

# La néphropathie lupique : fréquence, formes histologiques et facteurs prédictifs de l'atteinte rénale

## Lupus nephritis: frequency, histological forms and predictors of renal disease

En-Nasri Sana<sup>1</sup>, Fouad Zineb<sup>1</sup>, Fadili Wafaa<sup>1</sup>, Hassani Selma<sup>2</sup>, Amal Said<sup>3</sup>, Essaadouni Lamiaa<sup>4</sup>, Laouad Inass<sup>1</sup>

1- Service de néphrologie -hémodialyse, 2- Service De Rhumatologie,  
3- Service De Dermatologie, 4- Service De Médecine Interne,  
Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, Université Cadi Ayyad, Marrakech – Maroc.

### RÉSUMÉ

**Prérequis :** La néphropathie lupique est une atteinte fréquente et grave du lupus érythémateux systémique

**But :** L'objectif de cette étude est d'évaluer la fréquence, le profil évolutif ainsi que les facteurs prédictifs de l'atteinte rénale et de sa sévérité au cours du lupus.

**Méthodes:** Etude rétrospective multicentrique portant sur tous les patients lupiques suivis entre 2005 et 2012. Nous avons analysé les paramètres épidémiologiques, la présentation clinique, ainsi que le tableau biologique à l'admission et au cours de l'évolution. Nous avons défini deux groupes de patients : groupe 1 comportant des lupiques sans atteinte rénale; et groupe 2 composé de ceux souffrant d'une néphropathie lupique.

**Résultats:** Nous avons colligé 105 patients dont 100 femmes. Quarante et un patients présentent une néphropathie lupique survenue après une période de 30±10 mois d'évolution du lupus. Quatre patients (3%) se sont présentés initialement avec une insuffisance rénale aigue nécessitant l'hémodialyse. Les données de la ponction biopsie rénale sont respectivement : classe IV, III et II chez 19 patients (63,3%), 4 patients (13,3%), et 4 patients (13,3%). Nos malades présentant une néphropathie lupique ont reçu divers protocoles thérapeutiques: 38 patients (92,7%) ont reçu la corticothérapie, et associée au cyclophosphamide dans 33 (80,5%) cas. Seuls l'âge jeune, l'anémie et les anticorps anti nucléaires étaient corrélés à l'existence d'une atteinte rénale. Les facteurs prédictifs de la sévérité de la néphropathie lupique étaient le délai court de survenue d'une atteinte rénale ainsi que des chiffres élevés de la créatininémie.

**Conclusion:** La néphropathie lupique est caractérisée dans notre série par la sévérité du tableau clinique et biologique expliquée par la fréquence des formes prolifératives, d'où la nécessité d'une prise en charge précoce et adéquate.

### Mots-clés

Lupus - néphropathie lupique - facteurs prédictifs.

### SUMMARY

**Background:** Lupus nephritis is a common and serious damage in systemic lupus erythematosus. The aim of our study is to define the frequency and to identify the predictors of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus.

**Methods:** multicenter retrospective study on all systemic lupus erythematosus patients followed between 2005 and 2012. We analyzed the epidemiological, clinical and biological presentation at admission and during follow-up. We have identified two groups of patients: group 1 involving systemic lupus erythematosus without renal disease, group 2 : patient with lupus nephritis.

**Results:** We collected 105 patients including 100 women, 41 (39%) with lupus nephritis occurred after a period of 30±10 months of development of lupus. 4 patients (3%) were initially presented with acute renal failure requiring hemodialysis. The pathological findings of renal biopsy is respectively: class IV, III and II in 19 patients (63.3%), 4 patients (13.3%), and 4 patients (13.3%). Our patients with lupus nephritis received various treatment regimens: 38 patients (92.7%) received corticosteroids and combined with cyclophosphamide in 33 (80.5%) cases. Only young age, anemia and antinuclear antibodies were correlated with the risk of occurrence of renal damage. Predictors of the severity of lupus nephritis were the short time of occurrence of renal and renal failure.

**Conclusion:** Lupus nephritis in our series is characterized by a severity of the clinical and biological explained by the frequency of proliferative forms, hence the necessity for early and adequate management.

### Key- words

Lupus - Lupus nephritis - Predictors.

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie multifactorielle dont la pathogénie complexe fait intervenir des facteurs génétiques, hormonaux, et environnementaux [1,2].

L'atteinte rénale est une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves au cours de cette maladie [3,4]. Elle est variable allant de la forme asymptomatique jusqu'à l'insuffisance rénale. Elle est le meilleur facteur prédictif de mauvais pronostic au cours du lupus [5,6] et concerne environ 60 % des patients [7].

Les lésions histologiques sont très polymorphes, et la ponction biopsie rénale (PBR) reste cruciale pour le choix des modalités thérapeutiques et prédire un pronostic rénal.

Le but de notre étude est d'évaluer l'atteinte rénale et ses caractéristiques histologiques et évolutives chez les malades lupiques et de déterminer les facteurs prédictifs de l'atteinte rénale et de sa sévérité au cours du lupus.

## PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique, incluant tous les services du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech qui peuvent accueillir des malades atteints de lupus érythémateux systémique: service de médecine interne, rhumatologie, dermatologie, et néphrologie.

Les patients retenus dans cette étude ont quatre critères ou plus de l'American Rheumatism Association (ARA) pour le diagnostic du lupus. Nous avons défini l'atteinte rénale par : une protéinurie 0,5g/24h persistante contrôlée à deux reprises associée ou non à un sédiment urinaire actif et/ou l'apparition d'une dégradation de la fonction rénale définie par un débit de filtration glomérulaire (DFG) <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> estimé selon la méthode MDRD, indépendamment de la protéinurie et en dehors de toute anomalie des vaisseaux rénaux.

Pour tous les patients inclus dans cette étude ; nous avons analysé les paramètres suivants : l'âge, le sexe, l'âge du diagnostic du lupus et de la néphropathie lupique, le délai d'apparition de l'atteinte rénale par rapport au lupus, les données cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives. L'étude histologique était réalisée en microscopie optique (MO) et en immunofluorescence (IF), et les résultats étaient basés sur la classification de l'OMS.

Afin de ressortir les facteurs liés à une atteinte rénale au cours du LES, nous avons défini deux groupes de patients : un groupe avec un lupus sans atteinte rénale et un groupe ayant une néphropathie lupique.

Nous avons étudié également les facteurs prédictifs d'une atteinte histologique proliférative et d'une mauvaise évolution rénale.

Nous avons défini l'insuffisance rénale par un débit de filtration glomérulaire inférieur à <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. L'évolution des patients était classée comme suit :

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

-Rémission partielle : baisse de la protéinurie < 2g par 24 heures avec une amélioration de la fonction rénale.

Les données recueillies ont été saisies sur le logiciel SPSS 10 fr, et les variables quantitatives sont exprimées en moyenne±écart-type de la moyenne, et ont été comparées à l'aide du test t de Student. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage et comparées par le test de khi deux Une valeur de p<0,05 est considérée comme significative.

## RÉSULTATS

Sur une période de 8 ans (2005-2012), 105 patients étaient suivis au centre hospitalier universitaire Mohammed VI pour lupus érythémateux systémique, 50 malades (47,6%) au service de médecine interne, 38 (36,2%) au service de dermatologie, 11 (10,5%) au service de rhumatologie, et 6 patients (5,7%) au service de néphrologie.

Il s'agissait de 100 femmes et 5 hommes, la maladie lupique était diagnostiquée à un âge moyen de 36,1±13,05 ans (extrêmes : 12 et 80 ans). Vingt-neuf patients soit 27,6% sont hypertendus, 64(61%) avait des anticorps anti DNA positifs. Le complément était bas chez 40 % des lupiques. Tous les patients avaient quatre critères ou plus de l'American Rheumatism Association (ARA) avec une moyenne de 5,3±1,1 critères/malade. Ces atteintes multi systémiques sont dominées par l'atteinte dermatologique retrouvée chez 82 patients (78,1%) : 64(61%) avaient une éruption en aile de papillon, 57(54,3%) une photosensibilité, et 43(41%) présentaient un lupus discoïde.

Parmi les 105 patients lupiques inclus dans notre étude, quarante et un malades soit 39% avait une atteinte rénale associée, avec une prédominance féminine (39 femmes/2 hommes). L'âge moyen au moment du diagnostic du lupus est de 33±10,2 ans (extrêmes de 15 et 54 ans). La néphropathie lupique était diagnostiquée à un âge moyen de 34,2±11,15 ans (extrêmes de 15 et 64 ans), et elle est donc survenue dans un délai moyen de 30±10 mois après le diagnostic de la maladie lupique.

L'atteinte rénale était inaugurale dans 19 cas (46,34%), et 4 malades se sont présentés avec une insuffisance rénale aigue nécessitant des séances d'hémodialyse.

Le tableau clinique rénal des malades atteints d'une néphropathie lupique était dominé par un syndrome œdémateux et l'hypertension artérielle respectivement chez 65,85% et 29,26%.

L'anomalie immunologique la plus rencontrée dans notre série est la présence des anticorps anti nucléaires chez 33 malades lupiques avec atteinte rénale soit (80,48%), les anti DNA étaient positifs chez 25 patients (61%), et une baisse du complément sérique était notée chez 16 malades soit (39%).

Pour ce qui est de l'atteinte hématologique, l'anémie était retrouvée chez 15 patients, la leucopénie chez 11 malades, et la lymphopénie ainsi que la thrombopénie étaient notées chez 9 patients. La créatininémie moyenne des patients lupiques était de 19,18±20,14 mg/l avec un débit de filtration glomérulaire moyen de 77,62±46,06 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Seize d'entre eux soit 39,02% présentaient une insuffisance rénale.

Quatre patients (3%) se sont présentés initialement avec une insuffisance rénale aigue nécessitant l'épuration extra rénale.

Il s'agissait d'un syndrome néphrotique chez 9 patients ; la protéinurie moyenne des 24h était de 2,51± 1,59 g/24h, avec un taux de protidémie et d'albuminémie moyen estimé respectivement à 62,8±11,67 g/l et 36,6±11,14 g/l.

L'étude anatomopathologique sur des fragments de la biopsie rénale était réalisée chez 30 patients. Alors que chez les 11 autres malades lupiques qui présentaient une atteinte rénale ; la PBR n'était pas réalisée soit parce que le malade refusait le geste, soit qu'il était perdu de vue, ou qu'il était décédé avant même la réalisation de la PBR.

L'analyse histologique était réalisée sur des fragments de la biopsie rénale avec étude en microscopie optique et en immunofluorescence. Tous les patients ont eu un prélèvement rénal représentatif avec un nombre moyen de glomérule de  $18,3 \pm 8$  glomérules en MO, et de  $11,7 \pm 5,85$  glomérules en IF.

L'étude histologique en microscopie optique des lésions a porté sur des fragments biopsiques fixés et colorés ; en exprimant les lésions histologiques glomérulaires selon la classification de l'OMS. Les résultats sont résumés dans le tableau (1).

**Tableau 1 :** Le type d'atteinte histologique rénale selon la classification de l'OMS

Les classes	N	%
Classe I	2	6,7
Classe II	4	13,3
Classe III	4	13,3
Classe IV	19	63,3
Classe V	1	3,3

L'analyse anatomopathologique a permis de classer les résultats de la PBR selon leurs index d'activité. Ainsi 25% de nos malades biopsiés avaient un index d'activité coté à 2 et 3, suivis du 5,1 et 4 notés respectivement chez 20%, 10% et 10% des patients.

Vingt-cinq pour cent des patients qui ont bénéficié de la PBR avaient un index de chronicité coté à 2, et respectivement 20%, 20% et 15% avait un index de 3,4 et 1.

Le traitement a comporté des corticoïdes dans 38 cas (92,7%) associés au cyclophosphamide (Cyp) dans 33 cas (80,5%). L'Azathioprine (Aza) a été administré dans six cas, dont 5 avaient une classe IV et ceci après 6 bolus de cyclophosphamide. Aucun patient n'avait reçu le mycophénolate mofétil (MMF).

Après une médiane de recul de 3 ans ; l'évolution sur le plan rénal a été marquée par une rémission totale chez 43,92% des patients, une rémission partielle chez 39,02%, un dédoublement de la créatinémie dans 4,87%, et une mort rénale chez 12,19%.

En analysant les deux paramètres biologiques primordiaux au cours de la néphropathie lupique au moment du diagnostic de l'atteinte rénale et au cours du dernier suivi (consultation ou hospitalisation), nous avons constaté que la créatinémie est presque stable. Alors que la protéinurie de 24h moyenne s'est nettement améliorée, passée de  $2,51 \pm 1,59$  g/24h à  $0,96 \pm 1,23$  g/24h.

Dans le but de rechercher les facteurs influençant l'évolution des patients lupiques vers une néphropathie lupique, nous avons comparé deux catégories de malades : ceux ayant un lupus et ceux ayant une atteinte rénale associée. Les résultats sont représentés dans le tableau(2).

Les facteurs prédictifs d'une néphropathie lupique proliférative dans notre série étaient : l'âge jeune lors du diagnostic du lupus et de la néphropathie lupique ainsi que la gravité de l'insuffisance rénale exprimée par des chiffres élevés de la créatinémie. Alors que la différence de sexe, l'existence d'une hypertension artérielle, l'atteinte rénale inaugurale, le délai d'atteinte rénale, et les perturbations biologiques et immunologiques n'ont pas influencé le risque de développer une atteinte rénale proliférative au cours du lupus érythémateux systémique.

**Tableau 2 :** Les facteurs prédictifs biologiques d'une atteinte rénale au cours du lupus

Paramètres	Groupe (1) (n=64)	Groupe (2) (n=41)	p
Age lors du diagnostic du lupus (année)	38,1±14	33±10,2	0,04
Age lors du diagnostic de la NL (année)	-	34,2±11,15	-
Sexe (H/F)	0,05	0,05	1
HTA	26,6%	29,3%	0,825
Atteinte rénale inaugurale	-	46,34%	-
Délai d'atteinte rénale (mois)	-	30±10	-
Créatininémie (mg/l)	7,65±1,84	19,18±20,14	0,001
Protéinurie (g/24h)	0,08±0,19	2,51± 1,59	0,000
IR	-	39%	-
Protidémie (g/l)	75,2±8,7	60,8±11,67	0,812
Albuminémie (g/l)	41±9,12	36,6±11,13	0,124
Anémie	36,6%	84,4%	0,000
Leucopénie	34,4%	53,7%	0,212
Lymphopénie	34,37%	53,65%	0,051
Thrombopénie	15,6%	22%	0,444
Complément bas	40,6%	39%	1
Anti DNA	60,93%	61%	0,997
Anti nucléaires	37,5%	80,5%	0,002

Nous avons identifié deux groupe de patients lupiques en suivant leurs évolution : ceux avec une rémission rénale qu'elle soit totale ou partielle, et un deuxième groupe ayant eu une mauvaise évolution rénale : dédoublement de la créatinémie ou mort rénale nécessitant l'hémodialyse. Ainsi le développement d'une atteinte rénale comme premier signe révélateur du lupus et la présence d'une insuffisance rénale avec des chiffres élevés de la créatinine plasmatiques étaient les principaux paramètres associés à une mauvaise évolution de la néphropathie lupique Tableau(3).

**Tableau 3 :** Les facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse rénale

Paramètres étudiés	Rémission rénale (n=34)	Dédoublement de la créatinémie/Mort rénale (n=7)	P
Age lors du diagnostic du lupus (année)	34,05±9,62	28,28±12,61	0,288
Age lors du diagnostic de la NL (année)	35,44±10,61	28,28±12,61	0,123
Sexe	32F/2H	7F/0H	0,852
HTA	26,5%	42,9%	0,182
Atteinte rénale inaugurale	35,3%	100,0%	0,002
Délai d'atteinte rénale (mois)	45,64±87,082	0,00±0,00	0,004
Créatininémie (mg/l)	11,69±7,77	55,57±22,58	0,000
Protéinurie (g/24h)	2,56±1,57	2,31±1,82	0,713
IR	26,5%	100,0%	0,001
Protidémie (g/l)	62,02±12,14	66,42±8,81	0,370
Albuminémie (g/l)	36,08±11,64	39,14±8,47	0,435
Anémie	32,4%	57,1%	0,172
Leucopénie	29,4%	14,3%	0,298
Lymphopénie	47,1%	85,7%	0,611
Thrombopénie	23,5%	14,3%	0,716
Complément bas	35,3%	57,1%	0,981
Anti DNA	64,7%	42,9%	0,546
Anti nucléaires	79,4%	85,7%	0,645
NL non proliférative	30,4%	0%	0,09
NL proliférative	69,6%	100,0%	0,198
Cyclophosphamide	76,5%	100,0%	0,629
Cyc+Aza	17,6%	0%	0,783

---

## DISCUSSION

---

L'atteinte rénale du lupus est à la fois une des manifestations les plus communes de cette maladie systémique, mais aussi l'une des plus sévères, pesant de façon significative sur le pronostic fonctionnel et vital des patients.

Différents auteurs ont étudiés les facteurs influençant la survenue de l'atteinte rénale au cours de la maladie lupique. Dans notre série l'âge jeune du diagnostic du lupus ainsi que la présence d'une anémie et des anticorps anti-nucléaires étaient significativement liés à l'évolution vers l'atteinte rénale lors de la maladie lupique.

Dans d'autres études les patients ayant des anticorps anti DNA étaient plus susceptibles de développer une atteinte rénale au cours du lupus [9]. Les anti DNA semblent avoir un rôle important dans l'expression de la maladie, certaines études expérimentales ont démontré le lien direct entre ces anticorps et l'atteinte rénale [10], mais aussi ils peuvent induire des dépôts immuns glomérulaires chez les souris [11]. Le taux des anticorps anti DNA tend à croître parallèlement à la sévérité de la maladie rénale [12].

Cette corrélation a été largement démontrée dans différentes populations : caucasienne [12], afro-caribéenne [13], et asiatique [14]. Une étude pakistanaise a montré la contribution significative de la photosensibilité dans l'évolution vers l'atteinte rénale [15], ce résultat est discordant avec d'autres études qui indiquent que les patients ayant une atteinte rénale lupique avaient plus d'alopécie et d'ulcération buccale que ceux sans néphropathie lupique, mais ils avaient moins d'arthrite, d'éruption faciale lupique, et de phénomène de Raynaud [15]. D'autres travaux n'ont pas révélé de lien entre les manifestations cliniques extra-rénales et l'évolution vers la néphropathie lupique [16,17]. Cette discordance dans les résultats entre les séries peut être due à une variabilité dans la prédisposition génétique, la réponse aux mécanismes déclenchant, et la différence dans l'environnement [16]. Certains centres ont impliqué le sexe masculin et l'âge jeune du diagnostic du lupus dans la genèse de la néphropathie lupique [18].

La néphropathie lupique proliférative est souvent liée à une insuffisance rénale chronique terminale aussi bien dans notre série que dans d'autres études [93]. La maladie rénale survient habituellement chez 5 à 25% des cas de néphropathie lupique proliférative dans 5 ans selon le nombre de glomérules atteints [19]. La baisse du taux du complément est fréquemment observée avec les formes prolifératives de la néphropathie lupique [85], Yang a suggéré deux propositions pour ce lien : la déficience génétique et la baisse du taux plasmatique de la protéine C4 dans la population caucasienne [11]. Une étude prospective récente réalisée par Moroni a noté une baisse du taux plasmatique du C3 et C4 respectivement dans 80 et 77% des 228 patients atteints de néphropathie lupique. Dans cette série il a constaté qu'un taux normal de C3 et C4 a une valeur prédictive négative pour développer une atteinte proliférative [13].

Dans notre série l'âge jeune du diagnostic du lupus et de la néphropathie lupique, ainsi que des taux élevés de la créatininémie et de la protéinurie des 24h étaient liés à la forme proliférative de la néphropathie lupique.

Dans notre étude le délai précoce d'atteinte rénale, la néphropathie lupique inaugurale, des chiffres élevés de la créatinine plasmatique,

ainsi que la forme proliférative étaient corrélés à une mauvaise réponse rénale.

Différentes études ont confirmé la fréquence élevée et la gravité de la néphropathie lupique chez les hommes atteints de lupus contrairement aux femmes [20], mais cela n'était pas noté dans notre étude probablement vu le nombre d'hommes qui était très réduit (5 hommes) pour avoir une différence statistiquement validée.

Alarcon a noté une faible réponse rénale au protocole thérapeutique avec un taux de mortalité plus élevé chez les hispaniques et les afro-américains contrairement aux caucasiens [21]. Korbet a conclu, en étudiant une population de néphropathie lupique sévère, que les patients de race noire avaient plus de forme agressive avec une aggravation rapide de la fonction rénale [22].

D'autres travaux ont incriminé des facteurs génétiques [23], mais aussi le niveau socio-économique bas [24] dans la mauvaise évolution de la néphropathie lupique.

Beji a conclu en étudiant une population tunisienne de 211 patients ayant une néphropathie, que l'âge < 24 ans, la présence d'une HTA, le syndrome néphrotique et l'insuffisance rénale initiale sont associés à une aggravation de la fonction rénale [25].

Plusieurs facteurs biologiques de mauvais pronostic rénale ont été décrits, Austin a rapporté : l'anémie, une créatininémie élevée, et une baisse du complément sérique [26]. L'hypocomplémentémie était également décrite par Alder [27], Rabbani [26], et Malaviya [28].

D'autres études ont incriminé : le délai court entre la découverte du lupus et de la néphropathie lupique, l'HTA, le syndrome néphrotique, la thrombocytose, l'insuffisance rénale initiale, les anticorps anti DNA, la classe VI, la fibrose interstitielle, et l'indice d'activité > 9 [29,30,31].

---

## CONCLUSION

---

L'atteinte rénale est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves du lupus érythémateux systémique conditionnant en grande partie le pronostic. Elle réalise en général un tableau de néphropathie glomérulaire de sévérité variable.

La néphropathie lupique est le principal déterminant de mortalité au cours du lupus. Son diagnostic ainsi que sa prise en charge thérapeutique doivent être instaurés précocement afin d'améliorer le pronostic des malades lupiques.

La généralisation de la ponction biopsie rénale (PBR) et l'utilisation des immunosuppresseurs ont permis, ces dernières années l'amélioration du pronostic des patients mais au prix de complications infectieuses importantes.

La néphropathie lupique est caractérisée dans notre série par sa fréquence et la sévérité du tableau clinique et biologique expliquée par la fréquence élevée des formes histologiques prolifératives.

L'identification des facteurs liés à l'atteinte rénale (dans notre série : l'âge jeune du diagnostic du lupus, l'anémie et les anticorps anti nucléaires) mais aussi ceux de la mauvaise réponse rénale (dans notre étude : délai précoce d'atteinte rénale et la sévérité de l'insuffisance rénale) permettra d'améliorer l'approche thérapeutique.

## Références

1. Meyer O. Lupus érythémateux systémique. EMC-Rhumatologie Orthopédie 2 ; 2005 1–32.
2. Michel M, Meyer O, Frances C, Tournier-Lasserre E, Piette JC. Bases immunogénétiques du lupus systémique chez l'homme. Revue Med Interne 1998 ;19 :726-30.
3. Cross J, Jayne D. Diagnosis and treatment of kidney disease. Best Pract Res Clin Rheumatol 2005;19:785–98.
4. Ponticelli C, Zucchelli P, Moroni G. Long-term prognosis of diffuse lupus nephritis. Clin Nephrol 1987; 28: 263–271.
5. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complications of lupus nephritis and its treatment. Q J Med 1999; 92: 211–218.
6. Donadio JVV, Hart GM, Bergstralh EJ, Holley KE. Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study. Lupus 1995; 4: 109–115.
7. Cameron JS. Lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 1999;10:413–24.
8. Barr G, Seliger S, Appel G, Zuniga R, D'Agati V, Radhakrishnan JS. Prognosis in proliferative lupus nephritis: the role of socio-economic status and race/ethnicity. Nephrol Dial Transplant (2003) 18: 2039–2046.
9. Bastian HM, Roseman JM, McGwin Jr G, Alarcon GS, Friedman AW, Fessler BJ. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. Lupus 2002;11:152–60.
10. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. Medicine 1993;72:113–24.
11. 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 1,000 patients. Medicine 2003;82:299–308.
12. Vlachoyiannopoulos PG, Karassa FB, Karakostas KX, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Systemic lupus erythematosus in Greece. Clinical features, evolution and outcome: a descriptive analysis of 292 patients. Lupus 1993;2:303–12.
13. Seligman VA, Suarez C, Lum R, Inda SE, Lin D, Li H. The Fcγ receptor IIIA-158F allele is a major risk factor for the development of lupus nephritis among Caucasians but not non-Caucasians. Arthritis Rheum 2001;44:618–25.
14. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. Am J Med 2002;112:726–9.
15. Hopkinson ND, Jenkinson C, Muir KR, Doherty M, Powell RJ. Racial group, socioeconomic status, and the development of persistent proteinuria in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2000;59:116–9.
16. Hong DL, Papo T, Beaufilets H, Wechsler B, Bléry O, Baumelou A. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. Medicine 1999;78:148–66.
17. Fremaux-Bacchi V, Noel LH, Schifferli JA. No lupus nephritis in the absence of anti-C1q autoantibodies? Nephrol Dial Transplant 2002;17: 2041–3.
18. Bujan S, Ordi-Ros J, Paredes J, Mauri M, Matias L, Cortes J. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. Ann Rheum Dis 2003;62:859-65.
19. Davison A, Cameron JS, Grunfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Am J Kidney Dis 1997;904–14.
20. Waldman M, Madaio MP. Pathogenic auto antibodies in lupus nephritis. Lupus 2005;14:19-24.
21. Peng SL, Craft J. T cells in murine lupus: propagation and regulation of disease. Mol Biol Rep 1996;23:247-51.
22. Isenberg D, Rahman A. Systemic lupus erythematosus-2005 annus mirabilis? Nat Clin Pract Rheumatol 2006;2:145-52.
23. Crispin JC. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. Trends Mol Med 2010;16:47-57.
24. Amoura Z, Piette JC, Bach JF, Koutouzov S. The key role of nucleosomes in lupus. Arthritis Rheum 1999;42:833-43.
25. Beji S, Kaaroud H, Benmoussa F, Abderrahim E, Goucha R, Ben Hamida F, Hedri H, El Younsi F, Ben Abdallah T, Kheder A, Ben Maiz H. La Revue de Médecine Interne 2005; 26: 8-12
26. Mathian A, Weinberg A, Gallegos M, Banchereau J, Koutouzov S. IFN-α induces early lethal lupus in preautoimmune (New Zealand Black × New Zealand White) F1 but not in BALB/C mice. J Immunol 2005;174:2499-506.
27. Batto M. Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. Nat Genet 1998;19:56-9.
28. Molino C, Fabbian F, Longhini C. Clinical approach to lupus nephritis: Recent advances. European Journal of Internal Medicine 20 (2009) 447–453.
29. Kewalramani R, Singh AK. Immunopathogenesis of lupus and lupus nephritis : recent insights. Cur Op Nephrol Hypertens 2002;11:273–7.
30. Berden JH. Lupus nephritis. Kidney Int, 1997 ; 52 : 538-558.
31. Van Den Born J, Van Den Heuvel LP, Bakker MA. Distribution of GBM heparan sulfate proteoglycan core protein and side chains in human glomerular diseases. Kidney Int, 1993 ; 43 : 454-463