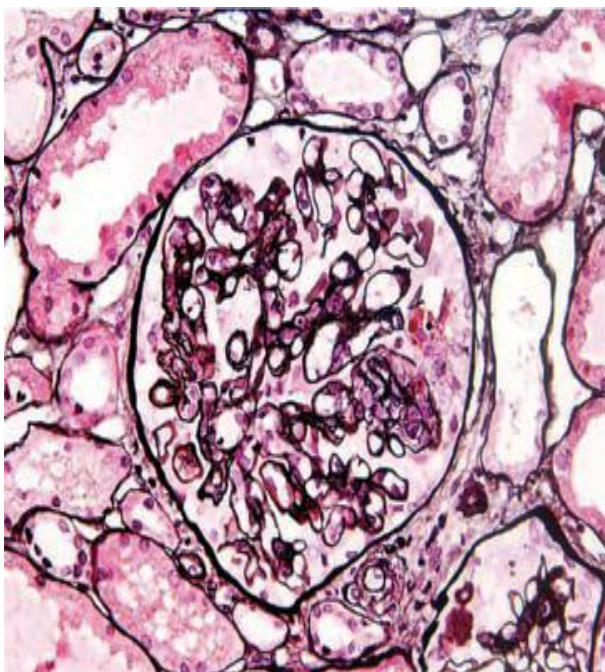
NL classe II. MO. Hypercellularité mésangiale moyenne.

Classe III (NL focale intéressant moins de 50 % des glomérules) : [49], [51]

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

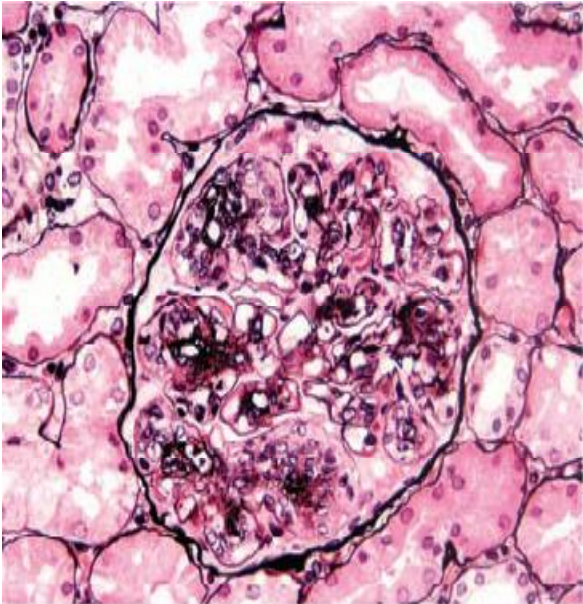
Classe IV (NL diffuse intéressant au moins 50% des glomérules): [50], [51],

[52]

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.

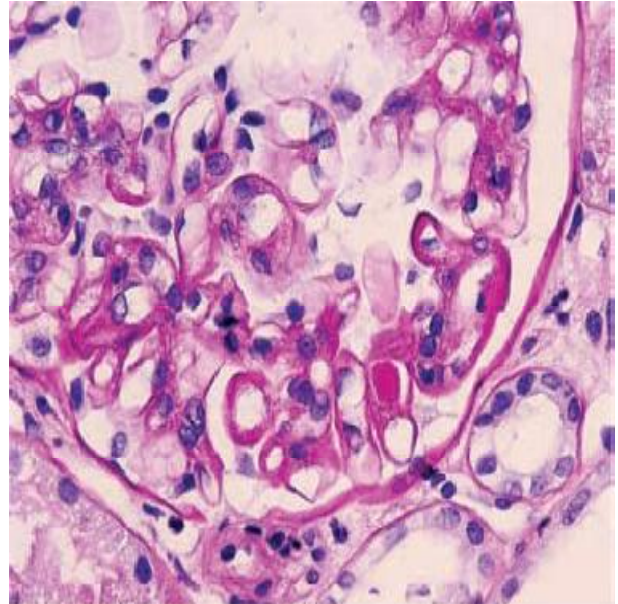
Ces lésions peuvent être segmentaires ou globales (lésions intéressant plus de la moitié du flocculus). Il est donc décrit des NL diffuses segmentaires (IV-S plus de 50% des glomérules ont des lésions segmentaires) et des NL diffuses globales (IV-G plus de 50% des glomérules ont des lésions globales).

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



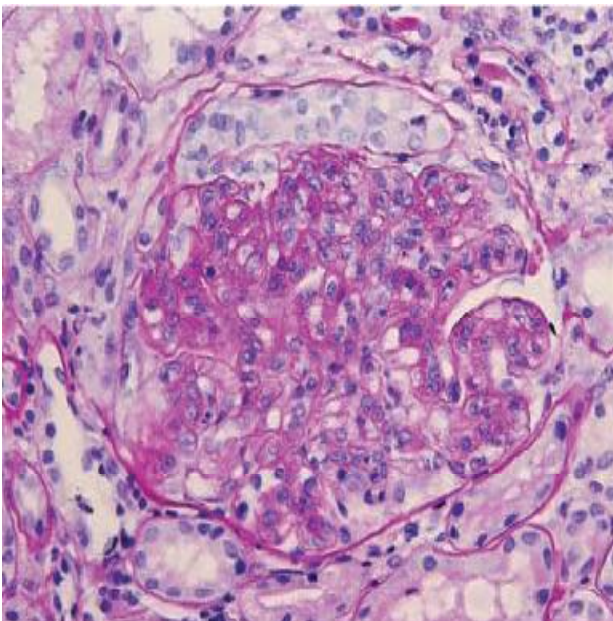
Lupus nephritis class IV-G (A).

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



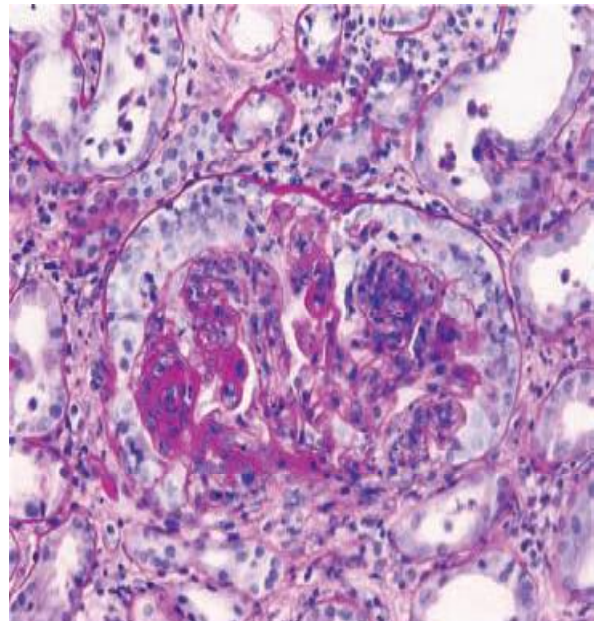
Lupus nephritis class IV-S (A).

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



Lupus nephritis class 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

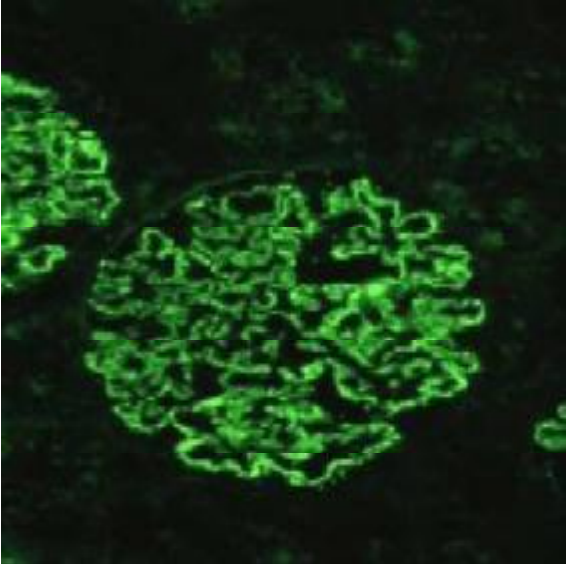
Classe V : [51]

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.

Classe VI : [51]

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. [53], [54]



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



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 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 1[55] : classification des GN lupiques selon International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003.

Class I	GNL mésangiale minimale : Glomérules optiquement normaux, mais dépôts immuns en IF
Class II	GNL mésangioproliférative : 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 \geq 50 % des glomérules, avec dépôts immuns. On distingue les atteintes diffuses segmentaires (IV-S) ou globales (IV-G) quand respectivement \geq 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. [25]

Ces index sont calculés à partir d'un score semi quantitatif de chacune des lésions élémentaires mentionnées dans le tableau 2. Les lésions actives sont celles qui sont susceptibles d'une régression sous traitement.

Tableau 2 : Index d'activité et de chronicité [56]

Actives : % Lésions > 50 %
. Hypercellularité endocapillaire ± leucocytes avec réduction luminale substantielle,
. Caryorrhéxis,
. Nécrose fibrinoïde,
. Rupture de la membrane basale glomérulaire,
. Croissants cellulaires or fibrocellulaires,
. Dépôts sous-endothéliaux (wire-loops),
. Agrégats intra-luminaux.
Chroniques : % Lésions > 50%
. Sclérose glomérulaire (segmentaire, globale),
. Adhérences fibreuses,
. Croissants fibreux.

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: [57]

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: [58], [59]

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.

MATERIELS ET METHODES

Noter étude est rétrospective menée eu sein du service d'anatomopathologie en collaboration avec le service de néphrologie-transplantation et hémodialyse du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès durant une période de quatre ans, de Janvier 2009 jusqu'à Décembre 2012.

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

Toutes les biopsies ont été examinées au sein du service d'anatomopathologie par microscopie optique et par technique d'immunofluorescence directe .

Les données relatives aux différents aspects démographiques, cliniques et paracliniques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients.

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

L'ensemble des données a été rapporté sur une fiche d'exploitation comprenant deux volets : un volet clinique et un volet réservé aux données histologiques.

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 SSPSS 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 Mann et Witney. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

Fiche d'exploitation

Identité

Nom :

Sexe: M F

Age:

Antécédents

1) Personnels: Tuberculose HTA Diabète LED NL

. Gynécologiques:

Avortements:

Nombre : AG :

. Prise médicamenteuse :

. Autres :

2) Familiaux :

. Antécédent de lupus :

. Autres maladies auto immunes :

Motif de consultation

.....

Tableau clinique

- HTA :
- Sédiment urinaire :
 - Hématurie Leucocytes Pyurie Cylindres
- ECBU :.....
- Protéinurie :
- Syndrome néphrotique :
- Insuffisance rénale :
- Signes extra-rénaux :
 - Cutanés :
 - Articulaires :.....
 - Hématologiques :.....
 - Immunologiques :.....
 - Cardiaques :.....
 - Neurologiques :.....
 - Autres :.....

PBR

1) Indications.....

2) Techniques

Repérage échographique :

Echo guidée :

3) Qualité du prélèvement

Nombre de glomérules :.....

Nombre de PAC :.....

Nombre de GI normaux :.....

Nombre de glomérules ischémiques :.....

4) Glomérules

A. Lésions Aigues

Segmentaires (nb de gl.)

Globales

Hypercellularité mésangiale

Prolifération endocapillaire

Leucocytes glomérulaires

Croissant cellulaire

Nécrose fibrinoïde

Noyaux picnotiques

Rupture de la MBG

Anses en fil de fer (wire-loops)

Thrombi hyalins (bouchons Ig)

Thromboses (fibrine)

B. Lésions Chroniques

Segmentaires (Nb)

Globales

Sclérose

Croissants fibreux

Synéchies capsulaires

C. Autres

Dépôts extramembraneux

(+/- 50%)

5) Interstitium

Œdème 0 Focal Diffus

Inflammation 0 < 25% 25-50% >50%

Fibrose 0 < 25% 25-50% >50%

6) Tubes

Nécrose 0 Focal Diffus

Atrophie 0 Focal Diffus

Tubulite 0 Focal Diffus

Macrophages tub. 0 Focal Diffus

Cylindres hématiques 0 Focal Diffus

7) Vaisseaux

A. Artérioles

Hyalinose (non Ig) 0 ah1 ah2 ah3

Nécrose 0 Focal Diffus

Aggrégats Ig (lumière) 0 Focal Diffus

Thromboses (fibrine) 0 Focal Diffus

B. Artères interlobulaires

Eudartérite fibreuse 0 cv1 cv2 cv3

Nécrose 0 Focal Diffus

Lésion fibreuse (myocytes) 0 Focal Diffus

Thromboses 0 Focal Diffus

8) Immunofluorescence (0 a + + +)

	Mésangium	Endomb.	Extramb.	Tubes	Vaisseaux	FAN
IgA						
IgG						
IgM						
C3						
C1q						

9) SAPL

Fibrose sous-capsulaire Oui Non

Obstruction mucoïde artério Oui Non

Thrombose reperméabilisée +/- asym. Oui Non

SAPL évoqué Oui Non

10) CONCLUSION ISN-RPS 2003

Classe			
I			
II		% activité (gl)	% chronicité (gl)
III A			
III A-C			
III C			
IV-S-A			
IV-G-A			
IV-S-A-C			
IV-S-C			
IV-G-C			
V		0-100%	0-100%
VI			

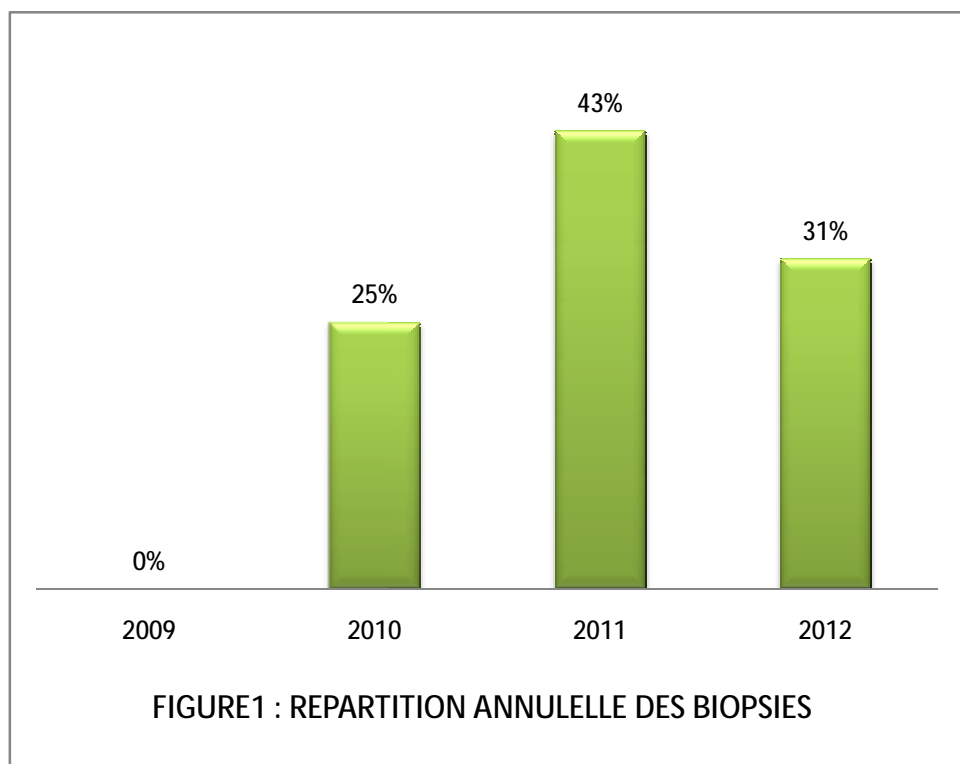
RESULTATS

I. CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES :

INCIDENCE :

Nous avons inclus dans notre étude 35 biopsies concluant à une NL parmi les 514 PBR réalisées au service de néphrologie durant la période de 4 ans, soit 6,61%.

Incidence annuelle :



SEXE :

Notre série comprend 30 femmes (85,7 %) et 5 hommes (14,3 %) avec un sex-ratio femme/homme de 6.

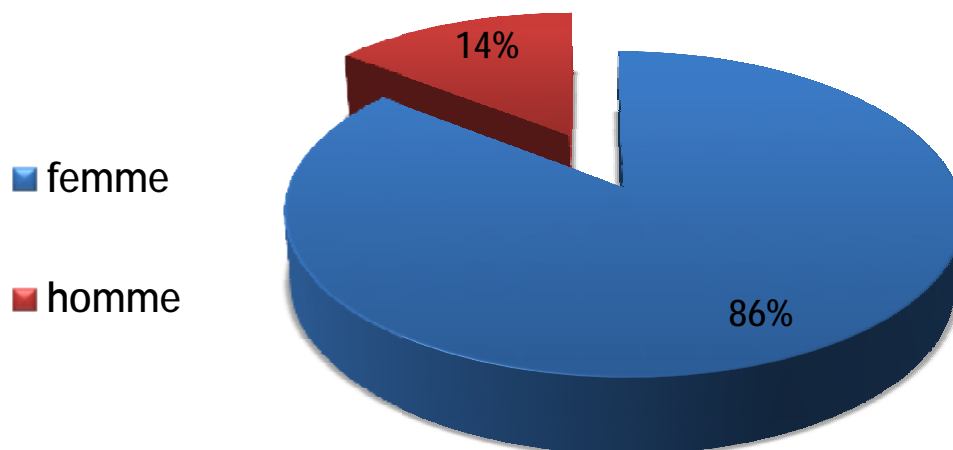
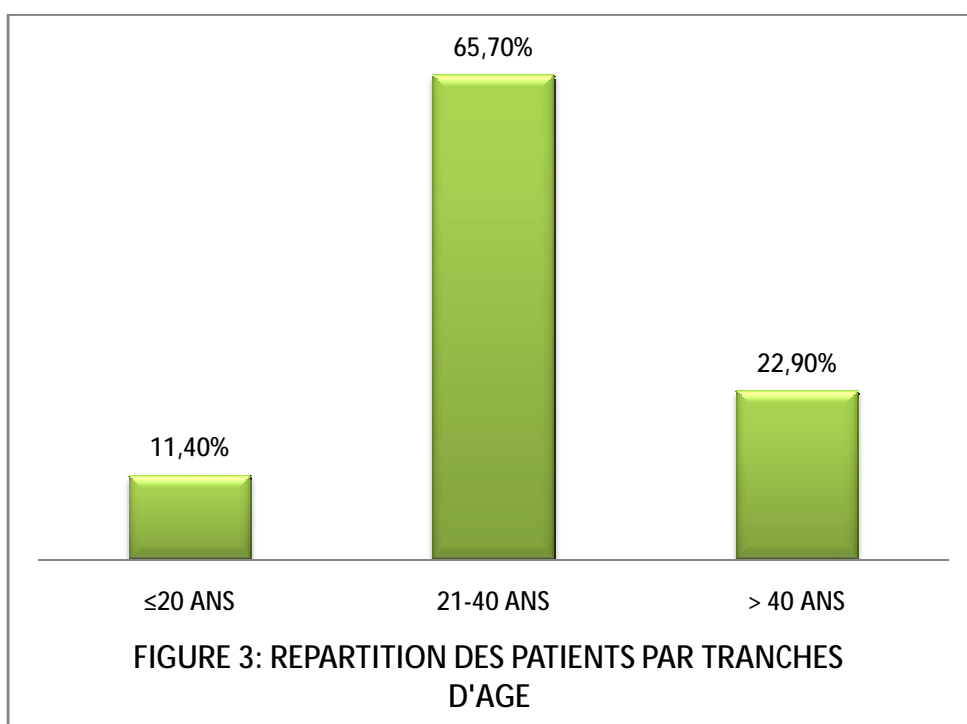


FIGURE 2: REPARTITION DES BIOPSIES EN FONCTION DU SEXE

AGE :

Dans notre étude, l'âge moyen de découverte de la néphropathie lupique est de $34 \pm 11,58$. Les extrêmes d'âge se situent entre 17 ans et 70 ans.

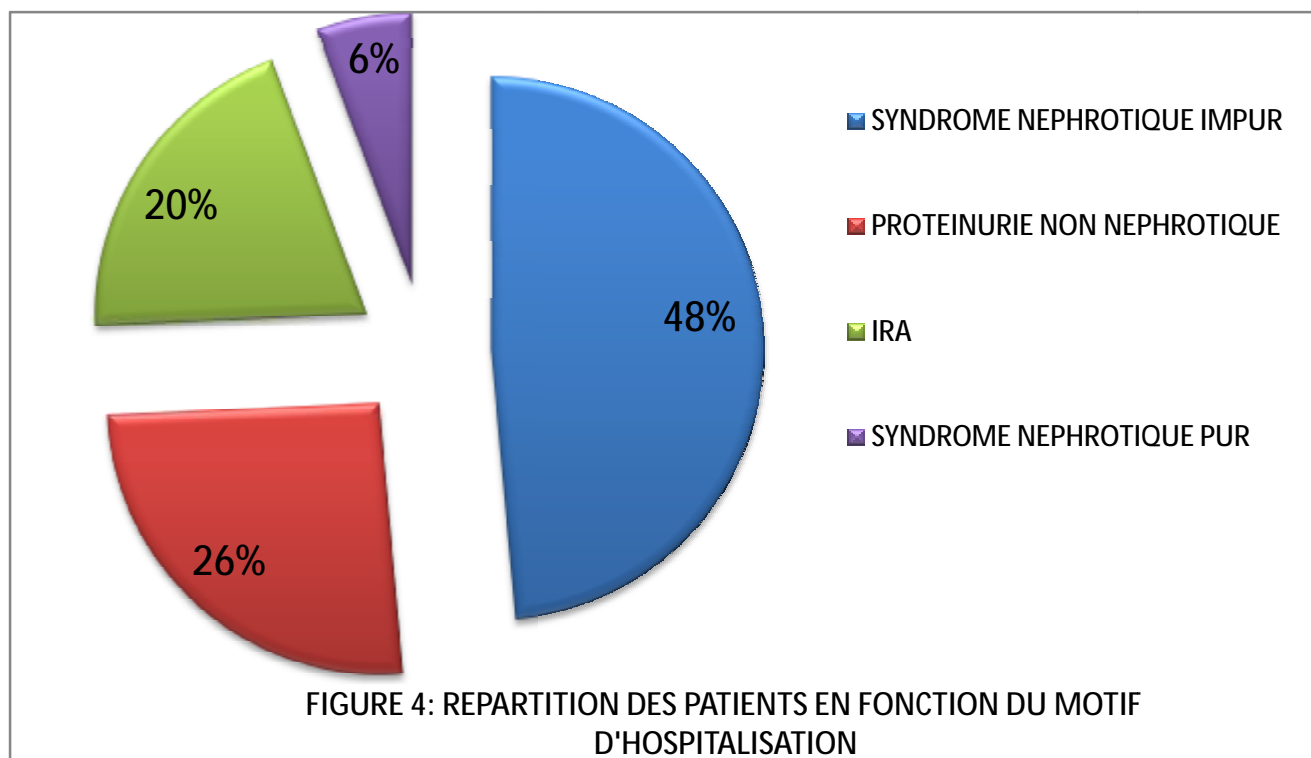
Plus de la moitié des patients avaient un âge situé entre 21 et 40 ans (65,7%), alors que ceux ayant un âge moins de 20 ans représentaient la minorité des cas.



II. PARAMETRES CLINICO-BIOLOGIQUES :

MOTIF D'HOSPITALISATION :

Il existe quatre principaux motifs de consultation, par ordre de fréquence dans notre série on trouve : Le syndrome néphrotique impur chez 48,6 % des patients, la protéinurie non néphrotique (25,7 %) ; l'insuffisance rénale aiguë (20,0 %) et le syndrome néphrotique pur (5,7 %).



ANTECEDENTS :

Quatorze de nos patients présentaient un lupus confirmé par la présence d'au moins quatre critères de l'ARA avant l'atteinte rénale, soit 40% des cas. Alors que six patients étaient déjà connus porteurs d'une néphropathie lupique (17,1%).

Cinq de nos patients avaient des antécédents de fausse couche soit 14,3% des cas, les antécédents cardiovasculaires ont été retrouvés chez 14,3% des patients, avec deux cas de diabète et trois cas d'hypertension artérielle et un seul patient

avait un antécédent de tuberculose. Nous avons pu, grâce aux données de l'anamnèse, explorer les antécédents familiaux de nos patients nous permettant ainsi d'éliminer l'existence de cas de lupus ou d'autres maladies auto-immunes.

MANIFESTATIONS RENALES :

A leur admission, treize de nos patients étaient hypertendus (37,1%). 60% des patients présentaient une protéinurie néphrotique (> 3g/jour) avec un maximum de 8,7g/jour, dans le reste des cas, la protéinurie était comprise entre 0,3 et 3g/jour avec un minimum de 0,43 g/24 heures soit 40 % des cas.

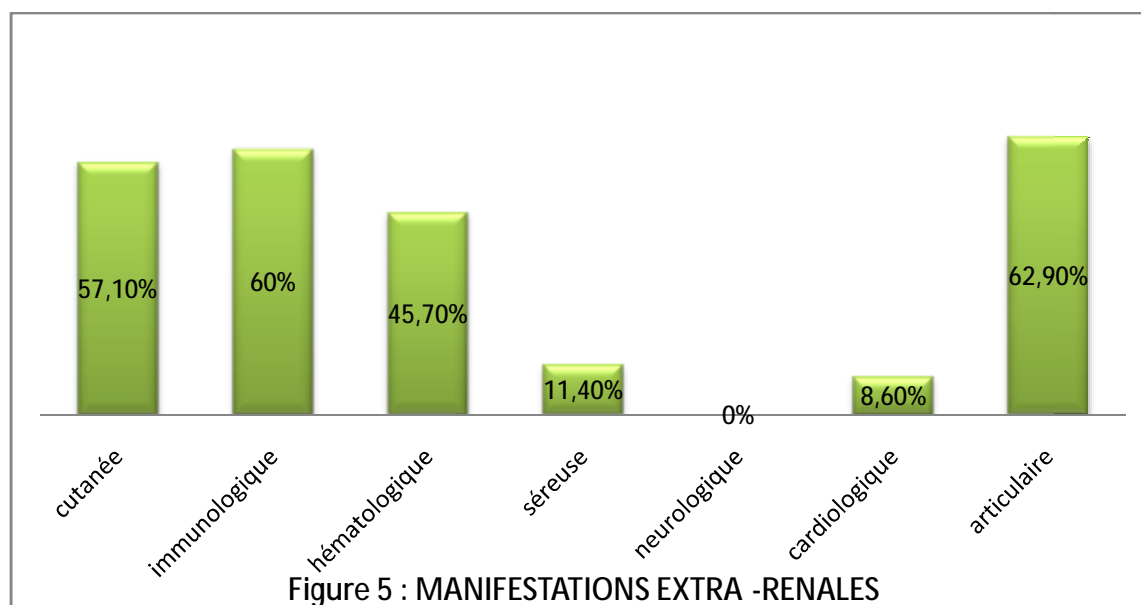
Des anomalies du sédiment urinaire tel que l'hématurie a été retrouvée dans 80% des cas. Une insuffisance rénale est retrouvée chez 22 patients soit 62,9 % des cas.

Tableau1: Profil des manifestations rénales à l'admission

ATTEINTE RENALE	N	%
HTA	13	37,1
PROTEINURIE > 3	21	60
HEMATURIE	28	80
INSUFFISANCE RENALE	22	62,9

MANIFESTATIONS EXTRA-RENALES :

Les patients ont tous eu une atteinte multi systémique au cours de l'évolution de leur maladie. Les atteintes extra-rénales sont résumées et représentées selon leur pourcentage dans la figure.



Les atteintes extra-rénales sont dominées par l'atteinte articulaire (62,9%) et l'atteinte immunologique avec un pourcentage de 60%, nous avons établi un bilan immunologique retrouvant les résultats dans le tableau 2.

Tableau 2 : le bilan immunologique

Anticorps	N	%
AAN	22	62,9
DNA	20	57,1
APL	4	11,4

L'atteinte cutanée exprimée par l'éruption en aile de papillon, la chute de cheveux ou la photosensibilité représente l'atteinte extra-rénale la plus fréquente et retrouvée chez 57% des patients, suivie de l'atteinte hématologique (45,7%) et de l'atteinte séreuse (11,4%). L'atteinte cardiaque était de l'ordre de 8,6% alors qu'aucun des patients ne s'est présenté à son admission avec une atteinte neurologique.

III. PONCTION BIOPSIE RENALE :

INDICATION DE LA PONCTION BIOPSIE RENALE :

La principale indication de biopsie était l'existence concomitante d'une protéinurie, hématurie et d'une insuffisance rénale (54%).

Tableau 3 : Indication de la PBR par ordre de fréquence

Indications	N	%
PU+HU+IR	19	54,3
PU+HU	9	25,7
PU	4	11,4
PU+IR	2	5,7
IR	1	2,9

MICROSCOPIE OPTIQUE :

Le nombre moyen de glomérules retrouvé est de l'ordre de 13 glomérules (2-38±8 glomérules). Sur les 35 biopsies réalisées, 22 biopsies présentaient des glomérules toujours perméables alors que dans 14 biopsies, des pains à cacheter étaient présents avec un pourcentage de 40%.

Les lésions glomérulaires sont dominées par les lésions aiguës tel que l'hypercellularité mésangiale chez 12 patients (34,3%) et une prolifération mésangiale chez 18 patients (51,4%) , une prolifération extra-capillaire est retrouvée dans 9 cas (22,7%) et un épaissement de la paroi des anses capillaires dans 6 cas (17,1%).

Les lésions chroniques sont moins fréquentes et représentées par la présence de pains à cacheter dans 14 cas (40%), de croissants fibro-cellulaires chez 10 patients (28,6%), de croissants fibreux chez 2 patients seulement (5,7%) et une fibrose circonférentielle chez 4 patients (11,4%).

On note la présence de dépôts extracellulaires chez 5 patients soit 14,3% des cas.

Une atteinte tubulo-interstitielle est caractérisée par la présence d'infiltrat inflammatoire , une fibrose interstitielle , un œdème inflammatoire et une atrophie tubulaire chez respectivement , 16 patients (45,7%) , 21 patients (60%) , 3 patients (8,6) et 20 patients (57,1%).

Les atteintes artériolaires se résument à une fibrose sous-intimale (8,6%), une hyalinose artérielle (22,9%) et un seul cas de vascularite. Alors que les artères sont non vues chez 6 patients et sont normales chez 18 soit 51,4%, une endartérite fibreuse est observée dans 11 cas (31,4%).

IMMUNOFLUORESCENCE :

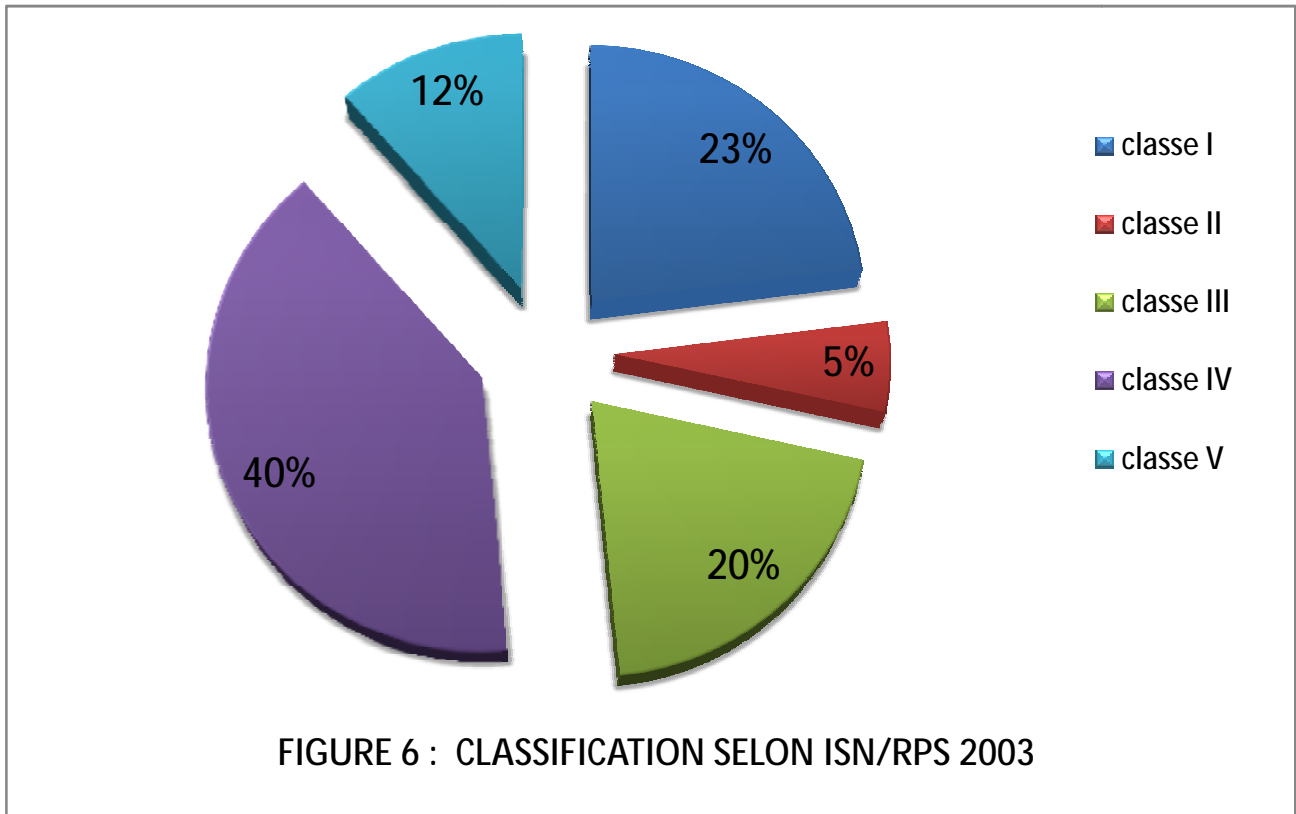
En immunofluorescence, les dépôts suivants étaient retrouvés : IgA (28%), IgG (54%), IgM (48%), C3 (71%), C1q (60%).

Tableau 4 : Pourcentage des dépôts retrouvés à l'IFD

DEPOTS	N	%
IgA	10	28,6
IgG	19	54,3
IgM	17	48,6
C3	25	71,4
C1q	21	60
KAPPA	16	45,7
LAMBDA	18	51,4
FIBRINOGENE	3	8,6

CLASSIFICATION DES NEPHROPATHIES LUPIQUES :

Selon la classification ISN/RPS 2003 , la NL était classée I dans 23% des cas, II (5,5%), III (20%), IV (40%), V (11,5%). Des signes d'activité étaient décrits dans 51,5% des biopsies contre 40% de lésions chroniques.



IV. CORRELATION ANATOMO-CLINIQUE :

En analyse univariée, aucune corrélation significative n'est retrouvée entre les lésions histologiques et l'âge d'une part, le sexe et la présentation clinico-biologique et immunologique d'une autre part. Cependant, parmi les 40% des patients dont le diagnostic de lupus est déjà connu, 35.7% ont significativement une NL classe II sur leur biopsie rénale ($p=0,042$) et presque 50% des patients dont la biopsie rénale a conclu à des classes prolifératives n'ont significativement pas d'antécédents de néphropathie lupique connue et confirmée par une première biopsie ($p=0,05$).

Tableau 5: répartition des malades en fonction de l'âge, du sexe et leurs classes de NL en analyse univariée

	CLASSE I	CLASSE II	CLASSE III	CLASSE IV	CLASSE V	N=35	P
SEXE							NS
FEMME	8	2	6	11	3	30	
HOMME	0	0	1	3	1	5	
AGE							NS
≤20 ANS	1	1	0	2	0	4	
21-40 ANS	4	1	5	9	4	23	
> 40 ANS	3	0	2	3	0	8	

Tableau 6: répartition des malades en fonction de leurs antécédents et leurs classes de NL en analyse univariée

ANTECEDANTS	CLASSE I	CLASSE II	CLASSE III	CLASSE IV	CLASSE V	N= 35	P
LUPUS CONNU	3	2	5	2	2	14	0,042
NL CONNUE	2	1	2	0	2	6	NS
FAUSSES COUCHES	1	0	1	2	0	5	NS

Tableau 7 : répartition des malades en fonction de leurs motifs d'hospitalisation et leurs classes de NL en analyse univariée

MOTIF D'HOSPITALISATION	CLASSE I	CLASSE II	CLASSE III	CLASSE IV	CLASSE V	N= 35	P
SN PUR	0	1	0	0	1	2	0,05
SN IMPUR	4	0	4	9	0	17	0,05
IRA	2	1	0	2	2	7	0,05
PU NON NEPHROTIQUE	3	0	3	3	1	9	0,05

Tableau 8 : répartition des malades en fonction de leur présentation clinique et leurs classes de NL en analyse univariée

PRESENTATION CLINIQUE	CLASSE I	CLASSE II	CLASSE III	CLASSE IV	CLASSE V	N=35	P
HTA	3	1	2	7	0	13	NS
PU > 3g/J	4	1	4	10	2	21	NS
PU 0,3- 3 g/J	4	1	3	4	2	14	NS
HU	6	1	5	13	3	28	NS
IR	4	1	3	12	2	22	NS

Tableau 9 : répartition des malades en fonction de leur bilan immunologique et leurs classes de NL en analyse univariée

BILAN IMMUNOLOGIQUE	CLASSE I	CLASSE II	CLASSE III	CLASSE IV	CLASSE V	N=35	P
AAN	4	2	4	10	2	22	NS
AC ANTI-DNA	4	2	3	9	2	20	NS
APL	1	0	0	3	0	4	NS

DISCUSSION

Toutes les études menées sur les néphropathies lupiques sont en accord pour souligner la prédominance féminine, qui est logiquement en rapport avec la fréquence féminine du LED [1]. La prévalence féminine de la néphropathie lupique dans notre série est de 85,7% en accord avec la prévalence objectivée par Zbiti [2] au service de néphrologie du CHU Ibn sina de rabat qui est de 88,7% .

Concernant l'âge, la néphropathie lupique peut se rencontrer à tout âge avec une prévalence nettement plus élevée chez le sujet jeune avant 33 ans. [1]

L'âge moyen de nos patients lors du diagnostic de la NL est de 34 ans avec des extrêmes d'âge entre 17 et 70 ans. Il est semblable à celui rapporté au Maghreb, en France , au Sénégal et en Inde . (Tableau 1)

Tableau 1 : Prévalence féminine et l'âge moyen des néphropathies lupiques selon les différentes études

Auteurs et références	Pays /ville	Cas de NL	Sexe féminin %	Moyenne d'âge (an)
Constans [3]	Bordeaux	61	-	33
Sidappa [4]	India	62	79	30
E-F.Ka [5]	Dakar	43	93	33
Béji [6]	Tunis	211	93	29
Benhmida [7]	Sfax	20	-	31
Saidi [8]	Sfax	31	87	30
Arzour [9]	Algérie	278	92	33
Zellama [10]	Sousse	47	75	32
Lemrini [11]	Casablanca	16	-	35
Nasri [12]	Marrakesh	105	95	-
Zbiti [2]	Rabat	114	89	30
Notre étude	Fes	35	86	34

La protéinurie est d'abondance variable, elle peut n'exister qu'à l'état de trace, ou à l'opposé être responsable d'un syndrome néphrotique, sa fréquence est diversement appréciée selon les auteurs et le taux de protéinurie de base considéré lors des études.

Dans notre série, une protéinurie est présente à 100% , la protéinurie moyenne est de 4,01g/24h, cette dernière est moins élevée dans d'autres études en Inde en Tunisie et à Rabat avec des chiffres de 3,64g/24h , de 3,6g/24h et de 3,5g/24h respectivement.

Nous avons retrouvé le syndrome néphrotique chez 54,3% de nos patients, rejoignant ainsi les données rapportées par Benhmida et Béji.

Les anomalies du sédiment urinaire sont aussi fréquentes, représentées essentiellement par l'hématurie dont l'importance reflète en règle le degré de prolifération cellulaire existant au sein des lésions glomérulaires et accompagne la NL en général dans 80% des cas. [1]

L'hématurie est également présente dans notre série dans 80% des cas, nos chiffres sont proches de ceux de Béji et Benhmida avec des fréquences respectivement de 75,36% et 60%.

L'insuffisance rénale est de degré variable , fait partie le plus souvent du tableau de la NL dans 40 à 80% des cas [13], ne dépassant pas 17% des cas au Sénégal , 62,9% chez nous et 60% à Rabat, pouvant atteindre 70% en Algérie.

L'HTA est présente dans notre étude et celle tunisienne, avec un pourcentage respectivement de 31,7% et 32,3%.

Tableau 2: Fréquence des manifestations rénales (en dehors de la protéinurie) au cours des néphropathies lupiques selon différents auteurs

Auteurs et références	Protéinurie moyenne g/24	Syndrome néphrotique %	Hématurie %	IR%	HTA%
Constans	-	-	-	41	-
Sidappa	3,64	-	-	11	-
E-F.Ka	2,01	-	-	17	-
Arzour	-	-	15	70	-
Benhmida	3,6	55	60	45	20
Béji	3,47	47,7	75,3	51,6	32,3
Lemrini	-	-	-	81,2	-
Zbiti	3,5	88	-	60,2	70
Mon étude	4,01	54,3	80	62,9	31,7

L'expression clinique de l'atteinte extra rénale est très polymorphe dans sa systématisation et dans son expressivité au sein d'un organe cible.

Tous nos patients ont eu une atteinte multi systémique au cours de l'évolution de leur maladie avec prédominance de l'atteinte articulaire rejoignant ainsi les données de la littérature. C'est le cas aussi à Rabat et à Sfax.

Tableau 3 : Fréquence % des signes extrarénaux selon les auteurs

Atteinte	Constans	Benhmida	Zbiti	Notre étude
Articulaire	67	80	88	62,9
Immunologique	-	85	-	60
Cutanée	49	60	75	57,1
Hématologique	38	-	-	45,7
Cardiaque	45	45	15	8,6
Neurologique	16	5	13	0
Séreuse	-	35	20	11,4

L'inventaire des Ac du LED débute systématiquement par le dépistage et le titrage de l'ensemble des AAN sur cellules Hep-2 , aussi plusieurs arguments concourent à incriminer les Ac anti-ADN dans la genèse de la NL ainsi que leur spécificité dans son diagnostic . [14]

Dans notre bilan immunologique, les AAN sont retrouvés chez 63% des patients avec des chiffres plus élevés à Rabat et à Sfax se concordant ainsi avec les données de la littérature.

Nous avons obtenus des Ac anti-ADN chez 57% de nos patients , alors que Lemrini à Casablanca a trouvé une fréquence de 93,7%.

Nous avons également retrouvé des APL dans 11,4% des cas , en Algérie (4%).

Tableau 4 : le bilan immunologique selon les différents auteurs.

Anticors	Arzour	Benhmida	Lemrini	Zbiti	Notre étude
AAN	-	85%	81,2%	83,5%	62,9%
DNA	-	-	93,7%	-	57,1%
APL	3,95%	-	-	16,5%	11,4%

Notre analyse histopathologique a confirmé ce que décrit la littérature, savoir que les lésions prolifératives sont les plus fréquemment rencontrées. [15]

Une ponction biopsie rénale a été réalisée chez 35 de nos patients, 40% des patients avaient une GNL diffuse (classe IV) et 20% avaient une GNL focale (classe III). La prédominance des classes prolifératives a concerné toutes les séries.

Tableau 5 : Fréquence (%) des différents types d'atteinte rénale selon les auteurs

Auteurs	GNL	GNL	GNL	GNL	GNL	GNL
	CLASSE I	CLASSE II	CLASSE III	CLASSE IV	CLASSE V	CLASSE VI
	%	%	%	%	%	%
Constans	-	3	33	48	15	-
E-F.Ka	-	8,3	-	41,6	50	-
Sidappa	1	9	11	41	-	-
Arzour	-	20	30	45	5	-
Zellama	2,3	25,5	11,6	53,4	4,6	-
Nasri	-	13,8	13,8	62,1	-	-
Benhmida	-	-	40	45	-	15
Saidi	-	10	45	39	6	-
Béji	-	-	31,2	51,3	17,4	-
Lemrini	-	-	-	50	37,5	-
Zbiti	3	2	7,8	59,3	14	6
Notre étude	23	5,5	20	40	11,5	-

Dans notre étude , Les lésions glomérulaires sont dominées par les lésions aiguës tel que l'hypercellularité mésangiale chez 12 patients (34,3%) et une prolifération mésangiale chez 18 patients (51,4%) , une prolifération extra-capillaire est retrouvée dans 9 cas (22,7%) et un épaissement de la paroi des anses capillaires dans 6 cas (17,1%). Comparant avec Zellama qui a trouvé 2 cas de wireloops , une prolifération extracapillaire dans 6 cas et une nécrose glomérulaire dans 5 cas.

En immunofluorescence, les dépôts suivants étaient retrouvés : IgA (28%), IgG (54%), IgM (48%), C3 (71%), C1q (60%). En tunisie , les IgA (61,1%) , les IgG (94,4%) et le C1q (72,2%) .

CONCLUSION

La néphropathie lupique est sévère dans notre série des 35 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 (54%). La recherche de stigmates d'atteinte rénale au cours de l'évolution de la maladie et l'élargissement des indications de biopsie pourraient améliorer le diagnostic et la prise en charge ultérieure.

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

RESUME

Résumé

L'atteinte rénale au cours du lupus érythémateux systémique (LES) est fréquente et responsable d'une morbi-mortalité élevée chez les sujets jeunes.

L'apport de la PBR dans la néphropathie lupique (NL) reste considérable à la fois en matière de diagnostic, de pronostic et aussi dans le choix thérapeutique.

Notre étude est rétrospective menée eu sein du service d'anatomopathologie en collaboration avec le service de néphrologie-transplantation et hémodialyse du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès durant une période de quatre ans, de Janvier 2009 jusqu'à Décembre 2012. L'objectif du travail est d'établir le profil épidémiologique de l'atteinte rénale du lupus, préciser les différentes indications de la ponction biopsie rénale, décrire les différentes lésions histologiques et les classer selon la classification internationale ISN/RPS 2003.

Nous avons inclus dans notre étude 35 biopsies concluant à une NL parmi les 514 PBR réalisées au service de néphrologie durant la période de 4 ans, soit 6,61%. La principale indication de biopsie était l'existence concomitante d'une protéinurie, hématurie et d'une insuffisance rénale (54%). Selon la classification ISN/RPS 2003, la NL était classée I dans 23% des cas, II (5,5%), III (20%), IV (40%), V (11,5%). Des signes d'activité étaient décrits dans 51,5% des biopsies contre 40% de lésions chroniques.

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.

Summary

Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) is common and responsible for high morbidity and mortality in young people.

The contribution of the renal biopsy in lupus nephritis (NL) remains significant both in terms of diagnosis, prognosis and also in the choice of treatment.

Our retrospective study was conducted within the pathology department in collaboration with the nephrology renal transplant and hemodialysis department Hassan II University Hospital of Fez for a period of four years, from January 2009 until December 2012. The objective of the study was to determine the epidemiological profile of renal disease lupus, specify different indications of renal biopsy, describe different histological lesions and classify them according to the International Classification ISN / RPS 2003.

We included in our study 35 biopsies finding a NL from 514 done during the period of 4 years, 6.61% .The main indication for renal biopsy was concomitant existence of proteinuria, hematuria and renal insufficiency (54%) . According to the international ISN / RPS 2003, the NL I was ranked in 23% of cases, II (5.5%), III (20%), IV (40%), V (11.5%). Signs of activity were described in 51.5% against 40% of chronic lesions.

Searching for renal impairment during the disease and expanding the indications of renal biopsy may improve the diagnosis and subsequent management of the NL.

مطنى

تعتبر الإصابة الكولية في الذئبة الحمامية مراضاً ناعاً، وتعد مسؤولة عن ارتفاع عدد المرضى والوفيات لدى الشبل. كمتاساهم خزعة الكلى بشكل كبير في الذئبة الكولية سواء من حيث تشخيصها، أو توقعها أو حتى علاجها.

لقد قدمنا إجراء دراسة لآثار رجعي اخل قسم علم لأمرض بالتعلون مع قسم زرع وغسيل الكلى بمستشفى جامعة الحسن الثاني بفلس لمدة أربع سنوات في الفترة الممتدة من يناير 2009 إلى ديسمبر 2012. ويكمن الهدف من هذا الدراسة في تحديد الوضع الوبائي للذئبة الكولية وتحدد عوامل عمل خزعة الكلى و وصف الأفاضل نسجية المختلفو كذلك تصنيفه وفقاً للتصنيف الدولي. تأمردنا 35 خزعة أظهرت اعتلال الذئبة الكولية من بين 514 خزعة أجريت في قسم أمرض الكلى خلال نفس الفترة المذكور سابقاً، أي 6,61%.

كان الذا علي رئيسي استعمال الخزعة وجود ثلاث عنط وتداخلة تؤتمثل في بليغوتينية، بلية دموية والقور الكلي (54%)، وقد لاحظنا بأن الذئبة الكولية تأتي في المرتبة الأولى بنسبة (23%) من الحالات المقارنة مع المرتبة الثانية (5,5%) الثالثة (20%) والرابعة (40%) والخامسة (12%). وقد وصف علامات النشاط في 51,5% من الخزعات مقابل 40% من الأفاضل مزمنة.

بعد تقييمنا لهذه الدراسة، نتجنا أن البحث عن داء الكلى بة كولية خلال مطنى دبي وتوسيعه وشرك خزعة كلى قيد وبيان إلى تحسين التشخيص

الطعلاج.

REFERENCES

- [1] Y. Renaudineau, E. Renaudineau, Y. Le Meur, A Chauveau, P. Youinou. Intérêt des nouveaux examens sérologiques pour la néphropathie lupique. *Immunoanalyse et biologie spécialisée* (2008) 23 ; 137-142
- [2] 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).
- [3] J. Constans*, Ch. Combe**, s. Volfard**, V. De precigout**, E. Postec**, M. Aparicio .Néphropathie lupique : étude de 61 patients hospitalises en Néphrologie November–December (1991), Pages S300
- [4] 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
- [5] 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
- [6] 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
- [7] 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

- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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
- [11] M. Lemrini. Néphropathie lupique chez l’homme : à propos de 16 cas (2013) A85–A186
- [12] 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
- [13] Cameron JS. Lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 1999; 10:413–24.
- [14] Mason L J, Isemberg D. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Davidson AM, Cameron JS, Grunfeld JP et al., eds. Oxford textbook of clinical nephrology. Oxford, England: Oxford University Press, 2005:809–829.
- [15] Mok CC. Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma. Nat Rev Nephrol 2009; 5:212–220.

- [16] O.Meyes. Lupus érythémateux systémique. EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 (2005) 1-32
- [17] A. KARRAS . Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé . Presse Med , (2012) 41 : 260-266
- [18] 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.
- [19] Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(2):413-424.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10215
- [20] 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.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1207
- [21] KARRAS, Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* (2008), 358(939-992).
- [22] Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis , Giovanna Giannico, Agnes B Fogo , *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* (2013), 8 (1): 138-45.

- [23] Lupus érythémateux systémique protocole national de diagnostic et de soins. Haute autorité de santé . Janvier 2010.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Carmen Le faucheur , Dominique Nochy , Jean Bariety . Biopsie rénale : techniques de prélèvement, contre-indications, complications. *Néphrologie & Thérapeutique* (2009) 5, 331—339.
- [27] Dominique Nochy , Carmen Le faucheur , Jean Bariety, Biopsie rénale : les différentes techniques, *Néphrologie & Thérapeutique* (2009) 5, 314—330.
- [28] N. Maisonneuve, R. Binaut, P. Vanhille. Syndrome néphrotique. *AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine* 5-0515 (2004).
- [29] Nelson RG, Tuttle KR. NKF releases new KDOQI guidelines for diabetes and CKD. *Nephrol News Issues* 2006;20:29.
- [30] Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000;35:433-47.
- [31] A.E. Heng, C. Ackoundou-Nguessan, N. Gazuy, P. Deteix, B. Souweine. Role of Renal biopsy in acute renal failure in ICU setting Service de néphrologie et réanimation médicale polyvalente, CHU de Clermont-Ferrand, rue Montalembert.

- [32] Renal biopsy practice: Results of a French study and recommendations
Guillaume Bolle ^a, Bruno Moulin ^b, Frank Martinez
- [33] Eiro M, Kato T, Watanabe T. Risk factors for bleeding complications in percutaneous renal biopsy. *Clin Exp Nephrol* 2005;9(1):40–5.
- [34] Shidham GB, Siddiqi N, Beres JA, Logan B, Nagaraja HN, Shidham SG, et al. Clinical risk factors associated with bleeding after native kidney biopsy. *Nephrology (Carlton)* 2005;10(3):305–10.
- [35] Christensen J, Lindequist S, Knudsen DU, Pedersen RS. Ultrasound-guided renal biopsy with biopsy gun technique—efficacy and complications. *Acta Radiol* 1995;36(3):276–9.
- [36] WILLIAM L. WHITTIER and STEPHEN M. KORBET, Timing of Complications in Percutaneous Renal Biopsy. Section of Nephrology, Department of Medicine, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, Illinois *J Am Soc Nephrol* 15: 142–147, 2004
- [37] Korbet SM: Percutaneous renal biopsy. *Semin Nephrol* 22: 254–267, 2002
- [38] . Beck LH Jr, Salant DJ. Treatment of membranous lupus nephritis: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:690.
- [39] Bomback AS, Appel GB. Updates on the treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:2028.
- [40] Ponticelli C, Moroni G. Renal biopsy in lupus nephritis—what for, when and how often? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:2452.
- [41] Mittal B, Rennke H, Singh AK. The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:1.

- [42] Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG. Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int* 1983; 24:377.
- [43] Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007; 34:332
- [44] 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.
- [45] Contreras G, Pardo V, Cely C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:890.
- [46] Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1771.
- [47] 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.
- [48] Bajaj S, Albert L, Gladman DD, et al. Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27:2822.
- [49] 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.
- [50] L. Couzi , P. Merville CHU Bordeaux Lupus érythémateux aigu systémique : Physiopathologie – Diagnostic et manifestations rénales.
- [51] Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL, Lewis EJ. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1987; 32:274

- [52] The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ, Collaborative Study Group Nephrol Dial Transplant. 2008 Apr;23(4):1298-306.
- [53] 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
- [54] Hill G.S., Delahousse M., Nochy D. and Bariety J., 2005, Class IV-S versus class IV-G lupus nephritis: clinical and morphologic differences suggesting different pathogenesis
- [55] (The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited *J Am Soc Nephrol* 15 :241-250,2004)
- [56] (Nephrologie et therapeutique 2 (2006) 140-151)
- [57] 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
- [58] Daugas E., Nochy D., Huong D.L., Duhaut P., Beaufile 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
- [59] 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