



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+052401+ | +015115+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 089/19

LA NÉPHROPATHIE LUPIQUE CLASSE II : UN DÉFI DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
Étude rétrospective à propos de 20 cas

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/04/2019

PAR

M. OMAR SBIYAA

Né le 02 Mars 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Néphropathie lupique – Prolifération mésangiale – Evolution

JURY

M. EL BAAJ MOHAMED	PRÉSIDENT
Professeur de Médecine Interne	
Mme. NADIA KABBALI	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Néphrologie	
M. SQALLI HOUSSAINI TARIK	} JUGES
Professeur de Néphrologie	
Mme. EL FATEMI HINDE	
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
Mme. CHOUHANI BASMAT AMAL	MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur assistant de Néphrologie	

PLAN

PLAN	1
LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES PHOTOS	12
INTRODUCTION	13
PARTIE I – GENERALITES	15
I. Définitions : le lupus, une maladie chronique qui évolue par poussées	16
II. Historique et épidémiologie : le lupus, une maladie de la femme jeune, qui ne date pas d’aujourd’hui	17
1. Historique	17
2. Epidémiologie	18
III. Physiopathologie : le lupus, une maladie d’origine immunologique dont les causes précises restent inconnues	20
1. Physiopathologie du lupus	20
2. Physiopathologie de la néphropathie lupique	24
IV. Evolution et Pronostic : le lupus, une maladie au sur–risque cardiovasculaire !.....	25
V. Présentation clinique : le lupus, une maladie aux multiples visages	27
1. Manifestations extra–rénales	27
1.1. Signes généraux	27
1.2. Manifestations dermatologiques	27
1.3. Manifestations rhumatologiques	34
1.4. Manifestations pleuropulmonaires	34
1.5. Manifestations cardiovasculaires	35
1.6. Manifestations neuropsychiatriques	35
1.7. Autres manifestations	36
2. Manifestations rénales	37

3. Place de la biopsie rénale	39
4. Place des Nouveaux biomarqueurs	43
VI. Présentation biologique : un champ de manifestations fertile.....	45
1. Troubles hématologiques	45
1.1. Anémie	45
1.2. Leucopénie	45
1.3. Thrombopénie	46
2. Syndrome inflammatoire	46
3. Anomalies immunologiques	47
VII. Critères diagnostiques du LES : des classifications, sans signe pathognomonique	51
VIII. Scores d'activité et d'évolution : poussées / rémissions	52
IX. Prise en charge thérapeutique du lupus : pas encore de traitement spécifique	53
1. Objectifs.....	53
2. Moyens de traitement	54
2.1. Mesures générales	54
2.2. Mesures médicamenteuses et molécules	57
2.2.1. Immunomodulateurs	57
a. Antipaludéens de synthèse (APS)	57
b. Vitamine D	57
2.2.2. Corticostéroïdes	57
2.2.3. Immunosuppresseurs	59
a. Cyclophosphamide (CYC)	59
b. Azathioprine (AZA)	60
c. Mycophénolate Mofétil (MMF)	60
d. Inhibiteurs de la calcineurine	60
2.2.4. Biothérapies et nouvelles thérapeutiques	61

a. Inhibiteurs des lymphocytes B	61
b. Inhibiteurs des lymphocytes T	61
c. Inhibiteurs du système BLYS et APRIL	62
d. Anti-interférons	66
e. Autres biothérapies	66
3. Prise en charge thérapeutique de la Néphropathie lupique.....	67
3.1. Traitement des classes prolifératives (III et IV)	67
3.2. Traitement de la classe V	69
3.3. Traitement de la classe II	70
4. Place de la biopsie d'évaluation	71
X. Evolution – pronostic : une véritable amélioration de la survie, mais l'atteinte rénale reste un facteur péjoratif.....	72
PARTIE II – MATERIEL ET METHODES.....	75
I. Intérêt du sujet : pourquoi choisir la néphropathie lupique classe II	76
II. Objectif de l'étude	76
III. Type de l'étude	77
IV. Critères d'inclusion	77
V. Critères d'exclusion	77
VI. Paramètres étudiés	77
VII. Définitions utilisées	80
VIII. L'analyse statistique	81
IX. Considérations éthiques	81
PARTIE III – RESULTATS.....	82
I. Données démographiques	84
1. L'âge et le sexe	84
2. La couverture sociale	84
II. Données cliniques	85

1. Le motif de consultation	85
2. Les antécédents	86
3. L'atteinte rénale	87
4. Les manifestations extra-rénales	91
5. Activité de la maladie lupique	94
6. Traitement	94
7. Evolution	94
8. Facteurs de risque de rechute ou de transformation histologique	97
I. Prévalence	101
II. Diagnostic de lupus	102
III. La présentation rénale	104
IV. Prise en charge thérapeutique	105
V. Evolution	108
VI. Facteurs de risque de rechute	110
CONCLUSION	112
RESUMES.....	114
ANNEXES	114
BIBLIOGRAPHIE.....	128

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	: Protéine amyloïde A ;
AAN	: Anticorps Anti Nucléaires ;
AAP	: Anti Aggrégant Plaquettaire ;
Ac	: Anticorps ;
ACR	: American College of Rheumatology ;
ADN	: Acide désoxyribonucléique ;
Ag	: Antigène ;
AHA	: Anémie Hémolytique Auto-immune ;
AINS	: Anti inflammatoires non stéroïdiens ;
APRIL	: A PRoliferation Inducing Ligand ;
APS	: Antipaludéens de synthèse ;
ARA2	: Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2 ;
ARN	: Acide ribonucléique ;
ARNt	: Acide ribonucléique de transfert ;
AVK	: Anti Vitamine K ;
AZA	: Azathioprine ;
BAFF	: B cell Activity Factor of the TNF Family ;
BAV	: Bloc auriculoventriculaire ;
BCMA	: B Cell Maturation Antigen ;
BCR	: récepteur du lymphocyte B ;
BICLA	: BILAG-based Combined Lupus Assessment ;
BILAG	: British Isles Lupus Assessment Group index ;
BLyS	: B Lymphocyte Stimulator ;
BlyS	: B-Lymphocyte Stimulator ;
CD	: Cellule dendritique ;

CD40	: Cluster of differentiation 40 ;
CD40	: Cluster of differentiation 40 Ligand ;
CDp	: Cellule dendritique plasmacytoïde ;
CI	: Complexes immuns ;
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée ;
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration ;
CQ	: Chloroquine ;
CRP	: Protéine C réactive ;
CTLA4	: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 ;
CYC	: Cyclophosphamide ;
DFGe	: Débit de filtration glomérulaire estimé ;
ECBU	: Examen cyto-bactériologique des urines ;
ECLAM	: European Consensus Lupus Activity Measurement ;
EDTA	: European Dialysis and Transplant Association ;
Elisa	: Enzyme linked immunosorbent assay ;
ETT	: Echo Trans Thoracique ;
EULAR	: EUropean League Against Rheumatism ;
FcγRIIa	: récepteur pour le fragment Fc gamma IIa ;
FD	: Faible dose ;
GN	: Glomérulonéphrite ;
HCQ	: Hydroxychloroquine ;
HD	: haute dose ;
HEp-2	: Human epithelial cell line type 2
HMG	: High Mobility Group ;
ICN	: Inhibiteur des calcineurines ;
IEC	: Inhibiteur de l'Enzyme de conversion ;
IFNα	: Interféron alpha ;

IFNγ	: Interféron gamma ;
IgA	: Immunoglobuline A ;
IgG	: Immunoglobuline G ;
IgM	: Immunoglobuline M ;
IL-17	: Interleukine-17 ;
IRT	: Insuffisance rénale terminale
ISN	: International Society of Nephrology ;
LAI	: Lupus Activity Index ;
LE	: Lupus érythémateux ;
LED	: Lupus erythémateux disséminé
Ly	: Lymphocytes ;
MAT	: Microangiopathies thrombotiques ;
MCP-1	: Monocyte chemoattractant protein-1 ;
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease ;
MMF	: Mycophénolate Mofétil ;
MPA	: acide mycophénolique ;
NET	: Neutrophil extracellular trap;
NGAL	: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin ;
NIH	: National Institute of Health ;
NL	: Néphropathie lupique
NMDA	: N-méthyl-D-aspartate
OMS	: Organisation Mondiale de la santé ;
PAS	: Periodic Acid Schiff ;
PBR	: Ponction Biopsie Rénale ;
PCNA	: Proliferating cell nuclear antigen ;
PN	: Polynucléaire neutrophile ;
PTT	: Purpura Thrombocytopénique Thrombotique ;

PVH	: Pyruvate déshydrogénase ;
RibP	: Ribosomal protein P ;
RNP	: Ribonucléoprotéines ;
RPN	: Renal Pathology Society ;
RTPO	: Recepteur à la thrombopoïétine ;
RTX	: Rituximab ;
SAM	: Syndrome d'activation macrophagique ;
SAPL	: Syndrome des antiphospholipides ;
SLAM	: Systemic Lupus Erythematosus Activity Measure ;
SLEDAI	: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index ;
SLICC	: Systemic Lupus International Collaborating Clinics ;
SRAA	: Système Rénine Angiotensine Aldostérone ;
SRI	: SLE Responder Index ;
SRP	: Signal Recognition Partical ;
TACI	: Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophin ligand Interactor ;
TCR	: récepteur du lymphocyte T ;
Th17	: Lymphocyte T auxiliaire 17
TLR	: récepteur de type Toll ;
TNFα	: Tumornecrosis factor alpha ;
TWEAK	: Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis ;
USRDS	: United States Renal Data System ;
VS	: Vitesse de sédimentation ;

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : physiopathologie du lupus systémique[35].

Figure 2 : Caractéristiques ultrastructurales d'un capillaire glomérulaire atteint de glomérulonéphrite lupique [92].

Figure 3 : Coupes histologiques montrant les principales lésions rencontrées au cours de la glomérulonéphrite lupique [92].

Figure 4 : Images en immunofluorescence montrant des dépôts d'IgG mésangiaux d'une néphropathie lupique classe II (A) et des dépôts granuleux d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire (dépôts extramembraneux) d'une néphropathie lupique classe V (B) [93].

Figure 5 : Anticorps antinucléaires avec fluorescence homogène (A) et fluorescence mouchetée (B) sur frottis de cellules HEP-2 [107].

Figure 6 : schéma physiopathologique et sites d'intervention dans le traitement du lupus [148].

Figure 7: Recommandations pour la prise en charge thérapeutique immunosuppressive des glomérulonéphrites lupiques (GN) prolifératives [36].

Figure 8 : Flow-chart de notre étude.

Figure 9 : répartition des patients en fonction du délai d'apparition de l'atteinte rénale par rapport au LED.

Figure 10 : répartition en fonction du degré de protéinurie.

Figure 11 : prévalence des manifestations extra-rénales.

Figure 12 : répartition des différentes manifestations hématologiques.

Figure 13 : répartition des cas selon le nombre de manifestations extra-rénales.

Figure 14 : rechute et transformations histologiques.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : les différentes présentations clinico-biologiques de la néphropathie lupique [36].

Tableau 2 : orientation diagnostique devant les principales fluorescences observées sur cellules HEp-2 [107].

Tableau 3 : répartition des cas selon les tranches d'âge.

Tableau 4 : les différents motifs de consultation.

Tableau 5 : Evolution des niveaux de protéinurie.

Tableau 6 : facteurs de risque de rechute.

Tableau 7 : Evolution de la protéinurie et risque de rechute.

Tableau 8 : comparaison des données démographiques, clinico-biologiques et thérapeutiques avec les séries de la littérature [174,179].

LISTE DES PHOTOS

Photo 1 : érythème en vespertillo (courtoisie du service de dermatologie, CHU Hassan II - Fès).

Photo 2 : lupus discoïde (courtoisie du service de dermatologie, CHU Hassan II - Fès).

Photo 3 : Effluvium télogène (courtoisie du service de dermatologie, CHU Hassan II - Fès).

Photo 4 : Atteinte muqueuse au cours du lupus (courtoisie du service de dermatologie, CHU Hassan II - Fès).

Photo 5 : Coupes histologiques d'une biopsie d'une de nos patientes présentant une NL classe II montrant en microscopie optique au trichrome de Masson une prolifération mésangiale sans prolifération endo ni extra-capillaire
(Images du service d'anatomo-pathologie, CHU Hassan II - Fès)

Photo 6 : Coupes histologiques d'une biopsie d'une de nos patientes présentant une NL classe II montrant en immuno-fluorescence des dépôts d'IgA, d'IgM, d'IgG, de C3 et de C1q avec un aspect dit en « Full house » typique de la néphropathie lupique
(Images du service d'anatomo-pathologie, CHU Hassan II - Fès)

INTRODUCTION

L'atteinte rénale au cours du lupus est fréquente et compte pour Presque la moitié des patients lupiques. Elle représente un important facteur de risque de morbi-mortalité. La néphropathie lupique de classe II, dite purement mésangiale, représente 5 à 22% des cas de néphropathies lupiques selon les séries. Elle a longtemps été considérée comme une variante bénigne de la néphropathie lupique. Cependant, de nouvelles données montrent un taux de transformation histologique important notamment vers des formes prolifératives, impactant ainsi sur l'évolution à long terme de ces patients. En plus, le clinicien est souvent confronté à un flou concernant, d'une part, les indications de biopsie rénale initiale et de rebiopsie, ainsi qu'au choix thérapeutique très mal codifié d'autre part.

Le but de ce travail est d'explorer les données clinico-biologiques et thérapeutiques des patients présentant une néphropathie lupique classe II dans notre unité, ainsi que d'évaluer leur profil évolutif et rechercher les éventuels facteurs de risque de mauvaise réponse thérapeutique, de rechute ou de transformation histologique.

PARTIE I – GENERALITES

I. Définitions : le lupus, une maladie chronique qui évolue par poussées

Le lupus érythémateux systémique, ou lupus érythémateux disséminé (LED), est une maladie chronique et particulièrement invalidante. Son évolution est faite de poussées entrecoupées de phases de rémission. Une certaine prédisposition génétique pourrait jouer un rôle dans son apparition. Par ailleurs, certains facteurs environnementaux, hormonaux et immunologiques (dérèglement de la "tolérance au soi") pourraient être impliqués. En effet, la première crise survient généralement à l'issue d'un événement particulier (stress, exposition au soleil, grossesse, infection virale, prise de médicaments...). La maladie est composée d'une phase asymptomatique pouvant durer plusieurs années pendant laquelle des auto-anticorps se développent [1,2].

La néphropathie est fréquente au cours du lupus systémique. En effet, les résultats des biopsies rénales systémiques réalisées chez des patients lupiques ont mis en évidence des atteintes du rein dans plus de 90% des cas. Cette atteinte rénale n'est cependant responsable de symptômes que dans 30 à 50% des cas. Certaines données peuvent indiquer la présence d'une néphropathie (Hypertension artérielle récente, protéinurie importante, hématurie associée à une leucocyturie sans infection urinaire), mais seule une biopsie rénale permettra d'en préciser la sévérité et le pronostic [3,4]. Elle est indispensable pour caractériser le type de néphropathie et guider le traitement. La plupart des patients ayant une néphropathie lupique ont une glomérulonéphrite à complexe immuns ou d'immunoglobulines (Ig). La néphropathie, qui peut être révélatrice de la maladie, survient dans la majorité des cas au cours des cinq premières années [4].

II. Historique et épidémiologie : le lupus, une maladie de la femme jeune, qui ne date pas d'aujourd'hui

1. Historique :

Le terme de lupus signifie « loup » en latin. Ce terme a été utilisé pour caractériser diverses affections de la peau dont les marques font penser à des morsures de loup. En effet, les premières descriptions de la maladie lupique remontent au début du XIXe siècle, sous la forme de manifestations dermatologiques. A la fin du XIXe siècle on s'aperçoit que certains lupus pouvaient se compliquer de manifestations viscérales diffuses et le terme de lupus érythémateux systémique vient se substituer à celui de lupus érythémateux disséminé. Grâce au développement de nos connaissances en immunologie, on démontrera à la fin du XXe siècle que la maladie lupique est une maladie auto-immune. Des tests immunologiques ont été développés qui permettent un diagnostic précis du lupus systémique. D'autre part, les connaissances acquises de l'étiologie de la maladie vont permettre la mise en œuvre de thérapies ciblées de plus en plus efficaces. En 1935, on isole la cortisone qui sera utilisée pour le traitement du lupus. A partir de 1952, on utilise les immunomodulateurs comme la cyclophosphamide, le mycophénolate, l'azathioprine, puis les monoclonaux comme le rituximab. En 1956, c'est l'introduction du plaquenil encore largement utilisé de nos jours. D'autres thérapies sont en cours de développement [5,6,7].

2. Epidémiologie :

Au niveau mondial : L'incidence et la prévalence du LED à travers le monde sont comprises respectivement entre 1 et 5 pour 100 000 et entre 20 et 150 pour 100 000 personnes. Le LED est plus répandu chez les femmes que chez les hommes dans tous les groupes d'âge et toutes les populations; le rapport femme / homme est le plus élevé en âge de procréer, entre 8: 1 et 15: 1, et le plus bas chez les enfants pré pubères, à environ 4: 3 [8,9,10]. Le début de la pathologie avant 16 ans concerne 10 à 15 % des cas et le lupus pédiatrique est souvent plus sévère. Le LED est une maladie inflammatoire chronique qui peut toucher n'importe quel organe, mais blesse très souvent les reins. Dans une cohorte de 1000 patients en Europe, Cervera et al. Retrouvaient une prévalence d'atteinte rénale au diagnostic de lupus de 16 % (définie par une protéinurie de plus de 0,5 g/24 h, des anomalies du sédiment urinaire ou une élévation inexplicquée de la créatinémie) ; au cours du suivi, 28 % des patients développeront une néphropathie lupique [10]. Aux Etats-Unis, la prévalence de l'atteinte rénale chez 1378 patients (définie par une protéinurie de plus de 0,5 g/24 h, des anomalies du sédiment urinaire ou une créatinémie supérieure à 133 mmol/L) dans l'année suivant le diagnostic de lupus était de 32 % [11]. Après 9 ans de suivi supplémentaire, 47 % des patients avaient une protéinurie supérieure à 0,5 g/24 h, 6 % une insuffisance rénale et 4 % une insuffisance rénale terminale [12]. L'incidence plus élevée de la néphropathie lupique aux Etats-Unis est probablement expliquée par les différences ethniques. En effet, l'incidence de l'atteinte rénale est plus importante chez les sujets d'origine africaine (34 à 51 %), d'origine hispanique (31 à 43 %) et d'origine asiatique (33 à 55%) que chez les sujets d'origine caucasienne (14 à 23 %) [13].

Aux États-Unis, la fréquence plus élevée de la NL chez les populations noires persiste après ajustement pour tenir compte de facteurs socio-économiques (10). De plus, les patients noirs et hispaniques atteints de LED développent la NL plus tôt [14] et

ont des résultats pires que ceux des patients blancs atteints de LED, y compris le décès et l'IRT [15]. L'évolution plus agressive de la maladie chez les individus noirs pourrait être le résultat d'une incidence plus élevée de la NL proliférante diffuse ou de la présence de caractéristiques plus à risque dans la même classe histologique de la NL par rapport aux individus blancs [16,17]. Ces différences peuvent être dues à une prédisposition génétique car certains génotypes et autoanticorps «à haut risque» sont plus fréquents chez les patients noirs [18,19]. Les individus noirs sont également plus susceptibles d'avoir des anticorps positifs anti-Ro, anti-Sm et anti-RNP, qui sont fortement associés à la NL [20].

La Néphropathie lupique est un facteur de risque majeur de morbidité et de mortalité dans le LED et 10% des patients atteints d'une NL développeront une insuffisance rénale terminale [21]. Le risque d'insuffisance rénale terminale est plus élevé dans certains sous-groupes de NL. Par exemple, dans la classe 4 de la NL, le risque peut atteindre 44% sur 15 ans [22]. Les patients atteints de NL ont également un taux de mortalité standardisé plus élevé et décèdent plus tôt que les patients atteints de LED sans NL [23,24,25]. Fait important, le taux de survie à 10 ans passe de 46% à 95% si la rémission de la maladie peut être atteinte [26].

Au Maroc : Le lupus affecterait entre 15000 et 20000 personnes. Une étude au Service de Médecine Interne du CHU de Marrakech incluant 128 patients [27] a montré que l'incidence brute annuelle moyenne était de 13,1 pour 100 000 habitants. La moyenne d'âge des patients était de 37,5 ans avec une prédominance féminine (114 F/11 H). La prévalence de l'atteinte rénale dans les séries marocaines est plus importante. La néphropathie était notée chez 34,2% des patients dans la série de Marrakech. Dans une autre étude au CHU de Rabat [28] sur une cohorte de 440 patients lupiques, l'atteinte rénale était retrouvée chez 45,9 % des cas, avec une prédominance des classes prolifératives (47.8%).

III. Physiopathologie : le lupus, une maladie d'origine immunologique dont les causes précises restent inconnues

1. Physiopathologie du lupus :

La survenue d'un LED dépend d'un contexte génétique et d'un environnement particuliers. Elle fait intervenir les systèmes immunitaires inné et adaptatif. Les interactions entre auto-antigènes, cellules présentatrices d'antigènes (principalement les cellules dendritiques), lymphocytes B et lymphocytes T aboutissent in fine à la production d'anticorps et à l'activation de lymphocytes T délétères pour l'organisme [29]. Les symptômes cliniques de la maladie n'apparaissent qu'après plusieurs années d'évolution des mécanismes immunologiques pathogènes. À ce titre, les anticorps (Ac) antinucléaires, véritables empreintes biologiques de la maladie, sont détectables plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes cliniques, leur spécificité se diversifiant et leur titre augmentant progressivement au cours du temps avant l'apparition des premiers symptômes cliniques [30]. La présence d'auto-anticorps antinucléaires est quasi constante chez les patients atteints d'un LED. Ces AC peuvent être dirigés contre :

- la chromatine et ses constituants : Ac anti-ADN natif (ADNn) et anti-ADN simple brin (ADNsb), Ac anti-ARN, anti-histone et anti-nucléosome ;
- Certains antigènes nucléaires solubles : Ac anti-Sm, anti-U1-RNP, anti-SSA et anti-SSB.

Les auto-anticorps caractéristiques et spécifiques du LED ont une haute affinité pour l'ADN natif. Ils sont d'isotype G et comportent de nombreuses mutations somatiques, signatures indirectes d'une activation lymphocytaire B sous influence d'un antigène (Ag) et de lymphocytes T [31]. D'autres auto-Ac peuvent être trouvés chez les patients. Il s'agit par exemple d'Ac anti-ribosome, d'Ac reconnaissant des molécules de surface des cellules hématopoïétiques (Ac anti-plaquettes ou anti-globules rouges), des

facteurs du complément (Ac anti-C1q) et des protéines du cytosquelette (Ac anti- α -actinine). Les Ac anti-phospholipides et anti- β 2 glycoprotéine 1 sont associés aux thromboses vasculaires. Certains auto-Ac peuvent causer directement, par leur simple fixation sur la cible antigénique, le dysfonctionnement, voire la destruction de la cible moléculaire ou cellulaire. C'est le cas par exemple des Ac dirigés contre le récepteur pour le N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui semblent jouer un rôle direct dans l'apparition des manifestations neuropsychiatriques de la maladie [32], et des Ac dirigés contre les leucocytes, les plaquettes et les globules rouges qui induisent des cytopénies hématologiques. Les Ac anti-SSA pourraient détruire directement le tissu conducteur cardiaque fœtal [33]. Ces situations sont rares. En effet, dans la majorité des cas, les auto-Ac sont à l'origine des lésions tissulaires par le biais de la formation de complexes immuns (CI). Les CI sont des complexes moléculaires constitués d'auto-Ac fixés à des auto-antigènes. Quand ils sont présents dans les tissus, ils activent la voie classique du complément et initient la réaction inflammatoire en recrutant in situ macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules dendritiques et lymphocytes. L'accumulation des CI peut être favorisée par le défaut de nettoyage par le système du complément comme c'est le cas dans les déficits génétiques en C1q [34].

La physiopathologie du LED est schématisée d'après Mathian A, et al (figure 1) [35]. Des anomalies génétiques discrètes prédisposent le système immunitaire, dans un environnement particulier et sous l'influence d'événements aléatoires, au développement progressif et chronique d'une réponse immunitaire anormale :

- un excès de production et/ou un défaut de clairance des cellules en apoptose induit l'accumulation de débris cellulaires (corps apoptotiques, ADN et ARN dans des CI). Les polynucléaires neutrophiles sont une autre source d'auto-antigènes par le biais de la formation des NETs ;

- les cellules dendritiques captent ces auto-Ag et activent les lymphocytes T auto-réactifs qui contrôlent à leur tour l'activation et la sécrétion d'auto-Ac par les lymphocytes B ;
- les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les lymphocytes B interagissent par l'intermédiaire de molécules de co-stimulation ;
- le dépôt tissulaire de complexes immuns, l'activation du complément, la sécrétion de cytokines et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l'inflammation tissulaire ;
- l'IFN α est la cytokine chef d'orchestre de la réaction auto-immune. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les polynucléaires neutrophiles sous l'effet de stimuli contenant du matériel nucléaire seul ou sous la forme de complexe immun. Il active de nombreuses cellules immunitaires ;
- BLyS augmente la réponse lymphocytaire B auto-réactive ;
- des boucles d'entretien de la réaction auto-immune se mettent en place

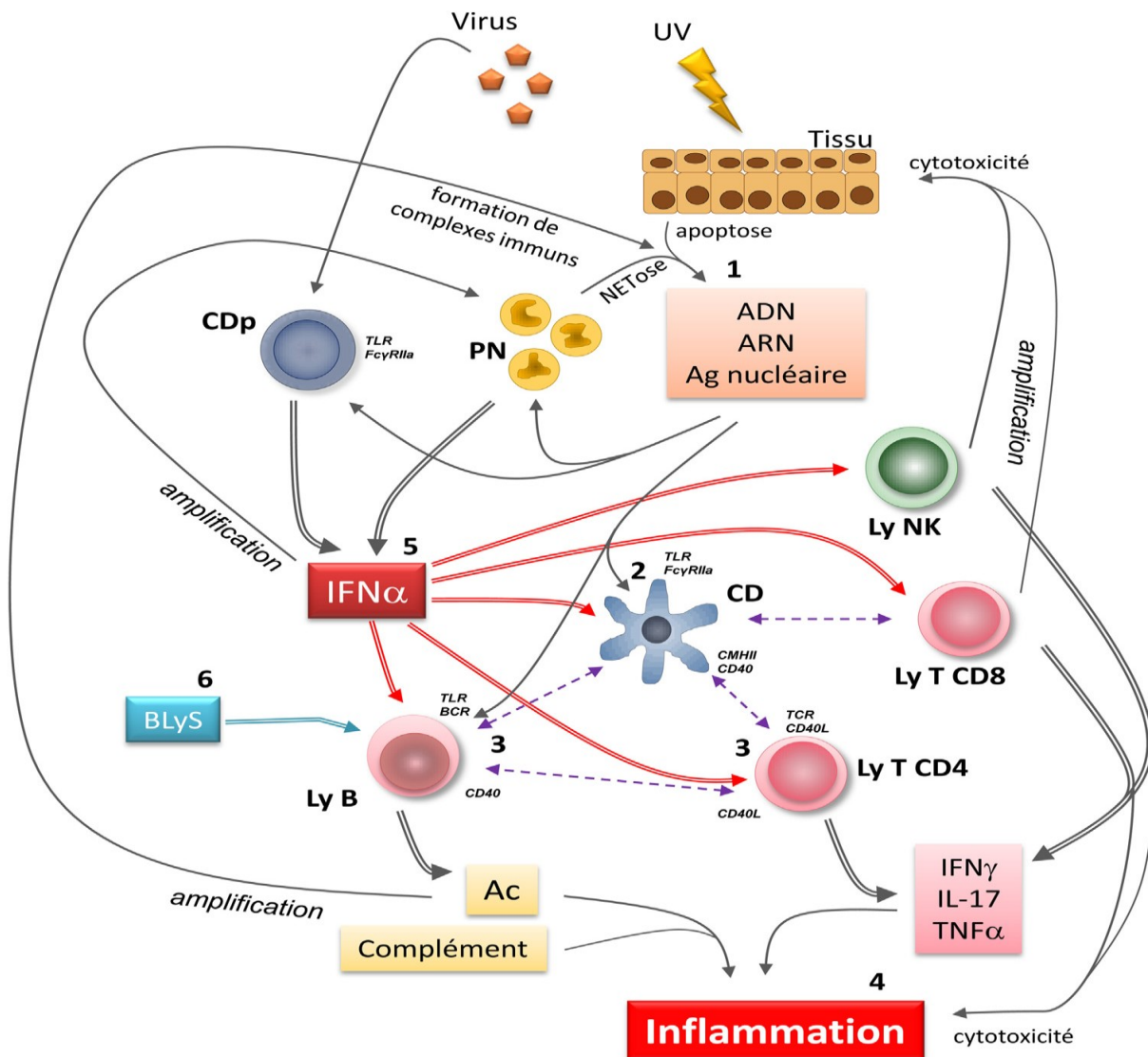


Figure 1 : physiopathologie du lupus systémique [35].

NET : neutrophil extracellular trap; CD : cellule dendritique ; CDP : cellule dendritique plasmacytoïde ; Ly : lymphocytes ; PN : polynucléaire neutrophile ; TLR : récepteur de type Toll ; BCR : récepteur du lymphocyte B ; TCR : récepteur du lymphocyte T ; Fc γ RIIa : récepteur pour le fragment Fc gamma IIa ; BlyS : B-Lymphocyte Stimulator ; IFN α : interféron alpha ; IFN γ : interféron gamma ; IL-17 : interleukine-17 ; TNF α : tumornecrosis factor alpha ; Ac : anticorps.

2. Physiopathologie de la néphropathie lupique :

L'atteinte rénale la plus fréquente est la glomérulonéphrite (GN) lupique. Les lésions intra-rénales constatées sont à la fois liées aux dépôts glomérulaires d'immunoglobulines et de complément mais sont aussi souvent secondaires à l'infiltration du parenchyme rénal par des cellules inflammatoires, notamment par des macrophages activés. La présence d'anticorps anti-ADN natif est corrélée au développement des lésions glomérulaires dans le LS, mais les auto-anticorps qui semblent directement et en grande partie responsables de cette atteinte rénale sont les anticorps anti-nucléosomes. Il a été ainsi démontré que les nucléosomes circulants dans le LED se déposent sur la membrane basale glomérulaire, associés à des anticorps anti-nucléosomes. Il n'est pas encore clair si ces complexes immuns sont formés in situ ou s'ils sont générés dans la circulation générale, avant leur déposition intra-rénale. Ils sont néanmoins clairement pathogènes pour le rein dans des modèles animaux de néphropathie lupique, en induisant l'activation du complément ainsi qu'un recrutement local de cellules inflammatoires. Plusieurs types de cellules intra-rénales (macrophages, cellules dendritiques, cellules endothéliales ou cellules mésangiales) peuvent capter ces complexes immuns, soit via des récepteurs aux immunoglobulines (Fc γ R), des récepteurs du complément, ou des TLR qui reconnaissent les structures nucléiques contenues dans les nucléosomes. Il en résulte une importante production intra-rénale de cytokines pro-inflammatoires et notamment d'interféron- α et interféron- β , ainsi qu'une surexpression de molécules d'adhésion sur les parois de la microcirculation rénale, conduisant à l'afflux de lymphocytes T cytotoxiques et Th17, ainsi que de lymphocytes B, qui amplifient l'inflammation intra-rénale [36].

IV. Evolution et Pronostic : le lupus, une maladie au sur-risque cardiovasculaire !

Les études de ces dernières années ont montré que la première cause de mortalité pour les patients lupiques n'était plus la pathologie auto-immune en elle-même, ni les conséquences infectieuses des traitements immunosuppresseurs, mais essentiellement les pathologies cardiovasculaires [37]. Le lupus est à l'origine d'une athérosclérose majeure et accélérée, possiblement par le biais de la néphropathie (reconnue désormais comme un facteur de risque cardiovasculaire à part entière), mais aussi par l'intermédiaire de l'inflammation chronique et des complications métaboliques des traitements immunosuppresseurs et des corticoïdes. Une méta-analyse récente confirme bien que les patientes lupiques ont un risque cardiovasculaire quasiment deux fois supérieures à celui de la population générale, ceci étant bien plus marqué pour les patientes les plus jeunes [38]. Ainsi, le risque de présenter un infarctus du myocarde pour une patiente lupique entre l'âge de 35 et 45 ans est 52 fois plus élevées que celui de sujets témoins du même âge, recrutés dans la cohorte de Framingham [39].

Le pronostic rénal de la néphropathie lupique dépend en grande partie du type histologique: les glomérulonéphrites de classe I ou II sont d'excellents pronostics alors que les classes VI révèlent déjà une néphropathie très évoluée, responsable le plus souvent d'une insuffisance rénale terminale ou préterminale, peu accessible à un traitement spécifique. En ce qui concerne les GN extra-membraneuses pures (classe V), la survie rénale est bonne à court terme (> 10 % à 10 ans) mais probablement beaucoup moins rassurante à distance (50 % des patients seraient en dialyse au bout de 20 ans d'évolution [40]). Les classes prolifératives (III et IV) sont indiscutablement celles qui ont le moins bon pronostic à moyen terme [41], surtout pour les formes associées à une prolifération extra-capillaire importante ou à des lésions fibreuses interstitielles déjà avancées. Le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) est relativement

faible dans toutes les études randomisées publiées ces dernières années, estimé à moins de 10 % des patients après un suivi de 5 à 10 ans [41]. Toutefois, de plus larges études épidémiologiques révèlent un risque plus important quand on se rapproche de la pratique clinique usuelle, allant de 19 % chez le sujet caucasien à 69 % chez le sujet noir [42]. Quant à l'incidence de l'IRT due à une néphropathie lupique, elle augmente ces dernières décennies malgré les progrès thérapeutiques, passant de 1,1 à 4,9 patients par million d'habitants entre 1982 et 2004 [43]. Comme cela a été évoqué plus haut, le pronostic rénal n'est pas le même dans tous les groupes ethniques [44]. L'évolution est clairement plus défavorable chez les patients noirs ou d'origine latino-américaine [45]. Dans le registre national américain (USRDS), l'incidence de l'IRT par néphropathie lupique est de 2,5 patients par million d'habitants pour les caucasiens, versus 17 par million pour les sujets noirs et 6 par million pour les sujets Latino-Américains. Il est difficile de savoir quelle part de cette différence inter-ethnique est due à des facteurs génétiques spécifiques, tel le polymorphisme ApoL1 [46], ou à des facteurs socio-économiques.

V. Présentation clinique : le lupus, une maladie aux multiples visages

1. Manifestations extra-rénales :

1.1. Signes généraux :

- La **fatigue** est l'un des symptômes les plus courants (80% à 100%). Il ne semble pas y avoir de corrélation avec l'activité de la maladie mais plutôt avec d'autres facteurs, tels que la dépression, le stress, l'anémie, le tabagisme, la sédentarité, les troubles du sommeil et la fibromyalgie concomitante [47,48,49,50].
- La **fièvre** peut être retrouvée chez plus de 50% des patients atteints de LED; cela peut être une manifestation du LED en soi [51] ou un symptôme lié à une infection induite par le LED ou une réaction indésirable à un médicament du LED [52,53].
- Changements de **poids** : la perte de poids est généralement observée avant le diagnostic du LED, alors que la prise de poids semble être liée aux corticostéroïdes ou à l'inflation hydro-sodée notamment en cas d'atteinte rénale.

1.2. Manifestations dermatologiques :

- ❖ **Manifestations cutanéomuqueuses** : La peau est l'un des organes les plus touchés chez les patients atteints de LED (85%) et peut être le seul organe impliqué (LE cutané) [54]. Les principales manifestations cutanées sont comme suit:
 - **L'éruption malarique** consiste en une éruption érythémateuse au niveau des joues et du pont nasal en forme de papillon (érythème en vespertillo) et qui peut parfois être douloureuse ou prurigineuse (Photo 1).

- **Les lésions discoïdes** (localisées ou généralisées) sont des lésions en forme de disque avec des plaques érythémateuses de différentes tailles avec hyperkératose folliculaire. Ces lésions se propagent de manière centrifuge, peuvent fusionner et sont parfois douloureuses et prurigineuses. Certaines lésions peuvent devenir hypertrophiques. Elles peuvent rarement se transformer en cancer de la peau. Ces lésions représentent la forme la plus courante de lupus cutané, appelée lupus discoïde (Photo 2).
- **La photosensibilité** est la possibilité d'une éruption érythémateuse diffuse dans les zones exposées au soleil telles que le visage, les bras et la partie dorsale des mains, en épargnant les articulations.
- **LEC subaigu** : caractérisée par une lésion papuleuse / plaque avec une légère desquamation, qui peut être confluyente, formant des lésions papulo-squameuses ou annulaires et / ou polycycliques. Ces lésions sont généralement asymptomatiques et peuvent être exacerbées par l'exposition au soleil.
- **L'alopecie** est détectable chez environ 45% des patients et affecte généralement la région temporale, provoquant une perte de cheveux par endroits (Effluvium télogène) (Photo 3).
- **Panniculite Lupique / Lupus profond** : rare (environ 2%), elle consiste en des indurations musclées profondes ou des nodules sous-cutanés, dans lesquels l'épiderme est généralement érythémateux, atrophique ou ulcéré. Ces lésions touchent normalement les extrémités proximales, en particulier les bras et les épaules.
- **L'atrophie blanche** est un type particulier de cicatrice apparaissant au bas des jambes, lorsque la peau est blessée et que l'irrigation sanguine est insuffisante. Il est généralement caractérisé par des papules prurigineuses douloureuses, pétéchiiales, ou hémorragiques.

- **Livedo réticulaire** consiste en une décoloration violacée sous forme de dentelle sur les membres inférieurs, probablement causée par un gonflement des veines moyennes de la peau et pouvant être aggravée par une exposition au froid.

Les autres manifestations cutanées comprennent les télangiectasies péri unguéales, le lichen plan dans le LE, les vascularites leucocytoclasiques cutanées des petits vaisseaux, le syndrome de Raynaud et les lésions bulleuses.

- ❖ **Manifestations oropharyngées** : elles représentent l'un des critères de diagnostic (photo 4). Cependant, les lésions buccales dans le LED ne sont pas constantes [55], avec une fréquence allant de 9% à 45% dans les maladies systémiques et de 3% à 20% dans les maladies cutanées localisées [56]. Parmi les autres signes et symptômes oropharyngés éventuellement présents chez les patients atteints de LES, on peut citer: La candidose orale, avec une prévalence allant de 4% à 75%, la dysphagie, avec une prévalence allant de 11% à 75%, la xérostomie, avec une prévalence allant de 1% à 100% [57].

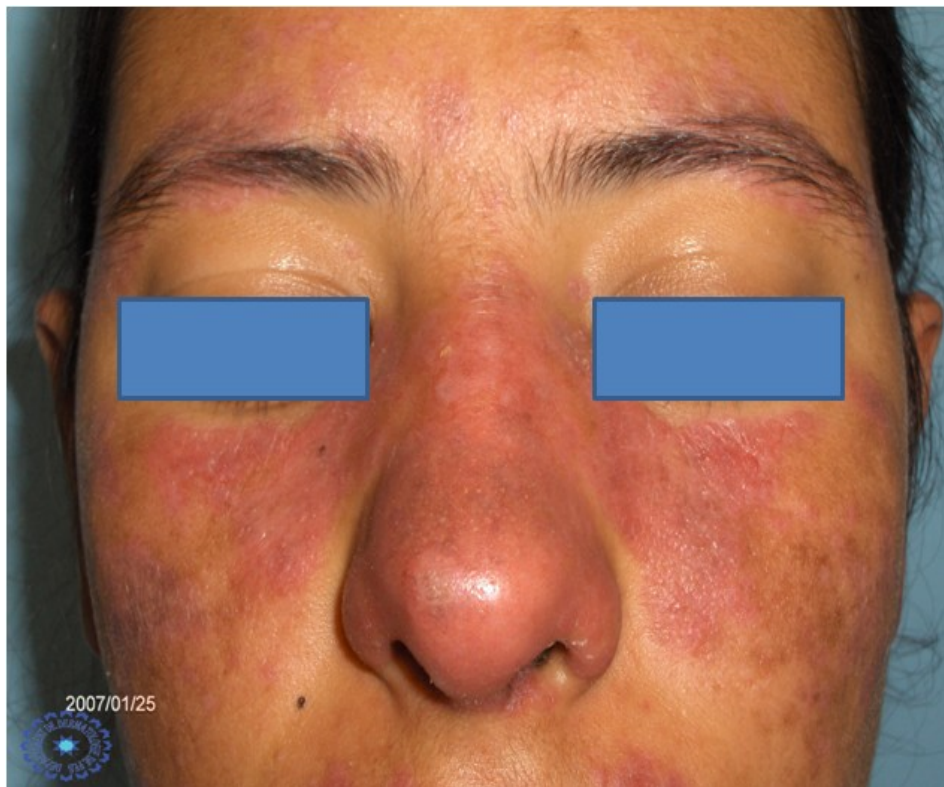


Photo 1 : érythème en vespertillo (courtoisie du service de dermatologie, CHU Hassan II
- Fès)



Photo 2 : lupus discoïde (courtoisie du service de dermatologie, CHU Hassan II – Fès)



Photo 3 : Effluvium télogène (courtoisie du service de Dermatologie, CHU Hassan II – Fès)



Photo 4 : Atteinte muqueuse au cours du lupus (courtoisie du service de dermatologie, CHU Hassan II - Fès)

1.3. Manifestations rhumatologiques :

Les signes rhumatologiques comprennent généralement l'arthralgie, l'arthrite, la nécrose avasculaire des os et la myopathie. L'arthrite et les arthralgies du LED ont tendance à être migrateurs, impliquant généralement des articulations symétriquement petites, telles que les genoux, le carpe et les doigts, en particulier l'articulation interphalangienne proximale. Cependant, toutes les articulations peuvent être touchées par le LED [58,59]. Les structures péri articulaires peuvent être enflammées, entraînant tendinite, ténosynovite et rupture du tendon. Une nécrose avasculaire peut également survenir, provoquant des douleurs et des incapacités articulaires, principalement dans les grandes articulations, telles que la hanche et le genou [59,60]. Enfin, les muscles sont souvent touchés : Myalgie et faiblesse musculaire, principalement dans le cou, le bassin, les cuisses, les épaules et le haut des bras, il est difficile pour les patients de monter les escaliers et / ou de se lever d'une chaise.

1.4. Manifestations pleuropulmonaires :

Les poumons du patient lupique sont généralement atteints plus tard au cours de l'évolution de la maladie avec d'autres organes. La manifestation pulmonaire la plus commune attribuable au LED est la pleurésie [61]. Cependant, même les maladies parenchymateuses, telle que la pneumonie [62,63], la détresse respiratoire aiguë [64], l'hémorragie alvéolaire diffuse [65], la pneumopathie interstitielle chronique [66] et le syndrome du poumon rétréci ou « shrinking syndrom » [67] peuvent être vues. De même, bien que plus rarement, on observe une implication vasculaire dans le cadre d'une hypoxémie aiguë réversible, une embolie pulmonaire, une hypertension artérielle pulmonaire, une atteinte pulmonaire obstructive et une atteinte des voies respiratoires supérieures [68].

1.5. Manifestations cardiovasculaires :

Plusieurs études ont déjà démontré une association claire entre le LED et les maladies cardiovasculaires [69,70]. Les principales maladies cardiovasculaires du LED sont les cardiopathies valvulaires associées aux lésions de la maladie de Libman–Sacks ou endocardite de Libman–Sacks, les végétations stériles, les épanchements péricardiques et les thromboses veineuses et artérielles avec des anticorps antiphospholipides [71]. Il semble qu'une telle association entre le LED et les manifestations cardiovasculaires dépend strictement de la combinaison de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, dont la dyslipidémie et, à des degrés divers, l'hypertension, le diabète, le tabagisme, l'inflammation, l'oxydation des lipides, les anticorps anti phospholipides et la maladie rénale [72].

1.6. Manifestations neuropsychiatriques :

Le système nerveux central est souvent affecté chez les patients atteints de LED, avec l'apparition de symptômes neurologiques et psychiatriques. Les 2 manifestations neurologiques les plus courantes sont les convulsions et l'atteinte cérébrovasculaire telles que les accidents vasculaires cérébraux, l'accident ischémique transitoire et la thrombose des sinus veineux [73]. Tandis que les deux manifestations psychiatriques les plus courantes sont la dépression et le dysfonctionnement cognitif [74]. Cependant, de nombreux autres symptômes peuvent être présents chez les patients atteints de LED, comme des céphalées, des troubles de l'humeur, des états confusionnels aigus et l'anxiété [75, 76].

1.7. Autres manifestations :

- ❖ **Manifestations gastro-intestinales** :une des causes est la vascularite mésentérique et la thrombose, pouvant conduire à une ischémie, une perforation et un infarctus représentant un danger de mort. Les autres problèmes gastro-intestinaux chez les patients atteints de LED sont l'entéropathie déficiente en protéines [78], les pseudo-obstructions intestinales [79], les pancréatites aiguës [80] et, plus rarement, la maladie cœliaque, les maladies inflammatoires de l'intestin, l'entérite à éosinophiles et la pneumatose kystique intestinale [77].
- ❖ **Ophtalmologiques** : Environ 30% des patients atteints de LED souffrent d'atteinte oculaire, ce qui comprend l'atteinte du nerf optique, la périorbite et de ses annexes oculaires, telles que l'orbite, la conjonctive et les paupières [81]. La manifestation la plus courante est la kératoconjunctivite sèche [82], dans laquelle un ou les deux yeux peuvent avoir une sécheresse persistante. Les symptômes les plus dévastateurs sont secondaires à une névrite optique, à une neuropathie optique ischémique [83,84], à une vaso-occlusion rétinienne similaire aux diabétiques et à l'hypertension qui peut alors sérieusement menacer l'acuité visuelle [85].

2. Manifestations rénales :

La néphropathie lupique doit être suspectée chez tout patient lupique présentant une insuffisance rénale, même minime, une protéinurie, une anomalie du sédiment urinaire et/ou une hypertension artérielle. Le clinicien peut néanmoins être confronté à plusieurs situations cliniques révélant une néphropathie lupique (Tableau 1).

L'atteinte rénale n'est pas toujours cliniquement parlante et il faut rechercher des anomalies biologiques devant toute poussée lupique, typique ou non. Le bilan minimal doit comprendre une mesure de la pression artérielle, un dosage de la créatininémie avec calcul du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) par la formule MDRD ou CKD-EPI, un dépistage de l'albuminurie et de l'hématurie par une bandelette urinaire (confirmées par un dosage pondéral de la protéinurie et une recherche d'hématurie ou de cylindres hématiques à l'ECBU). Ce bilan doit être proposé lors de chaque évaluation de la maladie lupique, notamment lors de situations associées à un fort risque de poussée (grossesse, diminution du traitement immunosuppresseur, mauvaise observance au traitement).

Selon les recommandations néphrologiques de ces dernières années, reprises dans les propositions de l'ACR, la protéinurie peut désormais être évaluée par le dosage du ratio protéinurie/créatininurie, effectué sur un échantillon urinaire matinal. Cet examen se révèle tout aussi fiable et beaucoup plus simple à réaliser que le dosage de la protéinurie des 24 heures. En dehors de la GN lupique, responsable d'une protéinurie détectable à la simple bandelette urinaire, il existe d'autres modes de présentation, comme les formes vasculaires (micro-angiopathie thrombotique MAT et syndrome des anti-phospholipides SAPL) ou interstitielles (syndrome de Gougerot-Sjögren), sans oublier les diagnostics différentiels (néphropathies médicamenteuses ou post-infectieuses). Par ailleurs, il faut signaler l'existence d'atteintes rénales isolées et inaugurales, précédant parfois de quelques années l'apparition d'un lupus systémique.

D'autre part, de plus en plus d'équipes rapportent l'existence d'un syndrome néphrotique, dans un contexte de LED, en l'absence de prolifération cellulaire et de dépôts d'immunoglobulines au niveau de la membrane basale glomérulaire. Sur le plan histologique, il existerait un effacement des pieds des pédicelles (à la microscopie électronique), avec parfois des lésions de hyalinose segmentaire et focale mimant un syndrome néphrotique idiopathique [86,87]. Il s'agit de syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales à attribuer au lupus. Des cas d'amylose rénale AA et de glomérulonéphrites prolifératives mésangiales à IgM ont également été rapportés [88].

Tableau 1 : Les différentes présentations clinico-biologiques de la néphropathie lupique

[36].

Syndrome	Signes cliniques	Signes biologiques	Pathologie rénale
Syndrome de néphropathie glomérulaire chronique	Symptômes extrarénaux du lupus	Protéinurie non néphrotique (0,5 à 3 g/24 h), hématurie microscopique, insuffisance rénale initialement modeste et parfois hypertension artérielle	GN lupique classe III et IV
Syndrome néphrotique	Syndrome œdémateux, complication thromboembolique	Protéinurie massive (> 3 g/24 h), hypoalbuminémie (< 30 g/L); l'insuffisance rénale et l'hématurie microscopique sont inconstantes	GN lupique classe V (parfois classe III ou IV)
Syndrome de GN rapidement progressive	Symptômes extrarénaux du lupus, vascularite lupique, oligo-anurie dans certain cas	Dégradation rapide de la fonction rénale, hématurie microscopique et protéinurie le plus souvent modeste (1 à 3 g/24 h)	GN lupique classe III (ou IV)
Micro-angiopathie thrombotique (MAT) et SAPL catastrophique	HTA sévère, signes neurologiques, thromboses artérielles ou veineuses	Anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, parfois présence d'anticorps anticardiolipine ou anti-β2GP1 ; la protéinurie est parfois minime, tout comme l'hématurie	Lésions de MAT et thromboses artérielles
Néphropathie tubulo-interstitielle	Syndrome sec en rapport avec un syndrome de Gougerot-Sjögren	Protéinurie de faible débit, leucocyturie, présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB	Infiltration cellulaire interstitielle

GN : glomérulonéphrite ; SAPL : syndrome des anti-phospholipides.

3. Place de la biopsie rénale :

La biopsie rénale est une étape cruciale au cours de la néphropathie lupique. Les indications de la biopsie rénale restent larges dans le LED, en raison de la discordance fréquente entre la gravité histologique et les signes clinico-biologiques. L'analyse de la biopsie rénale permet de confirmer le diagnostic, d'éliminer les néphropathies sans rapport avec le lupus, de classer l'atteinte rénale dans les différents sous-types histologiques, d'établir un pronostic et de guider le traitement spécifique. Dans les néphropathies vasculaires aiguës (MAT et SAPL), en cas d'hypertension artérielle non contrôlée, de thrombopénie ou la nécessité de maintenir une anticoagulation efficace, on peut être amené à différer le geste biopsique ou à envisager une biopsie par voie transjugulaire, technique associée à un moindre risque hémorragique mais pas toujours disponible.

Des classifications des formes histologiques ont été développées, d'abord par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), puis en 2003 par l'International Society of Nephrology (ISN)/ Renal Pathology Society (RPS) (Annexe 1) [89]. La classification ISN/RPS 2003, tout comme ses précédentes, reste focalisée sur la pathologie glomérulaire (figures 2 et 3). Néanmoins, la signification clinique des lésions extraglomérulaires, tubulo-interstitielles et/ou vasculaires est parfois importante. L'étendue, la sévérité et le type d'atteinte tubulo-interstitielle doivent être précisés et gradués dans les descriptions histologiques (discrète, modérée, sévère). Une attention particulière doit être apportée à la quantification du degré de fibrose interstitielle, d'inflammation interstitielle, ou encore d'atrophie tubulaire étant donné leur rôle pronostique [90].

Par ailleurs, le type et l'importance des lésions vasculaires doivent aussi être décrits comme, par exemple, les dépôts vasculaires, la présence de thrombi, de lésions de vasculite lupique, de sclérose ou de microangiopathie thrombotique. 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 [91].

Les lésions actives sont celles qui sont susceptibles d'une régression sous traitement. Plusieurs indices morphologiques évaluant la biopsie rénale ont été développés, dont le plus utilisé reste le NIH (annexe 2). L'immunofluorescence directe permet de mettre en évidence des dépôts de complexes immuns contenant de l'IgG+++, IgM, IgA, C3, C4, et C1q (aspect dit de « Full house ») (figure 4).

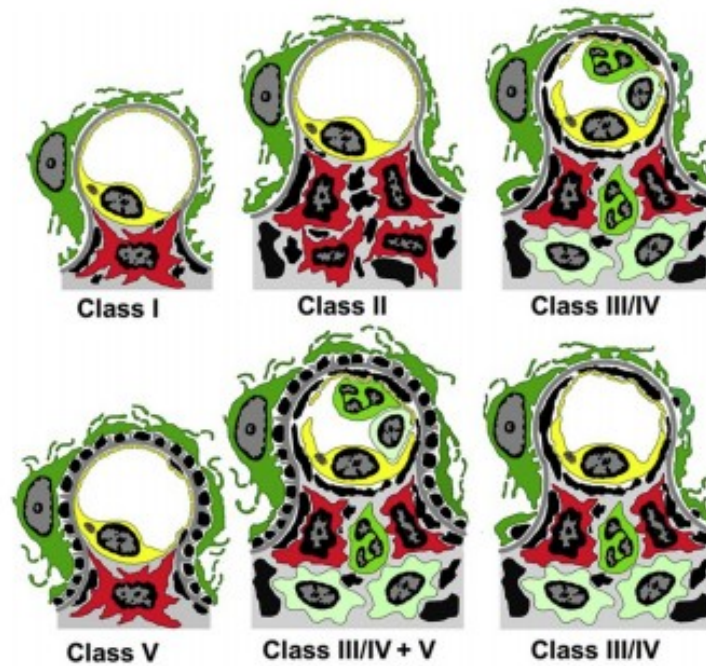


Figure 2 : Caractéristiques ultrastructurales d'un capillaire glomérulaire atteint de glomérulonéphrite lupique [92].

- **Classe I** avec des dépôts immuns mésangiaux (noirs) mais pas d'hypercellularité ni de prolifération de cellules mésangiales (rouges)
- **Classe II** avec des dépôts immuns mésangiaux et une hypercellularité mésangiales mais pas d'afflux de leucocytes;
- **Classe III / IV (en haut à droite)** avec un afflux mésangial et capillaire de leucocytes;
- **Classe III / IV (en bas à droite)** avec des dépôts immuns mésangiaux et endomembraneux au niveau de la paroi capillaire mais pas d'afflux capillaire de leucocytes;
- **Classe III / IV + V** avec afflux de leucocytes et de nombreux dépôts immuns extra-membraneux en plus des dépôts sous-endothéliaux;
- **Classe V** avec de nombreux dépôts immuns extra-membraneux mais sans afflux de leucocytes
- (podocyte = cellule verte externe, cellule endothéliale = cellule jaune, cellule mésangiale = cellule rouge, neutrophile = cellule verte à noyau segmenté, monocyte / macrophage = cellule vert clair)

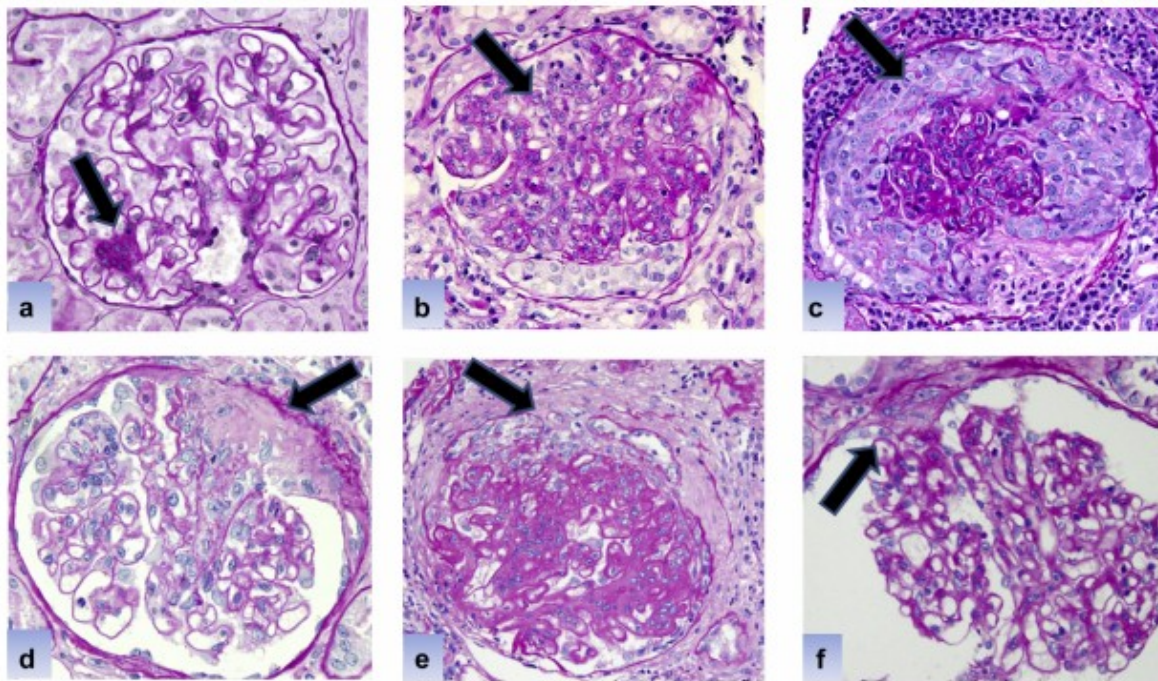


Figure 3 : Coupes histologiques montrant les principales lésions rencontrées au cours de la glomérulonéphrite lupique ; coloration PAS, les flèches noires montrent les lésions (a)Prolifération mésangiale, (b) prolifération endocapillaire, (c) croissant cellulaire, (d) croissant fibreux, (e) croissant fibro-cellulaire, (f) adhésion [92].

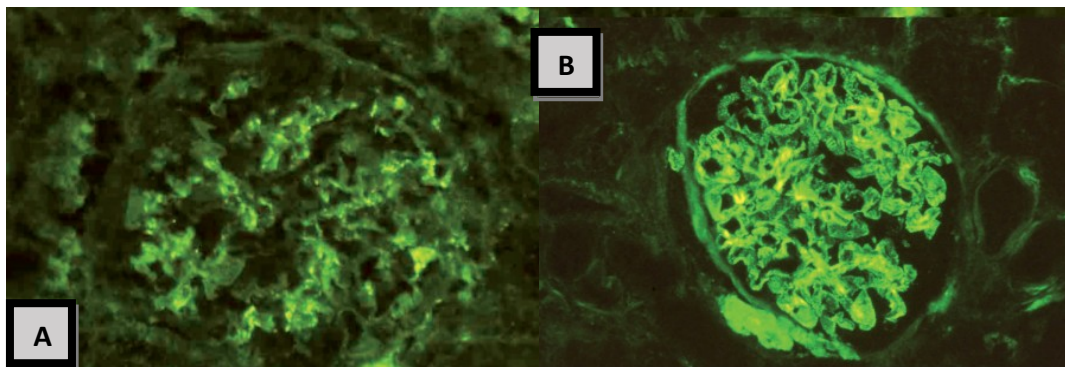


Figure 4 : Images en immunofluorescence montrant des dépôts d'IgG mésangiaux d'une néphropathie lupique classe II (A) et des dépôts granuleux d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire (dépôts extramembraneux) d'une néphropathie lupique classe V (B) [93].

4. Place des Nouveaux biomarqueurs :

Les risques inhérents à la réalisation de biopsies rénales parfois répétées chez un même patient poussent à développer des méthodes diagnostiques non invasives (biomarqueurs). Outre les signes cliniques habituels (protéinurie, anomalie du sédiment urinaire, baisse du débit de filtration glomérulaire), les anomalies immunologiques le plus souvent associées aux néphropathies sont une consommation du complément par la voie classique (C4 et C3 abaissés) et la présence d'anticorps anti-ADN double brin. Néanmoins, la valeur prédictive de ces critères est insuffisante pour juger de l'activité rénale de la maladie. De nouveaux biomarqueurs se développent avec des résultats très prometteurs, mais nécessitent d'être validés sur de larges cohortes. Nous en citons ici quelques uns :

- **Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)** : protéine impliquée dans le recrutement des monocytes et participe à l'inflammation dans la glomérulonéphrite (GN) lupique. Des études transversales menées chez l'homme montrent que le taux urinaire de MCP-1 est plus élevé chez les patients présentant une GN lupique active, en comparaison à des patients atteints de lupus sans atteinte rénale ou à des patients présentant une GN lupique avec des lésions chroniques ou à des sujets sains. Enfin, le suivi longitudinal de MCP-1 montre qu'une élévation de son taux urinaire précède la rechute d'une GN lupique active et que le traitement de la GN lorsqu'il est efficace permet une baisse de MCP-1 dans les urines [94,95].
- **Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)** : son expression augmente dans l'insuffisance rénale aiguë et dans diverses agressions inflammatoires, ischémiques ou infectieuses. Plusieurs études transversales suggèrent que le taux urinaire de NGAL est plus élevé chez les patients présentant une GN lupique active comparés à des patients atteints de lupus sans atteinte rénale,

à des patients présentant une GN lupique avec des lésions chroniques ou à des sujets sains [96,97].

- **Tumor necrosis factor (TNF)–like weak inducer of apoptosis (TWEAK) :** l'expression de TWEAK et de son récepteur Fn14 est augmentée dans le tissu rénal des patients porteurs de GN lupique. Des études transversales complétées par des études longitudinales (d'effectif faible) montrent que le taux urinaire de TWEAK est augmenté chez les patients porteurs d'une GN lupique active comparés aux patients lupiques sans atteinte rénale, souffrant de rhumatisme inflammatoire ou d'autres maladies rénales [98,99].
- **Anticorps anti-C1q :** Des études transversales ont montré que les anticorps anti-C1q sont présents chez 20 à 44 % des patients lupiques et leur titre est associé à l'activité de la maladie lupique en général et de la GN lupique en particulier [100].

VI. Présentation biologique : un champ de manifestations fertile

Les examens biologiques occupent une place prépondérante dans le LED permettant un diagnostic fiable et un suivi précis des patients tout au long de la prise en charge ainsi qu'un intérêt pronostic utile pour l'appréhension de l'évolutivité de la maladie.

1. Troubles hématologiques :

1.1. Anémie :

La destruction périphérique des globules rouges induite par les anticorps est responsable d'une anémie hémolytique auto-immune (AHA). Elle survient chez 5 à 14% des patients atteints de LED [101]. La présence d'AHA est facilement diagnostiquée par un test de Coombs positif, une élévation du lactate déshydrogénase et de la bilirubine totale, une faible haptoglobine sérique et la présence de sphérocytes sur le frottis périphérique. L'AHA dans le LED a également été associée à des anticorps anti-APL. Le lupus est également associé à une anémie hémolytique dans le cadre des microangiopathies thrombotiques. La constatation clinique d'une fièvre élevée, d'une insuffisance rénale, de symptômes neurologiques et de thrombocytopénie est caractéristique du purpura thrombocytopénique thrombotique (PTT) [102].

1.2. Leucopénie :

Une leucopénie, soit une neutropénie ou une lymphopénie, survient chez 20 à 40% des patients [103]. La lymphopénie (lymphocytes $<1500 / \text{mm}^3$) a une prévalence rapportée de 15 à 80% des patients atteints de LED. La prévalence de la neutropénie, définie de façon variable dans la littérature allant de <1800 à $<2500 / \text{mm}^3$, est comprise entre 20 et 40%. La neutropénie et la lymphopénie peuvent refléter l'activité de la maladie; Cependant, les associations avec l'infection restent controversées.

1.3. Thrombopénie :

On observe une faible numération plaquettaire chez environ 25% des patients, bien qu'une thrombocytopénie grave soit rapportée chez moins de 10%. La consommation auto-immune est la cause la plus fréquente, mais dans de rares cas, la thrombocytopénie est une manifestation de l'anémie hémolytique microangiopathique, du PTT, de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou du syndrome d'activation macrophagique (SAM), qui sont tous associés à une morbi-mortalité élevée. Le rôle pathogène des anticorps dirigés contre les glycoprotéines membranaires plaquettaires (antigène IIb / IIIa) est bien établi[104]. Parmi les autres mécanismes possibles, on peut citer les anticorps dirigés contre le récepteur de la thrombopoïétine (RTPO) et les anticorps anti-APL et anti-ligand CD40 qui se lient avec les plaquettes et entraînent leur séquestration.

2. Syndrome inflammatoire :

La vitesse de sédimentation (VS) est accélérée au cours des poussées lupiques dans 80 à 100 % des cas. Elle revient à la normale en période de rémission mais peut rester augmentée du fait d'une hypergammaglobulinémie persistante ou d'une insuffisance rénale chronique.

La protéine C réactive (CRP) s'élève peu au cours des poussées évolutives du lupus, sauf en cas de sérite. Ainsi, les taux très élevés devant faire rechercher une complication infectieuse.

Les modifications du protidogramme traduisent soit l'existence d'un syndrome inflammatoire avec une hyperalpha-2-globulinémie (30 % des cas), et parfois une hypoalbuminémie en l'absence de syndrome néphrotique, soit une hypergammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec élévation des anticorps IgG [105].

3. Anomalies immunologiques :

Le lupus est une maladie inflammatoire auto-immune systémique caractérisée par la production de nombreux autoanticorps. Ces autoanticorps nous permettent non seulement un diagnostic de pertinence, mais sont également associés à certaines manifestations cliniques et sous-ensembles de la maladie.

Des facteurs antinucléaires sont décelables dans la presque totalité des observations. Ils sont dépistés par immunofluorescence indirecte sur cellules HEP-2 [106].

On obtient alors deux résultats : le type et l'aspect de la fluorescence (tableau 2) La fluorescence (figure 5) est le plus souvent homogène (Fig. A), parfois mouchetée (Fig. B), rarement nucléolaire.

Tableau 2 : Orientation diagnostique devant les principales fluorescences observées sur cellules HEP-2 [107].

	Aspect de la fluorescence	Antigènes	Diagnostic
Nucléaire	Homogène	ADN double-brin Histones, chromatine/nucléosomes, HMG	LES, lupus/vascularite induit, arthrite juvénile idiopathique
	Moucheté gros grains	U1-SnRNP, U2-6 snRNP (Sm), matrice nucléaire	Connectivite mixte, LES, syndrome de Raynaud, sclérodermie systémique, syndrome de Sjögren, connectivite indifférenciée
	Moucheté fin	SSA/Ro (nucléoles -), SSB/La (nucléoles +), Topo-1	LES, lupus cutané subaigu, sclérodermie systémique, syndrome de Sjögren, myopathies inflammatoires, connectivite mixte
	Centromère Nucléolaire	Kinétochore: protéine centromère A, B, C, T Scl, ARN polymérase	Sclérodermie limitée, syndrome de Raynaud Sclérodermie systémique, syndrome de Raynaud, myopathies inflammatoires, « overlap syndrome »
Cytoplasmique	Diffus	RibP, Jo-1, autres ARNt-synthétase, SRP	LES, myopathies inflammatoires
	Moucheté fin	Jo-1, SRP, PDH	Myopathies inflammatoires, dermatomyosite, cirrhose biliaire primitive, pneumopathie interstielle

LES : lupus érythémateux systémique; HMG : *high mobility group*; RNP : ribonucléoprotéines; ARN : acide ribonucléique; ARNt : ARN de transfert; RibP : *ribosomal protein P*; SRP : *signal recognition particle*; PDH : pyruvate déshydrogénase.

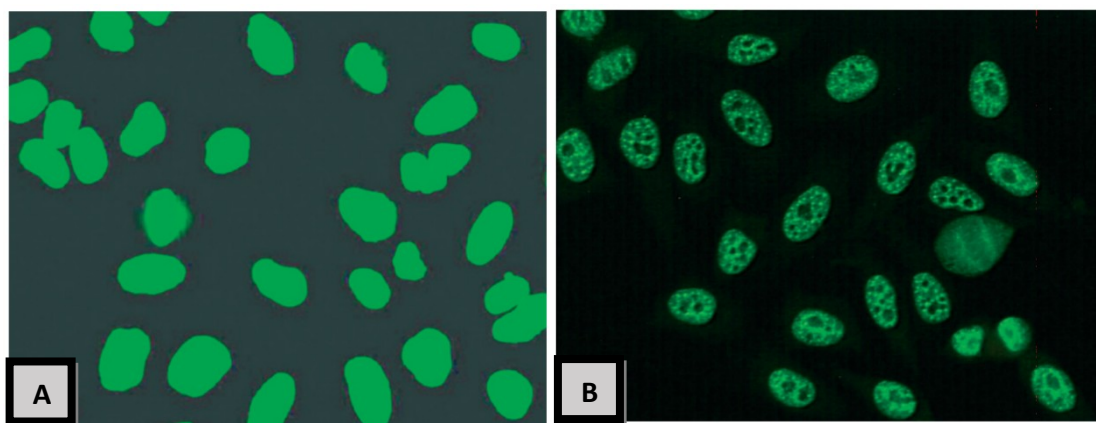


Figure 5 : Anticorps antinucléaires avec fluorescence homogène (A) et fluorescence mouchetée (B) sur frottis de cellules HEp-2 [107].

Des anticorps anti-ADN natif sont trouvés dans 80 à 90 % des cas de lupus évolutifs, surtout en cas de formes sévères et de néphropathie. Ces anticorps sont détectés par :

- **Méthode isotopique de Farr** : Il s'agit de la méthode de référence, très spécifique, quantitative, permettant de dépister les anticorps de haute affinité
- **Elisa (enzyme linked immunosorbent assay)**, permettant une analyse quantitative, adaptée aux grandes séries, mais de spécificité variable
- **Immunofluorescence sur *Crithidia luciliae*** : Il s'agit d'un test spécifique, adapté aux petites séries, mais moins sensible et semi-quantitatif.

Les anticorps antinucléosomes sont détectés par Elisa ou par immuno-empreinte, avec des résultats variables selon l'antigène utilisé. Leur apparition pourrait précéder celle des anticorps anti-ADN.

Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles sont identifiés par :

- **Immunodiffusion double d'Ouchterlony**, qui permet l'identification des anticorps rares, mais ne peut dépister que les anticorps précipitants, et est de réalisation longue ;
- **Elisa**, qui a l'avantage d'être une technique quantitative, mais ne permet pas d'identification des anticorps rares ;

- **Immuno-empreinte**, qui permet une caractérisation précise de la cible antigénique, mais ne dépiste pas les antigènes conformationnels.

Les anticorps anti-Sm (complexe ribonucléoprotéique nucléaire) ont une sensibilité de 10 à 50 % et une spécificité de 55 à 100 %. Ils restent positifs même en cas d'amélioration de l'activité du LED et de chute des anti-ADN. Ils sont plus fréquents chez les Afro-Américains et les Asiatiques.

Les anticorps anti-RNP sont positifs dans le LED et les connectivites mixtes. Dans le LED, leur sensibilité est de 27 % et leur spécificité de 82 %. Ils sont associés aux myosites et syndromes de Raynaud.

Les anticorps anti-Ro/SSA sont trouvés dans 30 % des LED, principalement lorsque les manifestations suivantes sont présentes : lupus cutané subaigu et photosensibilité ; thrombopénie et lymphopénie ; bloc auriculoventriculaire (BAV) congénital (52 kD) ; déficit en C2. On les trouve aussi dans 40 à 90 % des syndromes de Gougerot-Sjögren et 10 % des polyarthrites rhumatoïdes.

Les anticorps anti-La/SSB sont présents dans 10 à 20 % des LED et 30 à 70 % des syndromes de Gougerot-Sjögren. Ils seraient associés à la neutropénie et à la perturbation des activités fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles. Ils s'observent aussi aux âges extrêmes, soit chez les lupus débutant après 55 ans, soit dans le lupus cutané néonatal et le BAV congénital.

Les sérologies de Latex et Waaler-Rose sont positives dans 20 à 30 % des cas.

Plusieurs études suggèrent aussi une association entre la présence d'anticorps anti-C1q et l'activité du lupus, mais ces données sont controversées [108,109].

Les taux sériques du complément hémolytique et de ses fractions sont diminués dans la moitié des cas. Cette hypocomplémentémie est un bon signe d'activité du lupus surtout lorsqu'elle s'associe à une élévation du titre des anticorps anti-ADN. Elle peut aussi résulter, rarement, d'un déficit congénital, partiel ou complet, en un facteur du complément. Plus souvent, la consommation du complément par la voie classique est le fait de complexes immuns ou de cryoglobulines, et se traduit par une chute du CH50, du C3 et du C4. Elle est très fréquente au cours des lupus avec atteinte rénale, elle s'observe également chez la moitié des lupus sans atteinte rénale.

Des anticorps antiplaquettes, anticorps anti-proliferating cell nuclear antigen (PCNA), antihistones, des complexes immuns circulants, une cryoglobulinémie sont fréquemment détectés. Leur intérêt n'est pas connu.

Les réactions sérologiques classiques de la syphilis sont parfois positives alors que le test de Nelson est négatif. C'est la « fausse sérologie syphilitique » qui s'associe en règle générale à la présence d'un anticorps antiprothrombinase et surtout d'anticorps anticardiolipides détectés en Elisa. Ces anticorps peuvent être présents même en l'absence de manifestations cliniques du syndrome des antiphospholipides. Enfin, le test de Coombs direct qui fait état d'anticorps dirigés contre les hématies se révèle positif dans 20 % des lupus sans qu'il n'y ait systématiquement de stigmates d'hémolyse [110].

VII. Critères diagnostiques du LES : des classifications, sans signe pathognomonique

Les critères de l'American College of Rheumatology (ACR), publiés en 1997, et ceux plus récents du groupe Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) font désormais référence, permettant ainsi l'inclusion rigoureuse d'authentiques patients lupiques dans les études de recherche clinique. Les critères ACR nécessitent la présence de quatre critères, soit de façon simultanée, soit successive, parmi 11 critères (Annexe 3) pour classer la maladie comme lupique [111].

Les critères SLICC permettent la classification de la maladie lupique en présence là aussi de quatre critères dont un clinique et un immunologique parmi une liste de manifestations (Annexe 4) ou, fait nouveau, en présence d'une néphrite lupique avec une confirmation histologique, associée à des autoanticorps caractéristiques [112].

VIII. Scores d'activité et d'évolution : poussées / rémissions

Le LED, bien qu'étant une maladie où le phénomène inflammatoire reste prépondérant, doit être appréhendé comme étant une maladie chronique, dont l'évolution est faite d'une alternance de poussées/rémissions. Les poussées de la maladie s'accompagnent généralement d'une majoration importante du processus inflammatoire pouvant toucher un ou plusieurs organes et responsable de manifestations « aiguës ». Les poussées sont ensuite généralement suivies de périodes d'amélioration ou de rémission, obtenues parfois spontanément mais le plus souvent après la mise en route de traitements spécifiques non dénués d'effets secondaires (corticoïdes et/ou immunosuppresseurs).

Certaines séquelles irréversibles (déformations articulaires, accident vasculaire ischémique, insuffisance rénale chronique, etc.) peuvent interférer avec l'évaluation de l'activité, et ne justifient pas à elles seules la prescription de traitements immunosuppresseurs. En pratique courante, l'évaluation de l'activité de la maladie se fait à partir de l'histoire clinique, d'un examen physique, de tests fonctionnels spécifiques de certains organes et d'un bilan biologique immunologique. De nombreux scores d'activité ont été proposés : les deux plus connus sont le BILAG (British Isles Lupus Assessment Group index) et le SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) (annexe 5). Mais bien d'autres scores d'activité existent : le SLAM (Systemic Lupus Erythematosus Activity Measure), l'ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) et le LAI (Lupus Activity Index). Plus récemment, deux nouveaux scores, le SRI (SLE Responder Index) et le BICLA (BILAG-based Combined Lupus Assessment), ont été développés et utilisés dans le développement de biothérapies spécifiques au lupus. Tous ces scores reposent sur une combinaison de données cliniques et biologiques, incluant l'histoire de la maladie. Ils ne peuvent être utilisés en pratique clinique que sous une forme simplifiée.

IX. Prise en charge thérapeutique du lupus : pas encore de traitement spécifique :

1. Objectifs:

L'efficacité thérapeutique a modifié le cours évolutif de la maladie lupique. D'une simple succession de phases actives (poussées), dont certaines pouvaient être fatales, le LED est devenu une maladie chronique, moins sévère, souvent compatible avec des conditions de vie et une activité professionnelle quasi normales. La prise en charge du LED se fixe plusieurs objectifs prenant en compte le facteur temps :

→ A court terme :

- Permettre le confort quotidien ;
- Assurer un sauvetage fonctionnel voire vital dans les poussées graves.

→ A moyen terme :

- S'opposer à la progression prévisible des atteintes viscérales évolutives, notamment rénales ;
- Prévenir les poussées ;
- Prévenir les thromboses vasculaires ;
- Permettre à la patiente d'être mère ;
- Préserver la qualité de vie et l'insertion socioprofessionnelle ;
- Chez l'enfant et l'adolescent : surveiller le développement statural et pubertaire et discuter de traitements spécifiques en cas d'anomalies, préserver la scolarité et le développement psychosocial et assurer la transition pédiatrie/médecine d'adulte.

→ A long terme :

- Limiter les séquelles de la maladie ;
- Limiter les effets délétères différés du traitement ;
- Préserver l'appareil cardiovasculaire d'une athérosclérose précoce.

2. Moyens de traitement :**2.1. Mesures générales :**

- ❖ **Education-Adhésion au traitement :** Le malade doit être formé, informé et rassuré car lui et/ou son entourage doivent être à même d'assurer une partie de la prise en charge thérapeutique. Le malade doit pouvoir reconnaître seul les signes cliniques avant-coureurs de la poussée évolutive et consulter. L'éducation soulignera, bien sûr, les risques de l'arrêt intempestif du traitement sans avis médical.
- ❖ **Protection solaire :** éviter l'exposition solaire entre 11 h et 15 h, éviter l'exposition aux rayons réfléchis, port de chapeaux à bords larges, de lunettes teintées, application de crème écran solaire avec les indices les plus élevés contre les spectres les plus larges (UVB, UVA et visible).
- ❖ **Règles hygiéno-diététiques :** Il n'y a pas de règle diététique ni de complément alimentaire spécifique au LED. En cas de corticothérapie prolongée à fortes doses, certaines mesures sont à préconiser : restriction des apports glucidiques, lipidiques et caloriques, augmentation des apports calciques et restriction des apports en sodium en cas d'hypertension artérielle associée, d'insuffisance rénale ou cardiaque ou de syndrome néphrotique. Le tabagisme étant associé à une activité plus importante de la maladie et à une moindre efficacité des antipaludéens de synthèse sur certaines manifestations cutanées du lupus, son arrêt doit être fortement encouragé.
- ❖ **Contraception :** les grossesses doivent être planifiées et certains traitements sont tératogènes (cyclophosphamide, méthotrexate, acide mycophénolique,

thalidomide). Elle doit être évoquée dès la première consultation. On préférera pour l'instant les pilules progestatives telles que l'acétate de chlormadinone (Lutéran®), l'acétate de cyprotérone (Androcur®), l'acétate de nomégestrol (Lutényl®) et les microprogestatifs comme le désogestrel (Cerazette®), autorisés même en cas d'antécédent thrombotique. Les progestatifs microdosés doivent être évités chez les patientes traitées par anti-vitamine K en raison du risque d'induction de dystrophie et d'hémorragie ovarienne. Les dispositifs intra-utérins, imprégnés ou non de progestatifs, peuvent être utilisés. À défaut d'une contraception fiable, l'utilisation de procédés mécaniques est parfois justifiée. La ligature de trompes reste une solution à ne pas négliger chez les femmes multipares.

❖ **Prévention de l'athérosclérose** : la population lupique doit être considérée comme une population à haut risque cardiovasculaire. La prévention de l'athérosclérose doit être une préoccupation précoce et durable :

- Activité physique régulière ;
- Normalisation de l'excès pondéral ;
- Traitement de la dyslipidémie
- Cible de pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg ;
- Dépistage systématique et régulier du diabète, surtout lors d'un traitement par glucocorticoïde

- Arrêt de l'intoxication tabagique ;
- Réduire la corticothérapie dès que l'état clinique l'autorise et favoriser les traitements permettant une épargne cortisonique ;
- Large utilisation de l'hydroxychloroquine (HCQ) qui a un effet antiagrégant plaquettaire et une action favorable sur le profil lipidique ;

- Aspirine à doses anti-agrégante, conseillée chez les patients lupiques adultes avec des anticorps antiphospholipides ou recevant une corticothérapie ou ayant un facteur de risque cardiovasculaire.
- ❖ **Prévention des infections et Vaccinations** : Les infections sont une cause importante de morbidité et de mortalité dans le LED. La Haute Autorité de santé en France recommande en 2012 [113] que les patients atteints d'une maladie auto-immune et traités par corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et/ou biothérapie reçoivent :
 - Une vaccination contre la grippe saisonnière (vaccin inactivé) et le pneumocoque ;
 - Un rappel contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche ;
 - Une vaccination contre l'hépatite B, l'*Haemophilus influenzae* B, le méningocoque C (conjugué) et le papillomavirus.

La Haute Autorité de santé fixe à 10 mg/j d'équivalent prednisone le seuil en dessous duquel les patients, ne recevant par ailleurs pas d'immunosuppresseurs ni de biothérapie, peuvent recevoir un vaccin vivant.

2.2. Mesures médicamenteuses et molécules :

2.2.1. Immunomodulateurs :

a. Antipaludéens de synthèse (APS) :

Les antipaludéens de synthèse (APS) (ou anti-malariques de synthèse ou amino-4-quinoléines) utilisés pour le traitement du lupus systémique depuis bientôt 50 ans sont principalement l'hydroxychloroquine (HCQ) et à moindre niveau la chloroquine (CQ). L'HCQ diminue l'activité du LED y compris chez la femme enceinte [114]. Elle est efficace sur les manifestations cutané-articulaires mais également sur des atteintes plus sévères, notamment rénales. Outre son efficacité directe sur l'activité du LED, l'HCQ permet de réduire le risque de survenue de séquelles. L'HCQ a également d'autres propriétés utiles pour les patients lupiques. Son activité antithrombotique est établie en pratique clinique. L'HCQ limite la déminéralisation osseuse induite par les corticoïdes. Elle améliore le bilan lipidique, notamment chez les patients traités par corticoïdes. Son effet protecteur sur l'athérosclérose n'est démontré qu'avec un très faible niveau de preuve. Enfin, l'HCQ a un effet bénéfique sur la survie des patients lupiques. La posologie habituelle de l'HCQ est, en absence d'insuffisance rénale, de 400 mg/j en une prise et de 200 mg/jour pour la CQ.

b. Vitamine D :

Une supplémentation en vitamine D doit être instaurée chez tous les patients atteints de LED présentant une insuffisance ou un déficit en vitamine D, pour ses propriétés immunomodulatrices et anti-fibrotiques. La carence en vitamine D est fréquente chez les patients atteints de LES [115]. Le déficit en vitamine D est en corrélation avec une activité accrue de la maladie [116,117], ainsi qu'un risque accru de thrombose [118,119]. D'autre part, la supplémentation en vitamine D est associée à la réduction de la protéinurie, des niveaux de complément plus élevés et une amélioration de l'activité globale de la maladie [120,121].

2.2.2. Corticostéroïdes :

Le LED se caractérise par son importante corticosensibilité. Toutefois, le principe général est de n'utiliser la corticothérapie dans les formes bénignes qu'en cas d'échec des AINS et des antimalariques de synthèse en évitant de dépasser 15 à 20 mg/j de prednisone jusqu'au contrôle de la poussée, suivi d'un sevrage progressif. Les formes graves relèveront d'une posologie plus élevée, 1 à 2 mg/kg chaque 24 heures de prednisone, parfois précédée d'une utilisation parentérale, sous la forme d'assauts de méthylprednisolone. Ce schéma est adapté aux formes rénales graves avec néphropathie glomérulaire proliférative, aux atteintes neurologiques graves, aux thrombopénies immunologiques sévères avec un taux de plaquettes inférieur à 30 000/mm³ ou aux hémolyses sévères. Les pleurésies et péricardites de faible abondance justifient des doses intermédiaires avec le plus souvent 0,5 mg/kg par jour de prednisone.

Les effets délétères des corticoïdes sont bien connus, avec notamment un risque majeur de complication cardiovasculaire dans le lupus. Ils représentent la principale cause de séquelles évaluées par le score SLICC/ACR et augmentent le risque de mortalité [122].

Pour toutes ces raisons, éviter une imprégnation cortisonique prolongée constitue le nouvel objectif que se sont imposé plusieurs équipes [123].

2.2.3. Immunosuppresseurs :

Le recours aux immunosuppresseurs répond à un double objectif : obtenir un meilleur contrôle de la maladie lupique résistant aux glucocorticoïdes seuls, et permettre une épargne stéroïdienne chez les patients corticodépendants ou cortico-intolérants. Ces traitements doivent aussi pouvoir maintenir un bon contrôle de la maladie et prévenir le développement de lésions irréversibles. Les risques infectieux et les risques oncogènes à long terme, couplés au risque de stérilité pour certaines drogues, les font limiter, tant que possible, aux atteintes viscérales graves, en particulier rénales et neurologiques centrales. Divers agents sont utilisés dont principalement : Cyclophosphamide (Endoxan®), surtout par voie IV, plus rarement per os, Azathioprine (Imurel®) per os, acide mycophénolique (mycophénolate mofétil [CellCept®]), acide mycophénolique sodique (Myfortic®), Méthotrexate, Ciclosporine et Tacrolimus.

a. Cyclophosphamide (CYC) :

Le cyclophosphamide est un agent alkylant hautement toxique qui élimine les cellules T et B et supprime la production d'anticorps [124]. Il est largement utilisé pour le traitement d'induction de la néphropathie lupique et d'autres manifestations sévères du lupus, telles que le lupus du système nerveux central. Cependant, il a tendance à être remplacé de plus en plus par des médicaments immunosuppresseurs moins toxiques tels que le mycophénolate, les inhibiteurs de la calcineurine et le rituximab [125,126]. Le cyclophosphamide est associé à une insuffisance ovarienne prématurée, une cystite hémorragique, un risque accru de cancer de la vessie avec d'autres tumeurs malignes et une leucopénie avec un risque accru d'infections [127].

b. Azathioprine (AZA) :

L'azathioprine a été couramment utilisée dans le lupus rénal et extrarénal depuis la fin des années 1960. L'ajout de l'azathioprine par rapport aux corticoïdes seuls diminuerait le taux de mortalité et de poussées [128,129]. Dans les décennies suivantes, son utilisation dans le traitement d'induction de la néphropathie lupique a diminué en raison de son infériorité par rapport au cyclophosphamide [130,131].

c. Mycophénolate Mofétil (MMF) :

Le métabolite actif du MMF est l'acide mycophénolique (MPA) qui inhibe l'inosine monophosphate deshydrogénase, enzyme impliquée dans la synthèse des bases puriques, utilisée par les lymphocytes T activés. L'efficacité du MMF à 2 ou 3 g par jour en traitement d'attaque (induction de la rémission) des glomérulonéphrites prolifératives du LED a été comparée à celle du cyclophosphamide per os ou intraveineux, en association avec une corticothérapie dans plusieurs études contrôlées et méta-analyses [132]. Le MMF a clairement montré une efficacité équivalente, mais non supérieure, au cyclophosphamide sur l'induction d'une rémission partielle ou complète de la néphropathie, sur la mortalité et sur l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

d. Inhibiteurs de la calcineurine :

Les inhibiteurs de la calcineurine ciblent les cellules T en bloquant la calcineurine. De plus, les inhibiteurs de la calcineurine affectent directement les reins en stabilisant les podocytes, en réduisant la prolifération mésangiale, et en améliorant la protéinurie [133,134,135].

On cite :

- **Ciclosporine A :** Elle a fait l'objet de plusieurs essais contrôlés encourageants dans le traitement des glomérulonéphrites prolifératives, des glomérulonéphrites extra-membraneuses et des lupus érythémateux sévères. Elle a un effet souvent rapide mais suspensif. L'utilisation de faible dose, une

surveillance régulière de la pression artérielle, de la créatinine et de la ciclosporinémie permet de limiter les effets indésirables.

- **Tacrolimus** : Plusieurs essais contrôlés et études ouvertes, surtout asiatiques, ont montré des résultats satisfaisants de son efficacité dans le traitement d'induction et de maintenance des glomérulonéphrites lupiques prolifératives.

2.2.4. Biothérapies et nouvelles thérapeutiques :

a. Inhibiteurs des lymphocytes B :

- Anticorps anti CD-20 (Rituximab) : L'injection de rituximab (RTX), anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, induit la déplétion des lymphocytes B. Le rituximab a fait l'objet de nombreuses publications sur le LED dont 2 études pilotes multicentriques, randomisées, *versus* placebo, l'une s'adressant aux atteintes extrarénales (EXPLORER) [136], l'autre aux atteintes rénales (LUNAR) [137] du LED.

Ces deux études n'ont pas atteint leur critère primaire d'efficacité et n'ont donc pas montré de bénéfice à associer le rituximab à un traitement comportant déjà de la prednisone et un immunosuppresseur.

- Anticorps anti CD-22 (Epratuzumab) : L'épratuzumab est une IgG1 monoclonale humanisée anti-CD22, développée initialement dans le traitement des lymphomes. Il aurait une action plus ciblée que le rituximab en déplaçant préférentiellement les lymphocytes B naïfs et en inhibant l'activation et la prolifération des lymphocytes B activés. Des études de phase II ont suggéré que cet anticorps améliorerait cliniquement l'activité du LED et qu'il est bien toléré. Des essais de phase III sont en cours [137].

b. Inhibiteurs des lymphocytes T :

Différentes approches peuvent être envisagées pour bloquer les lymphocytes T autoréactifs qui sont des cellules clefs dans le LED.

- **Les anticorps monoclonaux** : D'autres anticorps monoclonaux sont à l'étude dans le lupus : les Ac anti-CD4, anti CD5 et anti-CD3. Les Ac monoclonaux anti-CD4 n'ont encore jamais été évalués chez l'homme. En revanche leur efficacité a déjà été démontrée chez la souris [138].
- **Les anticorps anti-CD40 ligand** : La voie CD40 - CD40 ligand est une voie de co-stimulation importante reposant sur l'interaction entre le CD40 exprimé par les cellules présentatrices d'antigènes et le CD40 ligand exprimé par des LT activés. Dans le lupus, la population des LT exprime des CD40L de manière très importante et en parallèle, les lymphocytes B sont eux-aussi capables d'exprimer ces CD40L [139]. Chez les souris lupiques, le blocage de cette voie CD40 - CD40L par un anticorps permet d'améliorer la survie globale. Son utilisation permettrait de diminuer les dépôts de complexes immuns au niveau du glomérule rénal et ainsi d'inhiber l'inflammation des reins [140].
- **Les CTLA4-Ig** : Il s'agit d'un inhibiteur de la voie B7-B28/CTLA4, formé par le CTLA4 et par une portion d'immunoglobuline. Les molécules B7 et B28, exprimées par les CPA, sont des costimulateurs qui, liés à leur ligand CD28, vont activer la prolifération des LT. Le ligand CTLA4 peut lui aussi se fixer à B7 avec une affinité supérieure et empêcher l'action de B7 sur les LT. La protéine de fusion appelée CTLA4-Ig, va donc se fixer sur B7 pour bloquer l'activation lymphocytaire T [141,142]. Des études menées chez les souris lupiques ont montré que l'injection de CTLA4-Ig, en neutralisant le ligand B7, permettrait de bloquer la production d'anticorps anti-ADN et de prolonger la survie et cela même à un stade avancé de la maladie. Son efficacité semble être amplifiée lors de l'association avec le cyclophosphamide [143,144,145].

c. Inhibiteurs du système BlyS et APRIL :

La cytokine BlyS (B Lymphocyte Stimulator) encore appelée BAFF (B cell Activity Factor of the TNF Family) est impliquée dans la survie et la maturation des LB auto-

réactifs. BLYS peut être exprimée par des monocytes, des macrophages, des cellules dendritiques et d'autres cellules comme les astrocytes ou les neutrophiles et peut se fixer sur plusieurs récepteurs dont le principal est le BAFF-récepteur (figure 6). Ce dernier va influencer la différenciation et la survie des lymphocytes B. BLYS peut aussi se fixer sur des récepteurs TACI (Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor) et BCMA (B Cell Maturation Antigen). BLYS intervient dans la maturation des lymphocytes B (hors moelle osseuse) ainsi que dans leur prolifération et leur survie. Une production anormalement élevée de BLYS pourrait favoriser la survie préférentielle des lymphocytes B auto-réactifs et la production d'auto-anticorps [146].

APRIL (A Proliferation Inducing Ligand) est aussi une cytokine de la famille des TNF. Elle est très proche de BLYS puisqu'elle présente 33% d'homologie avec BAFF. On retrouve APRIL dans de nombreux tissus sains mais aussi cancéreux (prostate, pancréas...). Les effets d'APRIL sont moins bien définis que ceux de BLYS mais il est admis que cette cytokine stimule aussi la prolifération et la survie des LB mais surtout qu'elle facilite la production d'IgM. APRIL pourrait ainsi participer à la tolérance des LB.

Atacicept est une molécule au mécanisme d'action totalement innovant puisqu'il s'agit d'un antagoniste spécifique de BLYS et APRIL, elle constitue donc une candidate idéale pour une thérapie ciblant les lymphocytes B. **Atacicept** est une protéine de fusion recombinante composée de deux parties :

- Une partie extracellulaire du récepteur TACI, capable de se lier avec BLYS ou APRIL.
- La seconde partie correspond au fragment Fc d'une immunoglobuline G humaine.

La capacité d'**atacicept** à bloquer les effets de BLYS et d'APRIL lui permet de diminuer le nombre de lymphocytes B et en conséquence les taux d'anticorps. Par conséquent ce traitement pourrait ralentir la progression de la maladie.

Récemment lors d'une seconde étude clinique de phase III, un anticorps monoclonal, dirigée spécifiquement contre la cytokine BLYS, le **belimumab** (aussi connu sous le nom de lymphostat-B), a montré qu'il était capable d'améliorer significativement 2 indices d'activité du lupus érythémateux disséminé, le SLEDAI et le SELENA [147]. Cet anticorps, qui a un mécanisme d'action très similaire à atacicept, est la première molécule d'une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de BLYS, qui a montré une efficacité prometteuse dans le lupus généralisé. Il reste à confirmer cette efficacité pour atacicept dans le LED et dans la néphropathie lupique pour que nous puissions dire que cette nouvelle classe a le potentiel pour révolutionner la prise en charge de ces pathologies.

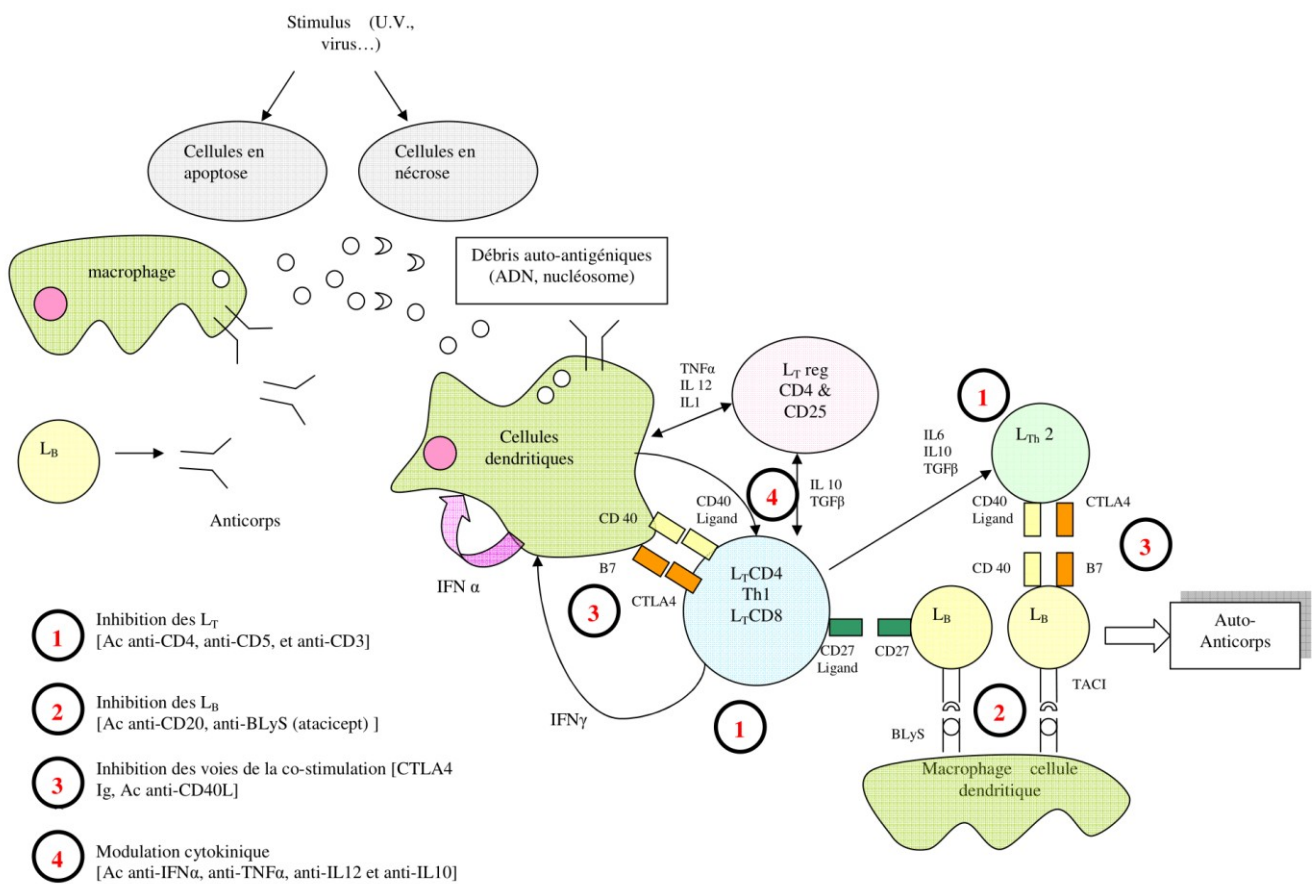


Figure 6 : schéma physiopathologique et sites d'intervention dans le traitement du lupus [148].

d. Anti-interférons :

Plusieurs anticorps monoclonaux anti-IFN α (**rontalizumab** ,**sifalimumab**...) et un anticorps anti-IFN γ sont en cours de développement dans le LED. Le sifalimumab est actuellement en phase III. Une approche alternative consiste, via l'injection d'un Kinoid® (complexe formé de la cytokine cible couplée à une protéine immunogénique, la keyhole limpet hemocyanin), à induire une réponse anticorps polyclonale endogène neutralisant la cytokine cible. Il n'y a pas de risque d'apparition secondaire d'anticorps anti-anticorps neutralisant la cytokine cible, anticorps qui sont habituellement à l'origine d'une diminution de l'efficacité du traitement. Cette stratégie thérapeutique a fait l'objet d'une évaluation de phase I pour la neutralisation de l'IFN α chez l'homme. Le Dernier est en date et en cours d'études est l'**Anifrolumab**.

e. Autres biothérapies :

Différentes autres stratégies d'immunomodulation sont en cours, sans preuve de leur efficacité pour le moment :

- Autres anti-cytokines : anti-récepteur de l'interleukine-6, anti-TNF α ;
- Interférence avec le système du complément : anticorps anti-récepteur du C5a ;
- Inhibiteur du protéasome : bortézomib.

3. Prise en charge thérapeutique de la Néphropathie lupique : un véritable défi

Le traitement de la néphropathie lupique a beaucoup évolué depuis 20 ans, mais malgré les nouvelles molécules qui ont enrichi notre arsenal thérapeutique, la prise en charge de cette pathologie reste un véritable défi. Le choix des traitements repose sur la caractérisation précise des lésions histologiques rénales et la biopsie doit rester systématique avant de prendre la décision thérapeutique. Les GN lupiques de classe I et II ne relèvent que d'un traitement symptomatique, antihypertenseur et anti-protéinurique (IEC/ARA2), associé à un antipaludéen de synthèse. Les GN extra-membraneuses lupiques pures (classe V) sont rares, mais leur traitement n'est pas bien codifié [149]. En ce qui concerne les GN lupiques prolifératives (III et IV), il est désormais admis qu'un traitement immunosuppresseur doit être instauré rapidement, car c'est le seul moyen de freiner l'évolution vers la maladie rénale chronique. Le traitement est conduit en deux phases : une première période de traitement dite « d'attaque », visant à mettre la néphropathie en rémission, suivie d'une période de traitement « d'entretien », dont le but est d'éviter la rechute de la GN, complication qui peut toucher jusqu'à 35 % des patients [150] et qui a des conséquences significatives sur le pronostic rénal à long terme.

3.1. Traitement des classes prolifératives (III et IV) :

Les études publiées ces dernières années n'ont pas montré de supériorité nette pour l'un des traitements immunosuppresseurs proposés dans la GN lupique proliférative. De ce fait, les recommandations édictées par l'ACR et l'EULAR laissent au clinicien une certaine liberté dans le choix des propositions thérapeutiques. La décision devra bien sûr être prise en concertation avec le patient, notamment après lui avoir expliqué les risques inhérents à l'utilisation du cyclophosphamide (risque de gonadotoxicité définitive) ou du mycophénolate mofétil (MMF) (risque de tératotoxicité

en cas de grossesse survenant au cours du traitement). La figure 7 résume ces recommandations.

Parallèlement au contrôle de la maladie immunologique par les traitements immunosuppresseurs, les patients lupiques présentent un risque rénal et cardiovasculaire majeur qui doit conduire à une prise en charge spécifique. Les mesures de néphroprotection, telles que la prescription de médicaments antiprotéïnuriques (IEC et ARA2) jouent probablement un rôle tout aussi important que l'immunosuppression, au décours de la phase active de la GN lupique [151,152]. Par ailleurs, l'optimisation du contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires, comme l'intolérance aux glucides, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, surtout chez les patients qui gardent une dysfonction rénale, a une importance capitale pour limiter la morbi-mortalité cardiovasculaire [153,154,155]. Pour les patientes présentant un syndrome des antiphospholipides associé, l'adjonction d'un traitement antiagrégant plaquettaire, voire d'un traitement anticoagulant au long cours pourrait influencer sur le pronostic non seulement cardiovasculaire, mais aussi rénal [156]. En ce qui concerne la prise en charge gynéco-obstétricale, il est fortement conseillé d'initier une grossesse uniquement chez les patientes ayant une maladie lupique inactive, une protéinurie < 0,5 g/24 h et un DFG estimé > 50 mL/min/1,73m². Pendant cette période, la poursuite de l'hydroxychloroquine, de l'azathioprine et de petites doses d'aspirine est recommandée, tout en vérifiant le bon contrôle tensionnel et en évitant les antihypertenseurs foeto-toxiques.

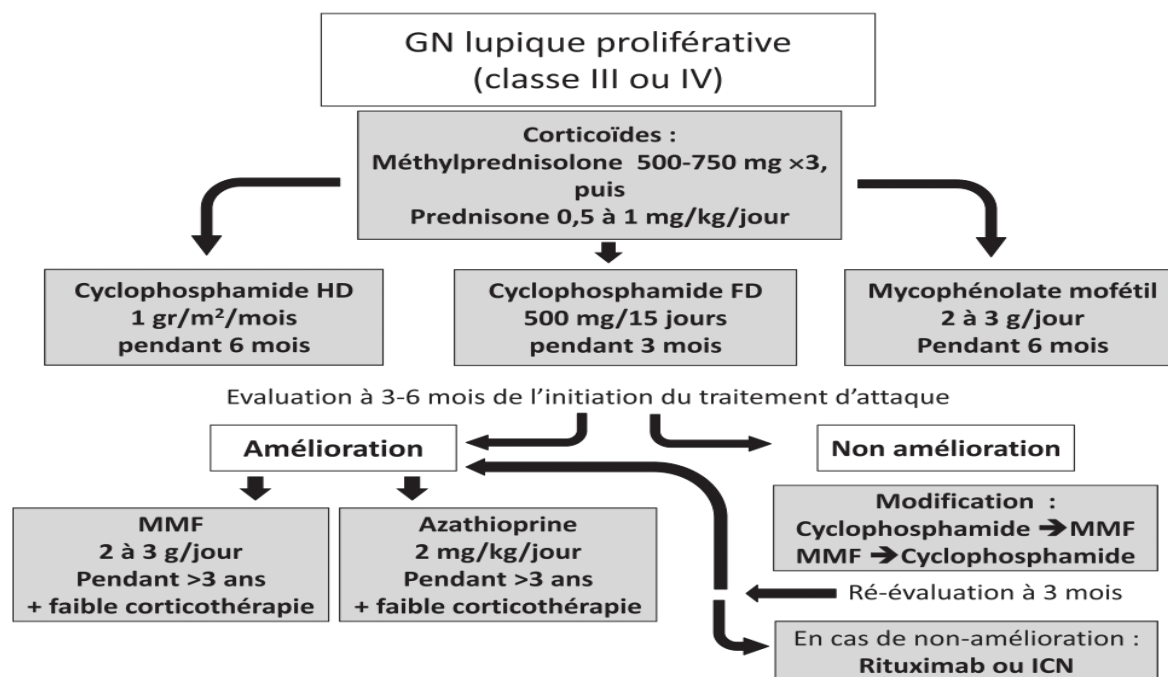


Figure 7 : Recommandations pour la prise en charge thérapeutique immunosuppressive des glomérulonéphrites lupiques (GN) prolifératives.

HD : haute dose ; FD : faible dose ; MMF : mycophénolate mofétil ; ICN : inhibiteur des calcineurines [36].

3.2. Traitement de la classe V :

Les GN extra-membraneuses lupiques pures (classe V) sont rares, mais leur traitement n'est pas bien codifié. Pour certains auteurs, elles doivent être traitées de façon symptomatique, par un traitement anti-protéinurique ; pour d'autres, un traitement immunosuppresseur par cyclophosphamide, MMF, ciclosporine ou azathioprine peut faire diminuer la protéinurie et améliorer le pronostic rénal, notamment lorsqu'il existe une dysfonction rénale associée ou un syndrome néphrotique persistant [157]. Le rituximab, désormais utilisé avec succès dans les GN extra-membraneuses idiopathiques, n'a pas encore fait la preuve de son efficacité dans la GN lupique de classe V, même si certaines études préliminaires sont encourageantes [149].

3.3. Traitement de la classe II :

Il n'y a pas beaucoup de preuves concernant le traitement que les patients présentant une NL classe II devraient recevoir. La protéinurie doit principalement être contrôlée par des inhibiteurs du système rénine - angiotensine - aldostérone (SRAA). Le rôle des immunosuppresseurs est toutefois moins clair. Les recommandations de l'ACR (American College of Rheumatology) [158] stipulent que la classe II ne nécessite généralement pas de traitement immunosuppresseur. EULAR / ERA-EDTA (European League Against Rheumatism and European Renal/ Association-European Dialysis and Transplant Association) [159], recommandent cependant des doses faibles à modérées de glucocorticoïdes par voie orale (0,25 à 0,5 mg / kg / jour) seuls ou en association avec l'azathioprine (1 à 2 mg / kg / jour), si nécessaire pour épargner la prise de corticostéroïdes, en cas de protéinurie supérieure à 1 g / 24 h, en particulier en présence d'une hématurie glomérulaire. Dans les recommandations du GEAS (Groupe espagnol d'étude des maladies auto-immunes) [160], l'utilisation des corticostéroïdes jusqu'à 0,5 mg / kg / jour, si nécessaire avec de l'azathioprine ou du MMF pendant 6 à 12 mois est suggérée pour la classe II avec une protéinurie > 1 à 2 g / 24 h et / ou une fonction rénale détériorée non imputable à des facteurs fonctionnels. Les recommandations des KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) [161] concernant l'utilisation du traitement immunosuppresseur se concentrent sur la coexistence d'une podocytopathie chez un sous-groupe de patients de classe II et suggèrent de traiter de tels patients avec une protéinurie > 3 g / 24 h avec des corticostéroïdes ou des inhibiteurs de la calcineurine.

4. Place de la biopsie d'évaluation :

L'atteinte rénale du LED est caractérisée par le risque de nouvelle poussée même après l'obtention d'une rémission complète. Il est ainsi proposé de maintenir un traitement d'entretien durant au moins 3 ans après l'obtention de la rémission complète pour une durée minimale d'un an. La définition de la rémission complète, basée sur l'avis d'expert, ne repose pas sur des données solides telles que la réalisation d'une biopsie rénale ayant permis d'affirmer l'absence de signes d'activité de la maladie. Par ailleurs, la persistance d'une protéinurie ne signe pas nécessairement l'existence de lésions actives et ne peut traduire que la présence de cicatrices fibreuses. La prolongation d'une immunosuppression non indispensable expose les patients au risque de complications notamment infectieuses.

Pour ces différentes raisons, plusieurs auteurs ont proposé de réaliser une 2ème biopsie pour aider à la prise en charge des patients après l'obtention d'une rémission complète [162,163,164].

Il faut cependant noter que la stratégie d'intensification thérapeutique en cas de persistance d'une activité histologique à 6 ou 12 mois (augmentation des stéroïdes ou changement d'immunosuppresseur) n'est pas encore clairement définie.

X. Evolution – pronostic : une véritable amélioration de la survie, mais l'atteinte rénale reste un facteur péjoratif

L'expression clinique du LED est très hétérogène avec deux types de tableaux cliniques : des formes bénignes cutané-articulaires et des formes sévères avec atteintes viscérales exposant à d'importants risques de séquelles et pouvant engager le pronostic vital. L'évolution est entrecoupée de poussées et de périodes plus ou moins prolongées de rémission. La survie s'est considérablement améliorée ces 50 dernières années, avec des taux de survie à cinq ans de 40 % en 1950, supérieurs à 90 % dans les études publiées après 1980 et continuant de s'améliorer [165].

La survie est directement liée à la présence ou l'absence de manifestations viscérales, l'atteinte rénale et neurologique étant clairement un facteur de mortalité majorée, et au nombre de critères ACR présentés par le patient. L'âge avancé, le sexe masculin, le bas niveau socioéconomique, et une consommation du complément sont aussi des facteurs de mauvais pronostic. L'activité de la maladie et la présence de séquelles pourraient aussi être prédictives d'une mortalité augmentée, tandis que l'exposition à l'hydroxychloroquine serait protectrice [11].

Sur le plan rénal, Les données épidémiologiques actuelles montrent que 10 à 30 % des patients atteints de glomérulonéphrite lupique progressent vers l'insuffisance rénale terminale dans les 15 ans suivant le diagnostic [166].

Certains facteurs de mauvais pronostic de la glomérulonéphrite lupique ont été définis : Lupus pédiatrique, sexe masculin, ethnie hispanique et afro-américaine, insuffisance rénale au diagnostic, HTA au diagnostic, protéinurie néphrotique, anémie, absence de rémission, rechutes [9].

Le développement de l'insuffisance rénale chronique (IRC) s'accompagne en général de la disparition des signes d'activité clinique et biologique du lupus. Ainsi, les signes d'activité clinique (arthralgies, rash, sérites) passent de 55 % lors de la mise en

hémodialyse à 6,5 % au bout de 5 ans [167]. Des rechutes restent néanmoins possibles [168].

Les mécanismes expliquant cette extinction de l'activité lupique parallèle à la mise en dialyse ne sont pas connus.

La question de la technique de dialyse n'est pas tranchée pour la population lupique. En effet, bien qu'il existe peu de données prospectives comparant dialyse péritonéale et hémodialyse, quelques études évoquent un risque accru de péritonite et une mortalité plus importante en dialyse péritonéale [169].

La transplantation rénale reste le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale, également chez les lupiques. En effet, la survie des patients lupiques greffés est supérieure à celle des patients lupiques dialysés [170].

Les résultats de survie des greffons sont comparables aux patients non lupiques à 1, 5 et 10 ans (respectivement 88 %, 81 % et 71 % de survie greffon) [171].

Il est admis que les candidats à la greffe doivent ne plus avoir de signes d'activité clinique ou biologique de lupus, ce qui a conduit certains auteurs à recommander que les patients soient dialysés quelques mois avant la transplantation rénale [172].

Les rechutes de glomérulonéphrite lupique sont rares, entre 2 et 11 % selon les séries [15].

Il n'y a pas de données spécifiques concernant le traitement des rechutes des glomérulonéphrites actives sur le transplant. Néanmoins, les règles établies pour les rechutes de glomérulonéphrites lupiques actives sur rein natif peuvent être appliquées en tenant compte des traitements immunosuppresseurs reçus au moment de la rechute.

Enfin, si le lupus pose peu de problème en transplantation, l'existence d'un syndrome des antiphospholipides associé peut altérer le pronostic de la transplantation rénale [173].

PARTIE II – MATERIEL ET **METHODES**

I. Intérêt du sujet : pourquoi choisir la néphropathie lupique classe II ?

L'atteinte rénale est un facteur déterminant dans l'évolution des patients lupiques. La moitié des patients présentent une néphropathie lupique au moment du diagnostic, et près de 75% vont la développer au cours du suivi. La plupart de la littérature disponible dans le domaine de la néphropathie lupique s'est concentrée sur les formes prolifératives de la glomérulonéphrite lupique (classes III et IV). Or, en présence d'indications plus larges à la biopsie rénale ainsi qu'aux biopsies d'évaluation au cours du traitement, les cliniciens sont de plus en plus confrontés à des cas de NL purement mésangiale. La prise en charge thérapeutique de la néphropathie lupique classe II fait l'objet de nombreuses controverses dans la littérature. Le traitement initial est conditionné par le mode de présentation clinico-biologique de la néphropathie, mais également par certains aspects histologiques.

L'intérêt de ce travail est de souligner l'importance de la reconnaissance et du traitement des formes non prolifératives de la néphropathie lupique, en particulier la NL classe II.

II. Objectif de l'étude :

L'objectif de notre étude est de recenser les cas de NL classe II suivis dans notre formation, décrire leur mode de présentation initial, évaluer leur profil évolutif et rechercher les éventuels facteurs de risque de mauvaise réponse thérapeutique, de rechute ou de transformation histologique.

III. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au sein du service de Néphrologie du centre hospitalier Hassan II de Fès sur une période de 9 ans qui s'étale du mois de Janvier 2009 jusqu'au mois de septembre 2018.

IV. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette étude tous les patients ayant bénéficié d'une première ponction biopsie rénale (PBR) au cours de la période d'étude et dont les résultats étaient en faveur d'une néphropathie lupique classe II. Le lupus a été retenu selon les critères SLICC 2012 (annexe 4).

V. Critères d'exclusion :

- Une durée de suivi inférieure à 6 mois (< 6mois) ;
- Une PBR pauci glomérulaire (<10 glomérules) ;
- Absence des données de l'immunofluorescence ;
- Une PBR objectivant une NL classe II, mais réalisée après au moins 1 mois de traitement immunosuppresseur.

VI. Paramètres étudiés :

Les données relatives aux différents aspects démographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients et du système d'information HOSIX-NET du CHU Hassan II installé depuis 2011. Les différents paramètres histologiques ont été collectés à partir des comptes rendus des biopsies rénales. Les biopsies réalisées avant 2010, ont été examinées au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Ibn Sina de Rabat, et celles effectuées après cette date, ont été analysées au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Hassan II de Fès ou en privé.

❖ Les données démographiques :

- L'âge au moment de la 1^{ère} PBR ;
 - Le sexe ;
 - La couverture sociale ;
- ❖ **Les données cliniques :**
- Le motif de consultation ;
 - Les antécédents personnels et familiaux des patients ; comorbidités ;
 - Le délai entre la 1^{ère} consultation et la 1^{ère} PBR ;
 - La coexistence du lupus ou l'atteinte rénale inaugurale ;
 - Le délai d'apparition de l'atteinte rénale par rapport au lupus ;
 - Les manifestations rénales ;
 - Les manifestations extra rénales : dermatologiques, rhumatologiques, cardiovasculaires, respiratoires et neuropsychiques.
- ❖ **Les données biologiques :**
- La protéinurie des 24h ;
 - La protidémie et l'albuminémie ;
 - L'urémie et la créatininémie ;
 - Le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé selon la formule MDRD;
 - Les anomalies hématologiques : anémie, leucopénie, lymphopénie et thrombopénie ;
 - Les anomalies immunologiques : la présence d'anticorps antinucléaires (AAN), d'anticorps anti DNA natifs ; la consommation du complément .

❖ Les données radiologiques :

- Radiographie du thorax ;
- Echographie rénale ;
- Echographie cardiaque Trans thoracique (ETT) ;
- Exploration cérébrale.

❖ Les données anatomo-pathologiques (ponction biopsie rénale) :

- Nombre de glomérules
- Nombre de glomérules en paires à cacheter, en glomérulosclérose
- Présence d'un infiltrat interstitiel
- Présence d'une fibrose interstitielle
- Les lésions vasculaires
- Données de l'immuno-fluorescence
- La néphropathie lupique a été classée selon la classification ISN/RPS 2003 (Annexe 1)

❖ Les traitements utilisés :

- Inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone ;
- Corticoïdes ;
- Immunosuppresseurs : Cyclophosphamide (CYC), mycophénolate mofétil (MMF), azathioprine (AZA) ;
- Rituximab ;
- Antipaludéens de synthèse (APS) ;
- Autres : AAP, AVK...
- Recours à la dialyse.

❖ **le Score d'activité SLEDAI (annexe 5) :**

- à l'admission
- à chaque poussée

❖ **Evolution :**

- Protéinurie, hématurie, et fonction rénale à M6, M12 et aux dernières nouvelles
- Rémission (complète ou partielle)
- Rechute
- Rebiopsie, transformation histologique
- Evolution vers l'insuffisance rénale chronique, mise en dialyse chronique
- Décès

VII. Définitions utilisées :

- Rémission complète = sédiment urinaire inactif (absence d'hématurie et de leucocyturie), protéinurie < 500mg/jr, fonction rénale normale
- Rémission partielle = sédiment urinaire inactif (absence d'hématurie et de leucocyturie), baisse de la protéinurie de plus de 50% par rapport à la protéinurie de base mais restant supérieure à 500mg/jr et inférieure à 3g/jr, stabilisation ou baisse de la créatininémie mais pas plus que 25 % par rapport au niveau de base
- Rechute = réapparition ou aggravation d'une protéinurie, d'une hématurie et/ou aggravation de la fonction rénale après une rémission complète ou partielle.

VIII. L'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. Cette étude est initialement descriptive puis analytique. Les variables quantitatives ont été 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 $p < 0.05$ était considérée comme significative.

IX. Considérations éthiques :

La confidentialité des données a été respectée au cours des différentes étapes de cette étude.

PARTIE III – RESULTATS

La ponction biopsie rénale (PBR) est un examen crucial pour le diagnostic, le choix thérapeutique et l'évaluation du pronostic au cours de l'atteinte rénale lupique. Pendant la durée de notre étude qui s'est étalée sur presque 10 ans, 1483 PBR ont été réalisées au service de néphrologie au CHU Hassan II de Fès. Parmi elles, 146 étaient en faveur d'une néphropathie lupique (NL) sur la première PBR, soit une prévalence de 10%. La néphropathie était classée en classe II dans 20% des cas de NL (n=29). Neuf patients ont été exclus car présentaient un ou plusieurs critères d'exclusion. Au final, nous avons inclus 20 patients (figure 8).

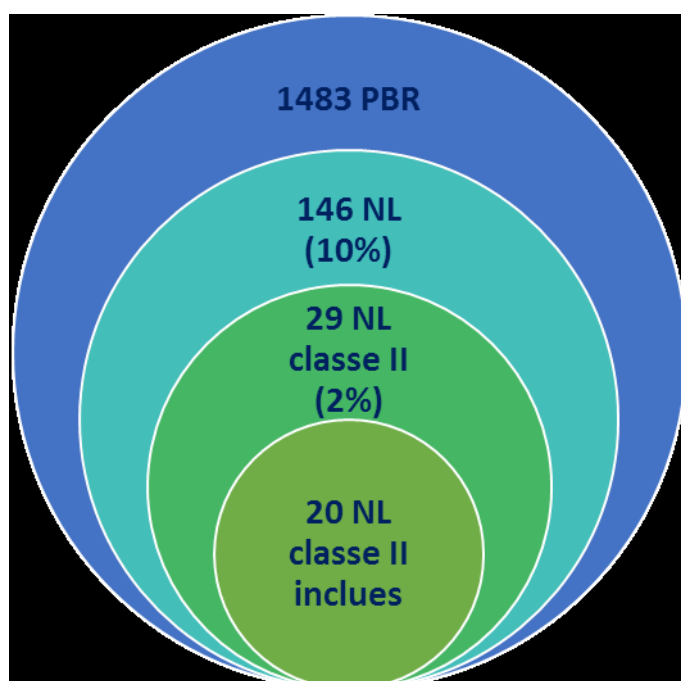


Figure 8 : Flow-chart de notre étude

I. Données démographiques :

1. L'âge et le sexe :

Tous nos patients étaient des femmes. L'âge moyen était de $33,8 \pm 7,25$ ans [22 – 50 ans]. Nous avons étudié la répartition des patientes selon 4 tranches d'âge : La majorité était âgée entre 25 et 45 ans (80%), une seule patiente avait plus de 45 ans au moment du diagnostic de la néphropathie lupique (tableau 3).

Tableau 3 : Répartition des cas selon les tranches d'âge

Tranches d'âge	Nombre/tranche	(%)
16–24 ans	3	15
25–34 ans	8	40
35–45 ans	8	40
>45 ans	1	5

2. La couverture sociale :

Dans notre série, presque la moitié des patients étaient couverts (42,8%) contre (57,2%) qui bénéficiaient du RAMED.

II. Données cliniques :

1. Le motif de consultation :

Le principal motif de consultation dans notre série était une protéinurie non néphrotique (65%). L'insuffisance rénale a révélé le diagnostic chez trois patientes. Les différents motifs de consultation sont représentés dans le tableau 4 :

Tableau 4 : Les différents motifs de consultation

Motif de consultation	Nombre de patients	(%)
Hématurie macroscopique	1	5%
Protéinurie non néphrotique	13	65%
Syndrome néphrotique	6	35%
Insuffisance rénale	3	15%

2. Les antécédents :

Dans notre série, cinq patientes étaient suivies pour une hypertension artérielle. Aucun cas de diabète, de cardiopathie, de néphropathie préexistante ou de prise de toxiques n'a été recensé.

Le lupus érythémateux systémique était connu chez la moitié de nos patientes, avec un délai moyen par rapport au diagnostic de l'atteinte rénale de 36.7 ± 45.4 mois [1 - 144 mois] (figure 9). Aucune notion de cas similaire dans la famille n'a été signalée.

Concernant les traitements en cours lors de la découverte de l'atteinte rénale, 30% des patientes étaient sous corticoïdes à faible dose associés à l'azathioprine chez deux patientes pour des atteintes extra-rénales, 20% étaient sous inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone et 30 % étaient sous antipaludéens de synthèse.

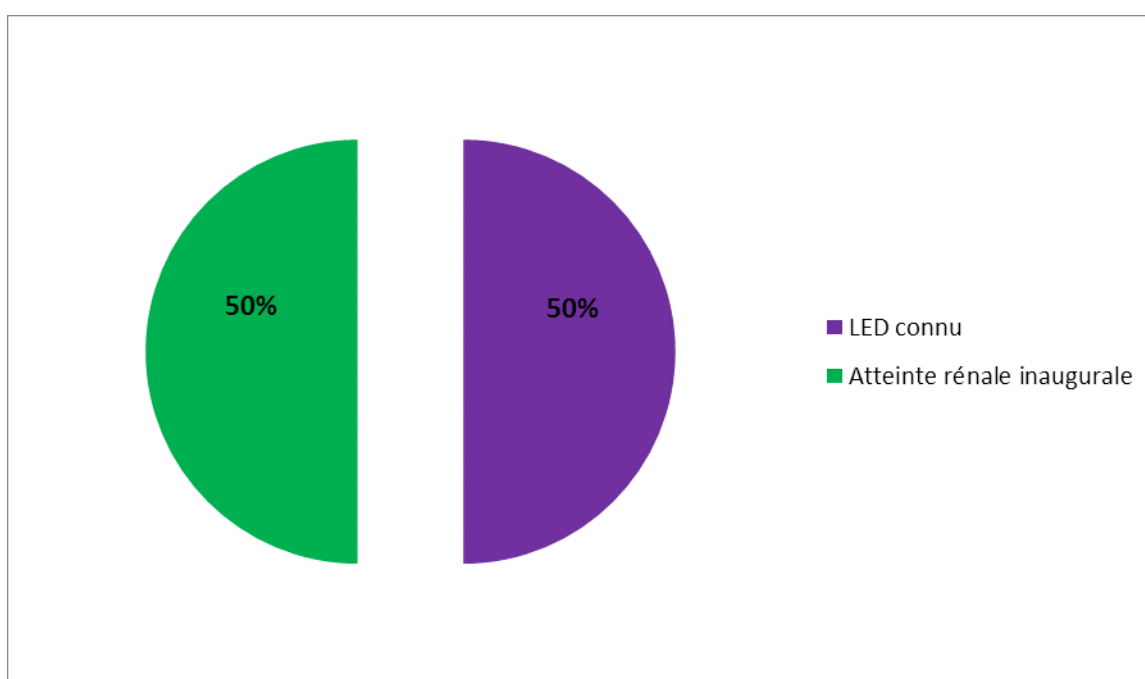


Figure 9 : Répartition des patients en fonction du délai d'apparition de l'atteinte rénale par rapport au LED.

3. L'atteinte rénale :

Comme précisé plus haut, la moitié de nos patientes avait une atteinte rénale inaugurale révélatrice du lupus (figure 9). L'examen clinique a révélé une hypertension artérielle chez 5 patientes dont trois n'étaient pas connues hypertendues. Chez les hypertendues, la pression artérielle systolique moyenne était de 142 ± 16 mmHg [120 - 163 mmHg] et la pression artérielle diastolique moyenne était de 95 ± 13 mmHg [80 - 112 mmHg]. Les œdèmes des membres inférieurs étaient présents chez 35% des patientes. La bandelette urinaire a révélé une albuminurie chez toutes les patientes et une hématurie chez 35% des patientes. La protéinurie moyenne des 24 heures était de 2.34 ± 1.54 g/j [0.56 - 4.8 g/j]. Le syndrome néphrotique était objectivé chez 35 % des patientes (figure 10).

Concernant la fonction rénale, la créatininémie moyenne était de $10,4 \pm 7,5$ mg/l [5 - 40 mg/l]. Pour calculer le débit de filtration glomérulaire (DFG) chez nos patientes, nous avons utilisé la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) qui tient compte de l'âge, du sexe et de la créatininémie et qui donne un DFG normalisé sur la surface corporelle en mL/min/1,73 m². Ainsi, le DFG moyen chez nos patientes était de $86,8 \pm 37,18$ mL/min/1,73 m² [13 - 153 mL/min/1,73 m²]. De ce fait, 4 patientes dans notre série avaient une insuffisance rénale (DFG < 60 mL/min/1,73 m²) soit 20%, avec une créatininémie moyenne chez les patientes en insuffisance rénale de 22 ± 12 mg/l [14 - 40 mg/l], et un DFG moyen calculé à 33 ± 13.5 ml/min/1.73 m² [13 - 43 ml/min/1.73 m²]. Une seule patiente était oligoanurique.

La biopsie rénale était réalisée après un délai moyen de 31 ± 45 jours [1 - 180 jours] par rapport à la consultation néphrologique. Aucun cas de complication post-biopsie n'a été relevé. En plus de l'atteinte glomérulaire (photo 5, photo 6), la biopsie rénale a montré un infiltrat interstitiel chez 4 patientes. Aucune lésion vasculaire n'a été décrite.

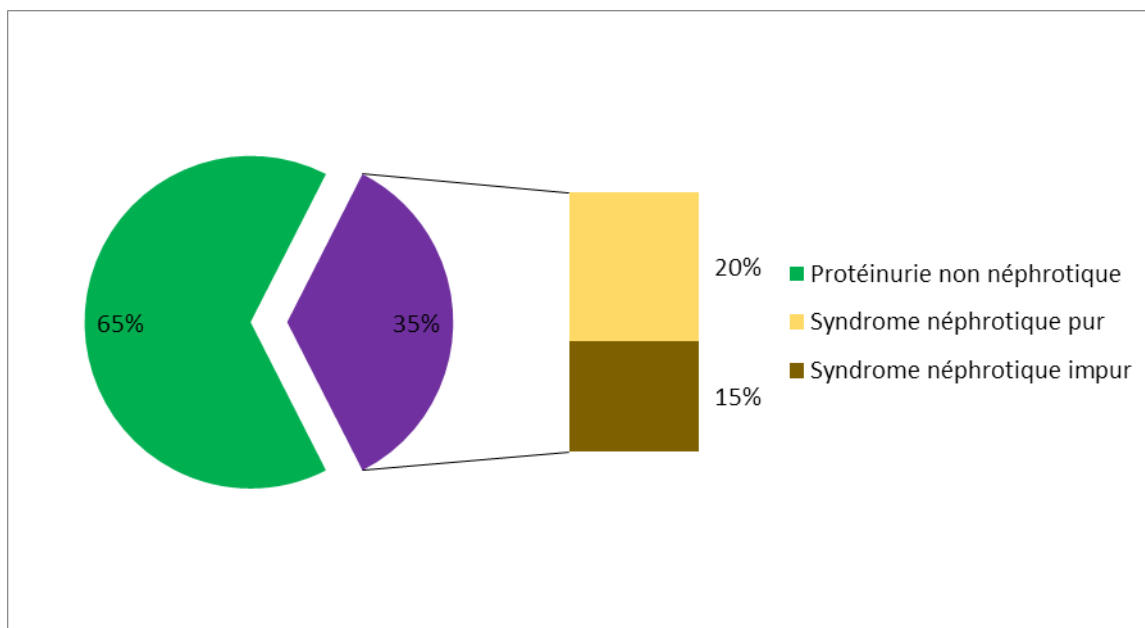


Figure 10 : Répartition en fonction du degré de la protéinurie

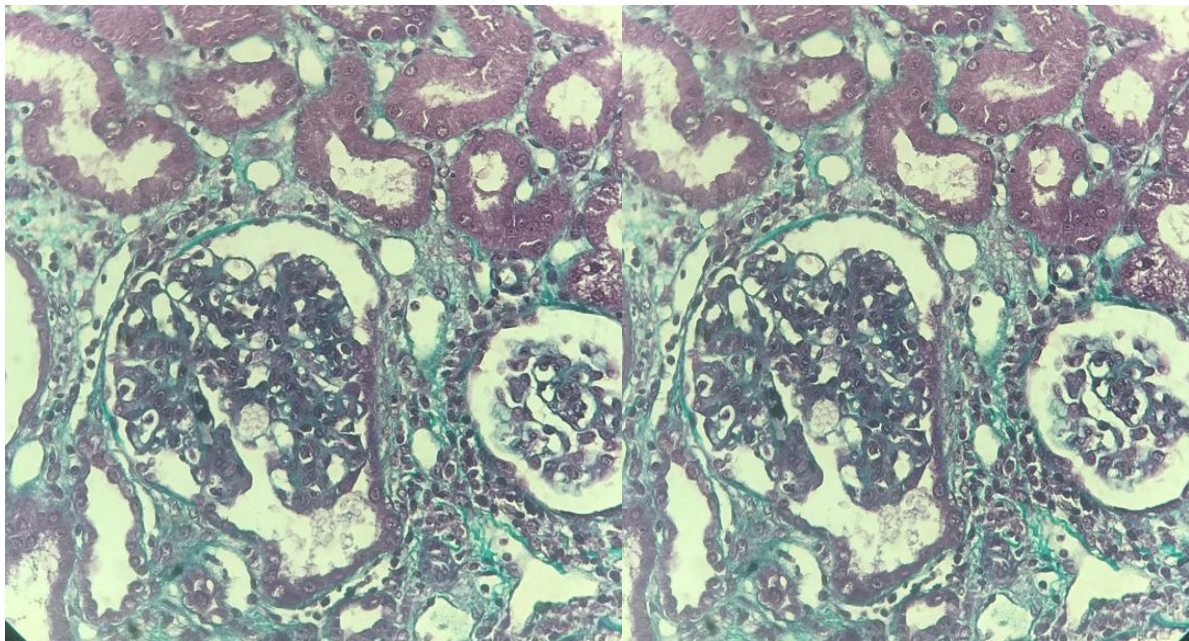


Photo 5 : Coupes histologiques d'une biopsie d'une de nos patientes présentant une NL classe II montrant en microscopie optique au trichrome de Masson une prolifération mésangiale sans prolifération endo ni extra-capillaire
(Images du service d'anatomo-pathologie, CHU Hassan II - Fès)

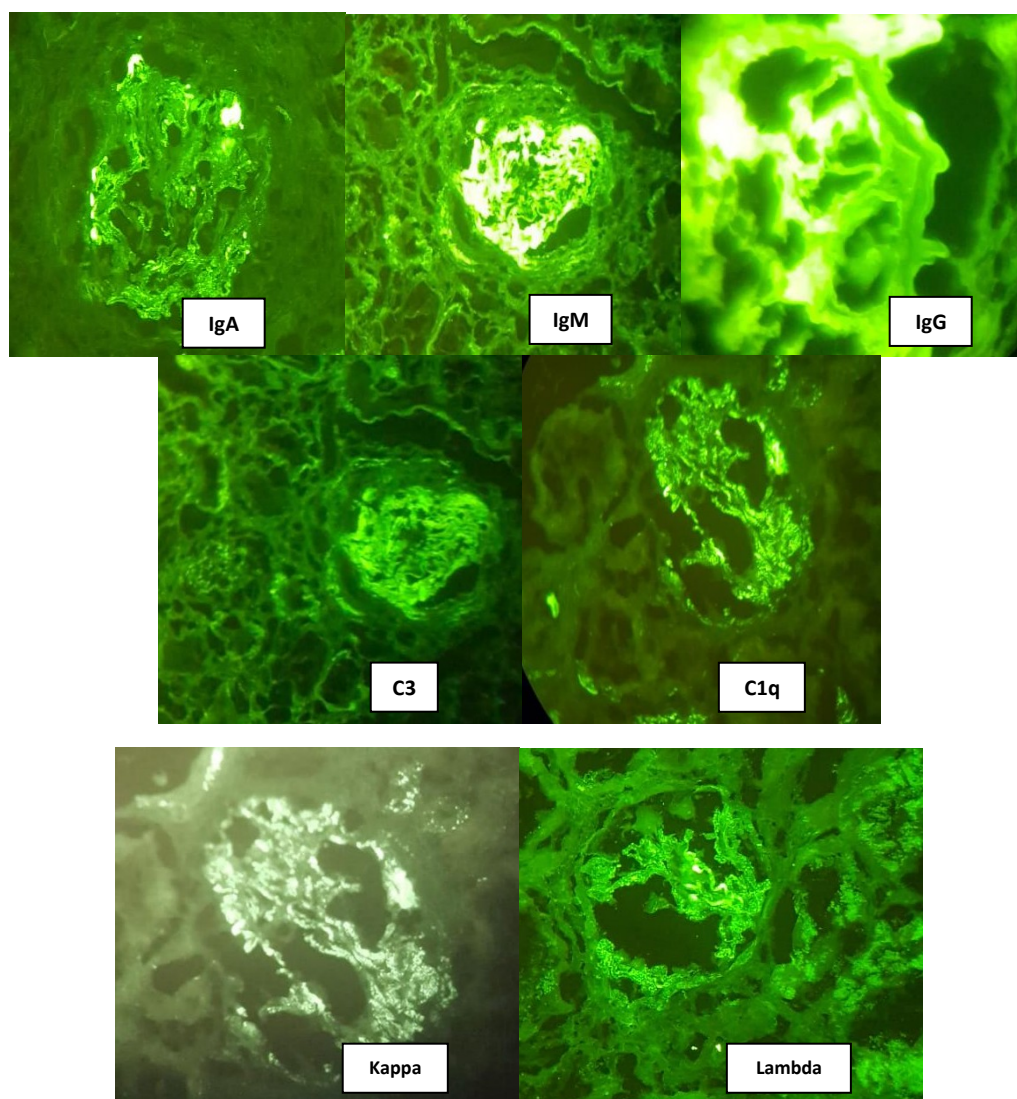


Photo 6 : Coupes histologiques d'une biopsie d'une de nos patientes présentant une NL classe II montrant en immuno-fluorescence des dépôts d'IgA, d'IgM, d'IgG, de C3 et de C1q avec un aspect dit en « Full house » typique de la néphropathie lupique (Images du service d'anatomo-pathologie, CHU Hassan II - Fès)

4. Les manifestations extra-rénales :

Les atteintes extra-rénales représentent une partie non négligeable du tableau clinique d'un patient lupique. Dans notre série, les principales manifestations extra-rénales étaient représentées par l'atteinte articulaire, dermatologique, hématologique et immunologique (figure 11).

- ❖ **Manifestations dermatologiques** : il s'agissait le plus souvent d'une chute de cheveux, photosensibilité et d'un érythème malaire.
- ❖ **Manifestations articulaires** : aucun cas d'arthrite n'a été relevé. Il s'agissait de poly arthralgies inflammatoires dans tous les cas.
- ❖ **Manifestations pleuro-pulmonaires** : une seule patiente présentait un épanchement pleural.
- ❖ **Manifestations cardiovasculaires** : deux patientes avaient un épanchement péricardique.
- ❖ **Manifestations neuro-psychiatriques** : deux patientes ont présenté des crises convulsives avec à l'imagerie cérébrale un aspect en faveur d'une neuropathie lupique.
- ❖ **Manifestations hématologiques** : Une anémie a été notée chez 12 patientes soit 60% des cas avec un taux moyen d'hémoglobine à $10,7 \pm 1,8$ g/dL [7,3 – 13,7 g/dL]. Les autres atteintes hématologiques sont représentées dans la figure 12.
- ❖ **Manifestations immunologiques** : Toutes nos patientes avaient un bilan immunologique positif : anticorps antinucléaires et/ou anti DNA natifs positifs avec ou sans consommation du complément. La fraction C3 du complément était consommée dans 65% des cas, la fraction C4 dans 55% des cas. Faute de moyens, aucune patiente n'a bénéficié de la recherche des anticorps anti-phospholipides.

Finalement, toutes nos patientes présentaient une atteinte rénale (confirmée en histologie), associée à une atteinte immunologique (SLICC ≥ 2). Cependant, 65% de nos patientes avaient au plus deux autres manifestations extra-rénales, dont une ne présentait aucun autre signe extrarénal (figure 13). Si on avait choisi de classer nos patientes selon la classification ACR (annexe 3), deux patientes n'auraient pas répondues aux critères diagnostiques du lupus.

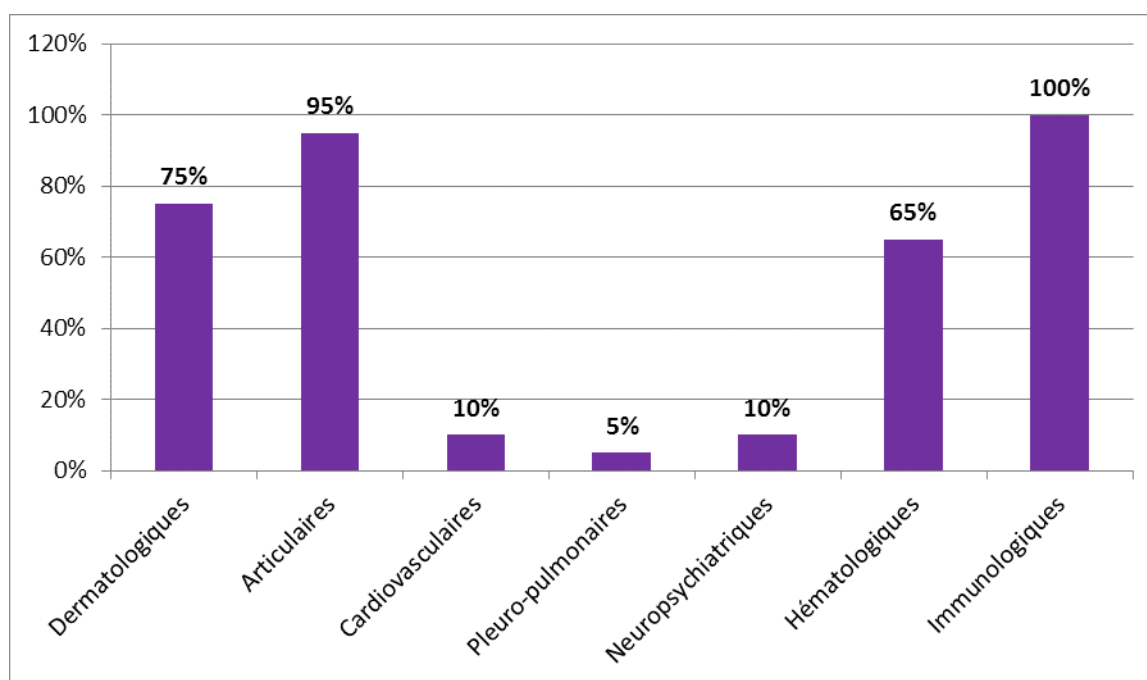


Figure 11 : Prévalence des manifestations extra-rénales.

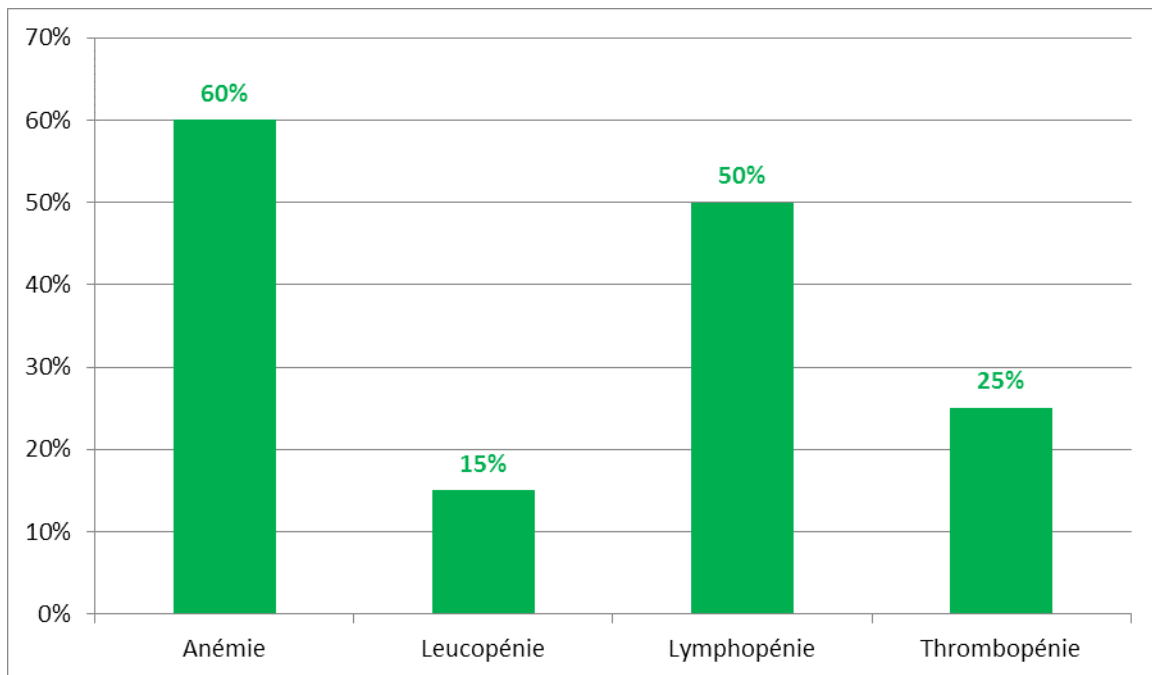


Figure 12 : Répartition des différentes manifestations hématologiques

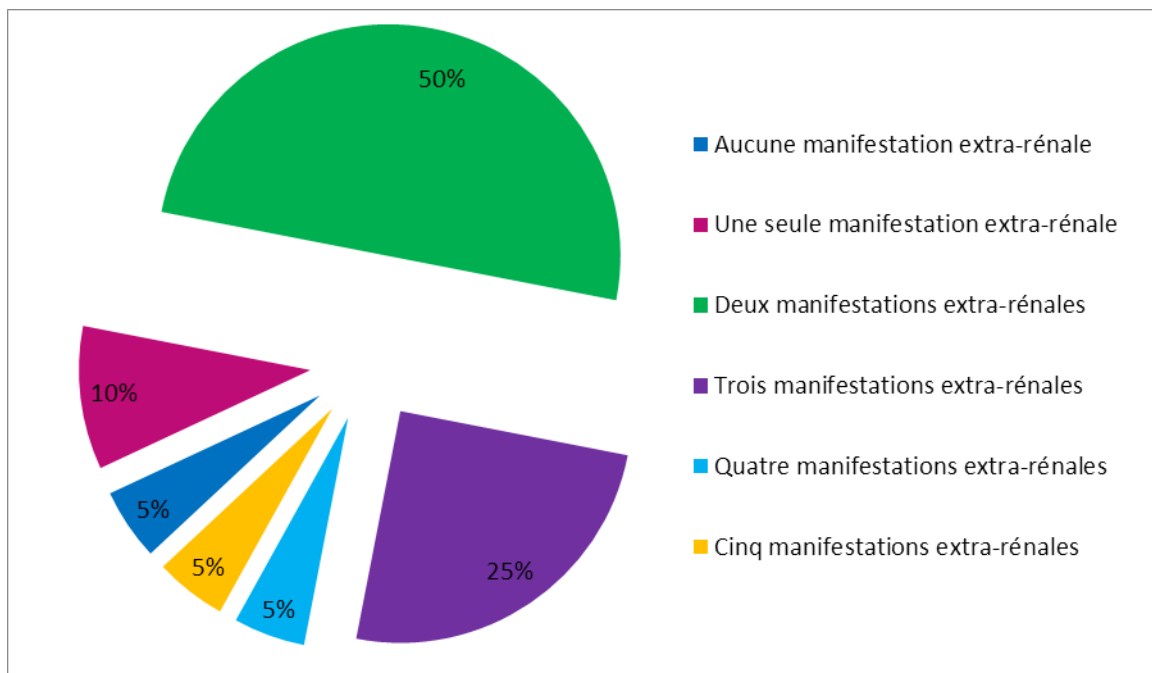


Figure 13 : Répartition des cas selon le nombre de manifestations extra-rénales

5. Activité de la maladie lupique :

L'évaluation de l'activité du LED a révélé un score SLEDAI à l'admission en néphrologie de $11 \pm 3,7$ [8 – 18 g/dL] en moyenne. La moitié des patientes avaient une activité élevée, l'autre moitié avait une activité moyenne. Aucun patient n'avait un score d'activité légère ou très élevée.

6. Traitement :

Sur le plan thérapeutique, la quasi-totalité de nos patientes ont reçu une corticothérapie orale (90%), associée à un traitement immunosuppresseur dans 3 cas. Les indications du traitement immunosuppresseur étaient la présence d'une atteinte neurologique dans deux cas, et l'insuffisance rénale à l'admission dans un seul cas. Deux patientes n'ont reçu qu'un traitement antiprotéinurique à base d'un inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone.

Toutes nos patientes ont été mises sous antipaludéens de synthèse au moment du diagnostic, six d'entre elles le prenait déjà avant la découverte de l'atteinte rénale.

Toutes nos patientes ont reçu un traitement à visée anti protéinique à base d'IEC et/ou ARA de même qu'un traitement adjuvant de la corticothérapie en particulier de la vitamine D et du calcium par voie orale.

7. Evolution :

La durée moyenne de suivi était de 39 ± 23 mois [6 – 92 mois]. Une patiente est décédée quelques jours après le diagnostic rénal dans les suites de complications neurologiques. Toutes les autres patientes ont obtenu une rémission sous traitement : 70 % en rémission complète avec un délai moyen de $2,6 \pm 2$ mois [1 – 6 mois]. L'évolution des niveaux de protéinurie à 6 mois, 12 mois, et aux dernières nouvelles est représentée dans le tableau 5 .

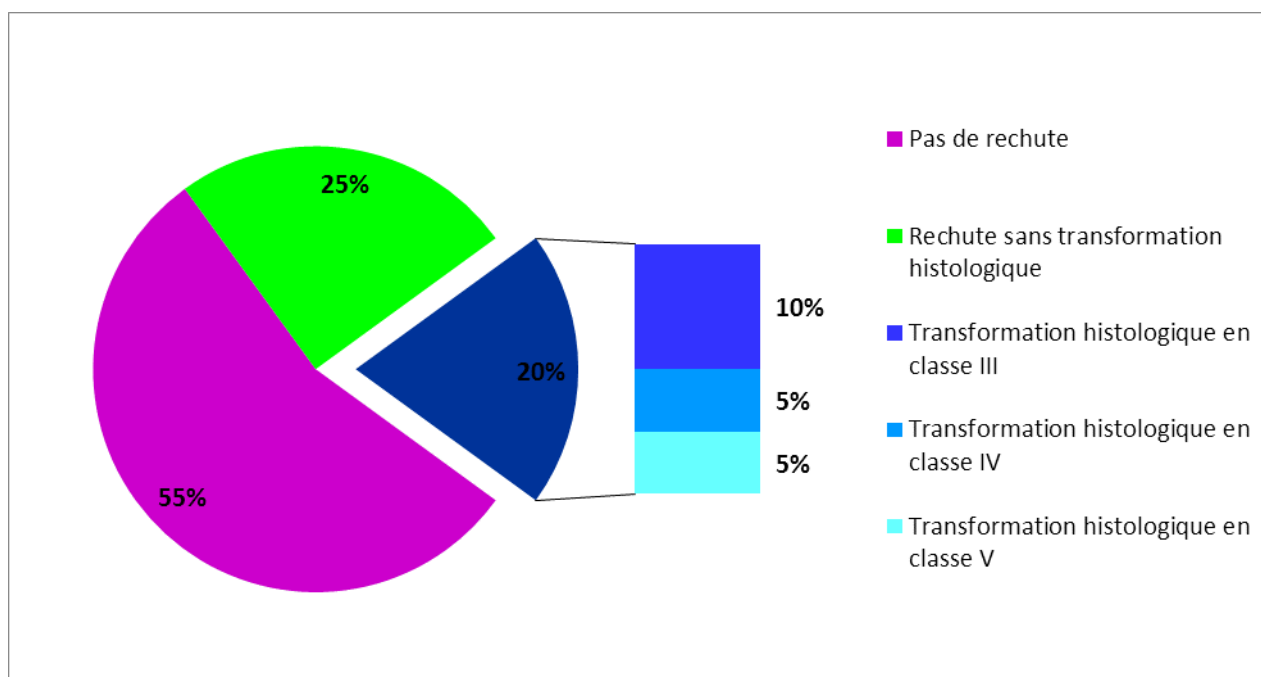
Parmi nos patientes, 45% ont rechuté après un délai moyen de 13 ± 6 mois [6 – 24 mois]. Parmi elles, 80% ont été rebiopsiées. L'indication de la rebiopsie était une

aggravation de la protéinurie chez toutes nos patientes, associée à une hématurie chez trois patientes et une aggravation de la fonction rénale chez une seule patiente. La deuxième biopsie a montré une transformation histologique chez quatre patientes dont trois étaient prolifératives (figure 14).

Sur le plan thérapeutique, les patientes n'ayant pas présenté une transformation histologique ont été traitées par une corticothérapie orale seule. Celles ayant viré vers une forme proliférative ont reçu en plus du Cyclophosphamide en traitement d'attaque. Une seule biopsie a révélé une transformation vers la classe V et a été traitée par mycophénolate mofétil. La rémission a été obtenue chez quasiment toutes les patientes après un délai moyen de $2,3 \pm 1,5$ mois [1 - 4 mois]. Une seule patiente qui présentait une NL classe IV sur la deuxième biopsie n'a pas présenté qu'une rémission partielle puis a été perdue de vue pendant quatre ans. Elle est revenue ensuite avec une insuffisance rénale avancée, la troisième biopsie a montré une NL classe IV avec des signes de chronicité. Elle a été mise sous Rituximab. L'évolution a été marquée par persistance d'une insuffisance rénale dépendante de la dialyse. Une quatrième biopsie réalisée 5 mois plus tard a montré une transformation histologique vers la classe VI de NL. La patiente est actuellement mise en hémodialyse chronique.

Tableau 5 : Evolution des niveaux de protéinurie

Protéinurie g/j (moyenne ± écart type)	Rémission complète	Rémission partielle
A l'admission	2,3 ± 1,5	2,8 ± 1,6
A 6 mois	0,78 ± 0,9	1,4 ± 0,5
A 12 mois	0,97 ± 1,6	1,1 ± 0,7
Aux dernières nouvelles	0,8 ± 1,5	1,47 ± 2

**Figure 14 : Rechetes et transformations histologiques**

8. Facteurs de risque de rechute ou de transformation histologique :

Dans notre étude nous avons comparé deux groupes selon la survenue ou pas de rechute. Nous avons exclue la patiente décédée.

Les patientes ayant rechuté étaient plus jeunes, avec un délai moyen plus prolongé entre la biopsie rénale et la première consultation néphrologique, une protéinurie à l'admission plus importante, et présentaient plus d'anémie et de thrombopénie. Cependant, tous ces paramètres n'étaient pas significatifs (tableau 6). L'étude analytique a montré que la survenue d'une rechute était significativement liée à la présence d'un lupus connu ainsi que son ancienneté. La protéinurie à 12 mois était également significativement plus élevée dans le groupe qui a rechuté (tableau 7).

Nous avons également comparé les patientes qui ont eu une transformation histologique par rapport à celles qui n'ont n'en pas eu. Aucun facteur n'était significativement lié à la transformation histologique, sous réserve d'un faible échantillon.

Tableau 6 : Facteurs de risque de rechute

	Pas de rechute n=10	Rechute n=9	p
Age (années)	36	30	0.07
Délai de biopsie (jours)	12	20	0.6
Ancienneté du lupus (mois)	0	12	0.04
SLEDAI à l'admission	12	8	0.9
NL inaugurale	80%	20%	0.025
HTA	30%	20%	1
Protéinurie des 24heures (g/j)	1,6	2,1	0.7
Syndrome néphrotique	30%	40%	1
Hématurie	50%	20%	0.32
Insuffisance rénale	30%	10%	0.5
Anémie	50%	70%	0.65
Lymphopénie	37,5%	62,5%	0.6
Thrombopénie	40%	10%	0.3
Corticothérapie seule	67%	90%	0.58
IEC / ARA II seul	14%	0%	0.4
Immunosuppresseur	25%	10%	0.55
APS	80%	77%	0.9

Tableau 7 : Evolution de la protéinurie et risque de rechute

Protéinurie g/j	Rémission complète n=10	Rémission partielle n=9	p
A l'admission	1,6	2,17	0.7
A 6 mois	0,2	0,94	0.25
A 12 mois	0,16	1,35	0.02
Aux dernières nouvelles	0,2	0,28	0.55

PARTIE IV – DISCUSSION

L'atteinte rénale est fréquente au cours du lupus et conditionne le pronostic. Elle se voit chez environ la moitié des patients. Elle apparaît dans 50 % des cas au cours de la première année de la maladie et peut parfois être inaugurale.

I. Prévalence :

Il y a une différence de prévalence de la néphropathie lupique entre les pays allant de 16% en Europe jusqu'à 50% aux USA. Cette différence est probablement due aux critères diagnostiques sur lesquelles les équipes se sont basés pour poser le diagnostic de lupus et les critères pour lesquelles la biopsie rénale a été indiquée. Cette différence est également liée à l'hétérogénéité de certaines populations, exemple des états unis où la population afro-américaine est la plus susceptible de développer une atteinte rénale avec une fréquence des formes graves.

Jusqu'à nos jours, il existe un nombre limité de publications qui se sont intéressées aux particularités et à l'évolution de la néphropathie lupique classe II [174], celle-ci représente 4,9% à 22% des cas de NL selon les pays [175,176]. Dans notre étude elle est de 20 % rejoignant ainsi les données de la littérature.

II. Diagnostic de lupus :

Le lupus systémique est une maladie auto-immune non spécifique d'organes, caractérisée par des manifestations cliniques et un profil immunologique extrêmement variables. Cette hétérogénéité avait justifié l'élaboration de critères de classification, permettant essentiellement d'homogénéiser les groupes de patients lors de la réalisation d'essais thérapeutiques.

Les premiers critères de classification du LED ont été établis en 1971 par l'American College of Rheumatology (ACR), puis ont été révisés en 1997 (annexe 3). La présence d'au moins 4 des 11 critères ACR permet d'affirmer le diagnostic de LED avec une sensibilité et une spécificité de 96%.

Devant les nombreuses limites de cette classification, le groupe Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) a établi de nouveaux critères, donnant lieu à une nouvelle classification publiée en 2012 (annexe 4). Les modifications apportées par le SLICC ont permis de détailler les atteintes dermatologiques, en incluant les différentes formes de lupus cutané aigu, subaigu et chronique. L'alopecie non cicatricielle a été incluse en tant que critère à part entière. Le critère articulaire ne se limite plus aux synovites et inclut maintenant les arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes. Le critère neurologique s'est enrichi d'autres manifestations telles la mononeuropathie multiple, la myélite, la neuropathie périphérique et le syndrome confusionnel aigu. Les atteintes des trois lignées sanguines représentent actuellement trois critères distincts, permettant une meilleure sensibilité. Sur le plan immunologique, les anticorps anticardiolipine et anti-bêta-2 glycoprotéines, la consommation du complément et la positivité du test de Coombs direct ont été inclus comme critères biologiques. Sur le plan rénal, ont été rajoutés le rapport protéines/créatinine urinaire et la présence de cylindres hématiques. Une méta-

analyse publiée en 2018 a comparé la spécificité et la sensibilité des deux classifications [177].

La classification SLICC paraissait être la meilleure pour les adultes avec une spécificité quasiment similaire (95 % versus 98,1 % pour ACR) mais avec une meilleure sensibilité (94,6 % vs 89,6 %). Pour le lupus juvénile, la classification SLICC était plus sensible (99,9 % vs 84,3 % pour ACR) mais s'accompagnait d'une spécificité moins bonne (82,0 % vs 94,1 %) et donc davantage de faux positifs. Ainsi pour les jeunes patients, les auteurs préconisent de garder la classification ACR, qui semble être un meilleur compromis. Le lupus systémique reste une maladie hétérogène de diagnostic parfois difficile, notamment dans les formes précoces, et ne disposant actuellement d'aucun marqueur pathognomonique.

L'autre particularité de la classification SLICC est de pouvoir retenir le diagnostic de LED si le bilan immunologique (AAN Ou Anti DNA) est positif en présence d'une biopsie rénale qui confirme le diagnostic de néphropathie lupique. Dans la méta-analyse de Hartman [177], moins de 1 % des diagnostics ont été fait sur ces seuls critères, cependant, ils n'auraient pas été inclus en se référant à l'ACR. Dans notre étude, ceci a permis de poser le diagnostic de lupus chez 2 patientes en plus que s'il on avait utilisé les critères de l'ACR (10%). Compte tenu de la gravité de l'atteinte rénale lupique, il paraît important d'inclure ces patients.

III. La présentation rénale :

Bien qu'il n'ait pas de corrélation anatomo-clinique entre la présentation rénale et le type histologique, les présentations cliniques les plus rapportées dans la littérature, sont une hématurie microscopique avec une protéinurie sub-néphrotique et une fonction rénale normale [178,179]. Cependant, d'autres rapports ont montré que beaucoup de NL classe II avaient une présentation initiale faite d'emblée d'un syndrome néphrotique [180].

La forte protéinurie est peut-être liée à une podocytopathie, puisque les modifications histologiques ne sont pas suffisamment sévères pour expliquer ce degré de protéinurie.

Dans notre étude, 35% des patientes présentaient une protéinurie néphrotique, versus 20 % dans la série argentine [174].

L'insuffisance rénale, moins fréquemment décrite dans la NL classe II était retrouvée au moment du diagnostic dans 20 % des cas dans notre série versus 7% dans la série argentine [174].

Le tableau 8 compare les données démographiques, clinico-biologiques ainsi que les traitements utilisés d'autres séries de la littérature. Malgré qu'il n'y ait pas dans la littérature d'atteinte extra rénale prédictive de l'atteinte rénale, dans notre série l'atteinte immunologique était présente dans 100 % des cas.

IV. Prise en charge thérapeutique:

Le traitement de la NL classe II n'est pas très bien codifié. Les recommandations KDIGO 2012 [162] suggèrent de traiter les patients en se basant sur le niveau de protéinurie et la gravité des manifestations extrarénales .

Même si la corticothérapie n'est souvent recommandée que pour les formes très protéinuriques ou celles qui ne répondent pas à un traitement antiprotéinurique initialement, il n'en reste pas moins que la majorité des séries publiées rapportent une utilisation plus large, notamment dans les séries de Collado [174] et de Abdulkareem [179] où, comme dans notre série, la totalité des patients étaient traitée par corticothérapie associée dans certains cas à un traitement immunosuppresseur (tableau 8), lorsque des manifestations extrarénales l'exige.

Malgré cette utilisation plus large de la corticothérapie, ce traitement n'a pas pu éviter les rechutes chez près de la moitié de nos patientes, ni les résultats défavorables à long terme chez près de la moitié des patients de la série argentine [174].

Le contrôle optimal de la pression artérielle par le blocage du SRAA est une pierre angulaire du traitement conservateur de toutes les formes de NL. Les KDIGO recommandent l'instauration d'un I ou d'un ARA II en tant que traitement antihypertenseur de première intention dans le traitement des maladies rénales protéinuriques telles que la NL [161].

Ces médicaments diminuent la pression intraglomérulaire, abaissent la pression artérielle systémique, réduisent l'excrétion de protéines urinaires et retardent la progression de l'insuffisance rénale chronique en insuffisance rénale terminale. D'autres études ont montré que le SRAA et son blocage pharmacologique peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse et le pronostic du LED indépendamment de ses effets sur la pression artérielle systémique et l'hémodynamique glomérulaire [184].

Des études animales ont mis le point sur les composantes inflammatoires du SRAA et les avantages potentiels du blocage du SRAA dans la réduction de l'inflammation dans les formes non prolifératives de NL [185].

De Albuquerque et co [186], ont traité des souris susceptibles d'avoir un lupus par du captopril et ont constaté que ce traitement retardait l'apparition de la protéinurie lorsqu'il était administré à des souris prénéphritiques et ralentissait la progression de la maladie chez les souris atteintes de néphrite précoce et avancée. L'amélioration de l'insuffisance rénale induite par les IEC était corrélée à une réduction de l'expression du facteur de croissance (TGF) -b, en particulier des isoformes TGF-b1 et TGF-b2, dans les reins. En outre, l'exposition in vivo ou in vitro au Captopril a réduit les niveaux spléniques d'interleukine 4 et d'interleukine 10, suggérant un effet du Captopril sur le système immunitaire des animaux traités.

Tableau 8 : comparaison des données démographiques, clinico-biologiques et thérapeutiques avec les séries de la littérature [174,179].

	Notre série 2019 (n=20)	Collado 2016 (n=41)	Abdulkareem O 2018 (n=32)
Femmes, n (%)	20 (100)	37 (90,25)	32 (100)
Age à la PBR, moyenne	34	28	32
Mois entre lupus et atteinte rénale, moyenne (ET)	36,7 (1-144)	12 (0-168)	-
Jours entre consultation et PBR	31 (1-180)	60 (0-450)	-
HTA, n (%)	05 (25)	13 (31,70)	7 (22)
Protéinurie > 0.5 g/j, n(%)	20 (100)	28 (68,29)	12 (37,5)
Syndrome néphrotique, n(%)	8 (40)	8 (20)	4 (12,5)
Hématurie, n(%)	7 (35)	18 (43,90)	25 (78)
Insuffisance rénale, n(%)	4 (20)	3 (7,32)	7 (22)
Créatininémie mg/l, moyenne	10,4	8,4	11,4
Protéinurie g/j, moyenne	2,34	1,7	1,77
APS, n (%)	20 (100)	25 (60)	-
IEC/ARAI, n (%)	2 (10)	27 (66)	-
Corticoïdes, n (%)	18 (90)	41 (100)	32 (100)
Immunosuppresseurs, n (%)	3 (15)	15 (36,6)	7 (22)

V. Evolution

Malgré que la néphropathie mésangiale soit considérée comme une variante bénigne de la NL, un cinquième des patients présente une maladie grave [174,176].

Collado et al [174], dans une étude faite sur 41 biopsies avec NL classe II, ont montré qu'une rebiopsie était indiquée chez 51,21% et que sur les 18 patients ayant subi une seconde biopsie, 94,44% ont présenté une transformation histologique.

Dans notre étude, parmi les 45% ayant rechutées, 80% ont été rebiopsiées. La deuxième biopsie a montré une transformation histologique chez quatre patientes dont trois étaient prolifératives.

La fréquence des transformations histologiques rapportée par les autres auteurs varie entre

14,8% et 47,4% avec un délai moyen de rebiopsie de 33 à 58 mois [175,180].

Comme la plupart des biopsies subséquentes ont été réalisées près de 3 ans après la première biopsie, la transformation histologique est considérée comme un événement tardif. Cette transformation est parfois décrite comme la conséquence de différentes étapes d'un seul continuum, qui commence dans le mésangium avec des dépôts de complexes immuns et de compléments et progresse vers des classes plus graves quand les capacités phagocytaires des cellules mésangiales sont épuisées, comme cela a été suggéré par Ginzler et al [181] il y a de cela plusieurs années.

Cependant, dans notre série la biopsie était refaite dans un délai plus précoce de 13 ± 6 mois [6 - 24 mois], ceci pourrait être expliqué par l'élargissement des indications de PBR dans notre unité.

Dans notre étude, après une durée moyenne de suivi de 39 mois, une patiente est décédée quelques jours après le diagnostic rénal dans les suites de complications neurologiques. Toutes les autres patientes ont obtenu une rémission sous traitement :

70 % en rémission complète avec un délai moyen de 2,6 mois. Dans la série de Collado [174], 24% des patients n'ont pas répondu au traitement. L'analyse des résultats a montré que le niveau de protéinurie était significativement plus élevé à 6 mois et à un an.

Ceci suggère que les niveaux de protéinurie à 6 mois pourraient être un facteur prédictif d'une évolution défavorable à long terme. Dans le même sens, l'étude publiée par Yang et al [182], qui comprend 1 814 patients, dont 127 de classe II, a montré que la persistance de la protéinurie avec des valeurs supérieures à 0,5 g / j est un facteur de risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

VI. Facteurs de risque de rechute :

Dans notre série, les patientes ayant nécessité une seconde biopsie étaient plus jeunes, mais le critère âge n'était pas significatif. Dans d'autres séries, les patients plus jeunes étaient significativement plus à risque de rechuter, peut-être vu que le suivi serait plus prolongé. En effet dans la série argentine [174], les patients ayant bénéficié d'une deuxième PBR étaient significativement plus jeunes, et comme dans notre série, la protéinurie à 1 an était significativement plus élevée (0.81 g/j vs 0.22 g/j; P = 0.0080).

D'autre part, Collado et al [174] ont montré qu'un délai court entre le diagnostic du lupus et la survenue de l'atteinte rénale était significativement lié au risque de rechute. Dans notre étude, il s'agissait plutôt de l'ancienneté de la maladie lupique qui était liée à la rechute.

Ensuite, comme on pourrait s'y attendre, la prise d'un antipaludéen de synthèse ou d'un inhibiteur du SRAA était plutôt un facteur protecteur [183].

Plusieurs autres études se sont penchées sur l'intérêt de rechercher des marqueurs cliniques ou biologiques qui permettraient de prédire la survenue d'une rechute dans la néphropathie lupique ; les divers marqueurs nous aident essentiellement à confirmer une poussée lupique. Une augmentation du titre des anti-ADN a souvent été associée à une rechute de NL et des études rétrospectives montrent même jusqu'à 89% de rechute dans les dix semaines qui suivent une élévation du titre des anti-ADN mais ce marqueur peut également rester élevé indépendamment de toute récurrence [187].

D'autres marqueurs ont été associés aux rechutes de NL : élévation du C1q-binding protein ou des IgG anti-cellules endothéliales, diminution du complément (C3, C4) ou chute du taux d'hématocrite [187]. Cependant, à ce jour, aucun marqueur sanguin ou urinaire n'est en mesure de fournir autant d'informations qu'une biopsie rénale.

CONCLUSION

Nos résultats ainsi que ceux publiés concernant la néphropathie lupique classe II montrent un taux de transformation histologique assez élevé, surtout lorsque la maladie lupique est ancienne et que la protéinurie à un an est élevée. L'indication de réaliser une nouvelle biopsie doit toujours être discutée afin de guetter ces transformations vers des formes prolifératives plus grave et nécessitant à tous les coups un traitement immunosuppresseur instauré le plutôt possible.

Cette étude présente cependant des limites inhérentes à sa nature rétrospective (indisponibilité de données, impossibilité de réaliser des explorations complémentaires, problème du suivi ...), ainsi qu'à la taille de l'échantillon. C'est pour cela qu'il est nécessaire de mener des études prospectives et avec un nombre plus élevé de patients pour renforcer ces résultats.

RESUMES

RESUME

INTRODUCTION :

L'atteinte rénale est un facteur déterminant dans l'évolution des patients lupiques. La plupart de la littérature s'est concentrée sur les formes prolifératives de la glomérulonéphrite lupique (classes III et IV). Or, les cliniciens sont de plus en plus confrontés à des cas de néphropathie lupique purement mésangiale (classe II), et ce d'autant plus qu'il n'existe pas de corrélation anatomo-clinique. L'objectif de notre étude est de décrire le mode de présentation de la néphropathie lupique classe II, et d'évaluer son profil évolutif et rechercher les éventuels facteurs de risque de mauvaise réponse thérapeutique, de rechute ou de transformation histologique.

MATERIELS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service de Néphrologie du centre hospitalier Hassan II de Fès de Janvier 2009 jusqu'au mois de septembre 2018.

RESULTATS : Nous avons inclus 20 patientes. L'âge moyen était de $33,8 \pm 7,25$ ans [22 – 50 ans]. La néphropathie était inaugurale dans la moitié des cas. Le délai moyen d'apparition de la néphropathie par rapport à la maladie lupique était de 36.7 ± 45.4 mois [1 – 144 mois]. Le principal motif de consultation était une protéinurie non néphrotique (65%). L'insuffisance rénale a révélé le diagnostic chez trois patientes. Une hypertension artérielle a été retrouvée chez 25% des patientes. Toutes les patientes avaient un bilan immunologique positif. Sur le plan thérapeutique, 90% de nos patientes ont reçu une corticothérapie orale associée à un traitement immunosuppresseur dans 3 cas. La rémission a été notée chez toutes nos patientes. Après une durée moyenne de suivi de 39 ± 23 mois [6 – 92 mois], 45% ont rechuté. Une deuxième biopsie a été réalisée chez 80% des patientes ayant rechuté montrant une transformation histologique chez quatre patientes, ayant nécessité la mise sous immunosuppresseurs. L'étude analytique a montré que la survenue d'une rechute était significativement liée à

la présence d'un lupus connu ainsi que son ancienneté. La protéinurie à 12 mois était également significativement plus élevée dans le groupe qui a rechuté. Une seule patiente est décédée à la suite de complications neurologiques. Une autre a évolué vers l'insuffisance rénale chronique terminale et a été mise en hémodialyse.

CONCLUSION :

La néphropathie lupique classe II présente un risque de transformation histologique non négligeable, surtout lorsque la maladie lupique est ancienne et que la protéinurie à un an est élevée. L'indication de réaliser une nouvelle biopsie doit toujours être discutée afin de guetter ces transformations vers des formes prolifératives plus graves.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Renal impairment is a determining factor in the evolution of lupic patients. Most of the literature focused on the proliferative forms of the lupic Glomerulonephritis (classes III and IV). Clinicians are increasingly confronted with cases of lupic nephropathy purely mesangial (class II), especially since there is no anatomo-clinical correlation. The objective of our study is to describe the mode of presentation of the class II Lupus nephropathy, and to evaluate its evolutionary profile and to investigate possible risk factors for therapeutic misresponse, relapse or histological transformation.

MATERIALS AND METHODS :

This is a retrospective study conducted in the service of Nephrology of the Hospital Center Hassan II of Fez from January 2009 until September 2018.

RESULTS: we have included 20 patients. The average age was 33.8 ± 7.25 years [22–50 years]. Nephropathy was inaugurated in half of the cases. The mean time of onset of nephropathy in relation to the lupic disease was 36.7 ± 45.4 months [1 – 144 months]. The main reason for consultation was non-nephrotic proteinuria (65%). Renal failure revealed diagnosis in three patients. High blood pressure was found in 25% of patients. All patients had a positive immunologic assessment. On a therapeutic level, 90% of our patients received oral corticosteroid therapy with immunosuppressive therapy in 3 cases. Remission has been noted in all of our patients. After an average follow-up period of 39 ± 23 months [6 – 92 months], 45% relapsed. A second biopsy was performed in 80% of relapsed patients showing histologic transformation in four patients, requiring immunosuppressive therapy. The analytical study showed that the occurrence of relapse was significantly related to the presence of a known Lupus and its seniority. Proteinuria at 12 months was also significantly higher in the relapsed group.

Only one patient died as a result of neurological complications. Another has evolved into chronic end stage renal failure and has been put on hemodialysis.

CONCLUSION:

lupic nephropathy class II presents a risk of significant histological transformation, especially when the lupic disease is old and the one-year proteinuria is high. The indication of a new biopsy should always be discussed in order to watch for these transformations towards more serious proliferative forms.

خلاصة

مقدمة : الإصابة الكلوية هو عامل حاسم في تطور المصابين بالذئبة الحمامية . ركزت معظم الأدبيات علي الاشكال التكاثرية لإلتهاب الكلية الناجم عن مرض الذئبة (الفئتين الثالثة والرابعة .(وتواجه الأطباء بشكل متزايد حالات من الإصابة بالحالة الميزنجيالية الخالصة وخصوصا أنه لا يوجد أي توافق بين الفحص السريري و التشريح .الغرض من هذه الدراسة هو وصف شكل التقديم لإلتهاب الكلية الناجم عن مرض الذئبة الفئة اثنان و تقييم تطورها و البحث عن عوامل عدم الاستجابة الجيدة للعلاج و الانتكاس و التحول النسيجي.

المواد و الأساليب: قمنا بدراسة رجعية بالمركز الإستشفائي الحسن الثاني بفاس من يناير 2009 إلى غاية شهر

سنتبر 2018.

النتائج : قمنا باعتماد 20 مريضا .متوسط العمر كان هو [50 - 22] $7,25 \pm 33,8$ سنة .الإصابة الكلوية

كانت افتتاحية في نصف الحالات .متوسط معدل الوقت بين مرض الذئبة و الاصابة الكلوية لهذا المرض كان هو $36.7 \pm$

[144 - 1] 45.4 شهر .السبب الأول للإستشارة كان المتلازمة الغير الكلوية .(65%)أظهر القصور الكلوي

التشخيص عند ثلاثة مرضى .كان هناك ارتفاع للضغط الدموي في 25% من الحالات .كانت التحاليل المناعية ايجابية في

جميع الحالات .على الصعيد العلاجي ,أخذت 90% من مرضانا علاج الكورتيكويد عن طريق الفم مع مضادات المناعة في

ثلاثة حالات .لوحظ تحسن ملحوظ في جميع الحالات. بعد متوسط عمر تتبع يقدر ب 39 ± 23 شهر , [6-92] كان

هناك انتكاس في 45% من الحالات. قمنا بمعاينة خلايا التشريح الثاني عند 80% من المنتكسين منها أربع حالات تحول

نسيجي وضعت تحت علاج مناعاتي .أظهرت الدراسة التحليلية أن الإنتكاس كان مرتبطا بشكل ملحوظ بالوجود المسبق و

القديم لمرض الذئبة. لوحظ بشكل بارز تواجد لإفراز بروتيني بولي بعد 12 شهرا بشكل أكبر عند المنتكسين .كانت هناك

حالة وفاة واحدة بسبب مضاعفات عصبية .تطورت حالة واحدة الى مرحلة الفشل الكلوي النهائي و أخرى الى تصفية الدماء .

خاتمة: يشكل إلتهاب الكلية الناجم عن مرض الذئبة الفئة اثنان عاملا هاما للتحول النسيجي ,خصوصا في حالة

الإصابة القديمة بمرض الذئبة و الإفراز البروتيني البولي المرتفع بعد عام .يجب الإشارة الى وجوب تدارس بشكل دائم

بغرض ترقب التطور الى الأشكال التكاثرية الأكثر خطورة .

ANNEXES

Annexe 1

Classification 2003 des néphropathies lupiques par la société internationale de néphrologie/ la société rénale d'anatomopathologie [89].

CLASSIFICATION 2003 DES NEPHROPATHIES LUPIQUES PAR LA SOCIETE INTERNATIONALE DE NEPHROLOGIE / LA SOCIETE RENALE D'ANATOMOPATHOLOGIE	
Classe I	Glomérulonéphrite lupique (GNL) mésangiale minime Glomérules optiquement normaux, accumulation mésangiale d'immun complexes détectés en IF (immunofluorescence)
Classe II	GNL mésangiale proliférative Hypercellularité mésangiale <u>pure</u> avec présence de dépôts immuns mésangiaux en IF. Quelques dépôts isolés sous endothéliaux peuvent être visibles en IF/ME mais pas en MO
Classe III	GNL focale Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extracapillaire intéressant < 50% des glomérules, avec dépôts immuns sous endothéliaux, avec ou sans altérations mésangiales.
<i>Classe III (A)</i>	Lésion actives associées
<i>Classe III (A/C)</i>	Lésions actives et chroniques associées
<i>Classe III (C)</i>	Lésions chroniques inactives avec des glomérules scléreux cicatriciels
Classe IV	GNL diffuse Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extracapillaire intéressant \geq 50% des glomérules avec des dépôts immuns diffus sous endothéliaux avec ou sans altérations mésangiales. On distingue les atteintes diffuses segmentaires (IV-S) ou globales (IV-G) quand \geq 50% des glomérules atteints ont respectivement des lésions touchant un segment (S) ou la globalité (G) du flocculus glomérulaire
<i>Classe IV-S(A)</i>	Lésions actives de la GNL segmentaire diffuse
<i>Classe IV-G (A)</i>	Lésions actives de la GNL globale diffuse
<i>Classe IV-S (A/C)</i>	Lésions actives et chroniques associées dans la GNL segmentaire diffuse
<i>Classe IV-G (A/C)</i>	Lésions actives et chroniques associées dans la GNL globale diffuse
<i>Classe IV-S (C)</i>	Lésions chroniques inactives (avec sclérose glomérulaire) de la GNL segmentaire diffuse
<i>Classe IV-G (C)</i>	Lésions chroniques inactives (avec sclérose glomérulaire) de la GNL globale diffuse
Classe V	GNL extra-membraneuse Dépôts d'immun complexes sous épithéliaux globaux ou segmentaires. Ce type de GNL peut être associé à une prolifération endo ou extracapillaire, on parle alors d'une combinaison V-III ou V-IV
Classe VI	GNL scléreuse avancée Plus de 90% des glomérules sont scléreux

Annexe 2

Lésions d'activité et de chronicité de la néphropathie lupique selon le score NIH [91].

	Lésions histologiques	Echelle	Coefficient
Index d'activité /24	Prolifération endocapillaire	0-3	x1
	Infiltration leucocytaire	0-3	x1
	Karyorrhexis et/ou nécrose fibrinoïde	0-3	x2
	Croissants épithéliaux	0-3	x2
	Dépôts hyalins	0-3	x1
	Inflammation interstitielle	0-3	x1
Index de chronicité /12	Fibrose glomérulaire	0-3	x1
	Croissants fibreux	0-3	x1
	Atrophie tubulaire	0-3	x1
	Fibrose interstitielle	0-3	x1

- Indice de biopsie NIH :

- 1+=atteinte de moins de 25% des glomérules ou du parenchyme par la variable concernée
- 2+=atteintes de 25à 50%
- 3+=atteintes de plus de 50%

Annexe 3

Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES)
Proposés par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1982 et mis à jour par
l'ACR en 1997 [111].

1. Rash malaire ;
2. Lupus discoïde ;
3. Photosensibilité ;
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées ;
5. Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement ;
6. Pleurésie ou péricardite ;
7. Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie ;
8. Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique) ;
9. Atteinte hématologique :
 - Anémie hémolytique, ou
 - Leucopénie < 4 000/ μ l constatée à 2 reprises, ou
 - Lymphopénie < 1 500/ μ l constatée à 2 reprises, ou
 - Thrombopénie < 100 000/ μ l, en l'absence de drogues cytopéniantes ;
10. Titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices) ;
11. Perturbations immunologiques :
 - Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-Sm, ou présence d'anticorps antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine en IgG ou IgM.

La présence d'au moins 4 des 11 critères « de classification » proposés par l'ACR permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité et une spécificité de 96 %. Ces critères, qui surreprésentent les items dermatologiques, sont des critères de classification et ne doivent pas être utilisés dans un but diagnostique à l'échelon individuel (par exemple : le diagnostic de lupus systémique pourra être posé chez un patient avec une polyarthrite, des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-Sm alors qu'il n'a que 3 critères ACR). Ils ne sont notamment pas pertinents pour identifier un éventuel LS chez un malade porteur d'un SAPL.

Annexe 4

Critères de classification du lupus érythémateux systémique selon le SLICC (adapté de Petri et al. ArthritisRheum 2012) [112].

Critères cliniques	
1.	<p>Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde), - Lupus bulleux, - Nécrolyse toxique épidermique lupique, - Éruption maculo-papuleuse lupique, - Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite, <p>OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutive sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies).</p>
2.	<p>Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lupus discoïde classique : <ul style="list-style-type: none"> o localisé (au-dessus du cou) o généralisé (au-dessus et en dessous du cou), - Lupus hypertrophique ou verruqueux, - Panniculite lupique ou lupus cutané profundus, - Lupus chronique muqueux, - Lupus tumidus, - Lupus engelure, - Forme frontière lupus discoïde / lichen plan.
3.	<p>Ulcères buccaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Palatins, - Bouche, - Langue, <p>OU Ulcérations nasales en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behcet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle et acides.</p>
4.	<p>Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique.</p>
5.	<p>Synovite impliquant plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement, OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes.</p>

6.	Sérites - Pleurésie typique > 24 h, OU Épanchement pleural, OU Frottement pleural, - Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24 h, OU Épanchement péricardique, OU Frottement péricardique, OU Signes électriques de péricardite en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler.
7.	Atteinte rénale : - Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée) OU Cylindres hématiques.
8.	Atteinte neurologique : - Convulsions, - Psychose, - Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive,

Annexe 4 (suite)

	<ul style="list-style-type: none"> - Myélite, - Neuropathie périphérique ou atteinte des nerfs craniens en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète, - Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse).
9.	Anémie hémolytique.
10.	Leucopénie (< 4000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...), OU Lymphopénie (< 1000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections).
11.	Thrombopénie (< 100 000/mm ³ , un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT).
Critères immunologiques	
1.	Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire.
2.	Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA).
3.	Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm.
4.	Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'un anticoagulant circulant, - Sérologie syphilitique faussement positive, - Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort, - Anticorps anti- β2-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM).
5.	Diminution du complément : <ul style="list-style-type: none"> - C3 bas, - C4 bas, - CH50 bas.
6.	Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique).
<p>La présence d'au moins 4 critères, dont au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique ou une histologie de glomérulonéphrite lupique avec des AAN et/ou des anticorps anti-DNA natifs permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 92%.</p>	

SLICC = Systemic Lupus International Collaborating Clinics ; HTP = hypertension portale ; PTT = purpura thrombocytopenique thrombotique ; AAN = anticorps antinucléaires ; anti-ADNdb = anti-ADN double brin ; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay ; RPR = rapid plasma reagin.

Annexe 5

Score SLEDAI [105].

Score	Manifestations	Définition
8	Convulsion	Apparition récente. Exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses.
8	Psychose	Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité. Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique. Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse.
8	Atteinte cérébrale	Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre, d'apparition brutale et d'évolution fluctuante. Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus 2 au moins des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice.
8	Troubles visuels	Atteinte rétinienne du lupus. Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétiniennes, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse.
8	Nerfs crâniens	Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien.
8	Céphalées	Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistant aux antalgiques majeurs.
8	AVC	Accident vasculaire cérébral d'apparition récente. Artériosclérose exclue.
8	Vascularite	Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus périunguéraux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite.
4	Arthrites	Plus de 2 articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire).
4	Myosite	Douleur/faiblesse musculaire proximale associée à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite.
4	Cylindres urinaires	Cylindres de globules rouges.
4	Hématurie	> 5 g/champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause.
4	Protéïnurie	> 0,5 GR/24 heures. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5 g/24 heures.
4	Pyurie	> 5 GB/champ en l'absence d'infection.
2	Nouveau rash	Apparition récente ou récurrence d'un rash cutané inflammatoire.
2	Alopécie	Apparition récente ou récurrence d'une alopécie en plaques ou diffuse.
2	Ulcères muqueux	Apparition récente ou récurrence d'ulcérations orales ou nasales.
2	Pleurésie	Douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaississement pleural.
2	Péricardite	Douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique.
2	Baisse du complément	Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < la normale inférieure du laboratoire.
2	Élévation des anti-ADN	Positivité > 25 % par le test de Farr ou taux > la normale du laboratoire.
1	Fièvre	> 38 °C en l'absence de cause infectieuse.
1	Thrombopénie	< 100 000 plaquettes/mm ³ .
1	Leucopénie	< 3 000 GB/mm ³ en l'absence de cause médicamenteuse.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Dossier de presse. Diagnostic, traitement et prise en charge du lupus érythémateux systémique : les avancées de la recherche. Mai 2016. <http://neovacs.fr/wp-content/uploads/cp-04-05-16.pdf>.
- [2]. Assurance maladie. Lupus érythémateux disséminé : définition et facteurs favorisants. Mis à jour le 25 mars 2015. www.ameli-sante.fr/lupuserythemateux-dissemine/lupus-erythemateuxdissemine-definition-etfacteurs-favorisants.htm.
- [3]. Korganow and Martin. Lupus Erythemateux Systemique. 2002. [Internet Communication] URL: http://udsmc.ustrasbg.fr/emed/courses/MODULE08/document/lupus_erythemateux.pdf?cidReq=MODULE08 (page consulté en janvier 2009).
- [4]. Hannedouche. Néphropathies lupiques. 2007. [Internet Communication] URL: www.nephrohus.org/s/spip.php?article105 (page consulté en novembre 2008)
- [5]. Virchow R. Historische Notizen über Lupus. Arc Pathol Anat 1865 ; 32:169–143.
- [6]. Russel B. The History of Lupus Vulgaris : Its recognition, Nature, Treatment and Prevention. Pro Royal Soc Med 1954 ; 48: 127–132.
- [7]. Mallavaapu RK, Grimsley EW. The History of Lupus Erythematosus. South Lad j 2007 ; 100:896–898.
- [8]. Schwartzman–Morris J, Putterman C: Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. Clin Dev Immunol 2012: 604892, 2012.

- [9]. Raimbourg Q, Daugas E. Atteintes rénales du lupus. *Néphrol ther* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.11.003>
- [10]. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P. 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.
- [11]. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 2006;85:147.
- [12]. To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2005;52:4003.
- [13]. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, Winkelmayr WC, Costenbader KH: Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000–2004. *Arthritis Rheum* 65: 753–763, 2013.
- [14]. Burgos PI, McGwin G, Pons–Estel GJ, Reveille JD, Alarcón GS, Vila´ LM: US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: Data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV). *Ann Rheum Dis* 70: 393–394, 2011.
- [15]. Contreras G, Lenz O, Pardo V, Borja E, Cely C, Iqbal K, Nahar N, de La Cuesta C, Hurtado A, Fornoni A, Beltran–Garcia L, Asif A, Young L, Diego J, Zachariah M, Smith–Norwood B: Outcomes in AfricanAmericans andHispanics with lupus nephritis. *Kidney Int* 69: 1846–1851, 2006.

- [16]. Nee R, Martinez–Osorio J, Yuan CM, Little DJ, Watson MA, Agodoa L, Abbott KC: Survival Disparity of African American Versus Non–African American Patients With ESRD Due to SLE. *Am J Kidney Dis* 66: 630–637, 2015.
- [17]. Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE: High–risk features of lupus nephritis: importance of race and clinical and histological factors in 166 patients. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1620–1628, 1995.
- [18]. Reveille JD, Moulds JM, Ahn C, Friedman AW, Baethge B, Roseman J, Straaton KV, Alarcón GS: Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: I. The effects of HLA class II, C4, and CR1 alleles, socioeconomic factors, and ethnicity at disease onset. LUMINA StudyGroup. *Lupus in minority populations, nature versus nurture. Arthritis Rheum* 41: 1161–1172, 1998.
- [19]. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ; Collaborative Study Group: Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 18: 244–254, 2007.
- [20]. McCarty GA, Harley JB, Reichlin M: A distinctive autoantibody profile in black female patients with lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 36: 1560–1565, 1993.
- [21]. Alarcón GS: Multiethnic lupus cohorts: what have they taught us? *Reumatol Clin* 7: 3–6, 2011.
- [22]. Tektonidou M, Dasgupta A, Ward M: Risk of end–stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1970–2015: A systematic review and Bayesian meta–analysis. *Arthritis Rheumatol* 68: 1432–1441, 2016.

- [23]. Yap DYH, Tang CSO, Ma MKM, Lam MF, Chan TM: Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 27: 3248–3254, 2012.
- [24]. Faurschou M, Dreyer L, Kamper AL, Starklint H, Jacobsen S: Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62: 873– 880, 2010.
- [25]. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, Urowitz M, Fortin PR, Petri M, Barr S, Gordon C, Bae SC, Isenberg D, Zoma A, Aranow C, Dooley MA, Nived O, Sturfelt G, Steinsson K, Alarcón G, Senećal JL, Zummer M, Hanly J, Ensworth S, Pope J, Edworthy S, Rahman A, Sibley J, El-Gabalawy H, McCarthy T, St Pierre Y, Clarke A, Ramsey-Goldman R: Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 54:2550–2557, 200
- [26]. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, Schwartz MM, Lewis EJ; Collaborative Study Group: Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 46–53, 2008
- [27]. F.Z. Ha-Ou-Nou et L. Essaadouni. Incidence du lupus érythémateux systémique à Marrakech (Maroc) *La revue de médecine interne*, 2013–06–01, Volume 34, Pages A105–A105)
- [28]. L. Bouatba, H. Bachir, W. Ammouri, M. Maamar, H. Harmouche, M. Adnaoui et Z. Tazi Mezalek. Lupus érythémateux systémique au Maroc : étude analytique monocentrique de 440 patients. *La revue de médecine interne*, 2014–12–01, Volume 35, Pages A142–A143

- [29]. Shlomchik MJ, Craft JE, Mamula MJ. From T to B and back again: positive feed-back in systemic autoimmune disease. *Nat Rev Immunol* 2001;1:147-53.
- [30]. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526-33.
- [31]. Hahn BH. Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 1998;338:1359-68.
- [32]. Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, Edgar MA, Huerta PT, Volpe BT, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:19854-9.
- [33]. Ambrosi A, Dzikaite V, Park J, Strandberg L, Kuchroo VK, Herlenius E, et al. Anti-Ro52 monoclonal antibodies specific for amino acid 200-239, but not other Ro52 epitopes, induce congenital heart block in a rat model. *Ann Rheum Dis* 2012;71:448-54.
- [34]. Roumenina LT, Sene D, Radanova M, Blouin J, Halbwachs-Mecarelli L, Dragon-Durey MA, et al. Functional complement C1q abnormality leads to impaired immune complexes and apoptotic cell clearance. *J Immunol* 2011;187:4369-73.
- [35]. Mathian A, et al. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. *Rev Med Interne* (2013),
<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2013.10.334>.
- [36]. Karras A. La néphropathie lupique : le point en 2014. *Rev Med Interne* Volume 36, n° 2
pages 98-106 (février 2015)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2014.09.006>.

- [37]. 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 (Baltimore)* 2003;82:299–308.
- [38]. Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:77–95.
- [39]. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger Jr TA, Jansen–McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408–15.
- [40]. Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, Queffeuilou G, Piette JC, Isnard–Bagnis C, et al. Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1771–8.
- [41]. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J, Rohde RD, et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:904–14.
- [42]. Adler M, Chambers S, Edwards C, Neild G, Isenberg D. An assessment of renal failure in an SLE cohort with special reference to ethnicity, over a 25-year period. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1144–7.
- [43]. Costenbader KH, Desai A, Alarcon GS, Hiraki LT, Shaykevich T, Brookhart MA, et al. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. *Arthritis Rheum* 2011;63:1681–8.

- [44]. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ, Collaborative Study G. Severe lupusnephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:244–54.
- [45]. Barr RG, Seliger S, Appel GB, Zuniga R, D’Agati V, Salmon J, et al. Prognosis in pro-liferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2039–46.
- [46]. Freedman BI, Langefeld CD, Andringa KK, Croker JA, Williams AH, Garner NE, et al. End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with APOL1. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:390–6.
- [47]. Tench CM, McCurdie I, White PD, et al. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1249–54.
- [48]. Wang B, Gladman DD, Urowitz MB. Fatigue in lupus is not correlated with disease activity. *J Rheumatol* 1998;25:892–5.
- [49]. Wolfe F, Petri M, Alarcon GS, et al. Fibromyalgia, systemic lupus erythematosus (SLE), and evaluation of SLE activity. *J Rheumatol* 2009;36:82–8.
- [50]. Iaboni A, Ibanez D, Gladman DD, et al. Fatigue in systemic lupus erythematosus : contributions of disordered sleep, sleepiness, and depression. *J Rheumatol* 2006; 33:2453–7.
- [51]. Zhou WJ, Yang CD. The causes and clinical significance of fever in systemic lupus erythematosus: a retrospective study of 487 hospitalised patients. *Lupus* 2009;18:807–12.
- [52]. Stahl NI, Klippel JH, Decker JL. Fever in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1979;67:935–40.

- [53]. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. SLE and infections. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;25:29-40.
- [54]. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, et al. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2012;2012:834291.
- [55]. Lopez-Labady J, Villarroel-Dorrego M, Gonzalez N, et al. Oral manifestations of systemic and cutaneous lupus erythematosus in a Venezuelan population. *J Oral Pathol Med* 2007;36:524-7.
- [56]. Nico MM, Vilela MA, Rivitti EA, et al. Oral lesions in lupus erythematosus: correlation with cutaneous lesions. *Eur J Dermatol* 2008;18:376-81.
- [57]. Brennan MT, Valerin MA, Napenas JJ, et al. Oral manifestations of patients with lupus erythematosus. *Dent Clin North Am* 2005;49:127-41, ix.
- [58]. van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, et al. Deforming arthropathy or lupus and rhyphus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1998;57:540-4
- [59]. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:495-506.
- [60]. Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:99-116.
- [61]. Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, et al. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus* 2009;18:1053-60.
- [62]. Cheema GS, Quismorio FP Jr. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:424-9.
- [63]. Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med* 1989;10:677-722.

- [64]. Kim WU, Kim SI, Yoo WH, et al. Adult respiratory distress syndrome in systemic lupus erythematosus: causes and prognostic factors: a single center, retrospective study. *Lupus* 1999;8:552-7.
- [65]. Badsha H, Teh CL, Kong KO, et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:414-21.
- [66]. Weinrib L, Sharma OP, Quismorio FP Jr. A long-term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:48-56.
- [67]. Karim MY, Miranda LC, Tench CM, et al. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:289-98.
- [68]. Kamen DL, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med* 2010;31:479-88.
- [69]. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-15.
- [70]. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D, et al. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1992;93:513-9.
- [71]. Owlia MB, Mostafavi Pour Manshadi SM, Naderi N. Cardiac manifestations of rheumatological conditions: a narrative review. *ISRN Rheumatol* 2012;2012:463620.
- [72]. Frostegard J. SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *J Intern Med* 2005;257:485-95.

- [73]. Chiewthanakul P, Sawanyawisuth K, Foocharoen C, et al. Clinical features and predictive factors in neuropsychiatric lupus. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012;30:55–60.
- [74]. Meszaros ZS, Perl A, Faraone SV. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2012;73:993–1001.
- [75]. Hanly JG, Fisk JD, McCurdy G, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1459–66.
- [76]. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Neuropsychiatric manifestations and their clinical associations in southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001;28:766–71.
- [77]. Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2010;16:2971–7.
- [78]. Zheng WJ, Tian XP, Li L, et al. Protein-losing enteropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of the clinical features of fifteen patients. *J Clin Rheumatol* 2007;13:313–6
- [79]. Pardos-Gea J, Ordi-Ros J, Selva A, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction associated with biliary tract dilatation in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14:328–30.
- [80]. Makol A, Petri M. Pancreatitis in systemic lupus erythematosus: frequency and associated factors – a review of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol* 2010; 37:341–5.

- [81]. Palejwala NV, Walia HS, Yeh S. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Autoimmune Dis* 2012;2012:290898.
- [82]. Frith P, Burge SM, Millard PR, et al. External ocular findings in lupus erythematosus: a clinical and immunopathological study. *Br J Ophthalmol* 1990;74:163-7.
- [83]. Lin YC, Wang AG, Yen MY. Systemic lupus erythematosus-associated optic neuritis: clinical experience and literature review. *Acta Ophthalmol* 2009;87: 204-10.
- [84]. Giorgi D, Balacco GC. Optic neuropathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome (APS): clinical features, pathogenesis, review of the literature and proposed ophthalmological criteria for APS diagnosis. *Clin Rheumatol* 1999;18:124-31.
- [85]. Ushiyama O, Ushiyama K, Koarada S, et al. Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000;59:705-8.
- [86]. J Salvatore SP, Barisoni LM, Herzenberg AM, Chander PN, Nickeleit V. Collapsing glomerulopathy in 19 patients with systemic lupus erythematosus or lupus-like disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:914-25
- [87]. Kraft SW, Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ. Glomerular podocytopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: 175

- [88]. Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, Nassar G, Suki WN, Truong LD. Non lupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol* 2001;32:1125-35.
- [89]. Weening J, D'Agati V, Schwartz M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-50.
- [90]. Daniel L., Sichez H., and Giorgi R.: Tubular lesions and tubular cell adhesion molecules for the prognosis of lupus nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: pp. 2215-2221
- [91]. 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.
- [92]. Ingeborg M. Bajema et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney International* (2018) 93, 789-796.
- [93]. Lupus érythémateux disséminé. http://cuen.fr/manuel/IMG/pdf/12-nephrologie_8e-edition_chap12.pdf
- [94]. Rovin BH, Song H, Birmingham DJ, Hebert LA, Yu CY, Nagaraja HN. Urine chemokines as biomarkers of human systemic lupus erythematosus activity. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:467-73.
- [95]. Kiani AN, Johnson K, Chen C. Urine osteoprotegerin and monocyte chemoattractant protein-1 in lupus nephritis. *J Rheumatol* 2009;36:2224-30.
- [96]. Rubinstein T1, Pitashny M, Levine B, Schwartz N, Schwartzman J. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel biomarker for disease activity in lupus nephritis. *Rheumatology* 2010;49:960-71.

- [97]. Torres-Salido MT, Cortés-Hernández J, Vidal X, Pedrosa A, Vilardell-Tarrés M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1740-9.
- [98]. Michaelson JS1, Wisniacki N, Burkly LC, Putterman C. Role of TWEAK in lupus nephritis: a bench-to-bedside review. *J Autoimmun* 2012;39:130-42.
- [99]. Schwartz N, Rubinstein T, Burkly LC, Collins CE, Blanco I, Su L, et al. Urinary TWEAK as a biomarker of lupus nephritis: a multicenter cohort study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R143.
- [100]. Sinico RA, Rimoldi L, Radice A, Bianchi L, Gallelli B. Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:47-51.
- [101]. Newman K, Owlia MB, et al. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus—old and new. *Autoimmun Rev* 2013;12:784-91.
- [102]. Gonzalez-Naranjo LA, Betancur OM, et al. Features associated with hematologic abnormalities and their impact in patients with systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic Latin American cohort. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45:675-83.
- [103]. Carli L, Tani C, et al. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact—A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45:190-4.

- [104]. Michel M, Lee K, et al. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2002;119:354-8.
- [105]. Meyer O. Lupus érythémateux systémique. *EMC rhumatologie orthopédie* 2005; 1-32.
- [106]. Agmon-Levin N., Damoiseaux J., Kallenberg C., Sack U., Witte T., Herold M., et al: International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: pp. 17-23
- [107]. E. Lazaro, C. Richez, J. Seneschal. Lupus érythémateux systémique. *EMC – Appareil locomoteur*. Volume 9, n°4, octobre 2014
- [108]. Katsumata Y., Miyake K., Kawaguchi Y., Okamoto Y., Kawamoto M., Gono T., et al: Anti-C1q antibodies are associated with systemic lupus erythematosus global activity but not specifically with nephritis: a controlled study of 126 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2011; 63
- [109]. Bigler C., Hopfer H., Danner D., Schaller M., Mihatsch M.J., and Trendelenburg M.: Anti-C1q autoantibodies do not correlate with the occurrence or severity of experimental lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: pp. 1220-1228 : pp. 2436-2444
- [110]. Orbai A., Fang H., Alarcon G., Gordon C., Merrill J., Fortin P., et al: Prevalence of direct coombs test in systemic lupus erythematosus. *Clinical and immunologic associations [Abstract 1383]*. *Arthritis Rheum* 2011; 63
- [111]. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.

- [112]. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677–86.
- [113]. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2012 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique. Tableau des recommandations vaccinales spécifiques chez les personnes immunodéprimées ou aspléniques.
http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/3-5_Tableau_des_recommandations_vaccinales_specifiques_chez_les_personnes_immunodeprimes_ou_aspléniques.pdf.
- [114]. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus : a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 (1) : 20–8.
- [115]. G. Ruiz-irastorza, M.V. Egurbide, N. Olivares, A. Martinez-Berriotxo, C. Aguirre, Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences, *Rheumatology* 47 (2008) 920–923, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken121>.
- [116]. C.C. Mok, Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update, *Expert Rev. Clin. Immunol.* 9 (2013) 453–463, <https://doi.org/10.1586/eci.13.19>.
- [117]. H. Amital, Z. Szekanecz, G. Szücs, K. Dankó, E. Nagy, T. Csépany, E. Kiss, J. Rovensky, A. Tuchynova, D. Kozakova, A. Doria, N. Corocher, N. Agmon-Levin, V. Barak, H. Orbach, G. Zandman-Goddard, Y. Shoenfeld, Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann. Rheum. Dis.* 69 (2010) 1155–1157, <https://doi.org/10.1136/ard.2009.120329>.

- [118]. L. Andreoli, S. Piantoni, F. Dall'Ara, F. Allegri, P.L. Meroni, A. Tincani, Vitamin D and antiphospholipid syndrome, *Lupus* 21 (2012) 736–740, <https://doi.org/10.1177/0961203312446386>.
- [119]. S. Piantoni, L. Andreoli, F. Allegri, P.L. Meroni, A. Tincani, Low levels of vitamin D are common in primary antiphospholipid syndrome with thrombotic disease, *Reumatismo* 64 (2012) 307–313, <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2012.307>.
- [120]. M. Petri, K.J. Bello, H. Fang, L.S. Magder, Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio, *Arthritis Rheum.* 65 (2013) 1865–1871, <https://doi.org/10.1002/art.37953>.
- [121]. G.L. Lima, J. Paupitz, N.E. Aikawa, L. Takayama, E. Bonfa, R.M.R. Pereira, Vitamin D supplementation in adolescents and young adults with juvenile systemic lupus erythematosus for improvement in disease activity and fatigue scores: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 68 (2016) 91–98, <https://doi.org/10.1002/acr.22621>.
- [122]. Chambers S.A., Allen E., Rahman A., and Isenberg D.: Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology* 2009; 48: pp. 673–675.
- [123]. Condon M.B., Ashby D., Pepper R.J., Cook H.T., Levy J.B., Griffith M., et al: Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: pp. 1280–1286
- [124]. E.A. Frangou, G. Bertsias, D.T. Boumpas, Cytotoxic-immunosuppressive drug treatment, in: G.C. Tsokos (Ed.), *Syst. Lupus Erythematosus Basic, Appl. Clin. Asp.* Elsevier, 2016.

- [125]. M. Tokunaga, K. Saito, D. Kawabata, Y. Imura, T. Fujii, S. Nakayamada, S. Tsujimura, M. Nawata, S. Iwata, T. Azuma, T. Mimori, Y. Tanaka, Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system, *Ann. Rheum. Dis.* 66 (2007) 470-475, <https://doi.org/10.1136/ard.2006.057885>.
- [126]. C. Magro-Checa, E.J. Zirkzee, T.W. Huizinga, G.M. Steup-Beekman, Management of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current approaches and future perspectives, *Drugs* 76 (2016) 459-483, <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0534-3>.
- [127]. C.C. Mok, Con: cyclophosphamide for the treatment of lupus nephritis, *Nephrol. Dial. Transplant.* 31 (2016) 1053-1057, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw068>.
- [128]. E. Ginzler, E. Sharon, H. Diamond, D. Kaplan, Long-term maintenance therapy with azathioprine in systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum.* 18 (1975) 27-34
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1115745>.
- [129]. M. Szejnbok, A. Stewart, H. Diamond, D. Kaplan, Azathioprine in the treatment of systemic lupus erythematosus. A controlled study, *Arthritis Rheum.* 14 (1971) 639-645.
- [130]. C. Grootsholten, G. Ligtenberg, E.C. Hagen, A.W.L. Van Den Wall Bake, J.W. De Glas-Vos, M. Bijl, K.J. Assmann, J.A. Bruijn, J.J. Weening, H.C. Van Houwelingen, R.H.W.M. Derksen, J.H.M. Berden, Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial, *Kidney Int.* 70 (2006) 732-742, <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001630>.

- [131]. C. Grootsholten, I.M. Bajema, S. Florquin, E.J. Steenbergen, C.J. Peutz-Kootstra, R. Goldschmeding, M. Bijl, E.C. Hagen, H.C. Van Houwelingen, R.H.W.M. Derksen, J.H.M. Berden, Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis, *Arthritis Rheum.* 56 (2007) 924–937, <https://doi.org/10.1002/art.22449>.
- [132]. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, Ingsathit A, Ngamjanyaporn P, Thakkinstian A. Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis : systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010 ; 89 (4) : 227–35.
- [133]. Y. Ikezumi, K. Kanno, H. Koike, M. Tomita, M. Uchiyama, F. Shimizu, H. Kawachi, FK506 ameliorates proteinuria and glomerular lesions induced by anti-Thy 1.1 monoclonal antibody 1-22-3, *Kidney Int.* 61 (2002) 1339–1350, <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00259.x>.
- [134]. R. Liao, Q. Liu, Z. Zheng, J. Fan, W. Peng, Q. Kong, H. He, S. Yang, W. Chen, X. Tang, X. Yu, Tacrolimus protects podocytes from injury in lupus nephritis partly by stabilizing the cytoskeleton and inhibiting podocyte apoptosis, *PloS One* 10 (2015) 1–16, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132724>.
- [135]. C. Faul, M. Donnelly, S. Merscher-Gomez, Y.H. Chang, S. Franz, J. Delfgaauw, J.M. Chang, H.Y. Choi, K.N. Campbell, K. Kim, J. Reiser, P. Mundel, The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A, *Nat. Med.* 14 (2008) 931–938, <https://doi.org/10.1038/nm.1857>.

- [136]. Merrill J.T., Neuwelt C.M., Wallace D.J., Shanahan J.C., Latinis K.M., Oates J.C., et al: Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: pp. 222–233
- [137]. Rovin B.H., Furie R., Latinis K., Looney R.J., Fervenza F.C., Sanchez-Guerrero J., et al: Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: pp. 1215–1226
- [138]. J. M. Harper and A. Cook. Beneficial effects of non-depleting anti-CD4 in MRL/Mp-lpr/lpr mice with active systemic lupus erythematosus and microscopic angiitis, *Autoimmunity*. 33:245–251 (2001).
- [139]. T. Higuchi, Y. Aiba, T. Nomura, J. Matsuda, K. Mochida, M. Suzuki, H. Kikutani, T. Honjo, K. Nishioka, and T. Tsubata. Cutting Edge: Ectopic expression of CD40 ligand on B cells induces lupus-like autoimmune disease, *J Immunol*. 168:9–12 (2002).
- [140]. S. L. Kalled, A. H. Cutler, S. K. Datta, and D. W. Thomas. Anti-CD40 ligand antibody treatment of SNF1 mice with established nephritis: preservation of kidney function, *J Immunol*. 160:2158–2165 (1998).
- [141]. E. A. Greenfield, K. A. Nguyen, and V. K. Kuchroo. CD28/B7 costimulation: a review, *Crit Rev Immunol*. 18:389–418 (1998).
- [142]. J. M. Kremer, R. Westhovens, M. Leon, G. E. Di, R. Alten, S. Steinfeld, A. Russell, M. Dougados, P. Emery, I. F. Nuamah, G. R. Williams, J. C. Becker, D. T. Hagerty, and L. W. Moreland. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig, *N Engl J Med*. 349:1907–1915 (2003).

- [143]. D. I. Daikh and D. Wofsy. Cutting edge: reversal of murine lupus nephritis with CTLA4Ig and cyclophosphamide, *J Immunol.* 166:2913–2916 (2001).
- [144]. M. Takiguchi, M. Murakami, I. Nakagawa, I. Saito, A. Hashimoto, and T. Uede. CTLA4IgG gene delivery prevents autoantibody production and lupus nephritis in MRL/lpr mice, *Life Sci.* 66:991–1001 (2000).
- [145]. N. Najafian and M. H. Sayegh. CTLA4-Ig: a novel immunosuppressive agent, *Expert Opin Investig Drugs.* 9:2147–2157 (2000).
- [146]. P. Schneider, F. Mackay, V. Steiner, K. Hofmann, J.–L. Bodmer, N. Holler, and et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth, *J Exp Med.* 189:1747–1756 (1999).
- [147]. GSK. Press Release: Belimumab in Lupus. 2009. [Internet Communication] URL: <http://www.gsk.com/media/archive.htm> (page consulté en Janvier 2010)
- [148]. Sibilia and Sordet. Immunothérapies du lupus systémique: innovations et perspectives, *Revue du Rhumatisme.* 72:572–591 (2005).
- [149]. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1280–6.
- [150]. El Hachmi M, Jadoul M, Lefebvre C, Depresseux G, Houssiau FA. Relapses of lupus nephritis: incidence, risk factors, serology and impact on outcome. *Lupus* 2003;12:692–6.
- [151]. Duran–Barragan S, McGwin Jr G, Vila LM, Reveille JD, Alarcon GS, Cohort LU. Angiotensin–converting enzyme inhibitors delay the occurrence of renal involvement and are associated with a decreased risk of disease activity in patients with systemic lupus erythematosus – results from LUMINA (LIX): a multiethnic US cohort. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1093–6.

- [152]. Tse KC, Li FK, Tang S, Tang CS, Lai KN, Chan TM. Angiotensin inhibition or blockade for the treatment of patients with quiescent lupus nephritis and persistent proteinuria. *Lupus* 2005;14:947-52.
- [153]. Ardoin SP, Schanberg LE, Sandborg CI, Barnhart HX, Evans GW, Yow E, et al. Secondary analysis of APPLE study suggests atorvastatin may reduce atherosclerosis progression in pubertal lupus patients with higher C reactive protein. *Ann Rheum Dis* 2014;73:557-66.
- [154]. Parker B, Urowitz MB, Gladman DD, Lunt M, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, et al. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1308-14.
- [155]. Plazak W, Gryga K, Dziedzic H, Tomkiewicz-Pajak L, Konieczynska M, Podolec P, et al. Influence of atorvastatin on coronary calcifications and myocardial perfusion defects in systemic lupus erythematosus patients: a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R117.
- [156]. Daugas E, Nochy D, Huong DL, Duhaut P, Beaufils H, Caudwell V, et al. Anti-phospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:42-52.
- [157]. Austin III HA, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:901-11.
- [158]. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:797-808.

- [159]. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 :1771-1782
- [160]. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis. Consensus document from the systemic auto-immune disease group (GEAS) of the Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and Spanish Society of Nephrology (S.E.N.) *Nefrologia* 2012 ; 32 (Suppl. 1) : 1-35
- [161]. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 139-274
- [162]. Narvaez J, Ricse M, Goma M, et al. The value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(24):e7099.
- [163]. Tannor EK, Bates WD, Moosa MR. The clinical relevance of repeat renal biopsies in the management of lupus nephritis: a South African experience. *Lupus* 2018; 27(4):525-35.
- [164]. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, De Rosa G, Fuentes F, Nagaraja HN, Nash R, Rovin BH. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int.* 2018 Oct;94(4):788-794.
- [165]. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Avina-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res* 2014;66:608-16.
- [166]. Ortega L.M., Schultz D.R., and Lenz O.: Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010; 19: pp. 557

- [167]. Mojcik C.F., and Klippel J.H.: End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1996; 101: pp. 100
- [168]. Rietveld A., and Berden J.H.: Renal replacement therapy in lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: pp. 3056–3060
- [169]. Siu Y.P., Leung K.T., Tong M.K., Kwan T.H., and Mok C.C.: Clinical outcomes of systemic lupus erythematosus patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: pp. 2797–2802
- [170]. Naveed A., Nilubol C., Melancon J.K., Girlanda R., Johnson L., and Javaid B.: Preemptive kidney transplantation in systemic lupus erythematosus. *Transplant Proc* 2011; 43: pp. 3713–3714
- [171]. Norby G.E., Leivestad T., and Mjøen G.: Premature cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus influences survival after renal transplantation. *Arthritis Rheum* 2011; 63: pp. 733
- [172]. Ponticelli C., and Moroni G.: Renal transplantation in lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14: pp. 95
- [173]. Canaud G., Bienaimé F., Noël L.H., Royal V., Alyanakian M.A., and Dautzenberg M.D.: Severe vascular lesions and poor functional outcome in kidney transplant recipients with lupus anticoagulant antibodies. *Am J Transplant* 2010; 10: pp. 2051–2060
- [174]. M V Collado et al Long-term Outcome of Lupus Nephritis Class II in Argentine Patients An Open Retrospective Analysis
- [175]. Tam LS, Li EK, Lai FM, et al. Mesangial lupus nephritis in Chinese is associated with a high rate of transformation to higher grade nephritis. *Lupus*. 2003;12:665–671

- [176]. Houg 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;78:148–166
- [177]. Hartman EAR et coll. : Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.*,2018; 17 : 316–322.
doi:10.1016/j.autrev.2018.01.007.
- [178]. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:252–262
- [179]. Abdulkareem O. Alsuwaida, Amaar A. Bakhit, Feras A. Alsuwaida, Junaid J. Wadera, Hala M. Kfoury, and Sufia Husain. The long-term outcomes and histological transformation in class II lupus nephritis. *Saudi Med J*. 2018 Oct; 39(10): 990–993.
- [180]. Rubio-Rivas M, Gómez-Junyent J, Simonetti A, et al. Proliferative mesangial lupus nephritis: description of a cohort of 27 patients. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:341–345.
- [181]. Ginzler EM, Nicastri AD, Chen CK, et al. Progression of mesangial and focal to diffuse lupus nephritis. *N Engl J Med*. 1974;291:693–696.
- [182]. Yang J, Liang D, Zhang H, et al. Long-term renal outcomes in a cohort of 1814 Chinese patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Lupus*. 2015;24:1468–1478.

- [183]. Pons–Estel GJ, Alarcon GS, Burgos PI, et al. Mestizos with systemic lupus erythematosus develop renal disease early while antimalarials retard its appearance: data from a Latin American cohort. *Lupus*. 2013;22: 899–907.
- [184]. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48(1):8–20
- [185]. Teplitzky V, Shoenfeld Y, Tanay A. The renin–angiotensin system in lupus: physiology, genes and practice, in animals and humans. *Lupus* 2006;15(6):319–25.
- [186]. De Albuquerque DA, Saxena V, Adams DE, et al. An ACE inhibitor reduces Th2 cytokines and TGF–beta1 and TGF–beta2 isoforms in murine lupus nephritis. *Kidney Int* 2004;65(3):846–59
- [187]. M. Cachat A. Leimgruber F. Spertini .lupus érythémateux disséminé et atteinte rénale. *Rev Med Suisse* 2000; volume –4–20366