

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Science Biologiques

Spécialité : Immunologie Cellulaire et moléculaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Etude épidémiologique de la néphropathie lupique

Présenté par : DIB INES

Le 29/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : MECHATI Chahinez (MAA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Co-encadreur : KEROUAZ Nacira (MA-Centre Hospitalo-Universitaire Constantine).

Examineur 1: RAHMOUNE Houria (MCA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : HADDAD Souad (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire
2021 – 2022**

Remerciements

❖ A notre encadreur de mémoire Mme. MECHATI Chahinez

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touché par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. Merci pour m'avoir guidé tout au long de ce travail.

❖ A Mme. HADDAD Souad

Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand honneur. J'ai été impressionné par la Clarté et la Rigueur de votre enseignement. Votre modestie, votre compétence ainsi que votre dévouement dans le travail sont remarquables.

❖ A Mme. RAHMOUNE Houria

Merci pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant d'être membre de Jury de ce mémoire et pour la qualité de votre enseignement

❖ A monsieur le professeur et le chef de service Pr.KITOUNI Yassine

Merci professeur de nous avoir accueillis au sein de votre service et d'avoir mis à notre disposition l'ensemble des informations nécessaires à la bonne réalisation de notre étude.

A notre co-encadreur M. KEROUAZ Nacira

Merci pour l'intérêt que vous portez à l'égard de notre mémoire, pour vos conseils avisés, et votre disponibilité, c'est un honneur de nous encadrer et de nous accompagner pendant la réalisation de notre partie pratique

Nous avons été extrêmement sensibles à vos qualités humaines d'écoute et de compréhension. Pour cela, veuillez accepter nos remerciements les plus sincères.

Dédicaces

A ma très chère mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance, parce que je te dois ce que je suis. Tu m'as donné la vie, tu m'as élevé, tu m'as comblé de ton amour et de ta tendresse. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études. . Il me faudra plus que les mots pour exprimer mon amour. Dans ce travail modeste que je te dédie, j'espère que tu trouveras le fruit de ton amour, de ta tendresse et de ta patience.

Ma très chère Maman, je t'aime très fort et je t'aimerai toujours. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. J'espère que tu seras toujours fière de moi.

A mon cher père

Les mots me manquent pour exprimer mes sentiments... toute la richesse de la langue reste muette devant vous. Vous n'avez jamais hésité à faire des sacrifices pour nous. Vous avez toute mon admiration et ma gratitude. Merci à vous pour cet amour. Qu'ALLAH vous apporte une longue vie, afin que nous puissions jouir de votre présence. Ce modeste travail est le tien.

A ma chère sœur et mes chers frères

J'ai toujours apprécié, l'estime que vous portez à mon égard, sachez qu'elle est réciproque. Puisse nous rester toujours ainsi dans la tendresse, solidarité dans la vie et fidèles à l'éducation que nos chers parents ont sue nous inculquer. Ce travail est aussi le vôtre. Courage et persévérance.

A la mémoire de mon grand-père maternel

Qui a toujours été dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A mon cher ami Sofiane Satha

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présent à mes côtés pour me consoler quand il fallait. Tu m'as rendu heureuse lorsque tu m'as remontée le moral, en me faisant oublier les problèmes de vie, tu m'as conseillée du courage pour battre surtout pour ne pas m'affaiblir devant les banalités de la vie,

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

Sommaire

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	01

Chapitre 1: Anatomie du rein

I. Anatomie du rein	02
1. La structure macroscopique	02
2. La structure microscopique	03
2.1. La structure glomérulaire du rein	03
2.2. L'appareil juxta glomérulaire	03
2.3. La structure tubulaire	04
2. Physiologie du rein	05

Chapitre 2: Néphropathie lupique

Généralités	
1. Définition	06
2. Epidémiologie	07
II. Pathogénie de la maladie	07
1. Rôle des cellules présentatrices d'antigènes	08
2. Formation et rôle des complexes immuns ainsi que de l'IFN α	09
3. Rôle des polynucléaires neutrophiles	09
4. Rôle des lymphocytes T régulateurs	10
5. Rôle des lymphocytes B	10
6. Rôle des lymphocytes T et de la co-stimulation B-T	10
7. Rôle des cytokines	11
III. Les manifestations cliniques	12
A. Les signes extra rénaux	12
1. Les signes généraux	12
2. Les signes cutanés	13
2.1. Les lésions lupiques	13
2.2. Les lésions vasculaires	16
2.3. Les manifestations non lupiques et non vasculaires	16
3. Les signes articulaires	16
3.1. L'arthralgies et arthrites	16

3.2. La ténosynovites et ruptures tendineuses	17
3.3. L'ostéonécroses aseptiques	17
3.4. Les manifestations musculaires	17
3.5. La fibromyalgie	18
4. Les signes cardio-vasculaires	18
4.1. L'atteinte cardiaque	18
4.1.1 La péricardite	18
4.1.2. La myocardite	18
4.1.3 L'endocardite	18
4.1.4 L'atteinte coronaire	19
4.2. Les atteintes vasculaires.....	19
4.2.1. Le syndrome de Raynaud.....	19
4.2.2. L'atteinte artérielle	19
4.2.3. Les thromboses veineuses	19
5. Les signes pleuro-pulmonaires	20
5.1. L'atteinte pleurale	20
5.2. L'atteinte pulmonaire	20
6. Les signes neurologiques	21
6.1. Les manifestations focales	21
6.2. Les manifestations diffuses	21
B Les signes rénaux	21
IV. Les manifestations biologiques	22
A. Les examens non spécifiques	22
1. l'hémogramme.....	22
1.1. L'anémie	22
1.2. La leucopénie.....	22
1.3. La thrombopénie.....	22
2. Le syndrome inflammatoire	22
3. Autres (Complément sérique, cryoglobuline, et complexes immuns circulants).....	23
B. Les manifestations spécifiques	23
1. Les anticorps anti-ADN natifs (Ac anti-ADNn)	23
2. Les Ac anti-nucléosomes	24
3. Les Ac Anti C1q	25
4. Les Ac anti- α actinine	26
5. Anticorps anti-Sm.....	27
6. Anticorps anti SS-a.....	27

7. Anticorps anti-SSb	27
V. Les données histologiques (PBR)	27
1. Les techniques de prélèvement.....	27
1.1. La biopsie rénale percutanée	27
1.2. La biopsie rénale transveineuse	28
1.3. La biopsie rénale par voie chirurgicale	29
2. L'intérêt de la PBR	29
3. Les indications de la PBR	29
4. Les objectifs d'une classification	30
5. Les classifications anatomopathologiques de la néphropathie lupique	30
6. Les caractéristiques histologiques des différentes classes de néphrite lupique.....	31
6.1. La glomérulonéphrite lupique mésangiale minimale (Classe I)	31
6.2. La glomérulonéphrite lupique mésangiale proliférative (Classe II)	31
6.3. La glomérulonéphrite lupique focale (Classe III)	32
6.4. La glomérulonéphrite lupique diffuse, segmentaire (IV-S) ou globale (IV-G) (Classe IV)	32
6.5. La glomérulonéphrite lupique extramembraneuse (Classe V)	32
6.6. La sclérose glomérulaire avancée (Classe VI)	33
7. Autres formes de néphropathie lupique.....	33
7.1. Atteintes interstitielles	33
7.2. Les atteintes vasculaires	33
7.2.1. Les dépôts vasculaires de complexes immuns	34
7.2.2. L'athérosclérose.....	35
7.2.3. La microangiopathie thrombotique	35
7.2.4. La vasculopathie nécrosante non inflammatoire	35
7.2.5. Les vascularites	36
VI. Le traitement	36
1. Le traitement des NL de classe I et II	37
2. Le traitement des NL de classe III (A) et IV (A)	37
3. Le traitement des NL de classe V	37

Partie pratique

I. Patients et méthodes	38
1. Les données démographiques	38
2. Les données cliniques	38
3. Les données biologiques	38
4. Les données anatomo-pathologiques	38

5. Les modalités thérapeutiques	39
Résultats et discussions	
I. paramètres démographiques	40
1. Sexe	40
2. Age	41
3. Origine	42
4. Profession	42
5. Situation familiale	43
6. Durée d'hospitalisation	44
7. Motif d'hospitalisation	44
II. Les paramètres clinico-biologiques	45
1. antécédents	45
2. Les données cliniques	46
2.1. Les signes cliniques	46
2.3. Les signes généraux	47
2.4. Les signes cutanés	48
2.5. Signes articulaires	48
2.6. Signes cardio-vasculaires	49
2.7. Signes pleuro-pulmonaires	50
2.8. Signes neurologiques	50
2.9. Signes hématologiques	51
3. Données biologiques	52
3.1. Le bilan standard	52
3.2. Le bilan rénal	55
3.3. Le bilan immunologique	57
III. Paramètres anatomo-pathologiques	58
1. résultats anatomo-pathologiques selon la classification ISN, 2003	58
2. Le profil clinique selon le type histologique	60
2.1. Les signes généraux selon le type histologique.....	60
2.1.1. Les signes généraux selon la classe III	60
2.1.2. Les signes généraux selon la classe IV	60
2.1.3. Les signes généraux selon la classe V	60
2.2. Différents signes clinique selon le type histologique	60
2.2.1. Différents signes cliniques selon la classe III	61
2.2.3. Différents signes cliniques selon la classe IV	62
2.2.4. Différents signes cliniques selon la classe V	62

3. Le profil biologique selon le type histologique	63
3.1 Le profil biologique selon la classe III	63
3.2. Le profil biologique selon la classe IV	65
3.3. Le profil biologique selon la classe V	67
IV traitement	70
Conclusion.....	72
Références bibliographiques.....	73
Annexes	82
Résumés	85

Liste des figures

Figure 01 : structure macroscopique du rein droit.....	02
Figure 02: Glomérule rénal.....	04
Figure 03: Synthèse des différents acteurs responsables du développement du LED.....	08
Figure 04: Physiopathologie de la néphropathie lupique.....	12
Figure 05: vespertilio.....	13
Figure 06 : ulcérations buccales.....	14
Figure 07: erythème en ailes de papillon.....	14
Figure 08: lupus cutané subaigu du décolleté : forme annulaire.....	15
Figure 09: photosensibilité.....	15
Figure 10: atteintes cutanées du lupus discoïde.....	16
Figure 11: radiographie thoracique face ; pleuropéricardite.....	18
Figure 12: thrombose veineuse axillaire avec circulation collatérale superficielle.....	20
Figure 13: fixation des Ac anti-clq.....	26
Figure 14: pistolet automatique pour biopsie rénale percutanée. Aiguille de 16 G à usage unique armée dans le système.....	28
Figure 15 : atteintes glomérulaires de la néphropathie lupique.....	33
Figure 16: répartition des patients selon le sexe.....	40
Figure 17: répartition des patients selon la tranche d'âge.....	41
Figure 18: répartition des patients selon l'origine.....	42
Figure 19: répartition des patients selon la profession.....	42
Figure 20: répartition des patients selon la situation familiale.....	43
Figure 21: répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.....	44
Figure 22: répartition des patients selon le motif d'hospitalisation.....	44
Figure 23: répartition des patients selon les antécédents.....	45
Figure 24: répartition des patients selon les différents signes cliniques.....	46
Figure 25: répartition des patients selon les signes généraux.....	47
Figure 26: répartition des patients selon les signes cutanés.....	48
Figure 27: répartition des patients selon les signes articulaires.....	48
Figure 28: répartition des patients selon les signes cardio-vasculaires.....	49
Figure 29: répartition des patients selon les signes pleuro-pulmonaires.....	50
Figure 30: répartition des patients selon les signes neurologiques.....	50
Figure 31: répartition des patients selon les signes hématologiques.....	51
Figure 32: répartition des patients selon les résultats de l'FNS.....	52

Figure 33: répartition des patients selon le taux de la glycémie.....	53
Figure 34: répartition des patients selon le taux de la Vs.....	53
Figure 35: répartitions des patients selon le taux de la CRP.....	54
Figure 36: répartition des patients selon l'électrophorèse des protéines sérique.....	54
Figure 37: répartition des patients selon le taux de la protéinurie des 24h.	55
Figure 38: répartition des patients selon le taux de la créatinine.....	55
Figure 39: répartition des patients selon les résultats du sédiment urinaire.....	56
Figure 40: répartition des patients selon les résultats du bilan Immunologique.....	57
Figure 41: répartition des patients selon la classification ISN, 2003.	58
Figure 42: répartition des signes généraux selon la classe III.	60
Figure 43: répartition des signes généraux selon la classe IV.....	60
Figure 44: répartition des signes généraux selon la classe V.	61
Figure 45: répartition des signes cliniques selon la classe III.....	61
Figure 46: répartition des signes cliniques selon la classe IV.....	62
Figure 47: répartition signes cliniques selon la classe V.....	62
Figure 48: résultats des résultats de l'FNS selon la classe III.....	63
Figure 49: répartition du taux de la glycémie selon la classe III.	63
Figure 50: répartition du taux de la CRP selon la classe III.....	64
Figure 51: répartition du taux de la créatinine selon la classe III.....	64
Figure 52: répartition du bilan immunologique selon la classe III.....	65
Figure 53: répartition des résultats de l'FNS selon la classe IV.	65
Figure 54: répartition du taux de la glycémie selon la classe IV.....	66
Figure 55: répartition des résultats de l'FNS selon la classe IV.....	66
Figure 56: répartition du taux de la créatinine selon la classe IV.....	67
Figure 57: répartition du bilan immunologique selon la classe IV.....	67
Figure 58: répartition des résultats de l'FNS selon la classe V.....	68
Figure 59: répartition du taux de la glycémie selon la classe V.....	68
Figure 60: répartition du taux de la CRP selon la classe V.....	69
Figure 61: répartition du taux de la créatinine selon la classe V.....	69
Figure 62: répartition du bilan biologique selon la classe V.....	70
Figure 63: répartition des patients selon le traitement.....	70

Liste des tableaux

Tableau :01	Classifications anatomopathologiques de la néphropathie lupique : ISN/RPS,2003.	31
-------------	--	----

Liste des abréviations

A : Active	MO : Microscope optique
Ac : Anticorps	MRC : Maladie rénale chronique
ADAMTS-13 : Autoanticorps anti-A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs	NETs : Neutrophilextracellular traps
ADN : Acide désoxyribonucléique	NL : Néphropathie lupique
Anti-Sm : Anti-Smith	OMI : Œdème des membres inférieurs
APRIL : A prolifération-Inducing ligand	OMS : Organisation mondiale de la santé
AZA : Azathioprine	PDCs : Cellules dendritiques plasmacytoïdes
Blys : B lymphocytes stimulator	PN : Polynucléaires neutrophiles
C : Complément	RPS : Renal pathology society
CI : Complexe immunitaire	S : Segmentaire
CNI : Inhibiteur de calcineurine	SAPL : Syndrome des anti-phospholipides
CPA : Cellule présentatrice de l'Ag	Th : T helper
CPK : Créatine phosphokinase	TLR : Toll like récepteurs
CRP : Protéine c réactive	TNF : facteur de nécrose tumorale
CS : Corticostéroïde	Treg : T régulateurs
CYC : Cyclophosphamide	TWEAK : TNF-like weak inducer of apoptosis
DFG : Débit de filtration glomérulaire	VPN : Valeur prédictive négative
EFR : épreuve fonctionnelles respiratoires	VS : Vitesse de sédimentation
ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay	
GN : Glomérulonéphrite	
GNN : Glomérulonéphrite lupique	
H : Histones	
HB : Hémoglobine	
HCV : Virus de l'hépatite c	
HTA : Hypertension artérielle	
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion	
IF : Immunofluorescence	
IFNα : Interféron alpha	
Ig : Immunoglobulines	
IL : Interleukine	
IRM : Imagerie par résonance magnétique	
ISN : International society of nephrology	
KD : Kdalton	
LB : Lymphocyte B	
LED : Lupus érythémateux disséminé	
LT : Lymphocyte T	
MMF : Mycophenolate mofétil	



Introduction

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est le prototype des maladies auto-immunes, non spécifique d'organes. La néphropathie lupique (NL) est l'une des manifestations les plus graves du LED et fait référence au développement d'une inflammation tissulaire intra-rénale responsable de diverses atteintes à ce niveau (lésions glomérulaires, vasculaires et/ou tubulo-interstitielles) [(Imran et al, 2016), (Rahmanet et al, 2008)].

Le tableau clinique est souvent pléomorphe et peut se développer sous forme d'anomalies isolées au sédiment urinaire ou, à l'inverse, sous forme d'un syndrome néphrétique ou néphrotique symptomatique, avec risque d'évolution vers une maladie rénale chronique (MRC) (Virginie et al, 2018).

La néphropathie lupique est marquée par la présence d'une protéinurie supérieure à 0,5g/24h (Moukit, 2011)

Comme le tableau clinique ne permet pas de soupçonner la sévérité des lésions glomérulaires, la biopsie rénale reste indispensable. Les lésions ont été classées par les sociétés internationales de néphrologie et d'anatomo-pathologie rénale (weening et al, 2004). Leur classification est indispensable car toutes les formes histologiques ne présentent pas le même pronostic.

Nous avons réalisé une étude épidémiologique, descriptive et rétrospective, sur des 43 patients présentant une néphropathie lupique et suivis au niveau du service de la médecine interne au Centre Hospitalo-Universitaire IBN BADIS- Constantine.

Les objectifs de notre travail sont de décrire :

- l'atteinte rénale chez les malades lupiques suivis aux services de médecine interne.
- Les caractéristiques histologiques de cette atteinte rénale.
- Le profil évolutif de la néphropathie lupique.
- Les facteurs prédictifs de l'atteinte rénale au cours du lupus et de sa détérioration.



Chapitre I

Anatomie du rein

I. Anatomie du rein

Les reins sont des organes paires et grossièrement symétriques. Ce sont des organes retro-péritonéaux qui vont s'étirer en hauteur jusqu'à contracter des rapports avec la région thoracique et lombaires.

Les reins sont des filtres de la circulation sanguine. Ils vont assurer l'équilibre en eau, en électrolytes, ...etc. Ils ont aussi un rôle endocrine par la sécrétion d'érythropoïétine qui va participer à la fabrication de lignées sanguines par la moelle des os.

En plus, ils vont participer à l'activation de la vitamine D et ainsi permettre la régulation du calcium entre les secteurs sanguin et osseux. Ils vont également, par la sécrétion de la rénine, permettre la régulation de la tension artérielle avec le système rénine angiotensine [(Mansouri et al, 2011), (Philippe, 2010)].

1. La structure macroscopique

Les reins ont une forme d'haricot, de couleur rouge-brun foncée, une consistance ferme, une surface lisse et une capsule très solide. Ils possèdent deux pôles, deux bords et deux faces :

- **Un pôle supérieur** : celui du rein gauche est en rapport avec le bord supérieur de la 11ème cote, alors que le pôle supérieur du rein droit est en rapport avec le bord inférieur de la 11ème cote.
- **Un pôle inférieur** : est d'environ 5 cm au-dessus de la crête iliaque postérieure pour le rein gauche. Le rein droit est plus bas et plus caudal, il est à 3 cm de la crête iliaque postérieure. C'est en fait la glande hépatique qui appuie sur le rein droit et lui donne cette position plus caudale (Philippe, 2010).

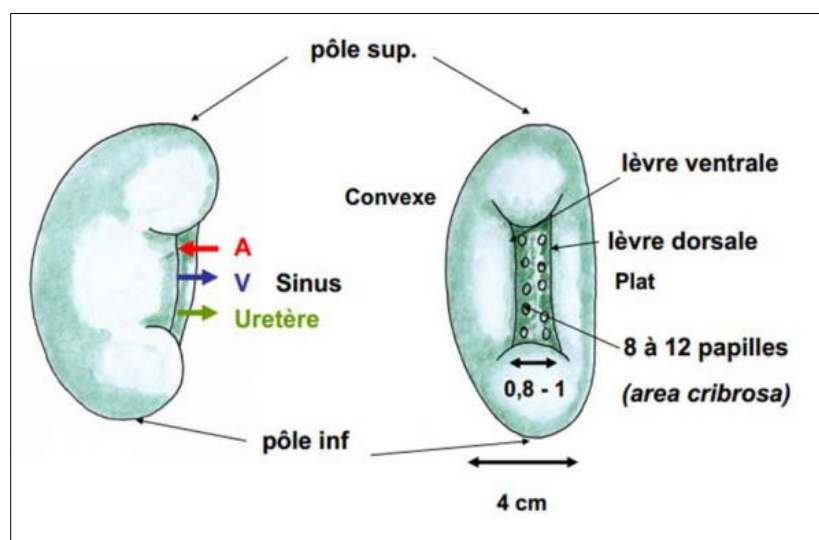


Figure 01: structure macroscopique du rein droit (Philippe, 2010).

2. La structure microscopique

Chaque rein est formé d'une association d'une unité fonctionnelle : le néphron. Il y a un million de néphron par rein. Le néphron : glomérule + tubule.

Ce sont des structures microscopiques et qui malgré tout occupent beaucoup de place dans le rein. En dépliant un néphron, on aura une structure qui mesure 5 cm de longueur **(Philippe, 2010)**.

2.1. La structure glomérulaire du rein

Le glomérule à la forme d'une sphère limitée par une enveloppe, la capsule de Bowman, constituée par des cellules épithéliales reposant sur une membrane basale qui se prolonge avec celle du tube contourné proximal et du flocculus.

Le glomérule présente 2 pôles :

- un pôle urinaire où s'insère le tube contourné proximal.
- un pôle vasculaire où pénètre l'artériole afférente et d'où sort l'artériole efférente au contact de l'appareil juxta-glomérulaire.

A l'intérieur de la capsule de Bowman, le glomérule est formé d'un ensemble de capillaires qui constitue un système porte. Ces capillaires dérivent de l'artériole afférente et convergent vers l'artériole efférente qui quitte le glomérule **(Philippe, 2010)**.

Ce réseau capillaire possède deux propriétés fondamentales :

- une conductivité hydraulique très élevée autorisant un débit de filtration élevée (120 ml/min/1,73 m²).
- une imperméabilité aux macromolécules supérieure à 68 KDa.

2.2. L'appareil juxta glomérulaire

Histologiquement hétérogène, a une grande importance physiologique. L'appareil juxta glomérulaire comprend plusieurs éléments :

- l'artériole afférente dans sa portion pré-glomérulaire entourée du mésangium extra-glomérulaire
- l'artériole efférente à la sortie du glomérule.
- la macula densa, segment court, partie intégrante du tube contourné distal.
- de nombreuses terminaisons nerveuses orthosympathiques.

L'appareil juxta-glomérulaire : à son entrée dans la capsule, l'artériole afférente est contournée d'un manchon de cellules glomérulaires qui secrète la rénine. Cette structure, plus la macula-densa constituent l'appareil juxta-glomérulaire qui a un rôle endocrine important **(Ettaib, 2001)**.

Le glomérule est le siège de l'ultrafiltration plasmatique donnant l'urine primitive. 85% des glomérules sont situés dans le cortex superficiel ou moyen et possèdent un tube urinifère court ; les restes (15%) sont situés dans le cortex juxta-médullaires avec un long tube urinifère qui arrive jusqu'à la papille.

Le tubule urinifère fait suite au glomérule, de 20 à 45 mm il est divisé en plusieurs segments, segment principal, segment de transition puis segment moyen (**Philippe, 2010**).

2.3. La structure tubulaire

Le segment principale divisé en un tronçon qui est contourné, tortueux situé dans le cortex, puis un tronçon tubulaire qui se redresse (droit) pénétrant en profondeur dans la médullaire.

Ensuite, vient le segment de transition qui est l'anse de Henlé. Elle est en forme de U, constituée d'une branche fine descendante qui arrive plus ou moins dans la médullaire et d'une branche ascendante d'abord fine, puis large, qui remonte vers le cortex. Une fois sortie de la pyramide et passé au cortex, on parle de segment moyen.

Il y a un segment moyen droit, rectiligne puis un segment moyen contourné, c'est le tube distal, c'est à ce niveau que se trouve la macula densa. Le tubule fait par la suite plusieurs circonvolutions dans le cortex près des tubes proximaux.

Plusieurs tubes distaux convergent vers un canal collecteur cortical. Ces canaux collecteurs vont de nouveau traverser toute la hauteur de la pyramide de façon parfaitement rectiligne et ils s'ouvrent au sommet de la pyramide (area cribrosa) et vont déverser leur contenu urinaire dans les calices du rein puis le pelvis du rein (**Philippe, 2010**).

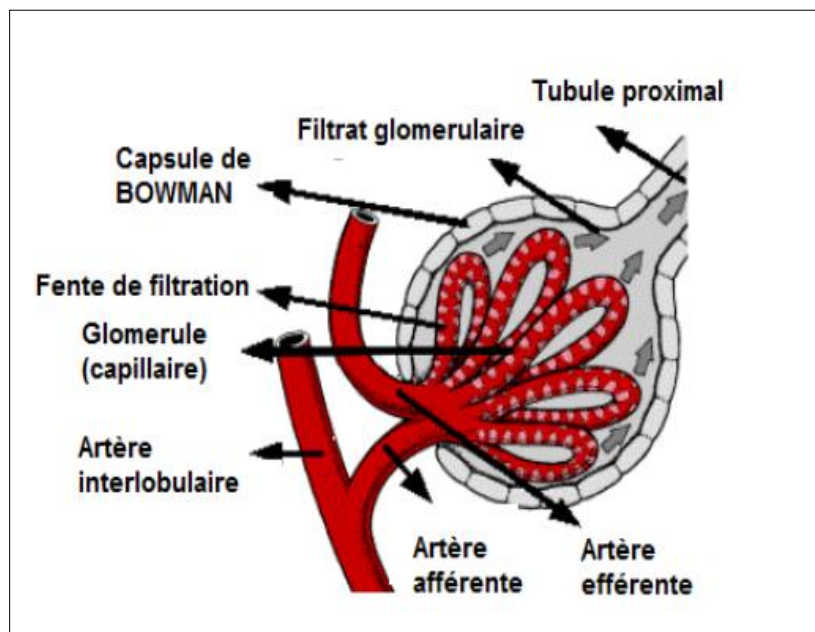


Figure 02: Glomérule rénal (Pallot, 2000).

2. Physiologie du rein

Le rein assure de nombreuses fonctions :

- Maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, donc du volume, de la tonicité et de la composition électrolytique des liquides de l'organisme.
- Elimination des déchets de l'organisme (urée, créatinine, acide urique) et des substances chimiques exogènes (toxiques – médicaments)
- Production de rénine, d'érythropoïétine de 1.25 dihydroxy-cholecalciferol, de Prostaglandines et de kinine.
- Participation à la néoglucogenèse à partir d'acide aminés et d'acide lactique.
- Le rein a pour fonction essentielle la formation de l'urine constituée principalement d'éléments d'origine plasmatique et accessoirement d'éléments produits par l'activité métabolique des cellules rénales. La formation de l'urine est la résultante de trois mécanismes majeurs de la fonction rénale :
 - L'ultrafiltration glomérulaire.
 - La réabsorption tubulaire.
 - La sécrétion tubulaire- : [(**Pallot, 2000**), (**Ettaib, 2001**), (**william, 2001**)].



Chapitre II

La néphropathie lupique

I. Généralités

1. Définition

Le lupus érythémateux disséminé est une maladie auto-immune qui, sous forme d'inflammation chronique, affecte la peau, les articulations, les reins, les poumons, le système nerveux, les séreuses et/ou d'autres organes. Cette affection multi-système conduit à des expressions cliniques différentes d'un sujet à l'autre avec comme point commun des poussées entrecoupées par des périodes de rémission (**Renaudineau et al, 2008**).

La néphropathie lupique est une complication majeure et fréquente du LED. Elle est précoce et s'installe rapidement, puisqu'elle se développe en quelques jours ou quelques semaines. La NL consiste, le plus souvent en une atteinte glomérulaire et certaines données biologiques peuvent indiquer sa présence (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. La fonction glomérulaire s'en trouvent donc altérée, le malade court le risque d'une insuffisance rénale chronique (**Renaudineau et al, 2008**).

On la rencontre dans 25% des cas, cependant il n'existe pas de corrélation étroite entre la gravité de l'atteinte rénale et celles des autres atteintes viscérales (**Canonne, 2001**).

2. Epidémiologie

La prévalence du LED est approximativement de 1 cas pour 2000 patients aux Etats-Unis, et 90 % des patients atteints sont de sexe féminin (**Rahman et al, 2008**). En France, l'incidence est estimée entre 3 et 4 nouveaux cas annuels pour 100 000 personnes et la prévalence à 35 pour 100 000 personnes (**Virginie et al, 2018**).

L'atteinte rénale du LED est présente chez approximativement 60 % des adultes, avec 25 à 50% des patients présentant déjà une atteinte rénale au moment du diagnostic (**Seligman et al, 2002**). L'incidence cumulée de l'atteinte rénale dans le LED est plus importante dans la population asiatique (55%), africaine (51%) et hispanique (43%) comparé à la population caucasienne (14%) (**Somers et al, 2014**). La présence d'une atteinte rénale au cours du LED grève le pronostic et majore la morbi-mortalité associée à celui-ci (**Bernatsky et al, 2006**).

Grace aux progrès des thérapies récentes, la survie rénale à 5 ans des patients avec NL s'est grandement améliorée, passant de 44 % dans les années 1960–1970 à 82 % dans les années 2000 (**Ippolito et al, 2008**). Malheureusement, l'atteinte rénale du lupus touche le plus souvent les femmes en âge de procréer et les traitements actuels sont associés à de nombreux effets secondaires ; la place est donc grande pour de nouvelles thérapies (**Virginie et al, 2018**).

II. Pathogénie de la maladie

Le LED est une maladie auto-immune chronique caractérisée par une perte de la tolérance du système immunitaire envers les auto-antigènes nucléaires. Cette perte de tolérance est responsable de la production d'auto-anticorps ciblant l'acide désoxyribonucléique (ADN) ou d'autres antigènes nucléaires. Bien que le mécanisme ne soit pas complètement élucidé, il est suggéré que la formation de ces auto-anticorps soit le résultat d'anomalies, notamment dans la clairance des débris cellulaires qui résultent de l'apoptose, exposant ainsi des « néo »-antigènes au système immunitaire. Des anomalies dans l'activation des cellules immunitaires (lymphocytes T et B auto réactifs) sont également présentes et nécessaires à la formation d'auto-anticorps, provoquant ainsi une perte de tolérance immunitaire et la progression de la maladie. (**Mohan et al, 2015**)

Le plus souvent, le développement de la poussée lupique est lié à un stimulus non spécifique, infections (virales) ou sous certaines influences hormonales, induisant l'expansion des clones de lymphocytes auto-réactifs (**Lech et al, 2013**). De nombreux gènes sont impliqués dans le développement de l'affection, principalement par l'intermédiaire d'une rupture de la tolérance immunitaire, et aussi par la promotion de la

production d'auto-anticorps. La compréhension profonde des mécanismes physiopathologiques de cette affection est essentielle afin de définir les différents mécanismes physiopathologiques de la NL pour chaque patient. En effet, il existe une grande hétérogénéité dans le développement de l'affection et la réponse au traitement dépend des mécanismes physiopathologiques impliqués (Virginie et al, 2018).

1. Rôle des cellules présentatrices d'antigènes

Au stade précoce de l'affection, les altérations du système immunitaire inné participent à l'initiation de la cascade physiopathologique par l'altération des voies apoptotiques. Les macrophages des patients atteints de LED entraînent le plus souvent une clairance anormale des fragments nucléaires. Ces derniers sont donc présentés de façon aberrante par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) aux cellules T autoréactives. L'interféron alpha ($IFN\alpha$), libéré par les CPA, augmente la production de cellules T auxiliaires et de T mémoires. De plus il favorise la différenciation de lymphocytes B autoréactifs en plasmocytes (Ronblom et al, 2011). Les CPA sont également responsables de la sécrétion de facteurs activateurs des cellules B (*AProliferation-Inducing Ligand* [APRIL], *B Lymphocyte Stimulator* [Blys])(Mohan et al, 2015). Le Blys appartient à la famille des protéines du facteur de nécrose tumoral (TNF), qui joue le rôle de ligand nécessaire pour la survie des cellules B périphériques. Il a été démontré que le Blys était produit en excès dans certains phénotypes de patients souffrant de NL et que le taux sérique était corrélé à l'activité de la maladie [(Imran et al, 2016), (Rahman et al, 2008)].

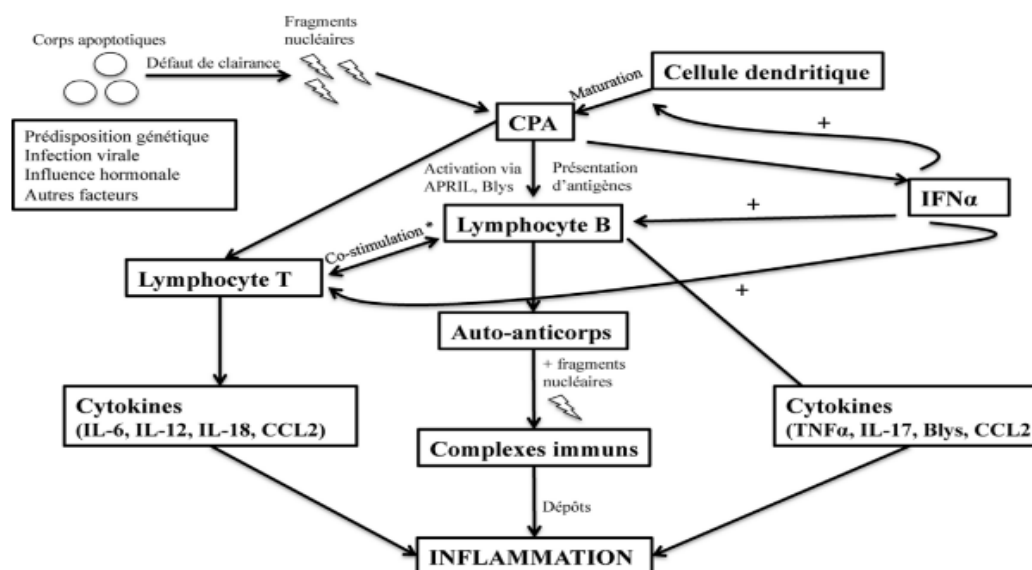


Figure 03: Synthèse des différents acteurs responsables du développement du LED (Virginie et al, 2018).

2. Formation et rôle des complexes immuns ainsi que de l'IFN α

La perte de tolérance des cellules B vis-à-vis des auto-antigènes et la réponse immune consécutive mènent aux dépôts de complexe immun (CI) dans les différents tissus. La taille des CI, leur charge et les facteurs hémodynamiques locaux influencent le dépôt de ceux-ci au niveau du glomérule ou dans d'autres localisations du parenchyme rénal (**Mohan et al, 2015**). Ces CI peuvent se déposer dans le mésangium, dans les espaces sous-endothéliaux et sous-épithéliaux, ou encore dans les capillaires péri-tubulaires.

En fonction du lieu de dépôt de ces CI, la capacité de clairance de ceux-ci, la durée ainsi que la sévérité de la maladie sont différentes (**Lech et al, 2013**). Ces CI entraînent une série d'évènements, notamment l'activation du système du complément qui mène d'abord au développement de lésions inflammatoires, rapidement suivi par des lésions de fibrose, notamment au niveau du parenchyme rénal (**Mohan et al, 2015**). Ces CI sont eux-mêmes reconnus par les récepteurs Fc des macrophages qui sont alors activées, et par les toll like récepteurs (TLR) des macrophages intra rénaux, activant ainsi directement l'inflammation intra rénale (**Lech et al, 2013**).

Plusieurs mécanismes ont été proposés afin d'expliquer l'accumulation des CI au niveau glomérulaire. Parmi ces mécanismes on cite les dépôts de CI circulants préformés dans la circulation, la formation d'auto-anticorps dirigés contre les protéines de la membrane basale glomérulaire ou encore la formation *in-situ* de CI entre les anticorps circulants anti-chromatines et la chromatine glomérulaire extracellulaire provenant de cellules rénales en apoptose (**Mohan et al, 2015**). Cette réaction auto-immune spécifique au rein peut être facilitée par la production intrarénale d'IFN α par les macrophages. Cette molécule conduit à la maturation des cellules dendritiques conventionnelles en CPA puissantes, et induit aussi la différenciation des cellules B en plasmocytes, et contribue au développement des lymphocytes T CD4 helper ainsi que des cellules mémoires T CD8 (**Gigante, 2011**). L'IFN α semble être une cytokine régulatrice principale chez environ 50 % des patients atteints de LED qui affichent une régulation à la hausse des gènes inductibles par l'IFN α dans les leucocytes du sang périphérique (signature IFN) (**Mackay et al, 2016**).

Les gènes inductibles par l'IFN α sont également majorés en cas de NL et en fonction de la réponse ou non au traitement (**Parikh et al, 2017**).

3. Rôle des polynucléaires neutrophiles

Les polynucléaires neutrophiles (PN) sont également impliqués dans la pathogénèse du LED via la libération de neutrophil extracellular traps (NETs) par les PN activés. Ces NETs sont composés de fibres de chromatine recouvertes d'enzymes antimicrobiennes

(Leffler et al, 2012). Et peuvent agir comme source d'auto-antigènes pour déclencher l'activation des lymphocytes B au cours du LED. Ces complexes activent également les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDCs) via le TLR9 (Lande et al, 2011). Certaines données démontrent que, d'une part, le taux de NETs est plus élevé chez les patients lupiques en raison d'un défaut de dégradation et, d'autre part, que les NETs jouent un rôle d'activation du système du complément, exacerbant la maladie (Leffler et al, 2012).

4. Rôle des lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) représentent un type de cellules très important pour l'acquisition d'une tolérance immunitaire envers les antigènes du soi, ainsi que dans le maintien de l'homéostasie du système immunitaire. Des défauts, aussi bien quantitatifs que qualitatifs au niveau des Tregs, ont été imputés dans le développement physiopathologique du LED ainsi que de la NL [(Dolff et al, 2011) (Tao et al, 2017)].

En effet, certaines études ont démontré que la réduction en nombre et en fonction des Tregs menait à des défauts de tolérance auto-immune et ce, par une action directe sur les cellules T effectrices menant au développement de réponses spécifiques contre les auto-antigènes responsables de l'apparition de maladies auto-immunes telles que le LED. La plupart des études montrent une diminution de la proportion et/ou du nombre de Tregs circulants chez les patients atteints de LED (Mellor-Pita, 2006). Ce déficit, quantitatif, est le plus souvent associé à l'activité de la maladie. D'autres études n'objectivent pas ce déficit quantitatif ou, au contraire, montrent une augmentation du nombre de Tregs (Venigalla et al, 2008).

5. Rôle des lymphocytes B

Le lymphocyte B est impliqué dans la pathogénie de la NL par l'intermédiaire de la production d'auto-anticorps (par exemple, les anticorps anti-ADN ou les anticorps anti nucléosomes), et également par la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (TNF α , interleukine [IL]-17, Blys, chemokine C-C motif ligand 2 [CCL2]) (Virginie et al, 2018).

6. Rôle des lymphocytes T et de la co-stimulation B-T

Les lymphocytes T, tels que les T-helper (Th1), lymphocytes T auxiliaires (Th17), ainsi que différents types de Tregs, sont impliqués dans la pathogénie de la NL à différents niveaux (Krebs et al, 2016). Ils conduisent notamment à l'activation intra rénale et systémique des lymphocytes B. Les lymphocytes T lupiques ont un seuil d'activation plus faible que les lymphocytes T normaux et la signalisation à travers le récepteur des cellules T est associée à une expression plus grande du ligand CD40 (CD40L). Le CD40L est une

molécule co-stimulatrice qui lie le CD40 et active les lymphocytes B. En outre, le CD40L augmente l'expression de CD80 à la surface des lymphocytes B et qui va interagir avec le CD28 (à la surface des lymphocytes T) (**Elgueta et al, 2009**).

7. Rôle des cytokines

Dans les reins des patients atteints de NL, les cytokines produites par les Th1, notamment l'IL-12, IL-18, IL-6, le CCL2 et l'IFN γ , ont tendance à être surexprimées par rapport aux cytokines produites par le TH2 (IL-4,5), bien que certaines d'entre elles, telles que l'IL10, soient également augmentées (**Mohan et al, 2015**). L'ensemble des cytokines produites lors de l'activation inflammatoire peut amplifier cette l'inflammation au niveau rénal en recrutant plus de leucocytes vers le rein dans une boucle de rétroaction positive (**Lech et al, 2013**). Les cytokines peuvent aussi activer des processus délétères comme la prolifération mésangiale et la prolifération des cellules épithéliales glomérulaires, entraînant des risques de glomérulosclérose ainsi que de fibrose et d'atrophie tubulaire. L'une de ces cytokines est le TNF faiblement inducteur de l'apoptose (TNF-like weak inducer of apoptosis [TWEAK]), membre de la superfamille du TNF. Il a en effet été démontré que celui-ci favorise la prolifération de cellules épithéliales glomérulaires et accélère le développement de la fibrose en cas de NL (**Michaelson et al, 2012**). L'IL-6, quant à elle, semble être un intermédiaire immun modulateur qui active et induit la prolifération des lymphocytes B et T par l'intermédiaire de la prolifération des Th17 ainsi que des lymphocytes T folliculaires. Ceci stimule certaines progénitures hématopoïétiques et entraîne une réponse de la phase aiguë. Une action de prolifération mésangiale est également suspectée.

Une étude a rapporté une aggravation de la glomérulonéphrite auto-immune dans un modèle murin suite à l'administration d'IL-6 humaine recombinante. En revanche, l'administration d'IL-6 humaine recombinante n'était pas néphrotoxique dans un modèle murin immunodéprimé par la cyclosporine. Ceci laisse supposer que l'IL-6 peut aggraver une glomérulonéphrite auto-immune génétiquement déterminée probablement via des propriétés immunes stimulatrices plutôt que via un effet néphrotoxique direct (**Ryfeel et al, 1994**).

La diversité des voies d'activation et d'entretien de la NL explique l'aspect le plus souvent pléomorphe de cette maladie d'un patient à un autre et donc également les réponses possiblement différentes en fonction du type de traitement utilisé pour un même patient. Il est raisonnable de considérer la NL comme un processus inflammatoire se produisant parallèlement au niveau de l'autoimmunité systémique ainsi qu'au niveau intra

rénal. L'approche de la gestion des NL doit donc être double ; atténuer l'inflammation pour réduire les dommages rénaux et supprimer l'auto-immunité pour prévenir les exacerbations de l'activité de la maladie (virginie et al, 2018).

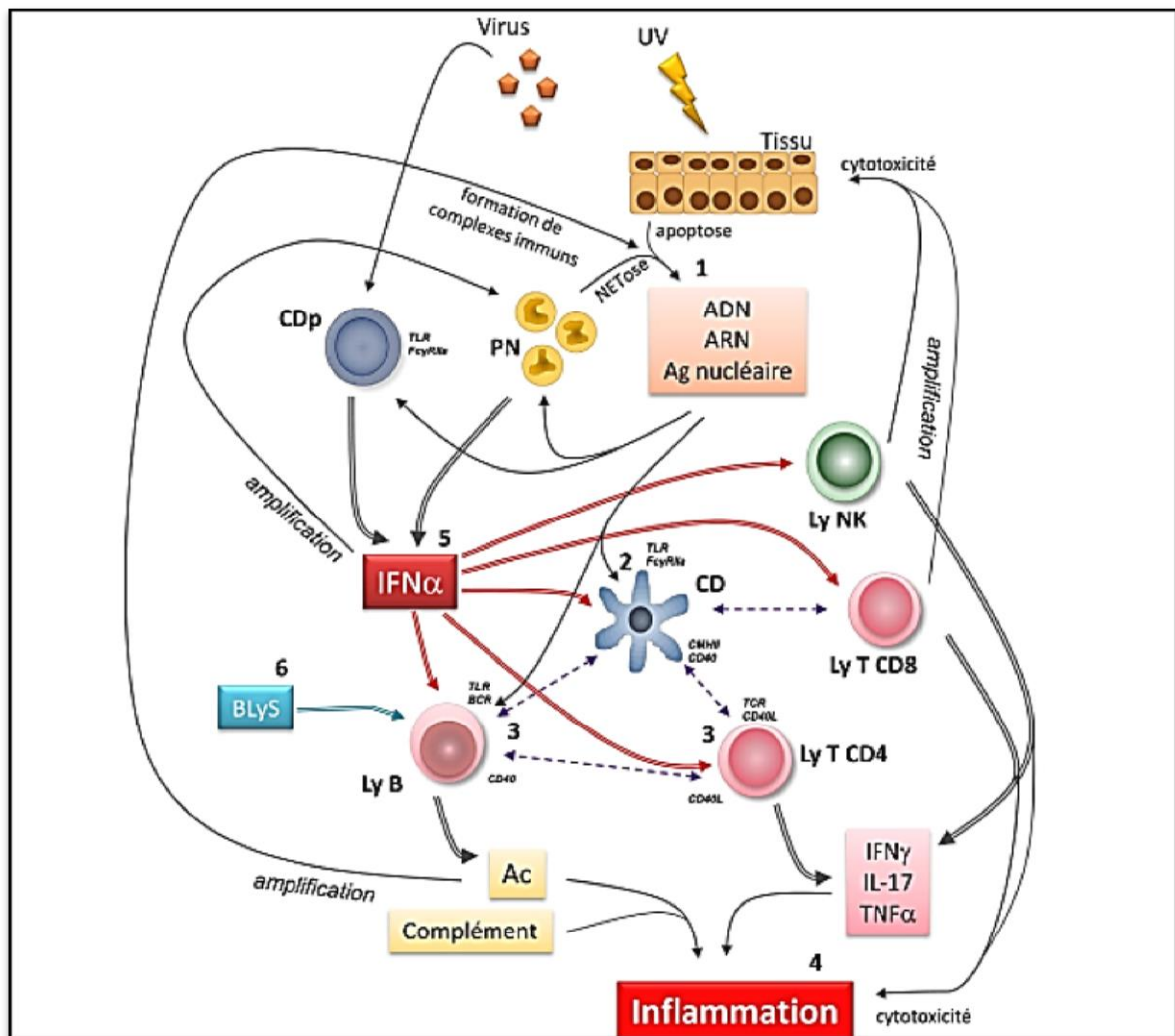


Figure 04: Physiopathologie de la néphropathie lupique (Abdennasser, 2014).

III. Les manifestations cliniques

A. Les signes extra rénaux

1. Les signes généraux

Ils témoignent habituellement de l'évolutivité de la maladie. La fièvre est le signe le plus fréquent. Elle s'accompagne de fatigue de façon constante, et parfois de perte de poids. Les signes généraux, très corticosensibles, précèdent souvent une poussée viscérale de la maladie. Cette fatigue est quantifiable par un score tel le (fatigue severity score) n'est cependant pas corrélée à l'activité de la maladie (Wang et al, 1998).

.2. Les signes cutanés

Les lésions cutanées peuvent être classées en lésions lupiques (histologie évocatrice du lupus), lésions vasculaires et autres manifestations (**CEDEF et al, 2012**). Les lésions lupiques regroupent trois types de lupus cutané : le lupus aigu qui est le plus fréquemment observé, le lupus subaigu et le lupus discoïde ou chronique. Dans les trois cas, les lésions sont déclenchées ou aggravées par l'exposition solaire (**Pittau et al, 1998**).

Les lésions de lupus subaigu et aigu régressent sans cicatrice en fin de poussée à la différence du lupus discoïde.

2.1. Les lésions lupiques

2.1.1. Le lupus aigu

Ces lésions sont dite érythémateuses, plus ou moins œdémateuses, finement squameuses, l'aspect classique caractéristique du lupus est « l'érythème en ailes de papillon » ou en « vespertilio » siégeant au niveau du visage d'autres localisations apparaissent couramment sur les mains, les coudes ou le décolleté, des ulcérations de la muqueuse buccale particulièrement sur le voile du palais sont aussi possibles (**Lidove et al, 2000**).



Figure 05: vespertilio (Moukit, 2011).



Figure 06 : ulcérations buccales (Abdennasser et al, 2014).

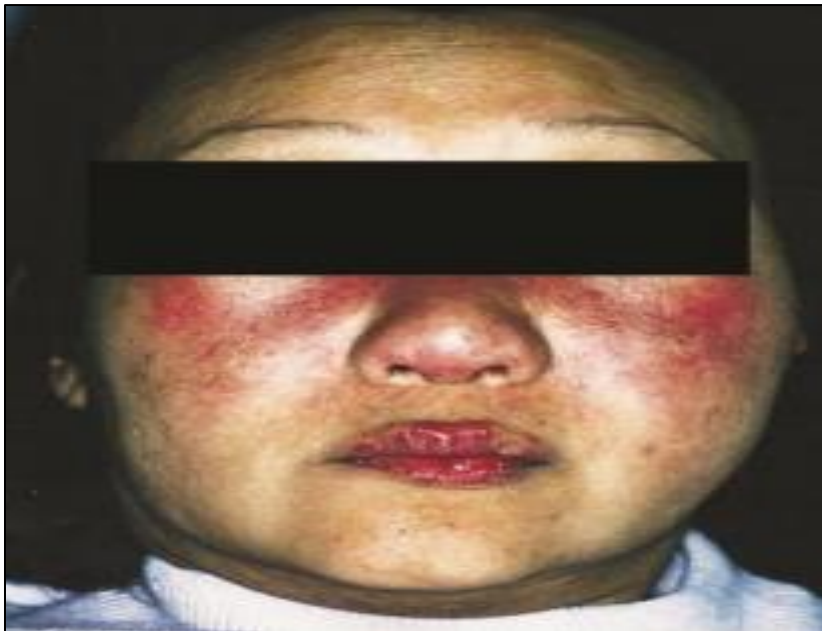


Figure 07: erythème en ailes de papillon (Abdennasser et al, 2014).

2.1.2. Le lupus subaigu

Les lésions ici sont annulaires polycycliques à bordure érythémato-squameuse, prédominante sur les zones photoexposées (Lidove et al, 2000).



Figure 08: lupus cutané subaigu du décolleté : forme annulaire (Moukit, 2011).



Figure 09: photosensibilité (Moukit, 2011).

2.2.3. Le lupus discoïde

Il s'agit d'une lésion cutanée surélevée, qui pèle, apparaissant sur la face, le cuir chevelu, les oreilles, la poitrine ou les bras. Le centre de cette lésion peut apparaître comme une cicatrice de couleur blanchâtre (atrophique). Une perte de cheveux (alopécie) par plaques peut se produire dans certains cas (Lidove et al, 2000).



Figure 10: atteintes cutanées du lupus discoïde (Abdennasser et al, 2014).

2.2. Les lésions vasculaires

Elles sont un bon indicateur d'évolutivité et d'activité de la maladie (**Drenkard et al, 1997**). Elles sont souvent la conséquence d'une atteinte vasculaire ou thrombotique pouvant se caractériser par un syndrome de Raynaud, des lésions évoquant un SAPL (livedo diffus) et des lésions de vascularite se manifestant par un purpura, un urticaire ou des hémorragies sous-unguéales (**Lidove et al, 2000**).

2.3. Les manifestations non lupiques et non vasculaires

Peuvent associer une alopécie avec chute diffuse des cheveux contemporaine des poussées de la maladie, une panniculite, ou des lésions bulleuses (**Lidove et al, 2000**).

3. Les signes articulaires

Elles inaugurent la maladie une fois sur deux, et peuvent apparaître à tout moment de l'évolution de la maladie. De huit à neuf fois sur 10 (**Lahita, 1999**).

3.1. L'arthralgies et arthrites

Les arthralgies résument les manifestations articulaires une fois sur quatre. Elles sont vives, et résistantes volontiers aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elles s'accompagnent de myalgies. Les arthrites réalisent habituellement une polyarthrite bilatérale et symétrique, elles sont présentes chez 80% des malades au moment du diagnostic. Leur évolution est soit aiguë, volontiers fluxionnaire, soit subaiguë avec raideur matinale et parfois nodules sous-cutanés transitoires, rappelant des nodules rhumatoïdes. Elles sont parfois chroniques, réalisant trois aspects principaux :

- soit une synovite non destructrice et non déformante (5% des malades vus en rhumatologie),
- soit une atteinte déformante type main ou pied de Jaccoud (5% des cas), sans destruction radiologique,
- soit plus rarement forme déformante et destructrice dans les formes frontières associées à une polyarthrite rhumatoïde (appelées parfois « rhupus ») (**Moukit, 2011**).

3.2. La ténosynovites et ruptures tendineuses

- Les ruptures tendineuses intéressent principalement le tendon rotulien, parfois le tendon quadricipital ou le tendon d'Achille. Elles sont bilatérales une fois sur deux et s'accompagnent une fois sur trois d'une arthropathie déformante de Jaccoud. Plusieurs facteurs de risque ont été incriminés tels que, la corticothérapie prolongée, la prise de quinolones et l'hyperparathyroïdie secondaire à une insuffisance rénale (**Moukit, 2011**).

3.3. L'ostéonécroses aseptiques

Leur fréquence clinique moyenne est de 10 à 15% (**Gladman et al, 2001**), mais beaucoup de localisations sont asymptomatiques. La pratique d'imageries par résonance magnétique (IRM) systématiques a confirmé la grande fréquence des ostéonécroses aux hanches et aux genoux (44%) (**Oinumaet al, 2001**) survenant dès le premier mois de corticothérapie. Leur date de découverte clinique est variable, en moyenne 2 ans après le début reconnu du lupus. Les os les plus souvent touchés sont par ordre de fréquence décroissante : l'extrémité supérieure du fémur, les condyles fémoraux, les plateaux tibiaux, la tête humérale, le condyle huméral, l'astragale, mais aussi les épiphyses distales ou les os du carpe. La bilatéralité est fréquente, ainsi que les atteintes multiples. La symptomatologie est identique à celle des formes idiopathiques. Le rôle favorisant des fortes doses de corticoïdes est souligné par tous les auteurs (**Michel et al, 2001**).

3.4. Les manifestations musculaires

Les myalgies sont présentes une fois sur deux, satellites des signes généraux et des manifestations articulaires. L'élévation des créatines phosphokinases (CPK) et des aldolases est rare, mais dans ce cas pouvant poser des problèmes de diagnostic avec une myosite primitive. L'histologie est celle d'une myosite interstitielle, très rarement il s'agit d'une myopathie vacuolaire, « en l'absence de prise d'antimalariques de synthèse» (**Moukit, 2011**).

3.5. La fibromyalgie

Il s'agit d'une symptomatologie douloureuse répondant aux critères de fibromyalgie est observée chez 5 à 12% des gens lupiques. Elle s'observe le plus souvent chez des sujets de race blanche (Grafe et al, 1999).

4. Les signes cardio-vasculaires

4.1. L'atteinte cardiaque

Les manifestations cardiaques intéressent les trois tuniques du cœur.

4.1.1 La péricardite

Est d'expression clinique de 20 à 30%, échographique de 40%, et anatomique de 60 à 70% (figure 7). Exceptionnellement elle se révèle par une tamponnade, de pronostic défavorable (Moukit, 2011).



Figure 11: radiographie thoracique face ; pleuropéricardite (Moukit, 2011).

4.1.2. La myocardite

La myocardite est habituellement sans traduction clinique, dépistée par l'échographie, elle se complique parfois d'un trouble du rythme, à type bloc de conduction. Sa fréquence ne dépasse pas 5%. Elle doit être distinguée d'une myocardite toxique induite par les antimalariques (Moukit, 2011).

4.1.3 L'endocardite

Dans sa forme anatomique majeure, prend l'aspect de l'endocardite verruqueuse décrite par Libmann et Sacks en 1924. Elle se traduit cliniquement par un souffle valvulaire, mitral ou aortique, et peut se compliquer d'une insuffisance cardiaque congestive (Moukit, 2011).

4.1.4 L'atteinte coronaire

Elle se traduit par un angor ou un infarctus du myocarde responsable d'un pic de mortalité tardive [(Aranow et al, 2000), (Bruce et al, 2000)].

Une athérosclérose accélérée sur ce terrain est l'expression anatomique, favorisée par une prise de corticoïdes, mais aussi probablement une artérite fibreuse propre au lupus, expliquant les formes particulièrement précoces parfois observées dans les séries pédiatriques. La prévalence de l'infarctus du myocarde (8% des lupiques, risque multiplié par 5 à 8) (Manzi et al, 1997) est responsable du pic de mortalité tardive.

4.2. Les atteintes vasculaires

4.2.1. Le syndrome de Raynaud

Présent dans 20 à 30% des cas, et se complique rarement d'une ulcération digitale.

4.2.2. L'atteinte artérielle

Peut être responsable d'ischémie distale ou de nécrose viscérale, de pronostic très défavorable en rapport avec un syndrome des anti-phospholipides (SAPL).

4.2.3. Les thromboses veineuses

Sont notées dans 8 à 20% des cas (figure 12). Elles sont volontiers emboligènes. Elles peuvent intéresser les membres et les veines viscérales ou les veines caves. Leur caractère récidivant est très évocateur de la présence d'anticoagulant circulant ou plus généralement d'anticorps antiphospholipides (40% des thromboses veineuses en cas de présence d'anticorps anticardiolipine contre 10% en l'absence d'anticorps anticardiolipine) (Somers, 2002).



Figure 12: thrombose veineuse axillaire avec circulation collatérale superficielle (Moukit, 2011).

5. Les signes pleuro-pulmonaires

5.1. L'atteinte pleurale

Uni- ou bilatérale, l'atteinte pleurale peut émailler à tout moment l'évolution du lupus chez 25 à 50% des malades. Elle est récidivante dans 10% des cas et révélatrice dans 2 à 3% des cas. Il s'agit habituellement d'une pleurésie sérofibrineuse, contenant une majorité d'éléments mononucléés et un taux de complément effondré (Moukit, 2011).

5.2. L'atteinte pulmonaire

Les localisations parenchymateuses peuvent revêtir plusieurs tableaux :

- Le tableau de pneumonie lupique non infectieuse est le plus bruyant mais rare (2 à 10% des cas).
- Le tableau d'hémorragie intra-alvéolaire avec une insuffisance respiratoire aiguë, une image radiographique de poumon blanc et une chute de l'hémoglobine est la plus grave (Zamoura et al, 1997).
- Les simples anomalies des épreuves fonctionnelles (EFR) respiratoires sont les plus fréquentes, avec parfois un syndrome restrictif, et plus habituellement une baisse de la diffusion d'oxyde de carbone (80% des cas).
- La fibrose interstitielle diffuse clinique et radiologique n'est observée que dans 3 à 10% des cas.
- On décrit également un syndrome restrictif lié à des poumons rétractés (shrinking lung) (Branger et al, 2004) et des paralysies diaphragmatiques.

- L'hypertension artérielle pulmonaire est rare (4 à 11%)(**Li et al, 1999**).Son pronostic s'est amélioré avec l'usage d'un inhibiteur de l'endothéline. Elle peut être primitive ou liée à des thromboses ou des embolies itératives dans le cadre d'un syndrome des anticorps antiphospholipides.

Toutes ces manifestations parenchymateuses ou pariétales doivent être différenciées des pneumopathies infectieuses, virales ou bactériennes, voire mycosiques ou parasitaires (pneumocystose) qui surviennent dans 10 à 30% des cas (**Meyer et al, 2000**).

6. Les signes neurologiques

Les signes neurologiques concernent essentiellement le système nerveux central et revêtent une signification souvent péjorative. Ces manifestations sont fréquentes (30 à 60%) et extrêmement hétérogènes dans leur expression clinique, leur physiopathologie et leur pronostic

6.1. Les manifestations focales

Les manifestations focales sont marquées par des accidents vasculaires cérébraux, essentiellement ischémiques, fortement associés à la présence d'anticorps anti-phospholipides, constitués ou transitoires, de topographie variée, responsables de déficits centraux moteurs ou sensitifs. Les mouvements involontaires sont souvent associés à la présence d'anticorps anti phospholipides et pourtant répondent souvent favorablement à la corticothérapie.

6.2. Les manifestations diffuses

Les troubles mnésiques et cognitifs fréquents mais généralement mineurs, trouble de conscience d'importance variable, rares états démentiels.

Les troubles psychiques sont fréquents (20% des cas) et peuvent comporter un risque suicidaire: trouble de l'humeur (dépression, accès maniaque), syndrome confusionnel, bouffées délirante aiguë.

Ces troubles peuvent relever de mécanismes extrêmement diverses (neurologues, état réactionnel, complication du traitement corticoïde) qui conduisent à des thérapeutiques opposées.

B Les signes rénaux

Parmi les différents signes rénaux marquant une NL on note :

1. La protéinurie est la manifestation la plus fréquente de la néphropathie lupique, notée dans 100% des cas, > 3g/24 heures (**Cameron, 1999**).

2. L'hématurie microscopique est notée dans près de 80% des néphropathies lupiques à un stade ou un autre de l'évolution.

3. La présence de cylindres urinaires signe l'origine rénale de l'hématurie microscopique, ce qui parfois peut permettre d'éliminer une cause urologique telle une tumeur urothéliale.

4. L'insuffisance rénale peut être présente à la phase initiale de la maladie, mais peut aussi survenir dans les années qui suivent chez environ 30% des patients lupiques et parfois peut conduire à l'épuration extrarénale.

IV. Les manifestations biologiques

A. Les examens non spécifiques

1. l'hémogramme

1.1. L'anémie

Il s'agit habituellement d'une anémie de type inflammatoire. L'anémie hémolytique avec un test de Coombs positif, de type IgG (Immunoglobuline G) et complément est rare (5%), contrastant avec l'extrême fréquence d'un test de Coombs positif sans hémolyse (20 à 40%). Le taux de récurrence est faible (4 pour 100 personnes) (**Kokori et al, 2000**).

Elle s'associe le plus souvent à une thrombopénie auto-immune, aux thromboses et aux anticorps antiphospholipides. Exceptionnellement, le mécanisme de l'anémie est une microangiopathie thrombotique (**Musio et al, 1998**), une anémie réfractaire, une érythroblastopénie auto-immune, une anémie mégaloblastique. L'anémie est habituelle en cas d'insuffisance rénale chronique (**Moukit, 2011**).

1.2. La leucopénie

Elle est notée à un moment ou à un autre de l'évolution dans 20 à 80% des cas. Elle intéresse essentiellement les lymphocytes (40% des cas). La neutropénie isolée sans lymphopénie est exceptionnelle.

1.3. La thrombopénie

Le plus souvent modérée, entre 50 et 100 000 mm³, et associée à un syndrome des anticorps antiphospholipides, avec accidents de thrombose. C'est alors une thrombopénie de consommation. Il en est de même des rares accidents de purpura thrombotique thrombocytopéniques (**Musio et al, 1998**).

2. Le syndrome inflammatoire

La vitesse de sédimentation (Vs) est élevée au cours des poussées dans la majorité des cas. Elle revient à la normale en période de rémission, mais peut rester élevée 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, les taux très élevés devant faire rechercher une complication infectieuse. Les

modifications du protidogramme traduisent soit l'existence d'un syndrome inflammatoire avec une hyper- α -2-globulinémie, et parfois une hypoalbuminémie en l'absence de syndrome néphrotique, soit une dysgammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec production de multiples anticorps (Moukit, 2011).

3. Autres (Complément sérique, cryoglobuline, et complexes immuns circulants)

Une hypocomplémentémie peut résulter soit d'un déficit congénital, partiel ou complet en un facteur du complément, soit d'une consommation par des complexes immuns ou d'une cryoglobuline. 80% des malades lupiques ont un allèle nul pour le complément⁴ (C4), qu'il s'agisse du gène C4A ou plus rarement C4B. Le déficit homozygote est exceptionnel.

Le déficit complet en C2 est plus fréquent. On y pense devant un CH50 à 0 unité, alors que les taux de C3 et C4 sont normaux.

La consommation du complément par la voie classique est le fait des 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. Le dosage du complément total et des fractions C3 et C4 fait classiquement partie des examens de surveillance immunologique du lupus. En fait, il s'agit au mieux d'un marqueur devant faire redouter une atteinte rénale lorsqu'il s'abaisse. Les taux sont surtout élevés en cas d'atteinte rénale. Les taux sériques sont souvent corrélés à l'activité générale du lupus. La présence d'une cryoglobuline mixte, de type III, dans le sérum est rapportée chez 25% des lupus rhumatologiques, et chez 20 à 60% des lupus vus en médecine interne et en néphrologie. Il s'agit d'un bon critère d'évolutivité de la maladie, associé à la vascularite cutanée. Elle incite cependant à rechercher une infection par le virus de l'hépatite C (HCV) (Moukit, 2011).

B. Les manifestations spécifiques

1. Les anticorps anti-ADN natifs (Ac anti-ADNn)

Les Ac anti-ADNn représentent le marqueur sérologique le plus classique du LED. Ils existent chez 40 à 80% des patients lupiques (Sinico et al, 2002). Leur taux est proportionnel à la sévérité de la NL (Cameron et al, 1999), et il est rapidement diminué par le traitement. Un excès d'Ac anti-ADNn précède une exacerbation et la persistance de taux élevés sont des signes d'une poussée de NL (Bootsma et al, 1995).

Les fluctuations de l'activité de la NL suivent les oscillations du taux d'anti-ADNn dans le sérum. Toutefois, parmi les Ac élusés de reins lupiques, il n'y en a que 10 % qui reconnaissent l'ADNn. Pourtant, leur affinité pour leur cible est plus élevée que celle des

Ac anti-ADNn restant dans le sérum (**Mannik et al, 2003**). Ils sont d'isotype IgG et ce sont les sous-classes IgG1 et IgG3 qui prédominent. Ces auto-Ac peuvent être pathogènes en formant des CI pro-inflammatoires, se fixant aux nucléosomes retenus localement, ou à des structures glomérulaires. Si on les injecte à la souris, on en retrouve dans les glomérules et on déclenche une protéinurie (**Youinou et al, 2008**). Il est important d'examiner le taux des Ac anti-ADNn puisque ils ne sont probablement pas les mêmes Ac anti-ADNn que chacun d'entre eux est met en évidence. D'ailleurs, il n'y a qu'une minorité de ces auto-Ac qui soit à l'origine de la NL (**Ségalen, 2011**).

2. Les Ac anti-nucléosomes

Le nucléosome est un complexe protéique constitué d'un octamère de deux fois deux histones (H2A, H2B, H3 et H4) autour duquel s'enroule un ADNn. Cet ensemble histone-ADN est verrouillé par l'histone H1. Le fait que 25 % des acides aminés constituant les histones soient chargés positivement (arginine, lysine) explique leur attraction pour l'ADNn qui est chargé négativement.

Dans le LED, l'ADNn est anormal qualitativement puisqu'il est hypométhylé (**Li, et al 2010**). Et déséquilibré quantitativement puisque les nucléosomes issus de l'apoptose tardent à être purgés par le système réticulo-histiocytaire (**Gaipl et al, 2005**). Grâce à leurs charges positives, les nucléosomes libres adhèrent à la membrane basale glomérulaire, chargée négativement (**Koutouzov, 2004**), (**Grootscholten et al, 2003**).

Par les Ac anti-nucléosomes, on a les auto-Ac qui reconnaissent les brins d'ADNn et/ou les histones quand ils sont associés au sein des nucléosomes, mais ni les uns ni les autres quand ils sont séparés. Cette éventualité est exceptionnelle (**Suleiman et al, 2009**).

Plusieurs études rapportent que le taux des Ac antinucléosomes est corrélé à celui des Ac anti-ADNn, à l'activité du lupus et à la gravité de la NL. En effet, il diminue avec la rémission, même s'il ne remonte pas avec les rechutes (**Gómez-Puerta et al, 2008**). D'autres études retrouvent un taux élevé de la sous-classe d'IgG3 chez les patients dont le LED est actif. Cette augmentation des IgG3 anti nucléosomes sériques semble être spécifique des poussées de la maladie. D'ailleurs, elle est particulièrement marquée quand il y a une NL (**Amoura et al, 2000**).

Indiscutablement, cet auto-Ac est donc utile pour le diagnostic de la NL. En revanche, il faut rester prudent pour en interpréter la signification au cours de la surveillance des effets d'un traitement sur cette pathologie (**Ségalen, 2011**).

3. Les Ac Anti C1q

Le C1q est l'un des composants de la voie classique d'activation du complément. Certes, il intervient dans la clairance des complexes immuns (CI) et des corps apoptotiques, ce qui explique que les sujets qui manquent de C1q souffrent de LED, amassent des corps apoptotiques dans les reins et développent une glomérulonéphrite sévère (**Botto et al, 1998**).

Une fois les CI sont déposés dans le rein, ou des auto-Ac fixés à des Ag glomérulaires, le C1q est activé. Dès lors devenu immunogène, il peut susciter la production d'auto-Ac anti-C1q. Ceux-ci sont détectés par Elisa, toutes précautions étant prises pour que des CI dont les Ac ne concernent pas le C1q soient retenus par le complément.

Les Ac anti-C1q ne suffisent pas à induire une NL. En effet, l'injection de ces auto-Ac à la souris ne provoque pas de glomérulopathie (**Trouwat al, 2004**). Ils ne sont pathogènes qu'en présence d'Ac contre une cible glomérulaire comme l' α -actinine, la laminine ou les nucléosomes (**Amirale al, 2005**).

En effet, l'activation du complément nécessite la fixation de l'auto-Ac sur la cible glomérulaire. Le C1q alors fixé sur l'auto-Ac est reconnu par l'anti-C1q, ce qui amplifie le processus inflammatoire.

La fréquence de ces Ac varie de 30 à 48 % des cas (**Sinico et al, 2009**). Ils sont associés à la NL et leur taux est proportionnel à la gravité de l'atteinte rénale (**Trendelenburg et al, 2006**). L'augmentation du titre d'Ac anti-C1q signe la rechute d'une NL à un stade 4 ou 5, avec une valeur prédictive positive d'environ 50 % et une valeur prédictive négative (VPN) proche de 100 %. La parfaite VPN de ce test invite à y recourir pour assurer la surveillance d'une NL, notamment celle des formes graves (**Ségalen, 2011**).

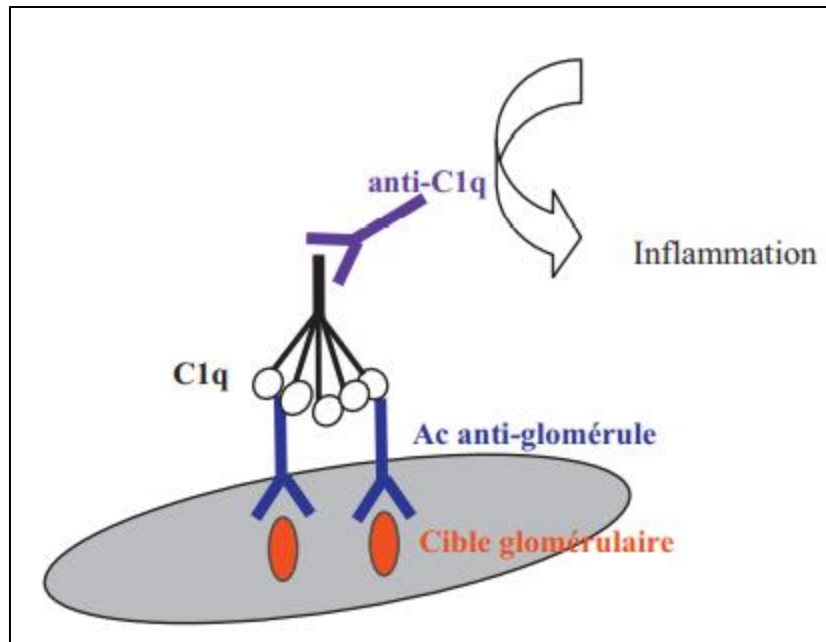


Figure 13: fixation des Ac anti-c1q (Ségaleña et al, 2011)

4. Les Ac anti- α actinine

L' α -actinine est une protéine de 100 kDa, se liant à l'actine présente à la surface des cellules mésangiales et sur les podocytes du glomérule rénal. Cette protéine favorise la survenue d'une néphropathie. En effet, les cellules mésangiales de certaines souris lupiques l'expriment exagérément (Deocharan et al, 2002). Une NL peut être induite chez une souris normale par l'injection d' α -actinine. Cette manœuvre fait apparaître des Ac anti- α -actinine, des Ac anti-ADN et des Ac anti-nucléosomes (Deocharan et al, 2007).

Certains Ac anti-ADN reconnaissent l' α -actinine glomérulaire. Ces auto-Ac sont dotés d'une double spécificité, et ils se fixent à l'ADN avec une forte affinité. On les trouve dans le LED, mais pas dans les autres affections voisines où, occasionnellement apparaissent des Ac anti-ADN (Renaudineau et al, 2006). Le taux des Ac anti- α -actinine peut augmenter avant que l'atteinte rénale s'épanouisse, diminuer avec le succès du traitement et réaugmenter à nouveau en cas de rechute rénale.

En pratique, on utilise un test d'ELISA (enzym-linked immunosorbent assay) pour doser les Ac anti- α -actinine. L'association de ces auto-Ac aux Ac anti-ADN de forte affinité (test radio-immunologique de Farr ou Elisa de type Farrzyme®) évoque le diagnostic de la NL et permet d'en prévoir des rechutes (Ségaleña, 2011).

5. Anticorps anti-Sm

Sont extrêmement spécifiques du lupus, au point de faire partie des critères de classification. Ils sont très inconstants en immunodiffusion : 10% des lupus des sujets caucasiens, 30% des lupus des sujets noirs (**Morozzi et al, 2000**).

6. Anticorps anti SS-a

Les anticorps anti-SS-a (Ro) reconnaissent des protéines de poids moléculaire 60 kD, plus rarement 52 kD. Ils sont présents en immunodiffusion chez 30% des lupus spontanés, mais leur fréquence est plus élevée dans certains sous-types cliniques ou clinicobiologiques : le très rare lupus « séronégatif » (**Moukit, 2011**).

7. Anticorps anti-SSb

Les anticorps anti-SS-b (La) sont rares dans le lupus (10%), et sont habituellement un marqueur d'un syndrome de Sjögren associé. Ils seraient associés à la neutropénie et à la perturbation des activités fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles. Ils s'observent également aux âges extrêmes, soit chez les lupus débutant après 55 ans, soit dans le lupus cutané néonatal et le bloc auriculoventriculaire congénital (**Moukit, 2011**).

V. Les données histologiques (PBR)

1. Les techniques de prélèvement

1.1. La biopsie rénale percutanée

C'est la méthode de biopsie rénale la plus utilisée et la plus ancienne. Elle a l'avantage de la simplicité et d'un coût réduit du fait d'une courte hospitalisation, de 24 à 48 heures.

Depuis les années 1950, cette technique s'est constamment simplifiée et améliorée. Deux modifications majeures ont augmenté significativement l'efficacité et surtout la sécurité de la technique ; l'échoguidage en temps réel et l'utilisation du pistolet automatique (**Mendelssohn et al, 1995**). Des études rétrospectives ont montré une meilleure efficacité des biopsies rénales guidées par l'échographie par rapport aux techniques sans visualisation directe. L'utilisation du pistolet automatique a aussi montré sa supériorité par rapport à la technique manuelle « à l'aiguille » (**Kumar et al, 1992**). La biopsie rénale percutanée sous contrôle échographique en temps réel avec pistolet automatique est devenue ainsi la technique de référence (**Moukit, 2011**).



Figure 14: pistolet automatique pour biopsie rénale percutanée. Aiguille de 16 G à usage unique armée dans le système (Moukit, 2011).

*** Les contre-indications de la biopsie rénale percutanée**

La plupart des contre-indications des biopsies rénales percutanées sont relatives en l'occurrence aux troubles de l'hémostase, rein unique, maladie rénale chronique évoluée avec des petits reins bilatéraux, HTA sévère et reins en « fer à cheval » ou d'anatomie imprévisible.

Les seules contre-indications absolues sont l'absence de consentement et l'incapacité du patient à coopérer pendant la procédure. Pour les patients sous tutelle et les mineurs, le consentement du tuteur ou des parents doit être requis avant la biopsie (Moukit, 2011).

1.2. La biopsie rénale transveineuse

La biopsie rénale transveineuse est une technique alternative de biopsie rénale développée au cours de la dernière décennie. Elle est réservée aux patients présentant des contre-indications à la biopsie rénale percutanée conventionnelle car les fragments prélevés sont de petite taille, avec une architecture modifiée. L'indication la plus fréquente est celle des coagulopathies non corrigibles ou des patients sous traitement anticoagulant. Elle a utilisé l'expérience des biopsies hépatiques réalisées par voie endovasculaire. La technique de biopsie transveineuse utilise les vaisseaux natifs comme voie d'accès au parenchyme rénal : veine jugulaire interne → veine cave → veine rénale droite.

Les avantages théoriques de cette technique sont :

- Le drainage du saignement se fait principalement par la veine, limitant ainsi l'extravasation extravasculaire ;
- Le trajet de l'aiguille s'éloigne des gros vaisseaux ;
- Le risque moindre de perforation capsulaire.

Le principal désavantage est représenté par la petite taille des échantillons constitués principalement de médullaire et par la difficulté des techniques, ce qui diminue le rendement diagnostique de la technique (Mal et al, 1990).

1.3. La biopsie rénale par voie chirurgicale

Deux techniques chirurgicales sont décrites, la biopsie rénale « à ciel ouvert » et par laparoscopie. Ces procédures sont théoriquement réservées aux patients présentant des contre-indications à la biopsie rénale par voie percutanée. Leur utilisation est devenue exceptionnelle tenant compte des progrès techniques de la biopsie percutanée et du succès de la biopsie transveineuse (Moukit, 2011).

2. L'intérêt de la PBR

En raison de la discordance fréquente entre la gravité histologique et les signes 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.

Parfois la maladie lupique peut être diagnostiquée à l'occasion d'une biopsie rénale réalisée devant des signes rénaux cliniques ou biologiques (Moukit, 2011).

3. Les indications de la PBR

Les indications de la biopsie rénale restent larges dans le Lupus selon les récentes recommandations de l'ACR et de l'EULAR [(Renaudineau et al, 2006), (Renaudineau et al, 2007)].

La biopsie rénale doit être réalisée en cas :

- d'insuffisance rénale ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$), confirmée et non expliquée par le contexte (sepsis, hypovolémie)
- de protéinurie $\geq 0,5\text{g/24h}$ (ou un ratio protéinurie/créatinurie sur échantillon urinaire $\geq 0,05 \text{ g/mmol}$), surtout si celle-ci est associée à la présence d'une hématurie microscopique.

Dans les néphropathies vasculaires aiguës (SAPL), une hypertension artérielle non contrôlée, une thrombopénie ou la nécessité de maintenir une anti- coagulation efficace peuvent amener à différer le geste biopsique ou à envisager une biopsie par voie transjugulaire qui est une technique associée à un moindre risque hémorragique (**Moukit, 2011**).

4. Les objectifs d'une classification

Les atteintes glomérulaires liées au lupus sont polymorphes et complexes. La classification histologique des glomérulonéphrites(GN) lupiques utilisée actuellement a été publiée il y a une dizaine d'années (**Weening et al, 2004**), sous le terme ISN/RPS, 2003 (International Society of Nephrology Renal Pathology Society). Elle permet de classer de façon reproductible les GN lupiques dans l'une des 6 catégories majeures, de distinguer les lésions chroniques des lésions actives, et de déterminer les index d'activité et de chronicité de la maladie rénale.

L'adoption d'une classification utilisée par l'ensemble des pathologistes et des cliniciens a surtout permis d'identifier des sous-groupes de patients ayant des caractéristiques cliniques et histologiques communes, et d'élaborer des essais cliniques et des protocoles thérapeutiques internationaux. Malgré la très large utilisation de cette nomenclature, la valeur pronostique des différentes sous-classes au sein des GN prolifératives reste encore à démontrer. En effet, plusieurs études publiées ne retrouvent pas de différence significative de survie rénale entre les classes IV(S) et IV(G) ou entre les classes III et IV(**Haring et al, 2012**) (**Schwartz et al, 2008**).

5. Les classifications anatomopathologiques de la néphropathie lupique

Une dernière modification de cette classification a été proposée en 2003 par ISN/RPS, toujours calquée sur la classique classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS). Elle propose le maintien de six classes de glomérulonéphrite lupique (GNL), définies selon les anomalies visibles en microscopie optique (MO) ou en immunofluorescence (IF) (**Tableau 01**) (**Moukit, 2011**).

**Tableau 01 : Classifications anatomopathologiques de la néphropathie lupique :
ISN/RPS, 2003.**

Classe I: Néphrite lupique mésangiale minimale Glomérules normaux en microscopie optique mais dépôts mésangiaux en immunofluorescence.
Classe II: Néphrite lupique mésangiale proliférative Glomérules avec prolifération mésangiale et dépôts mésangiaux en immunofluorescence.
Classe III: Néphrite lupique focale Moins de 50 % des glomérules sont éteints.
Classe III (A): lésions actives.
Classe III (C): lésions chroniques.
Classe III (A/C): lésions actives et chroniques.
Classe IV: Néphrite lupique diffuse Plus de 50 % des glomérules sont éteints.
Classe IV-S (A): lésions segmentaires actives Classe IV-S (C) : lésions segmentaires chroniques Classe IV-S (A/C) : lésions segmentaires actives et chroniques.
Classe IV-G (A): lésions globales actives.
Classe IV-G (C): lésions globales chroniques.
Classe IV-G (A/C): lésions globales actives et chroniques.
Classe V: Néphrite lupique extra-membraneuse Glomérulonéphrite extra-membraneuse.
Classe VI: Néphrite lupique sclérosante avancée Glomérulosclérose avancée (> 90 % des glomérules détruits)

6. Les caractéristiques histologiques des différentes classes de néphrite lupique

6.1. La glomérulonéphrite lupique mésangiale minime (Classe I)

Se caractérise par un dépôt des Ig dans le mésangium et elle n'est pas visualiser par MO. En revanche, IF démontre un dépôt d'Ig, de C3 et de C1q.

Le microscope électronique montre une membrane basale normale, pas d'infiltration, uniquement dépôts .Aucune anomalie décelée si ce n'est une faible protéinurie (**Weening et al, 2004**).

6.2. La glomérulonéphrite lupique mésangiale proliférative (Classe II)

La classe II est définie par une hypercellularité sangiale que lque soit son degré (caractérisée par au moins trois cellules mésangiales par aire mésangiale dans une section de 3µm), des dépôts immuns mésangiaux vus en immunofluorescence et/ou microscopie électronique.

De très rares dépôts immuns sont admis au niveau des capillaires périphériques en immunofluorescence, mais leur identification en microscopie optique conduirait au diagnostic d'une classe III ou IV (**Moukit, 2011**).

6.3. La glomérulonéphrite lupique focale (Classe III)

Moins de 50 % des glomérules sont impliqués, prolifération endo ou extracapillaire, dépôts sous-endothélial et mésangial d'Ig, les lésions peuvent être actives (A) ou chroniques (C) menant aux sous-classes suivantes :

- III (A) : lésions actives (NL focale proliférative),
- III (A/C) : lésions actives et chroniques (NL focale proliférative et sclérosante),
- III (C) : lésions chroniques inactives (NL focale sclérosante) : hématurie et/ou protéinurie associée aux manifestations cliniques (HTA, insuffisance rénale) (**Weening et al, 2004**).

6.4. La glomérulonéphrite lupique diffuse, segmentaire (IV-S) ou globale (IV-G) (Classe IV)

La classe IV est définie comme une néphropathie lupique diffuse avec des lésions extramésangiales actives et/ou chroniques, intéressant 50% des glomérules ou plus. Les lésions actives ou chroniques (les mêmes que la classe III) peuvent être segmentaires ou globales selon qu'elles intéressent respectivement moins ou plus la moitié du glomérule.

Cette classe est sous-divisée en classe IV-S, lorsque plus de 50% des glomérules présentent des lésions segmentaires, et en classe IV-G quand plus de la moitié des glomérules ont des lésions dites « globales ». De la même manière que pour les classes III, le pourcentage de lésions actives et/ou chroniques doit être mentionné.

L'existence de dépôts extramembraneux est fréquente au sein des classes IV. Il a donc été recommandé qu'un diagnostic combiné de classe V soit possible si ces dépôts impliquent au moins 50 % de la surface glomérulaire dans plus de 50 % des glomérules en microscopie optique ou en immunofluorescence (**Moukit, 2011**).

6.5. La glomérulonéphrite lupique extramembraneuse (Classe V)

La classe V est défini par la présence de dépôts extramembraneux granuleux continus segmentaires ou globaux, souvent associées à des dépôts immuns mésangiaux. N'importe quel degré d'hypercellularité mésangiale peut être présent au sein d'une classe V.

Un diagnostic combiné de classe III ou IV et de classe V est possible, à condition que les dépôts extramembraneux occupent plus de 50 % de la surface glomérulaire dans plus de 50 % des glomérules (**Moukit, 2011**).

6.6. La sclérose glomérulaire avancée (Classe VI)

La classe VI désigne les biopsies comprenant plus de 90 % de glomérulosclérose globale pour laquelle il existe suffisamment d'arguments cliniques ou paracliniques permettant d'affirmer que la sclérose est en rapport avec une atteinte rénale du lupus (Weening et al, 2004). Il ne doit plus exister d'élément en faveur d'une activité histologique de la maladie. Cette classe peut représenter la forme évolutive des classes III, IV ou V. Il peut être parfois impossible de déterminer à partir de quelle classe initiale les lésions ont évolué (Moukit, 2011).

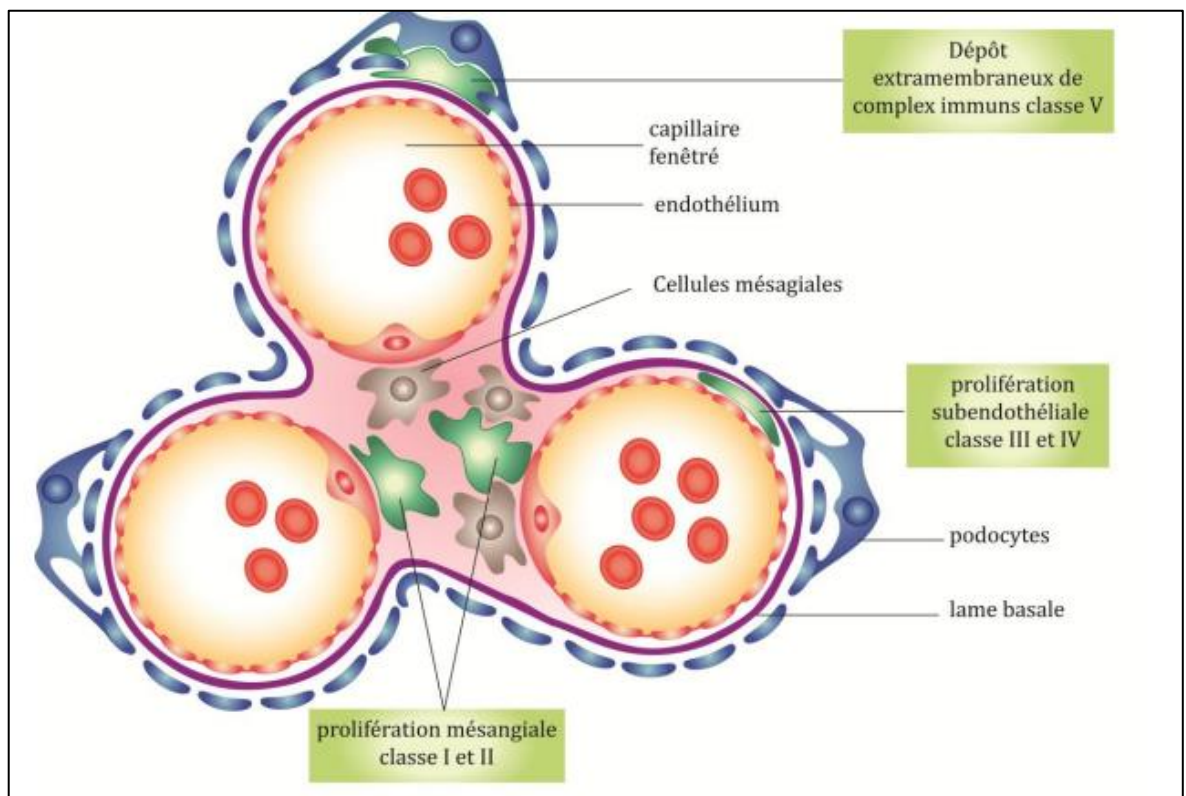


Figure 15 : atteintes glomérulaires de la néphropathie lupique (Abdennasser et al,2014).

7. Autres formes de néphropathie lupique

7.1 Atteintes interstitielles

L'atteinte tubulo-interstitielle (infiltrat lymphocytaire, atrophie tubulaire) accompagnant l'atteinte glomérulaire, avec ou sans dépôts d'anticorps le long de la membrane basale tubulaire, est commune dans la néphropathie lupique (Brentjens et al, 1975). La sévérité de l'atteinte interstitielle est un élément pronostique défavorable, corrélé avec la présence de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance rénale (Alexopoulos et al, 1990) (Yu et al, 2010).

Dans de rares cas, l'atteinte tubulo-interstitielle est la seule manifestation de la néphropathie lupique. La présentation clinique est celle d'une néphropathie tubulo-interstitielle (insuffisance rénale nue ou accompagnée d'une protéinurie tubulaire, voire d'anomalies du sédiment urinaire). Ces manifestations peuvent s'accompagner d'un syndrome tubulaire comme une acidose métabolique de type I, une hyperkaliémie liée à un défaut d'excrétion tubulaire distale, ou une hypokaliémie liée à une perte de sel obligatoire et un hyperaldostéronisme secondaire (**Singh et al, 1996**). Il a été décrit des auto-anticorps dirigés contre les cellules intercalaires des tubes collecteurs (**Bastani et al, 1997**). Dans la majorité des cas rapportés, la néphropathie tubulo-interstitielle est corticosensible, avec un pronostic rénal favorable à long terme (**Ali et al, 2013**). Les rechutes sont possibles lors de la diminution ou l'arrêt des stéroïdes (**Singh et al, 1996**).

7.2. Les atteintes vasculaires

Les lésions vasculaires chez les patients atteints de lupus ne sont pas rares et peuvent affecter le pronostic rénal (**Descombes et al, 1997**) (**Song et al, 2013**). On peut identifier, par ordre de fréquence décroissante (**Wu et al, 2013**)

- Les dépôts vasculaires de complexes immuns ;
- Les lésions d'athérosclérose ;
- Les lésions de microangiopathie thrombotique ;
- Les lésions de vasculopathie nécrosante non inflammatoire ;
- Les vascularites.

Ces lésions sont soit d'origine immunologique, soit d'origine « thrombotique ».

7.2.1. Les dépôts vasculaires de complexes immuns

Cette atteinte est fréquente puisqu'elle est retrouvée dans environ 75 % des biopsies de glomérulonéphrite lupique (**Wu et al, 2013**). Sa pathogénie n'est pas bien définie, mais on peut supposer des mécanismes similaires à ceux des dépôts glomérulaires. Les dépôts s'observent dans l'intima ou entre les myocytes de la paroi vasculaire. La plupart des études retrouvent l'absence d'influence de ces lésions sur le pronostic rénal (**Grishman et al, 1988**) (**Appel et al, 1978**), sauf dans la série (**Wu et al, 2013**) où les patients avec cette atteinte avaient un lupus plus actif et un pronostic rénal plus défavorable en comparaison avec les patients concernés par les autres types d'atteintes vasculaires (en dehors de la microangiopathie thrombotique) (**Wu et al, 2013**).

7.2.2. L'athérosclérose

L'athérosclérose est commune, et comme déjà indiqué, il existe une athérosclérose accélérée et une surmortalité cardiovasculaire au cours du lupus, impliquant certainement les traitements et des facteurs immunologiques, soulignant ainsi l'importance de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire chez ces patients **(Roman et al,2003)** **(Lewis et al, 2012)**.

7.2.3. La microangiopathie thrombotique

Les lésions de microangiopathie thrombotique histologiques semblent être fréquentes au cours du lupus, jusqu'à 25 % dans certaines séries.**(Song et al, 2013)**. Elles ne sont finalement associées à un syndrome biologique de microangiopathie thrombotique que dans une minorité de cas correspondant alors aux associations entre lupus et purpura thrombotique thrombocytopénique (autoanticorps anti-A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs [ADAMTS-13]), syndrome hémolytique et urémique atypique (autoanticorps antifacteur H), syndrome des anti-phospholipides, sclérodermie et hypertension artérielle maligne **(Song et al, 2013)**.

La présence de lésions de microangiopathie thrombotique est le facteur le plus défavorable parmi les lésions vasculaires dans le pronostic rénal, et réduit la survie rénale à près de 60 % après un suivi médian de 50 mois environ dans la série de **(Song et al, 2013)**.

Le pronostic serait d'autant plus défavorable qu'il existe des dépôts vasculaires de C4b, soulignant le rôle pathogène de l'activation du complément dans la genèse de ces lésions. Le traitement est celui de la cause identifiée, si elle l'est. Dans le cas contraire et devant une sévérité clinique définie par une insuffisance rénale et/ou une souffrance tissulaire extrarénale imputable à la microangiopathie thrombotique et/ou une sévérité du syndrome biologique de microangiopathie thrombotique **(Quentin Raimbourg, 2019)**.

7.2.4. La vasculopathie nécrosante non inflammatoire

La vasculopathie nécrosante touche les artéioles préglomérulaires et les artères interlobulaires. Elle concerne 4 % des patients **(Wu et al, 2013)**. On observe une turgescence endothéliale ou des nécroses endothéliales avec œdème sous-intimal. Il n'y a pas d'inflammation et il existe au sein de l'œdème des dépôts de complexes immuns. Cet aspect est en général associé à une glomérulonéphrite lupique diffuse et active [**(Wu et al, 2013)**, **(Appel et al, 1994)**]. Le traitement est celui de la glomérulonéphrite lupique active associée.

7.2.5. Les vascularites

Les lésions de vascularite rénale sont rares dans le lupus [(Descombes et al, 1997), (Wu et al, 2013)]. Elles se distinguent des lésions de vasculopathie nécrosante par l'inflammation pariétale, avec rupture des limitantes élastiques. L'aspect histologique chez certains patients est proche de la polyangéite microscopique, incluant la vascularite nécrosante, les croissants extracapillaires, sans ou avec peu de prolifération endocapillaire, et de dépôts sous-endothéliaux (Nasr et al, 2008).

VI. Le traitement

Tout patient atteint de LED doit bénéficier de la recherche d'anomalie rénale, lors du diagnostic et lors du suivi. Actuellement, en l'absence de contre-indication, tout patient souffrant d'un LED et présentant une protéinurie supérieure à 0,5 g par jour doit avoir une biopsie rénale en raison de l'absence de corrélation entre la présentation clinico-biologique et les lésions histologiques. Les lésions glomérulaires sont ensuite gradées selon la classification ISN-RPS, 2003 de I à VI (Weening et al, 2004).

Il est, par ailleurs, important de chiffrer l'activité ou la chronicité des lésions car ces paramètres orientent le clinicien dans l'indication ainsi que dans le choix des traitements.

Le traitement de la NL est basé sur deux piliers principaux : la phase d'induction et la phase de maintenance. Le traitement d'induction de la NL repose sur l'association de corticostéroïdes (CS) et de cyclophosphamide (CYC) ou de mycophénolete mofétil (MMF). Lors de la phase de maintenance, le traitement par azathioprine (AZA) ou par MMF peut être utilisé.

Le traitement de la NL reste cependant imparfait. En effet, le taux de rémission complète se situe aux alentours de 50% (Appalet al, 2009) (Rethi et al, 2016) engendrant un risque important d'évolution vers la maladie rénale chronique, voire l'insuffisance rénale terminale. Les traitements actuels de la NL sont par ailleurs associés à des effets secondaires sérieux, tant à court terme qu'à long terme (Anders et al, 2015). C'est dans ce contexte que de nombreuses molécules ont été testées, ciblant les différents mécanismes moléculaires en cause dans le développement de la NL, afin d'améliorer le taux de rémission et/ou de maintenir le patient en phase letente, tout en diminuant le risque d'effets secondaires. Actuellement, l'ensemble des études réalisées sur les nouvelles thérapies comporte de nombreux biais :

- Le premier est le choix correct de la molécule en fonction de la phase de la maladie, phase d'induction ou de maintenance. En effet, au vu des mécanismes physiopathologiques de la maladie, certaines substances ciblent les mécanismes de la

phase inflammatoire, en bloquant la production des cytokines inflammatoire ou encore en tentant de diminuer la production directe des auto-anticorps ;

- Deuxièmement, le suivi des études est relativement court. En effet, l'apparition de la rémission reste tardive, vers 6 à 12 mois après le début du traitement d'induction ;
- Troisièmement, les critères utilisés pour définir la rémission complète ou partielle et le moment d'apparition de celle-ci diffèrent d'une étude à une autre et aucune recommandation claire n'est vraiment établie.

L'adhérence au traitement mérite donc d'être vérifiée avant d'envisager un changement de stratégie thérapeutique (Meha et al, 2017).

1. Le traitement des NL de classe I et II

Les NL en classes I et II ne nécessitent généralement pas de traitement immunosuppresseur, mais requièrent une protection rénale optimale par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartan). La mise en route d'un traitement par hydroxy-chloroquine est également recommandée (Bertsias et al, 2012).

2. Le traitement des NL de classe III (A) et IV (A)

Les NL de classes III(A) et IV(A) correspondent aux glomérulonéphrites prolifératives actives et représentent les formes les plus sévères de NL. Un traitement agressif est donc indiqué et réparti en deux phases ; la phase d'induction et la phase de maintenance.

Une protection rénale optimale par IEC-sartan et un traitement par hydroxy-chloroquine sont également recommandés (Bertsias, 2012).

3. Le traitement des NL de classe V

Le traitement des NL de classe V repose sur peu d'études randomisées en raison de l'absence des études s'intéressant uniquement à ces classes.

En effet, la majorité des études associant les classes III(A) et IV(A) V. Ce type d'atteinte rénale présente par ailleurs un meilleur pronostic. En cas de protéinurie néphrotique, un traitement par CS et immunosuppresseur est indiqué avec de bons résultats. Les traitements immunosuppresseurs recommandés sont notamment le CYC et le MMF avec des résultats similaires (Bertsias et al, 2012). La prise en charge actuelle de ces classes V sévères consiste en une triple association comme celle utilisée chez les patients greffés (CS, MMF et inhibiteurs de calcineurines [CNI]) avec de bons résultats (Liuz et al, 2015).



Partie Pratique

I. Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude épidémiologique, descriptive et rétrospective avec un recul de 10 ans (2012-2021), portant sur des patients suivis au niveau de service de médecine interne au Centre Hospitalo-Universitaire IBN BADIS- Constantine pour un lupus érythémateux disséminé. Nous avons retenu 43 patients présentant une néphropathie lupique, parmi 97 patients lupiques.

1. Les données démographiques

- Le sexe.
- L'âge.
- L'origine.
- La profession.
- La situation familiale.
- La durée d'hospitalisation.
- Le motif d'hospitalisation.

2. Les données cliniques

- Les signes généraux.
- Les signes cutanés.
- Les signes articulaires.
- Les signes cardio-vasculaires.
- Les signes pleuro-pulmonaires.
- Les signes neurologiques.
- Les signes hémato-biologiques.

3. les données biologiques

- Bilan standard : FNS, glycémie, Vs, CRP, électrophorèse des protéines plasmatiques.

- Bilan rénal : protéinurie des 24 h, créatinine, le débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la formule MDRD, sédiment urinaire.

- Bilan immunologique : anticorps anti DNA natif, anticorps anti-Sm, anticorps anti-nucléosome, anticorps anti-SSB, anticorps anti-SSA, anticorps anti-phospholipides, test de combes, complément sérique.

4. Les données anatomo-pathologiques

- Le type d'atteinte histologique (selon la classification de l'ISN, 2003).

5. Les modalités thérapeutiques

- Traitement par corticoïdes.
- Traitement par immunosuppresseurs.
- Traitement adjuvant.



Résultats et discussion

I. Paramètres démographiques

1. Sexe

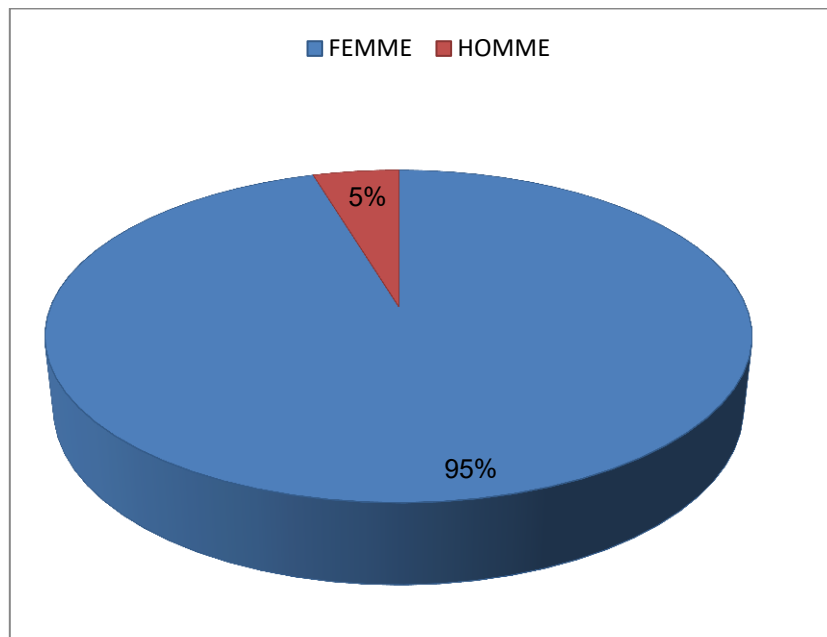


Figure 16: répartition des patients selon le sexe.

Dans notre population, 43 patients, soit 95%, sont de sexe féminin, avec un sexe ratio de 0.05. Nos résultats sont en accord avec l'étude de **(Renaudineau et al, 2008)**.

Cette prédominance est expliquée par deux hypothèses ; premièrement par le rôle des œstrogènes dans la survenue du lupus , deuxièmement par l'activité immunitaire différente entre l'homme et la femme lupique, due essentiellement à une expression différente des gènes de l'immunité porté par le chromosome X, et parfois à une surproduction de l'INF α chez la femme.

2. Age

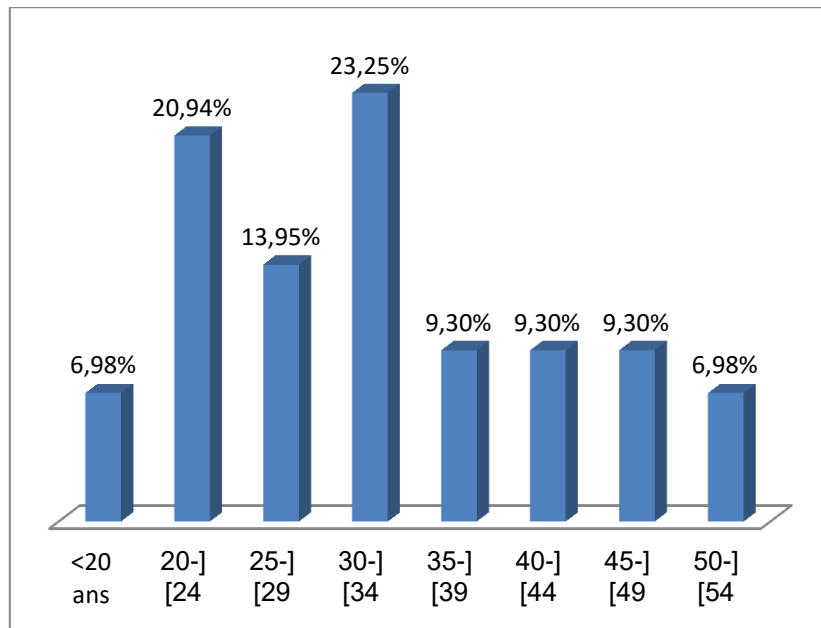


Figure 17: répartition des patients selon la tranche d'âge.

Dans notre série la tranche d'âge située entre 30 et 34ans, suivie de celle située entre 20 et 24ans, avec un pourcentage de 23.25% et 20.94% respectivement, représentent les tranches d'âges les plus touchées par une néphropathie lupique. Selon l'étude de **(Renaudineau, 2008)**, la néphropathie lupique peut se rencontrer à tout âge et avec une prévalence nettement plus élevée chez le sujet jeune avant 33 ans **(Renaudineau et al, 2008)**.

L'âge moyen de nos patients est de 32.44 ans, avec des extrêmes allant de 15 à 53ans. Cette moyenne est la période d'activité génitale, caractérisée par un taux d'hormones sexuelles relativement augmentées. Ces hormones ont été incriminées par certains auteurs dans la survenue du lupus et son aggravation **(Doria et al, 2002)**

3. Origine

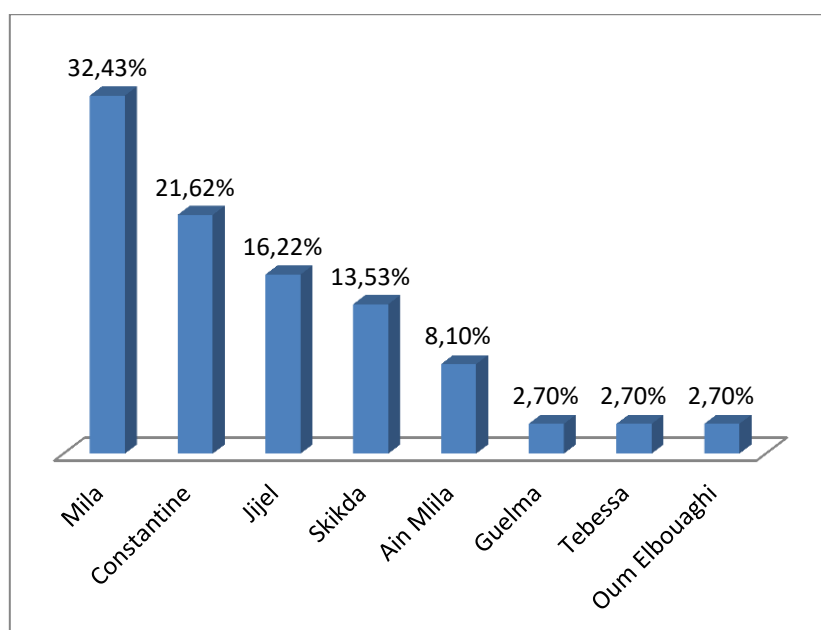


Figure 18: répartition des patients selon l'origine.

On remarque dans notre série que la wilaya de Mila représente le plus grand pourcentage avec 32.43%, suivie de la wilaya de Constantine avec 21.62%. Cependant, les wilayas de Guelma, Tébessa et Oum Elbouaghi ont équitablement le pourcentage le plus faible avec 2.70%.

4. Profession

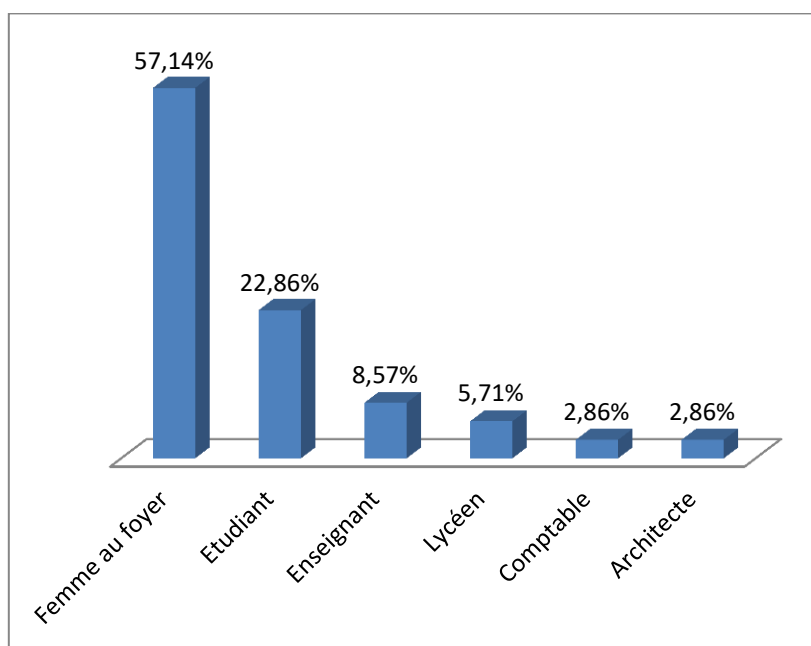


Figure 19: répartition des patients selon la profession.

Nous nous sommes intéressés au profil professionnel de nos patients, et 57.14% n'ont pas de profession. Ce qui est en accord avec les résultats trouvés par (El Ouardighi, 2010) mais avec des pourcentages différents, dans son étude il a trouvé que seulement 21% des patients possèdent une profession.

5. Situation familiale

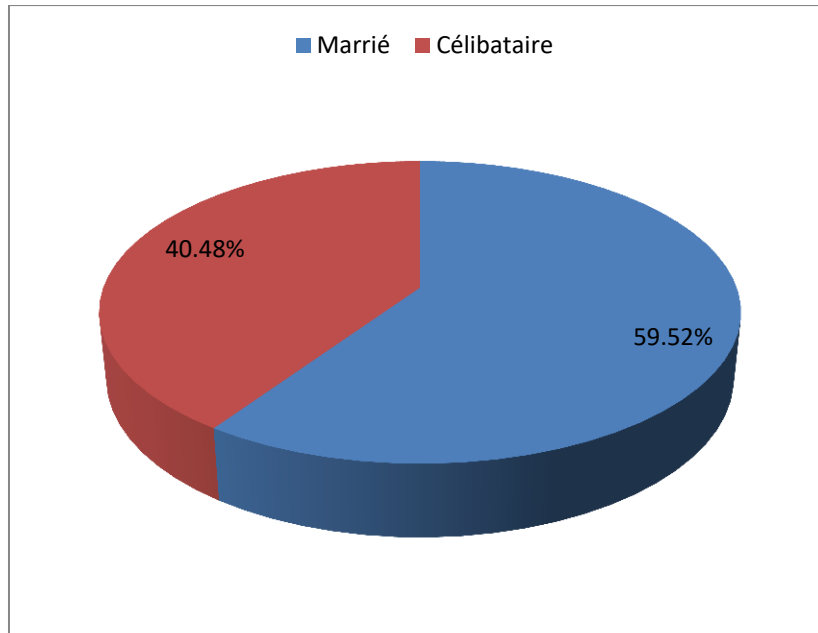


Figure 20: répartition des patients selon la situation familiale.

Notre population est représentée par 59.52% patients mariés et 40.48% de célibataire.

6. Durée d'hospitalisation

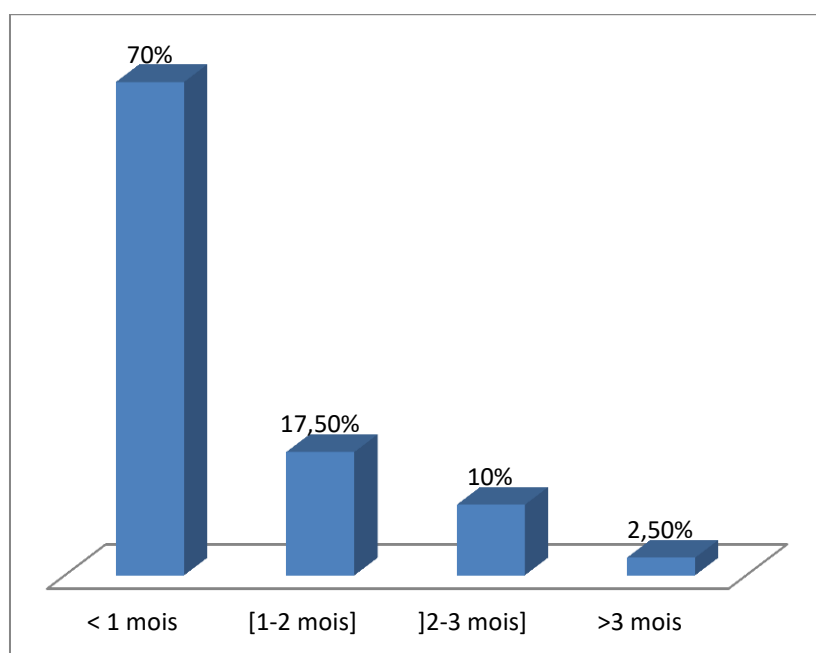


Figure 21: répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.

Dans notre série le délai moyen d'hospitalisation est de 33.37 jours avec des délais extrêmes allant de 4 jours à 109 jours, ce qui pourrait expliquer la bonne évolution rénale dans la majorité des cas. Ces chiffres sont totalement en désaccord avec ceux de (Keita, 2015), dont le délai moyen est de plus de 4 mois et (Moukit, 2011), dont le délai moyen de sa série est de 20 mois.

7. Motif d'hospitalisation

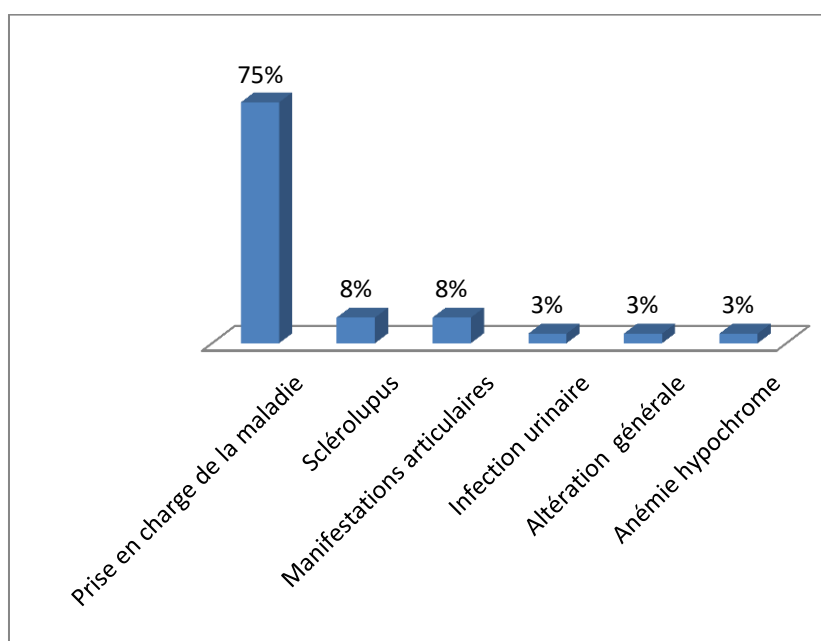


Figure 22: répartition des patients selon le motif d'hospitalisation.

La majorité de nos patients (75%) ont été hospitalisé pour une prise en charge de la maladie (NL), ce qui est en désaccord avec les études de (**Moukit, 2011**) et (**El Ouardighi, 2010**) qui ont trouvé deux autres motifs différents, le premier c'est l'atteinte articulaire et le deuxième c'est l'œdème des membres inférieurs (OMI).

II. Les paramètres clinico-biologiques

1. antécédents

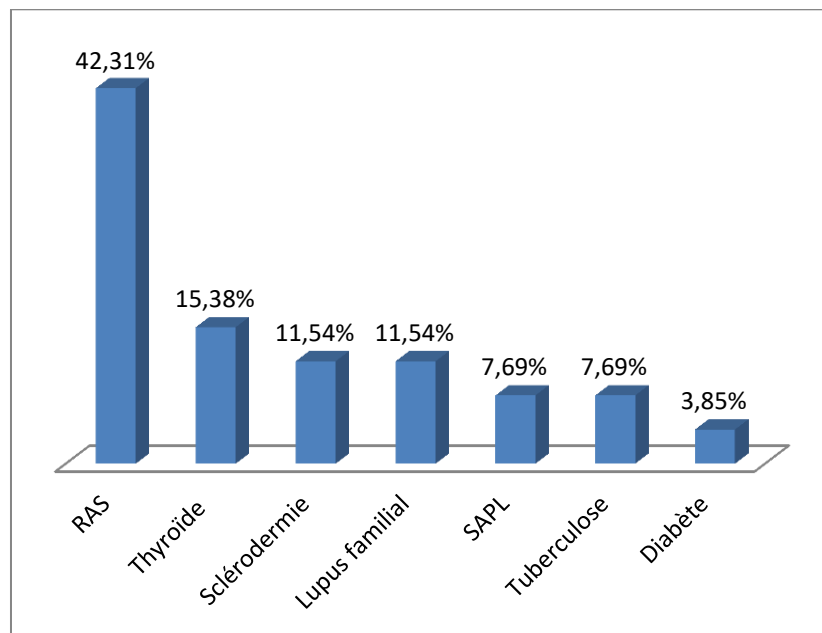


Figure 23: répartition des patients selon les antécédents.

Dans notre série 42.31% de nos patients ne présentent aucun antécédent, 15.38% ont une affection de la thyroïde et 11.54% présentent soit un lupus héréditaire, soit une sclérodémie. Ces résultats sont en désaccord avec ceux de (**Keita,2015**) et (**El Ouardighi,2010**).

2. Les données cliniques

2.1. Les signes cliniques

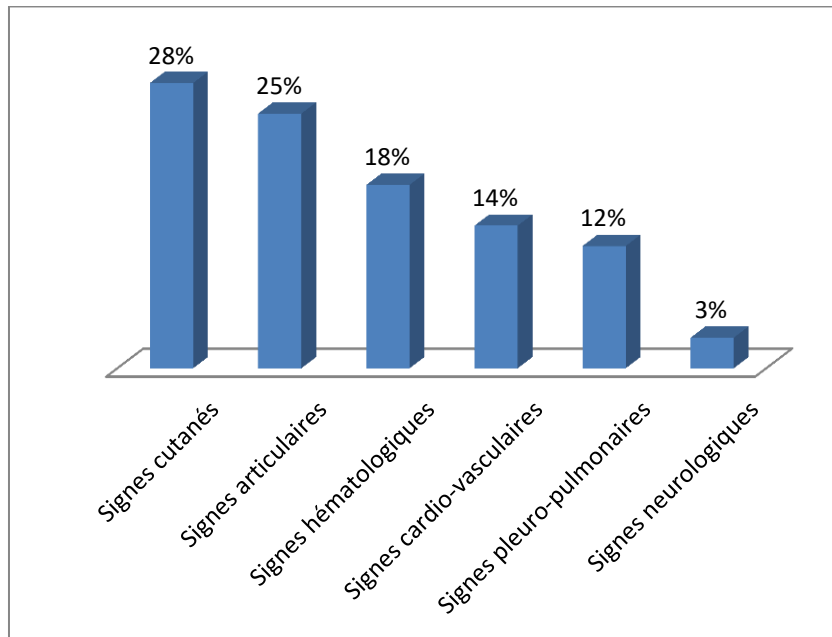


Figure 24: répartition des patients selon les différents signes cliniques.

Dans notre série, les signes cutanés sont les plus répondus avec un pourcentage de 28%, suivis des signes articulaires avec 25%.

Selon les données de la littérature, les signes articulaires inaugurent la liste des signes cliniques avec une fréquence qui varie entre 80% et 100%. Il s'agit le plus souvent d'arthralgies simples ou d'arthrites puis viennent les signes cutanés qui regroupent des lésions multiples de type photosensibilité, lupus discoïde, éruption en aile de papillon, alopecie et d'autres (Gaujard et al, 2003).

Les signes cardiovasculaires viennent en troisième place dont la péricardite reste la complication la plus fréquente (Hartron et al, 1998). Les signes hématologiques sont multiples, et se manifestent sous forme d'adénopathies, d'anémie aux mécanismes multiples, d'une leucopénie avec lymphopénie, d'une thrombopénie et/ou d'un anticoagulant circulant (El Ouardighi, 2010).

2.3. Les signes généraux

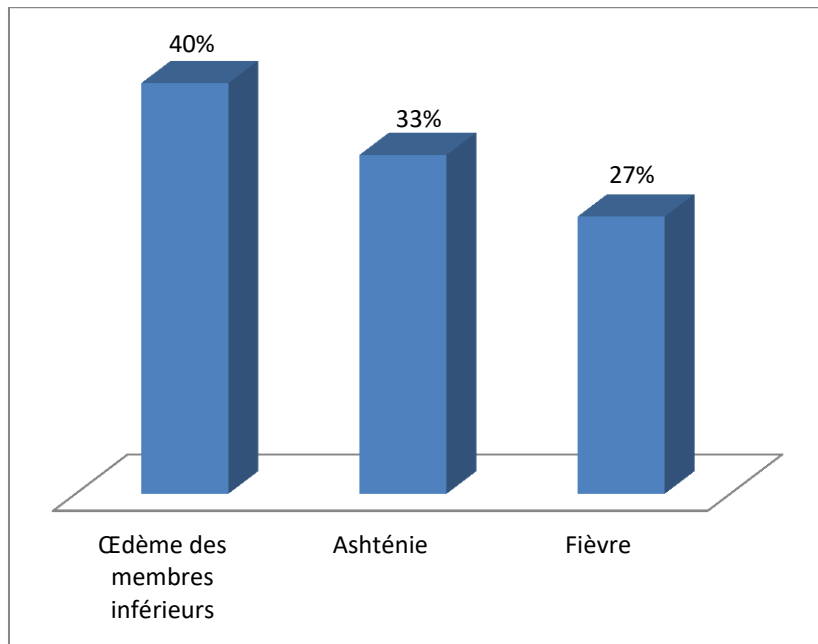


Figure 25: répartition des patients selon les signes généraux.

Les malades lupiques en général présentent fréquemment une altération de l'état général. 40% des patients présentent un œdème des membres inférieurs, ce qui est en désaccord avec les résultats rapportés par (El Ouardighi, 2010) et (An-Nasri, 2011).

33% de nos patients ont une asthénie. 27% de nos patients présentent une fièvre, ce qui est en accord avec (Moukit, 2011).

2.4. Les signes cutanés

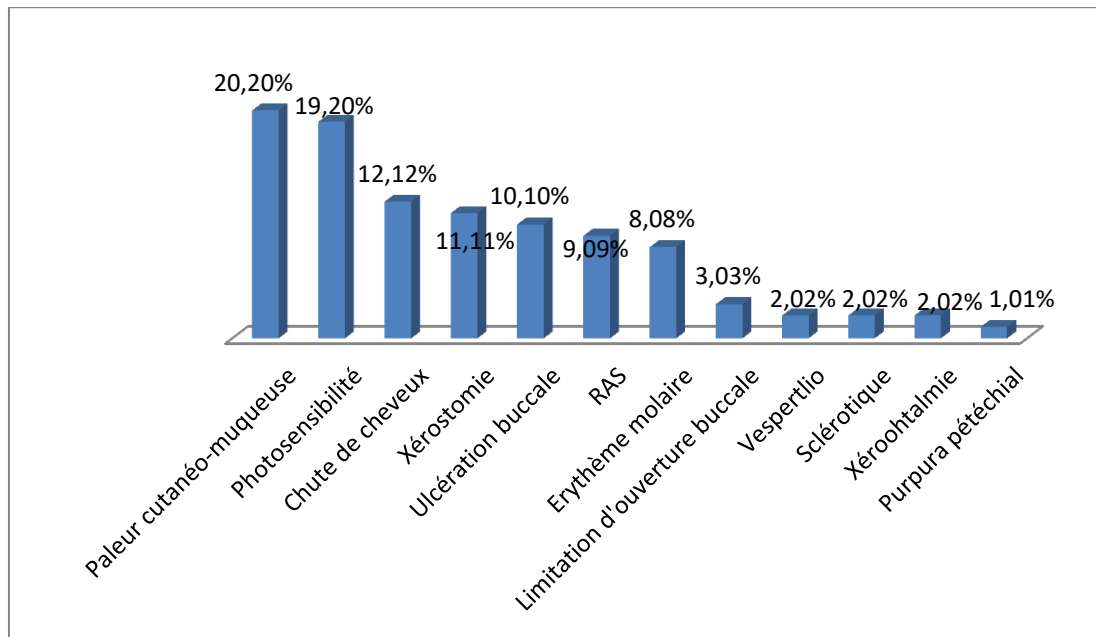


Figure 26: répartition des patients selon les signes cutanés.

Dans notre série la pâleur cutanéomuqueuse et la photosensibilité représentent le pourcentage le plus élevé avec respectivement 20.20% et 19.20%, alors que le purpura pétéchial représente le pourcentage le plus faible avec 1.01%, ce qui est en désaccord avec l'étude de (El Ouardighi, 2010).

2.5. Signes articulaires

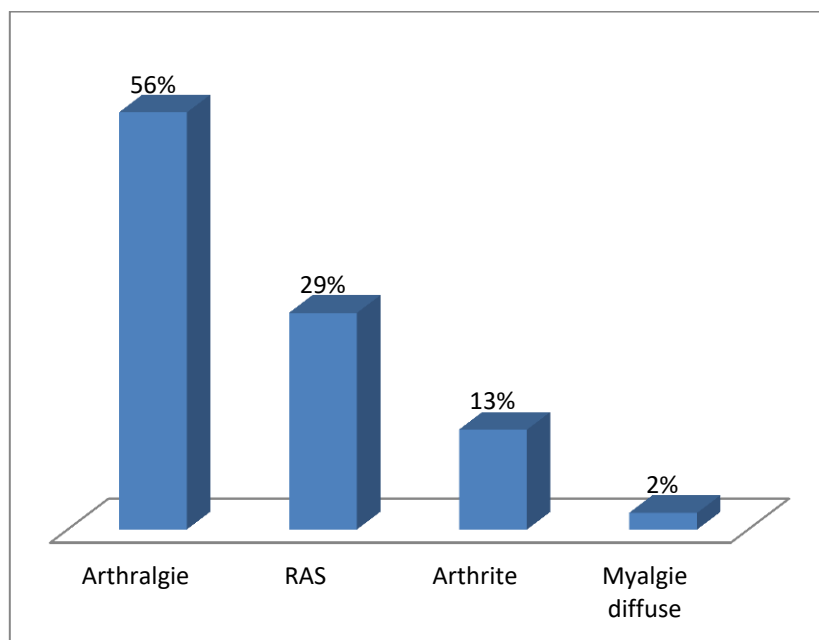


Figure 27: répartition des patients selon les signes articulaires.

Parmi l'ensemble des signes articulaires rencontrés chez notre population, l'arthralgie vient en tête avec un pourcentage de 56%, suivie de l'arthrite avec 13%.

2.6. Signes cardio-vasculaires

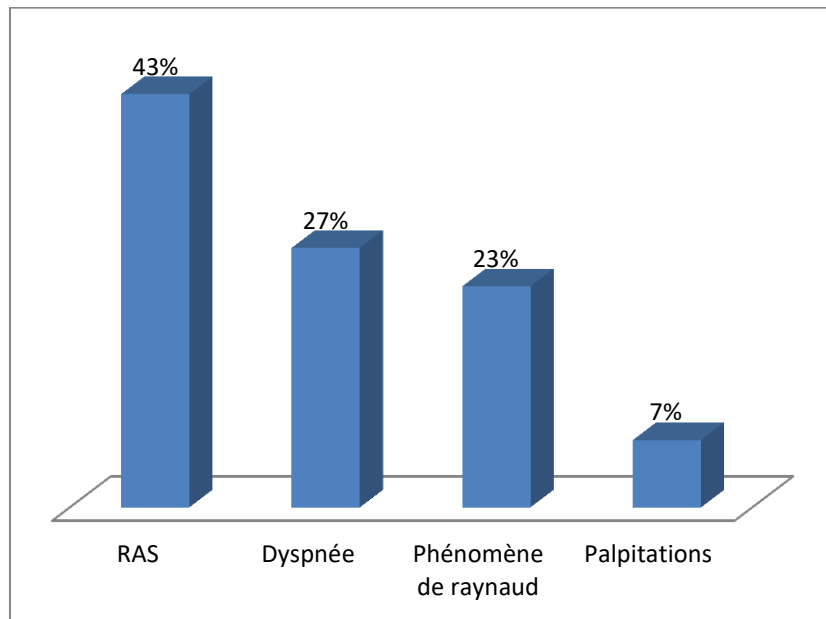


Figure 28: répartition des patients selon les signes cardio-vasculaires.

Les patients présentent des signes cardiaques à type dyspnée et palpitation, ce qui est en désaccord avec (Moukit, 2011).

Nos patients présentent aussi des signes vasculaires sous forme de phénomène de Raynaud avec un pourcentage de 23%. Ce résultat est similaire à celui de (Moukit, 2011).

2.7. Signes pleuro-pulmonaires

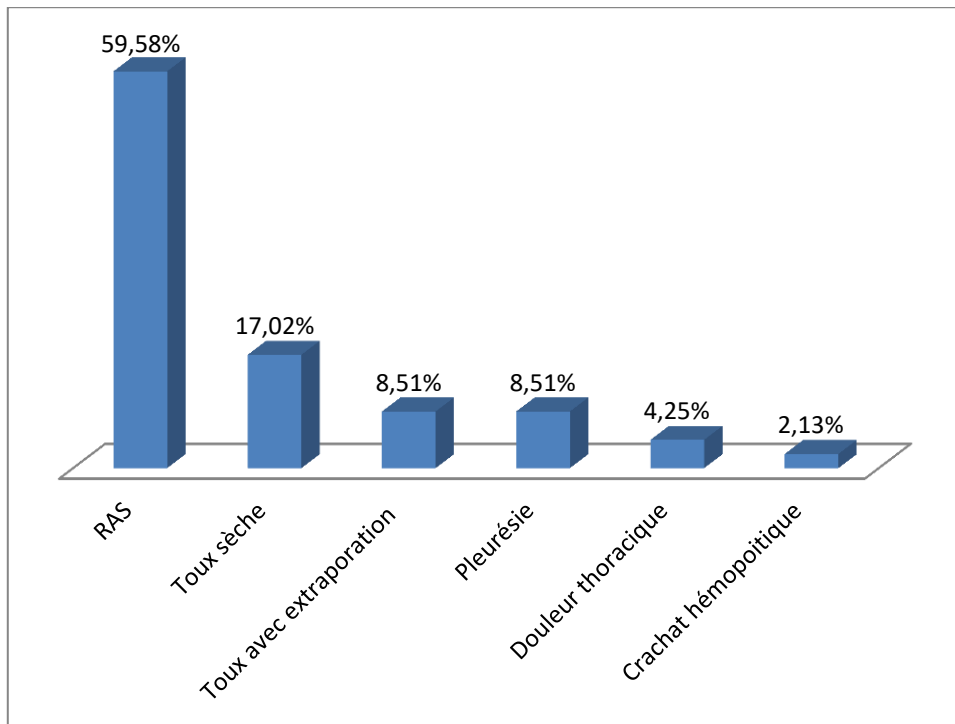


Figure 29: répartition des patients selon les signes pleuro-pulmonaires.

Dans notre série la majorité des patients ne présente aucun signe pleuro-pulmonaire, 17.02% présente une toux sèche et seulement 2.13% de nos patient présente un crachat hémoptoïque. Ces résultats sont en accord avec (Moukit, 2011)

2.8. Signes neurologiques

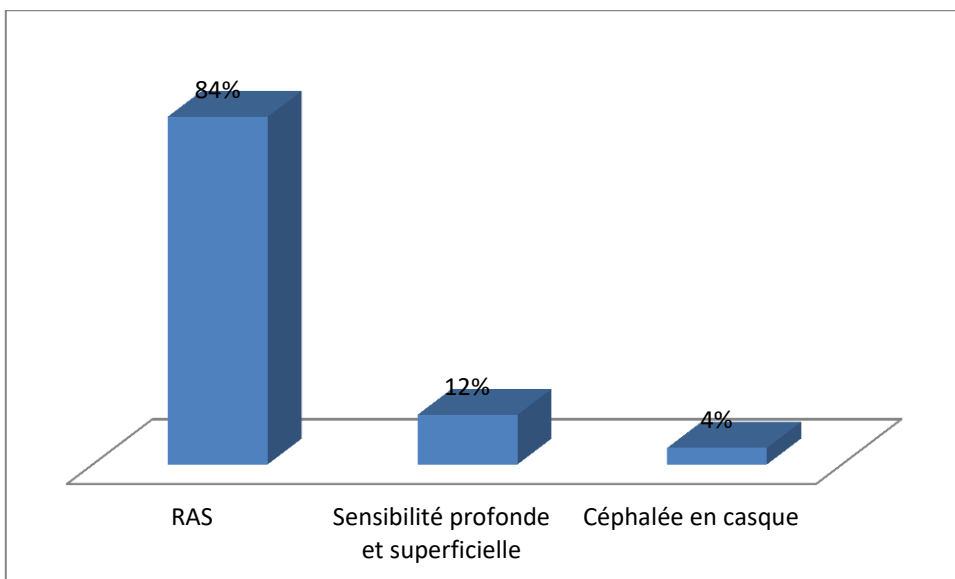


Figure 30: répartition des patients selon les signes neurologiques.

Dans notre série la majorité des patients ne présente aucun signe neurologique (84%). (Moukit, 2011) a trouvé un seul patient présentant des signes neurologiques à type syndrome confusionnel.

2.9. Signes hématologiques

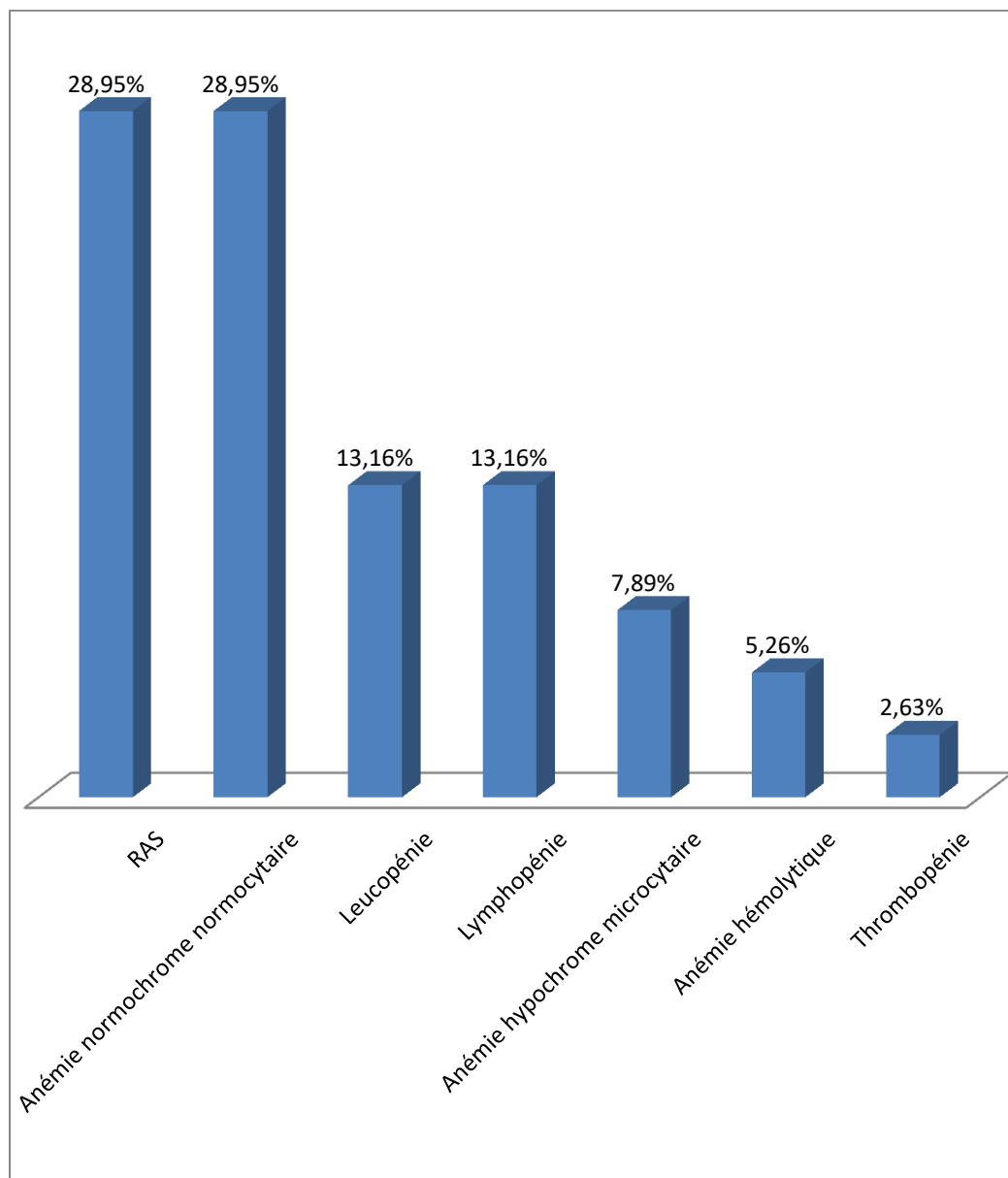


Figure 31: répartition des patients selon les signes hématologiques.

42.10% de nos patients présentent une anémie, qui est de type normochrome-normocytaire chez 28.95%, hypochrome microcytaire chez 7.89% et hémolytique chez 5.26%. L'anémie peut être due:

- à l'insuffisance rénale avec des concentrations déprimées en érythropoïétine.

- à l'inflammation chronique causée par le lupus et qui contribue à une diminution dans l'érythropoïèse (l'hématurie abondante et fréquente).
- Elle peut être secondaire aux traitements notamment les immunosuppresseurs (Abdennasser et al, 2014) .

En plus des anémies, on note une leucopénie et une lymphopénie chez équitablement 13.16% et une thrombopénie chez 2.63%. Nos résultats sont en accord avec la littérature.

La lymphopénie est courante au cours de la NL, elle est corrélée à l'activité du LED et au titre élevée d'anticorps anti-ADN natifs. Elle peut d'une part prédisposer à l'auto-immunité et d'autre part elle peut être considérée comme la conséquence de la maladie lupique active (Schulze-Koops et al, 2004).

3. Données biologiques

3.1. Le bilan standard

3.1.1. FNS

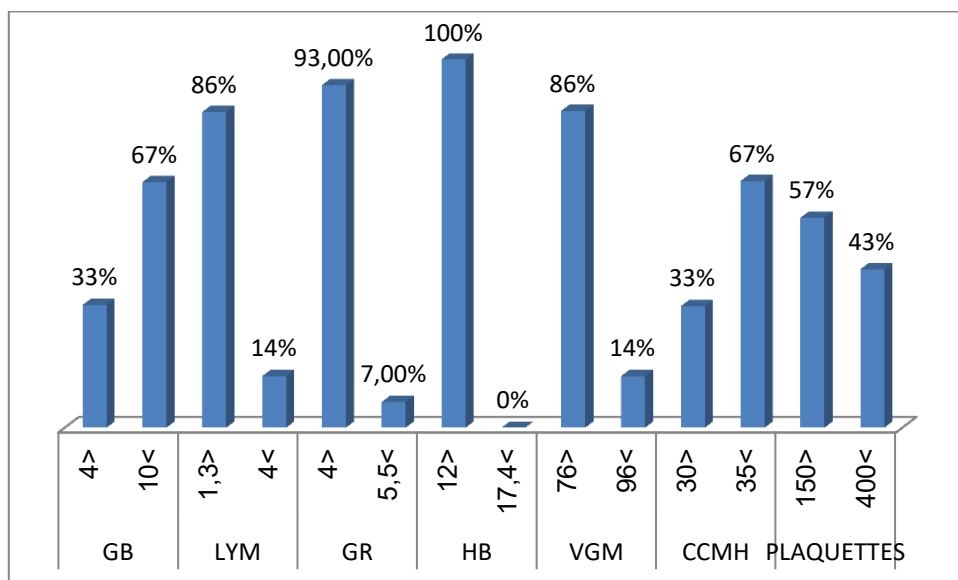


Figure 32: répartition des patients selon les résultats de l’FNS.

Dans notre série, tous les patients présentent une diminution de l’hémoglobine (HB) et 93% une diminution des globules rouges (GR). Cependant, 67% ont une augmentation des globules blancs (GB).

3.1.2. Glycémie

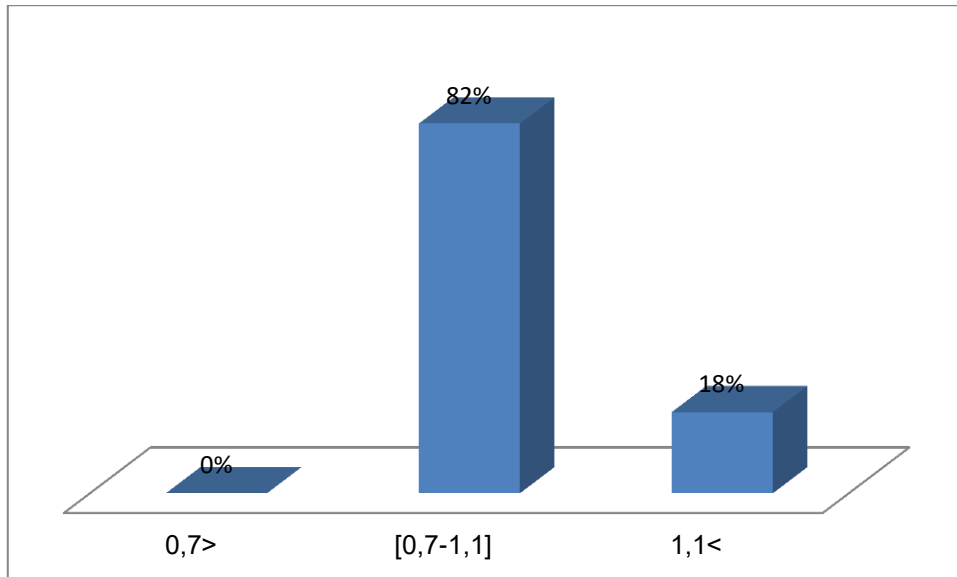


Figure 33: répartition des patients selon le taux de la glycémie.

82% de nos patients ont une glycémie initiale à jeun normale ce qui est en accord avec l'étude (Abdennasser et al, 2014).

3.1.3 Vitesse de sédimentation (Vs)

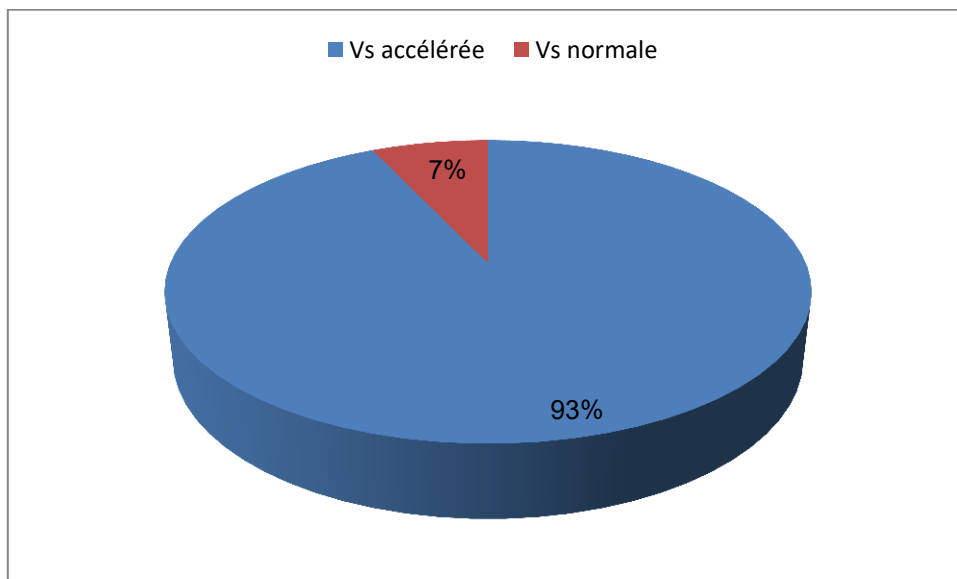


Figure 34: répartition des patients selon le taux de la Vs.

Dans notre série la majorité des patients, soit 93%, ont une Vs accélérée. Cela est en accord avec l'étude de (Keita, 2015), qui a trouvé un pourcentage de 64%, et l'étude de (El Ouardighi, 2010), qui a trouvé un pourcentage de 85.3%.

3.1.4. CRP

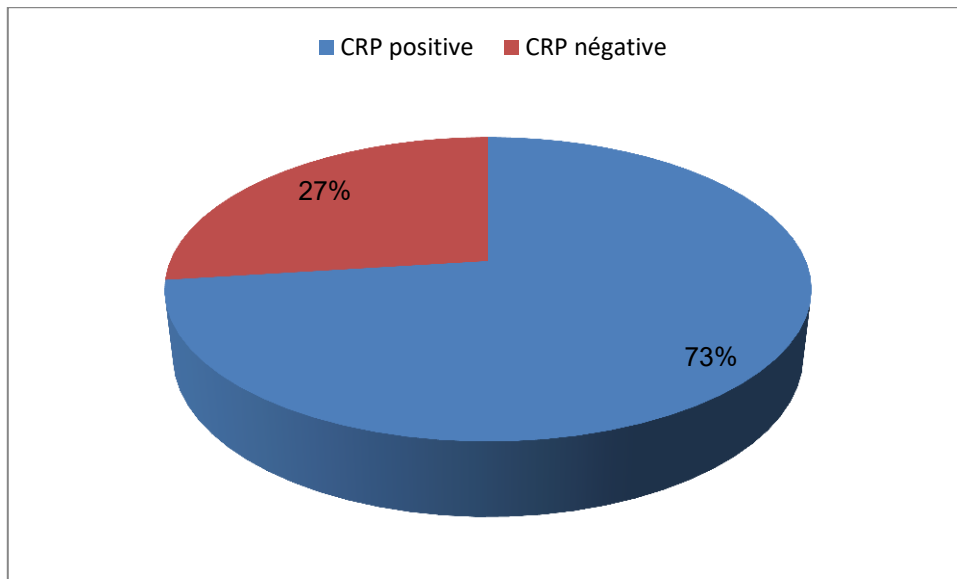


Figure 35: répartitions des patients selon le taux de la CRP.

La CRP est positive au-delà de 6mg/l.

Dans notre série la majorité des patients, soit 73%, ont une CRP positive. Cela est en accord avec (Keita, 2015) dont le pourcentage est de 66%.

3.1.4. Électrophorèse des protéines plasmatiques

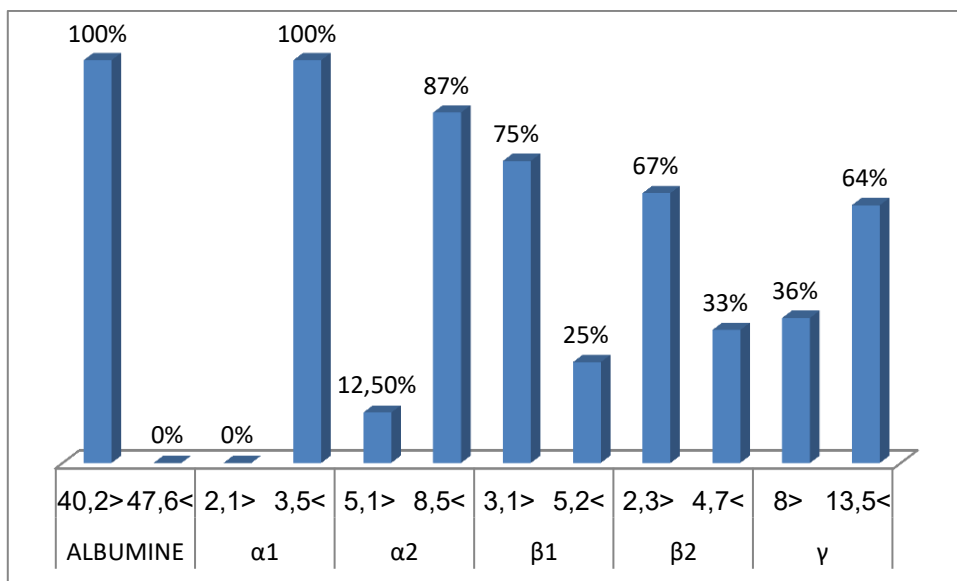


Figure 36: répartition des patients selon les résultats de l'électrophorèse des protéines sérique.

Dans notre série l'électrophorèse des protéines plasmatiques a été réalisée chez 16 patients (37%). Elle a montré une hyper-alpha1 globuline chez tous les patients, une hyper-alpha2 globuline chez 87% ainsi qu'une hypergammaglobuline chez 64% des cas.

Tous nos patients ont une Hypo-albuminémie ce qui signifie une présence d'inflammation. Ces résultats sont en accord avec ceux de (El Ouardighi,2010) et (Abdennasser et al, 2014).

3.2. Le bilan rénal

3.2.1. La protéinurie 24/h

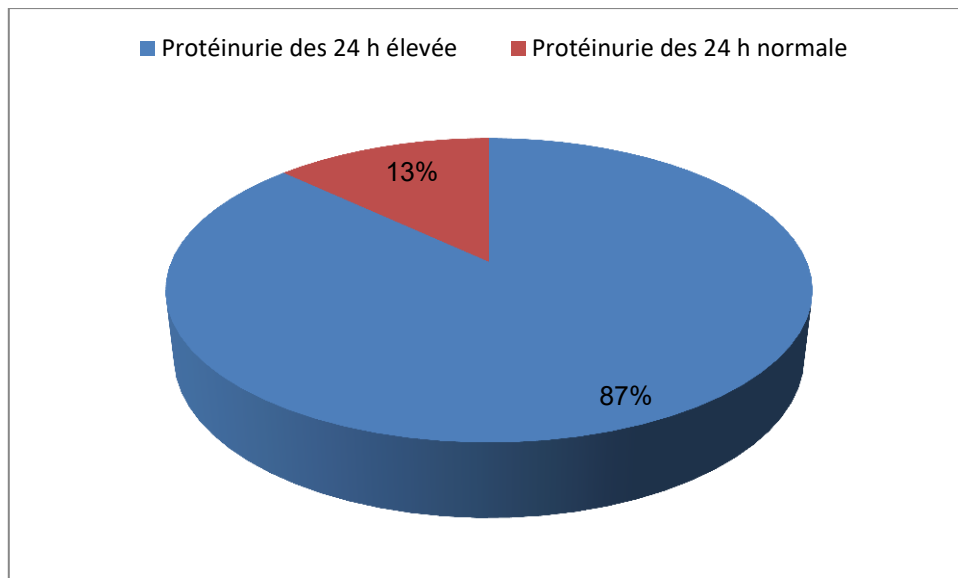


Figure 37: répartition des patients selon le taux de la protéinurie des 24h.

La néphropathie lupique, est évoquée en présence d'une protéinurie même faible, elle est considérée comme significative au-delà de 0,5 g/24h.

87% des patients présentent une protéinurie des 24h supérieure aux normes, avec une moyenne de 2.66g/24h. La valeur de la protéinurie la plus élevée est de 9.18g/24h. Nos résultats concordent avec (Keita, 2015) et (Abdennasser et al, 2014).

3.2.2. La créatinine

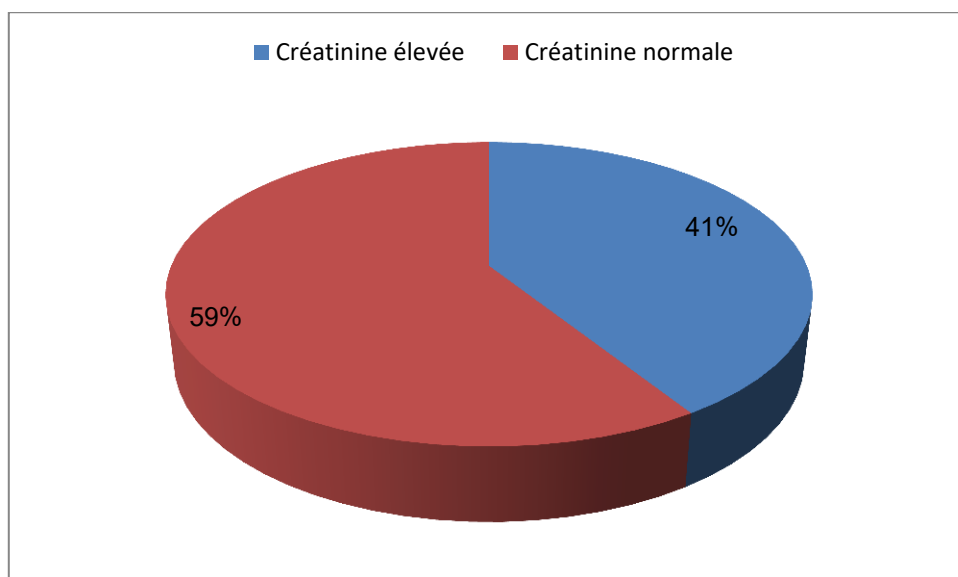


Figure 38: répartition des patients selon le taux de la créatinine.

Dans notre série 41% des patients présentent une créatinine élevée avec une moyenne de 20.71mg/l et un débit de filtration glomérulaire moyen de 62.42ml/min/1,73m². (En-Nasri, 2011) et (Keita, 2015) ont rapporté les même résultats dans leurs études.

3.2.3. Le sédiment urinaire

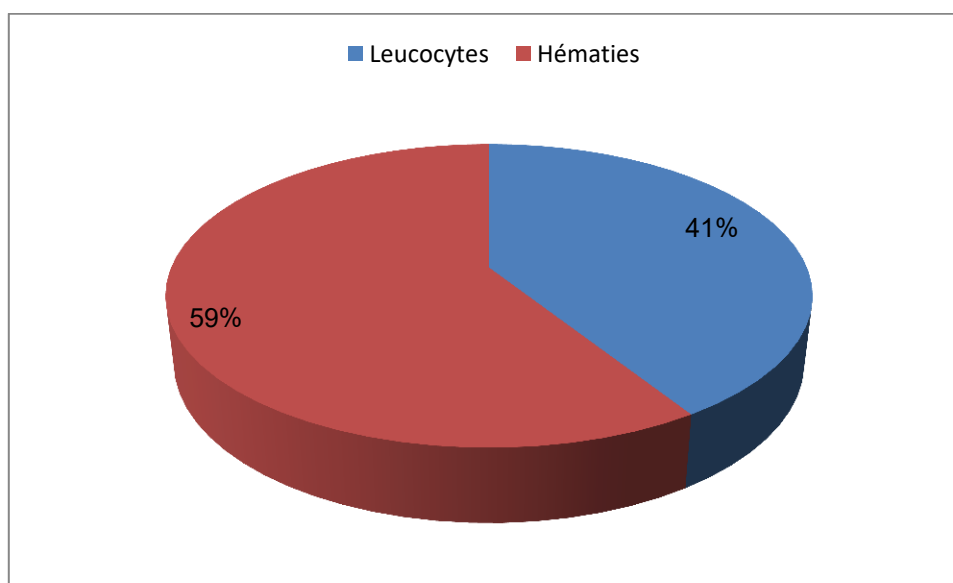


Figure 39: répartition des patients selon les résultats du sédiment urinaire.

L'hématurie a été détectée chez 59% des cas. Alors que, 41% des patients présentent une leucocyturie, qui est l'une des anomalies pouvant être significative qu'en l'absence d'infection urinaire. Ces résultats rejoignent ceux obtenus par (El Ouardighi,2010), (Moukit,2011) et (Keita,2015).

Les anomalies du sédiment urinaire sont assez fréquentes dans les cas de NL, représentées essentiellement par l'hématurie dont l'importance reflète en règle le degré de la prolifération cellulaire existant au sein des lésions glomérulaire (Renaudineau et al, 2008).

3.3. Le bilan immunologique

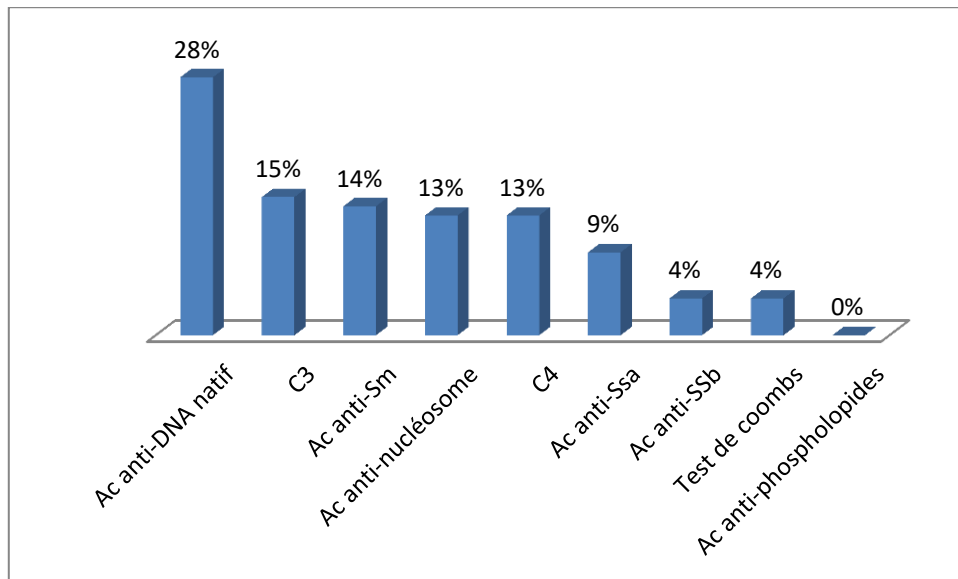


Figure 40: répartition des patients selon les résultats du bilan immunologique.

L'anomalie immunologique la plus rencontrée dans notre série est la présence des auto-anticorps anti-DNA natif chez 28%, suivie respectivement par 14% et 13% des auto-anticorps anti-Sm et anti-nucléosome.

La corrélation entre la présence des anti-Sm et la survenue de la NL reste un sujet de débat et les résultats changent d'une région à une autre.

Une étude canadienne de **(Hitchon et al, 2007)**, montre que la présence des Ac anti-Sm est associée à l'apparition de la protéinurie, des convulsions, de la lymphopénie, la psychose, la vascularite, la fièvre et à l'augmentation de la mortalité.

Dans notre série les anti-SSA sont positifs chez 9% des patients et les anti-SSB chez 4%. La prévalence des anti-SSA varie d'une série à une autre. Le point commun entre les différentes études est surtout la supériorité du taux des anti-SSA par rapport à celui des anti-SSB.

La prévalence de la NL est faible chez les patients présentant de façon concomitante des anti-SSA et des anti-SSB. Par contre la prévalence de la NL est augmentée chez les patients présentant les anti-SSA seuls **[(Bell et al, 1997),(Ni et al, 2009),(Wasicek et al,1982)]**.

Dans d'autres études les anti-SSA seuls (sans anti-SSB) sont moins souvent observés chez les patients avec NL par rapport aux patients lupiques sans atteinte rénale ce qui suggère leur rôle néphroprotecteur **[(Eman, 2013),(Alba et al, 2003),(Pinto et al, 1995)]**.

Les Ac anti-SSA sont aussi associés au lupus discoïde ainsi qu'à la lymphopénie et la leucopénie CA (Hitchon et al, 2007). Ils sont aussi associés à une forte prévalence de lésions de lupus cutané subaigu et au syndrome sec ainsi qu'à une faible prévalence de thrombocytopénie (Cervera et al,2003).

Les anti-SSB moins fréquemment retrouvés chez les patients avec NL par rapport aux patients lupiques sans atteinte rénale laissant supposer une protection contre le développement de la NL (rôle néphroprotecteur).

Les anti-SSB sont associés à la photosensibilité, à l'arthrite et aux thromboses (Cervera et al, 2003).

A côté des auto-anticorps le complément a pris sa place dans le diagnostic et le suivi de NL. Dans notre série 15% et 13% des patients présentent respectivement des C3 et C4. La diminution du C3 et C4 est fréquemment observée au cours de la NL. Ceci peut être expliqué par la consommation des fractions du complément par les complexes-immuns qui se déposent au niveau rénal et déclenche le processus inflammatoire. L'abaissement de C3 et C4 n'est pas systématique dans la NL car un déficit congénital partiel ou complet peut s'observer au cours du lupus. 80% des malades lupiques ont un allèle nul pour le C4(Meyer, 2005).

Nos résultats immunologiques sont similaires à ceux de [(En-Nasri,2011),(Keita,2015), (Moukit,2011)].

III. Paramètres anatomo-pathologiques

1. résultats anatomo-pathologiques selon la classification ISN, 2003

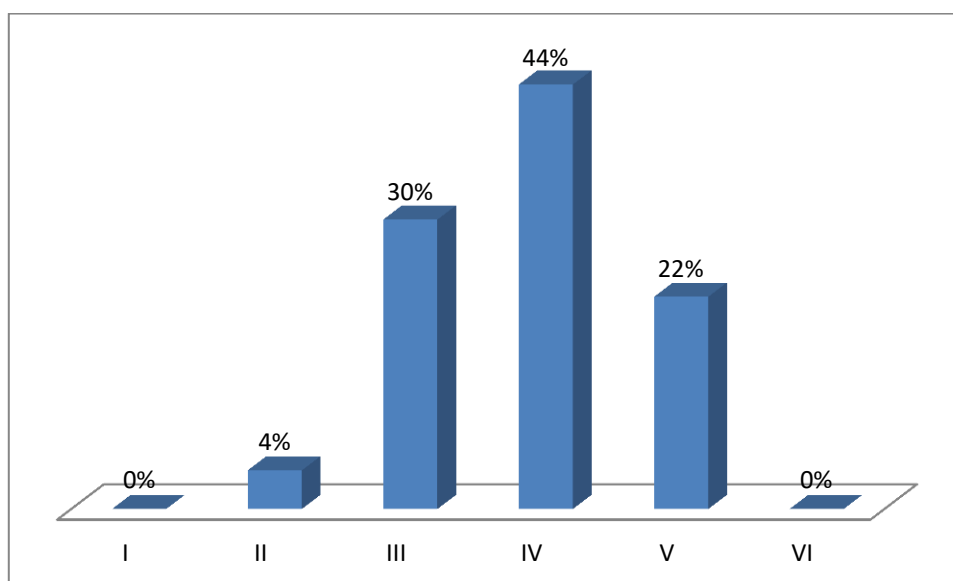


Figure 41: répartition des patients selon la classification ISN, 2003.

La biopsie rénale a été réalisée chez seulement 23 patients, soit 53%.

L'analyse histologique a été réalisée sur des carottes biopsiques avec une étude en microscopie optique et immunofluorescence.

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'ISN, 2003.

Dans notre série 44% des patients sont de classe IV, suivie des classes III et V avec 30% et 22% respectivement.

La classe I n'existe pas dans notre série et ceci probablement parce que la PBR est faite à un stade tardif de l'atteinte rénale.

Nos résultats sont en accord avec ceux de **(Keita,2015)** et en désaccord avec ceux de **(Moukit, 2011)**, dont il a trouvé que 18% de ses patients sont de classe IV et aucun patient n'a présenté la classe V.

Dans notre série, comme dans la majorité des études, la NL de stade VI est rare voire inexistante.

2. Le profil clinique selon le type histologique

2.1. Les signes généraux selon le type histologique

2.1.1. Les signes généraux selon la classe III

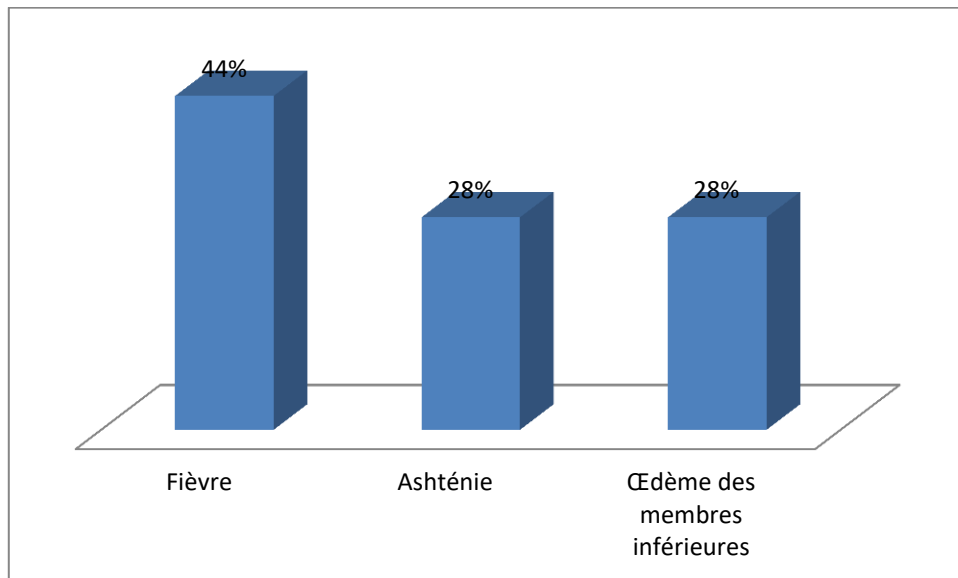


Figure 42: répartition des signes généraux selon la classe III.

Dans notre série 44% des patients sont atteints d'une néphrite lupique focale, présentant une fièvre, ainsi qu'une asthénie et un OMI avec un pourcentage de 28% pour chaque signe.

2.1.2. Les signes généraux selon la classe IV

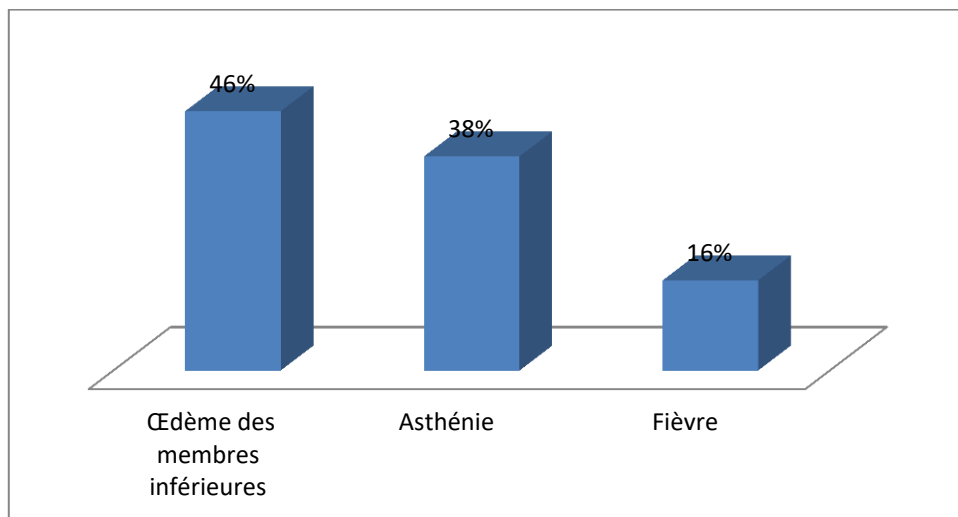


Figure 43: répartition des signes généraux selon la classe IV.

L'OMI domine les signes généraux chez nos patients atteints d'une néphrite lupique diffuse avec 46%.

2.1.3. Les signes généraux selon la classe V

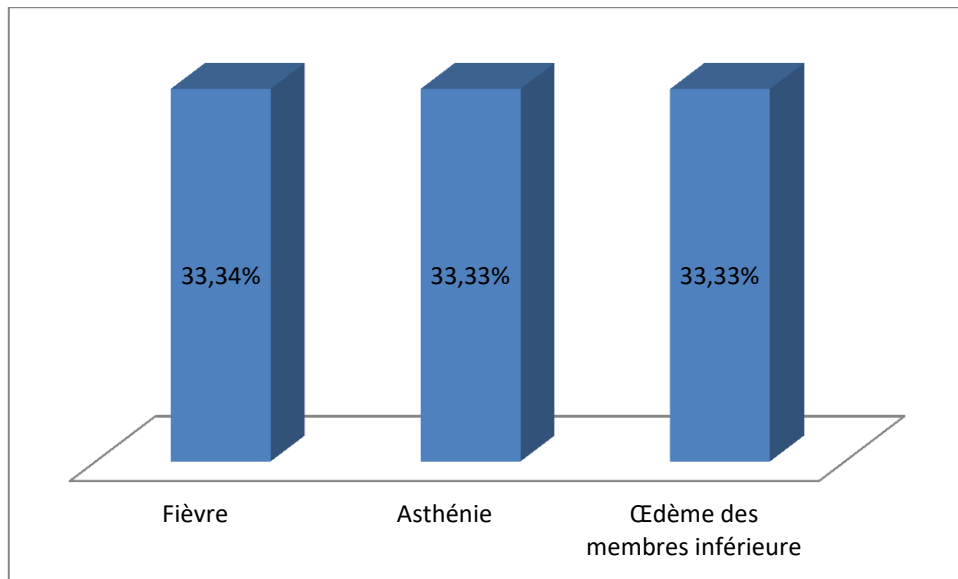


Figure 44: répartition des signes généraux selon la classe V.

Dans notre série les patients qui ont une NL de classe V présentent équitablement un pourcentage de 33.33% pour les différents signes.

2.2. Différents signes clinique selon le type histologique

2.2.1. Différents signes cliniques selon la classe III

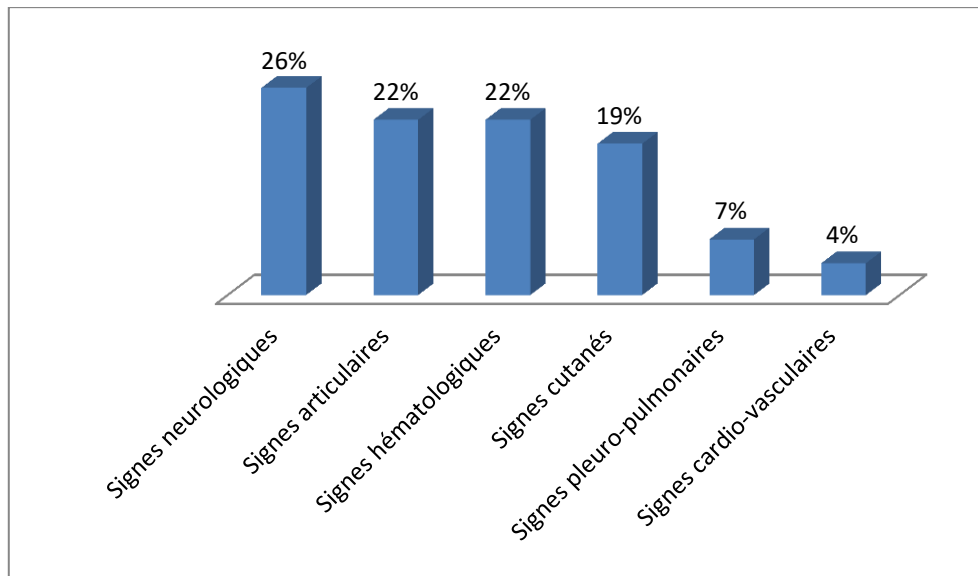


Figure 45: répartition des signes cliniques selon la classe III.

Dans notre série les signes neurologiques dominent les différents signes systémiques chez les patients atteints d'une NL classe III.

2.2.3. Différents signes cliniques selon la classe IV

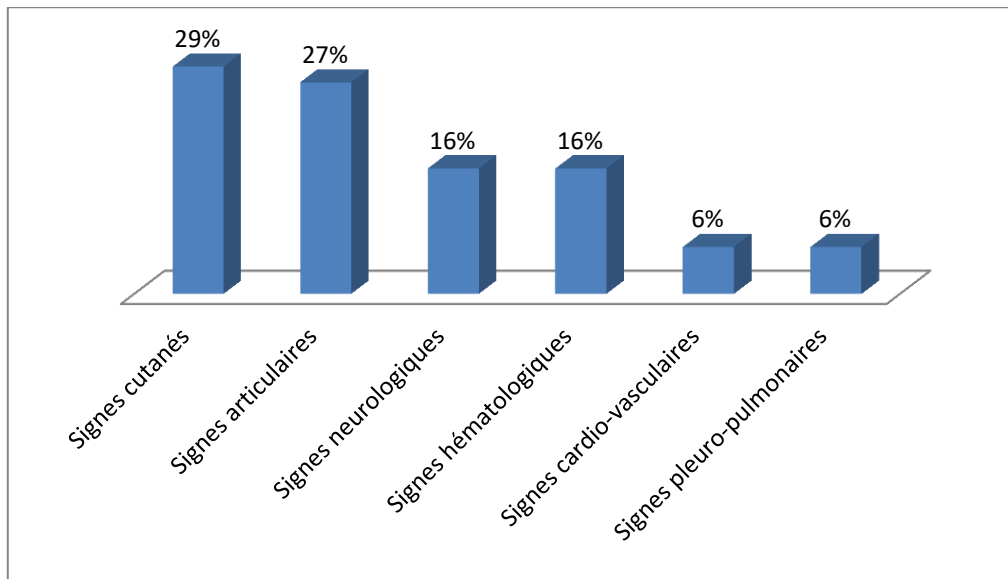


Figure 46: répartition des signes cliniques selon la classe IV.

Dans notre série 29% et 27% des patients atteints d'une NL classe IV présentent respectivement des signes cutanés et des signes articulaires.

2.2.4. Différents signes cliniques selon la classe V

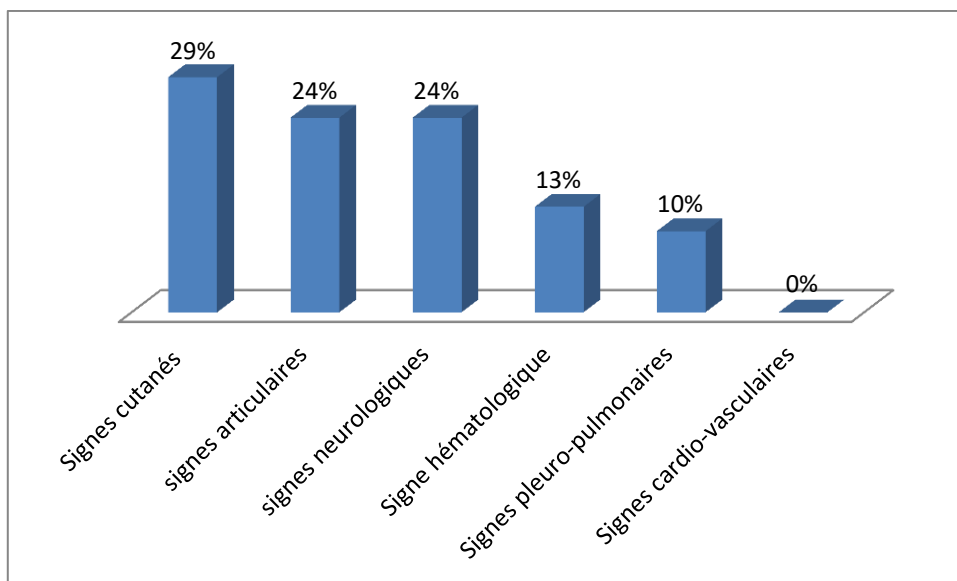


Figure 47: répartition signes cliniques selon la classe V.

Dans notre série, 29% des patients atteints d'une NL classe V présentent des signes cutanés, cependant, aucun patient ne présente des signes cardio-vasculaires.

3. Le profil biologique selon le type histologique

3.1 Le profil biologique selon la classe III

3.1.1 FNS

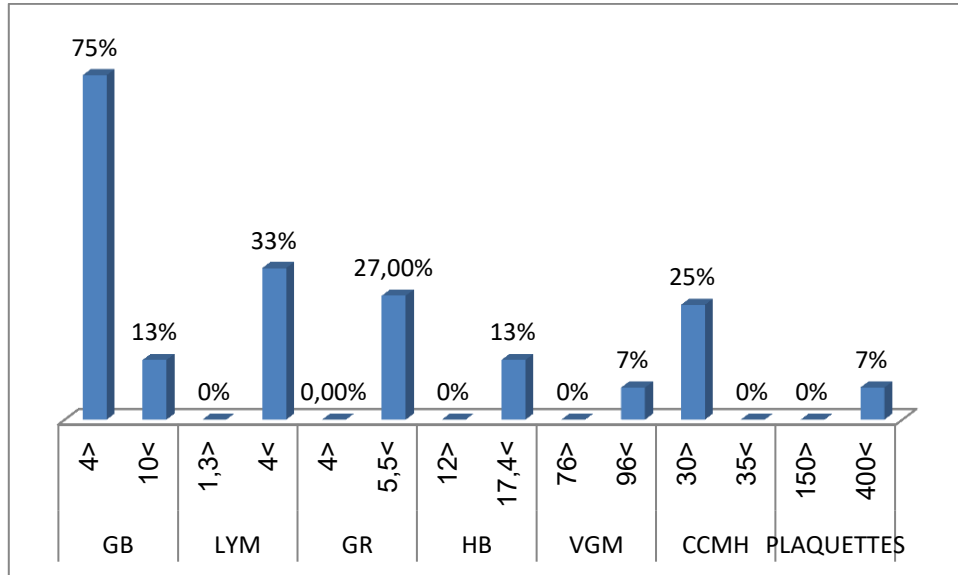


Figure 48: répartition résultats de FNS selon la classe III.

Dans notre série 75% des patients présentant une NL classe III ont une diminution des GB.

3.1.2 Glycémie

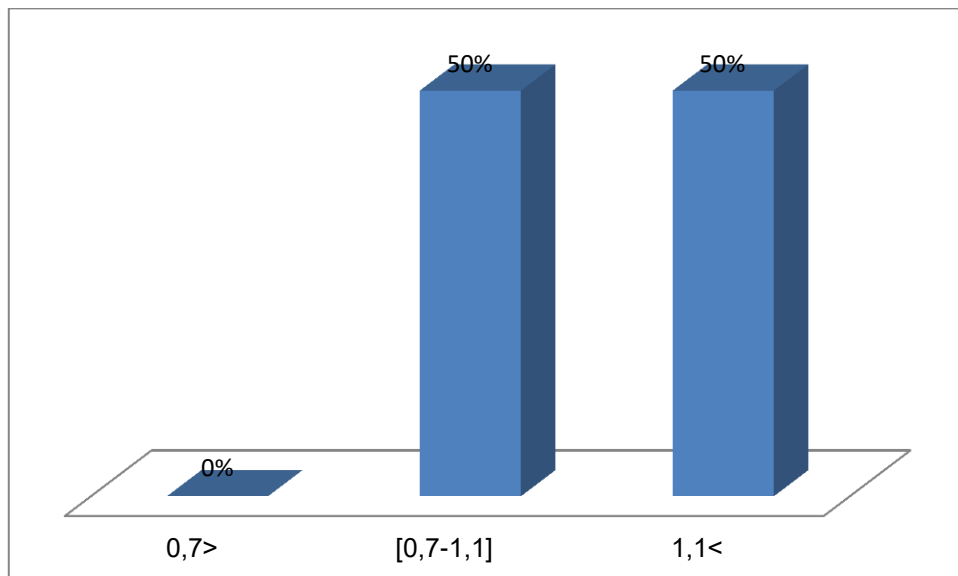


Figure 49: répartition du taux de la glycémie selon la classe III.

50% des patients atteints d'une NL classe III présentent une hyperglycémie.

3.1.3. CRP

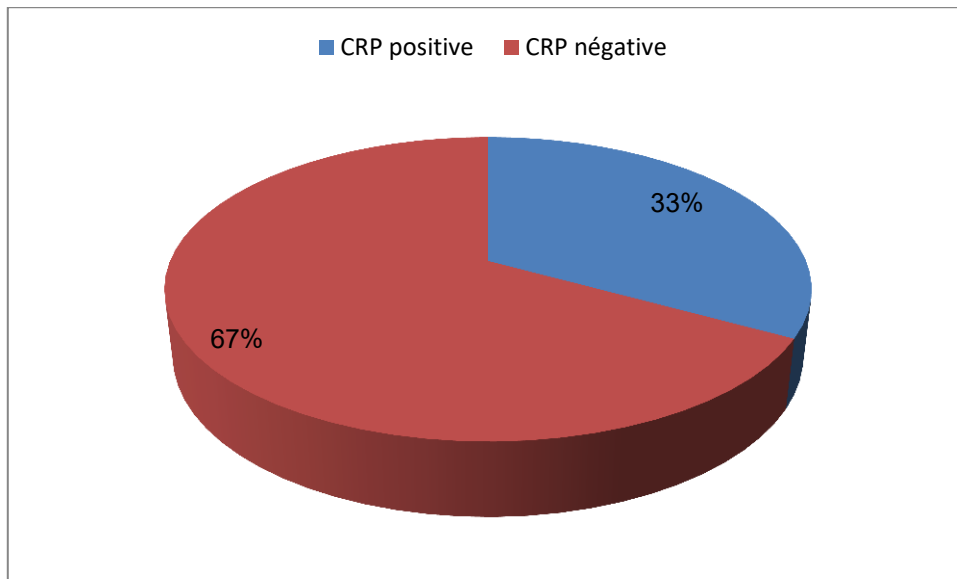


Figure 50: répartition du taux de la CRP selon la classe III.

33% des patients atteints d'une NL de classe III présentent une CRP positive.

3.1.4. Créatinine

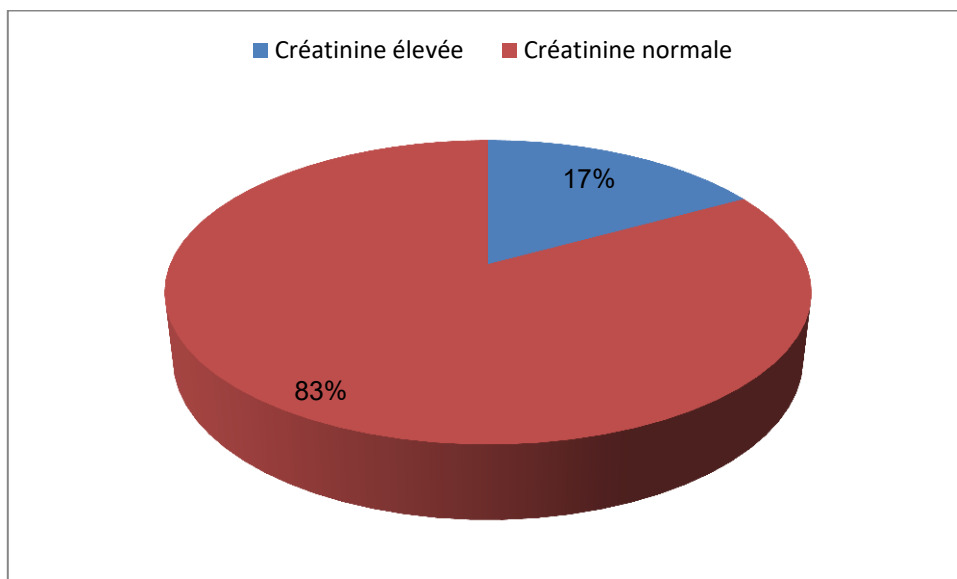


Figure 51: répartition du taux de la créatinine selon la classe III.

Dans notre série 17% des patients atteints d'une NL classe III présentent une créatinémie élevée.

3.1.5. Bilan immunologique

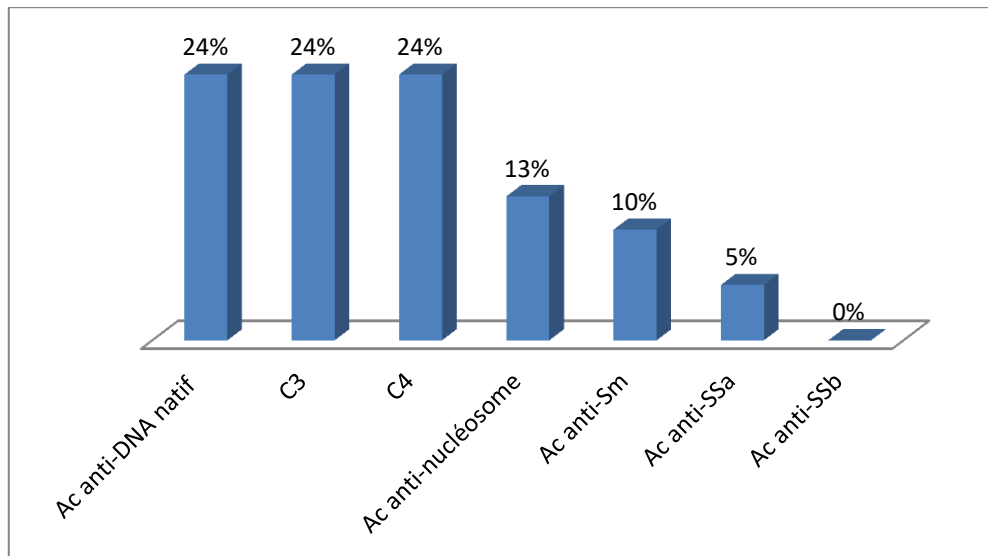


Figure 52: répartition du bilan immunologique selon la classe III.

Dans notre série, les patients présentant une NL de classe III, partagent le même pourcentage, 24%, des Ac anti-DNA natifs positifs et du complément sérique 3 et 4. Cependant aucun patient ne présente des Ac anti-SSb.

3.2. Le profil biologique selon la classe IV

3.2.1. FNS

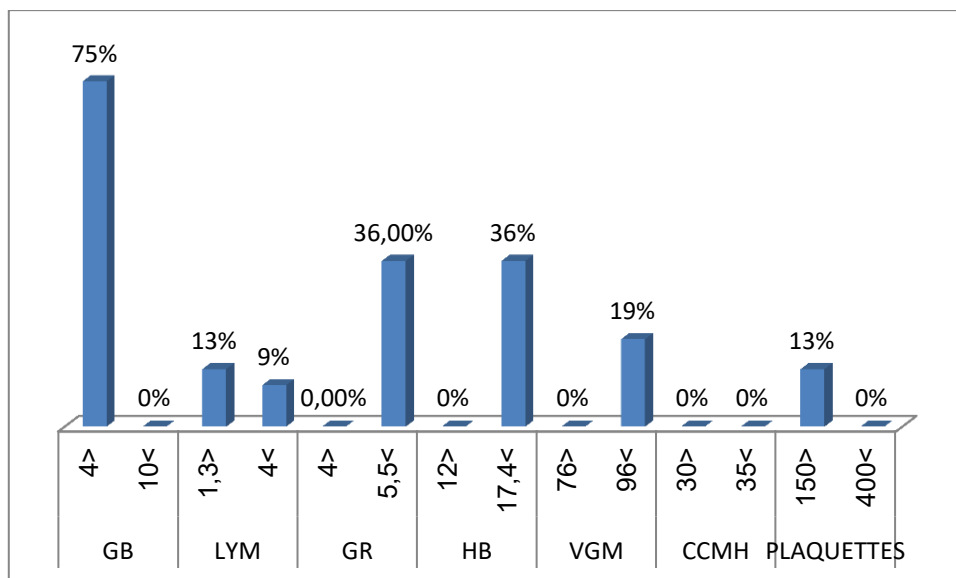


Figure 53: répartition des résultats de l’FNS selon la classe IV.

Dans notre série 75% des patients présentant une NL classe IV ont une diminution des GB.

3.2.2. Glycémie

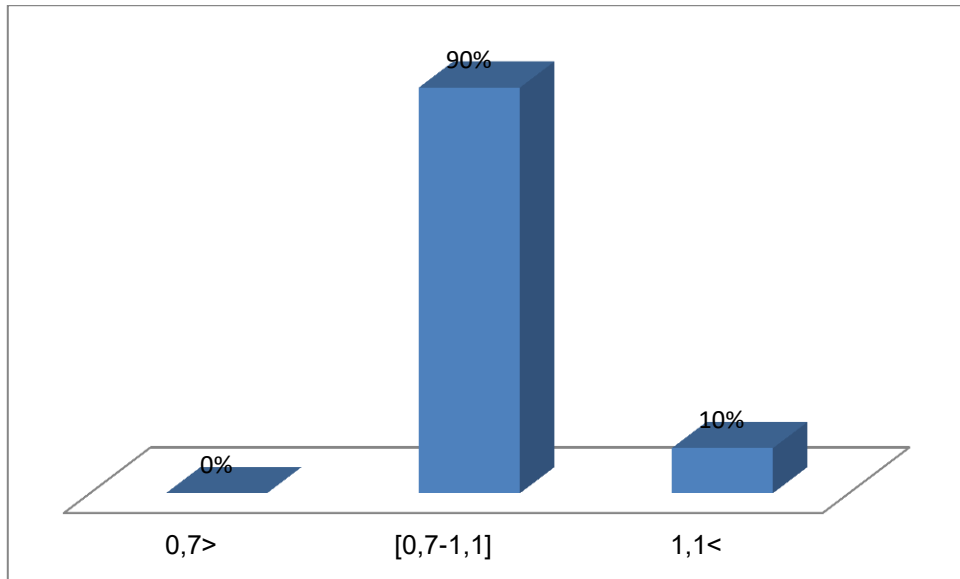


Figure 54: répartition du taux de la glycémie selon la classe IV.

10% de nos patients atteints d'une néphrite lupique diffuse présentent une hyperglycémie.

3.2.3. CRP

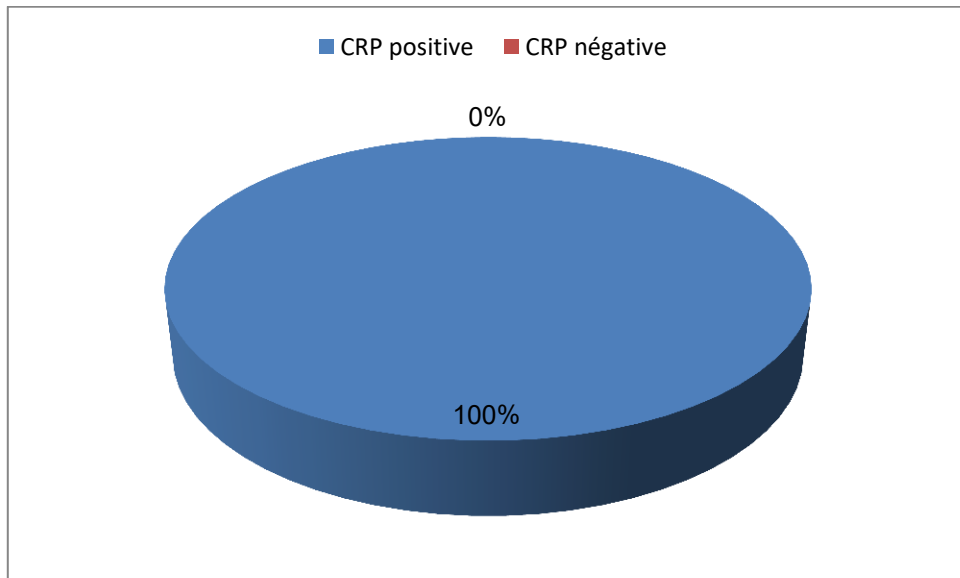


Figure 55: répartition du taux de la CRP selon la classe IV.

Dans notre série tous les patients atteints d'une néphrite lupique classe IV ont une CRP positive.

3.2.4. Créatinine

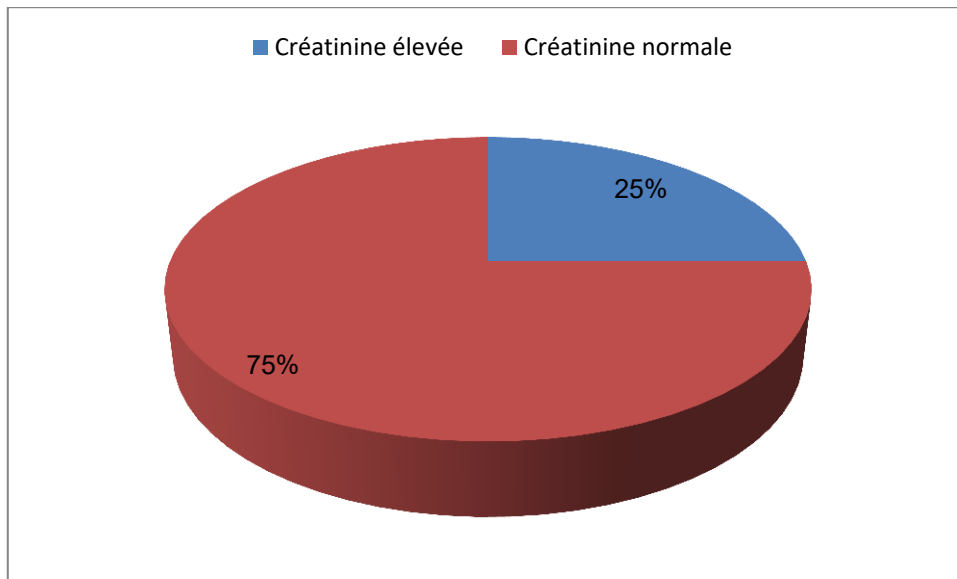


Figure 56: répartition du taux de la créatinine selon la classe IV.

Dans notre série 25% des patients atteints d'une NL classe IV présentent une créatinémie élevée.

3.2.5. Bilan immunologique

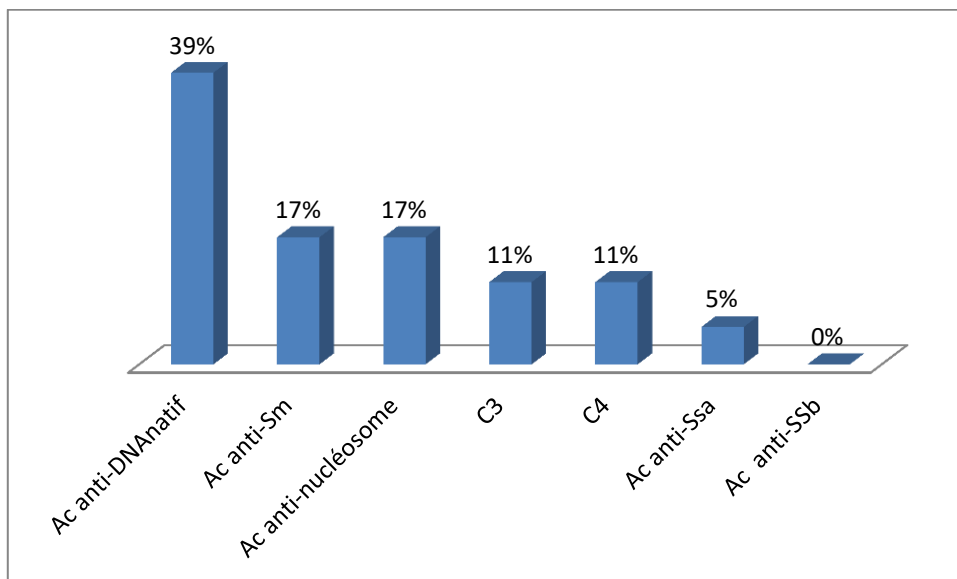


Figure 57: répartition du bilan immunologique selon la classe IV.

39% des patients présentant une NL classe IV présentent des Ac anti-DNA natif positifs, cependant aucun patient ne présente des Ac anti-SSb.

3.3. Le profil biologique selon la classe V

3.3.1. FNS

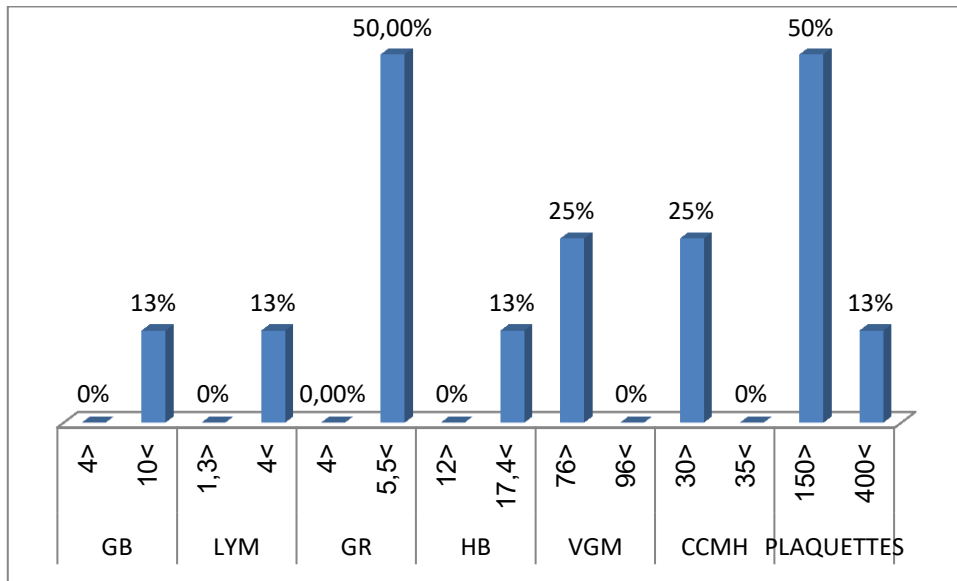


Figure 58: répartition des résultats de l’FNS selon la classe V.

50% des patients présentant une NL classe V ont soit une diminution des plaquettes, soit une augmentation des GR.

3.3.2. Glycémie

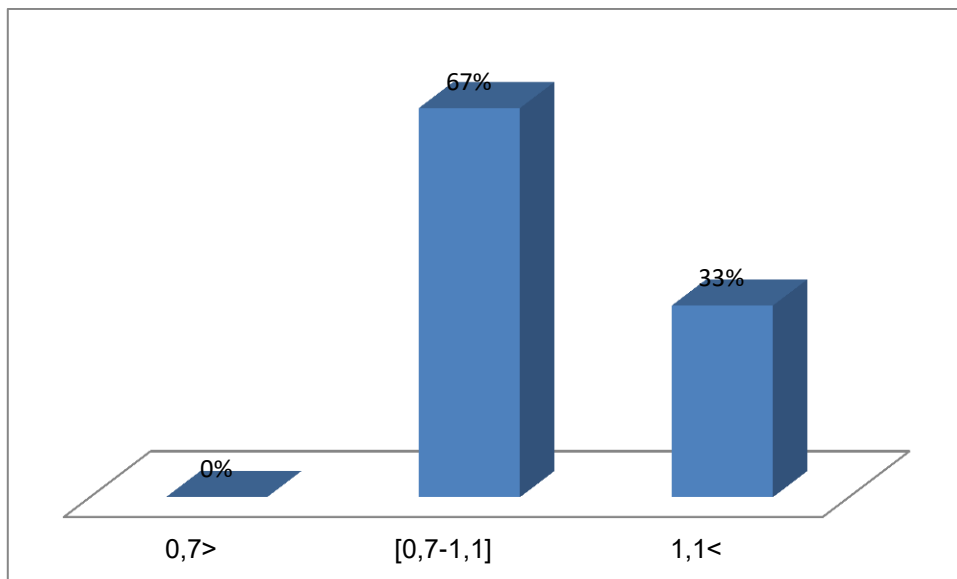


Figure 59: répartition du taux de la glycémie selon la classe V.

Selon la classe V, 33% de nos patients ont une hyperglycémie.

3.3.3. CRP

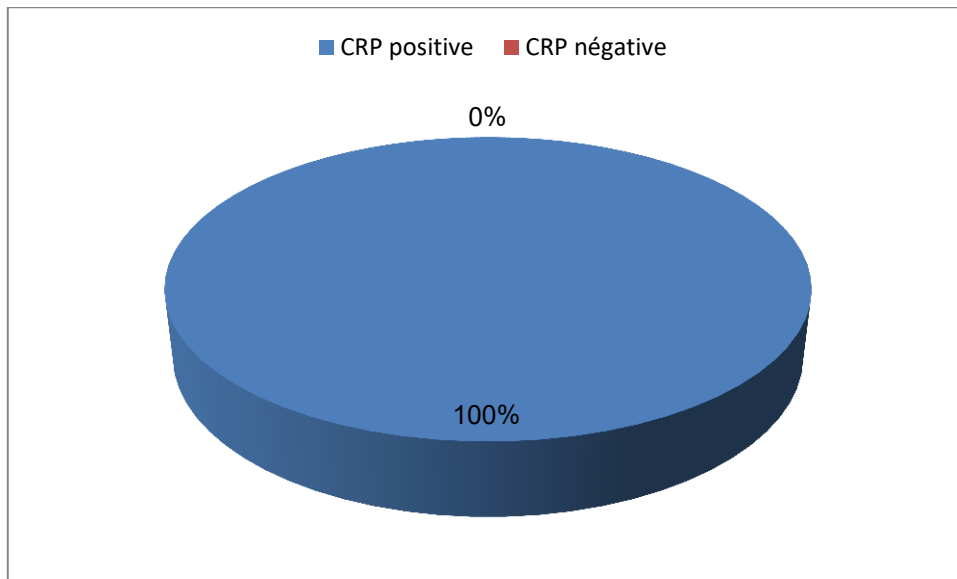


Figure 60: répartition du taux de la CRP selon la classe V.

Dans notre série tous les patients atteints d'une néphrite lupique extra-membraneuse ont une CRP positive.

3.3.4. Créatinine

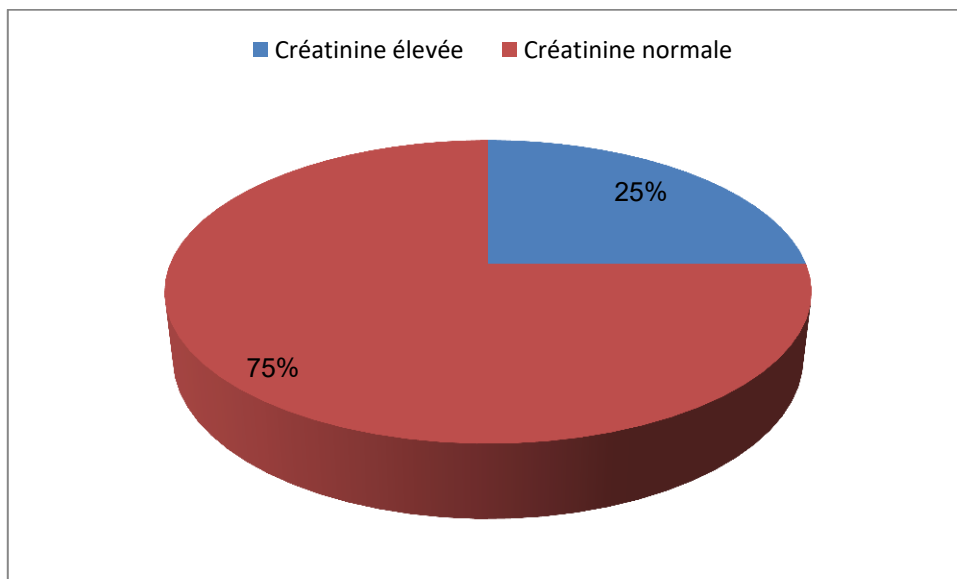


Figure 61: répartition du taux de la créatinine selon la classe V.

Dans notre série 25% des patients atteints d'une NL classe V présentent une créatinine élevée.

3.3.5. Bilan immunologique

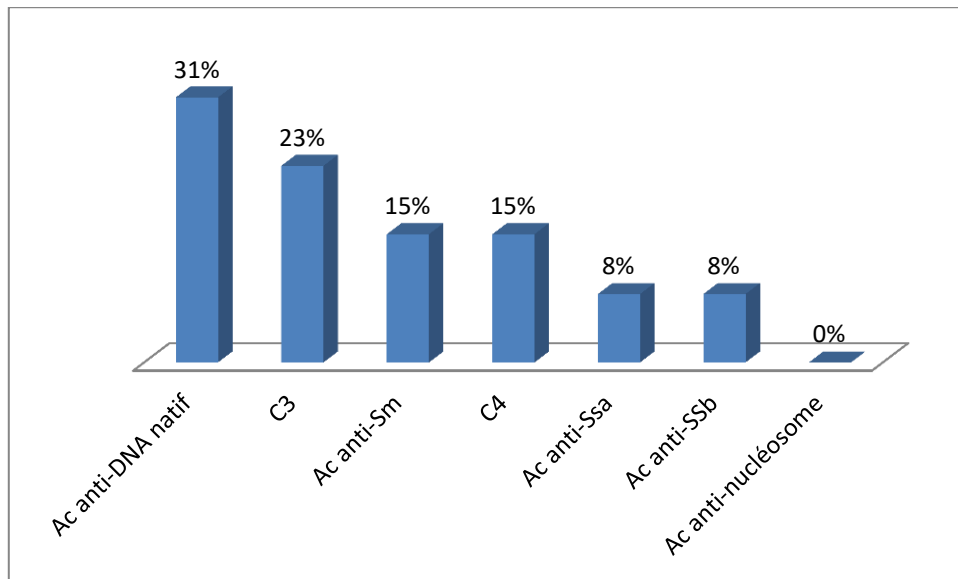


Figure 62: répartition du bilan biologique selon la classe V.

31% des patients présentant une NL classe V présentent des Ac anti-DNA natif positifs, cependant aucun patient ne présente des Ac anti-nucléosome.

Remarque

Dans notre série la Vs, le sédiment urinaire et la protéinurie des 24h sont à 100% positifs dans toutes les classes trouvées.

IV traitement

Chez notre population, le traitement de la néphropathie dépend du type histologique de la néphropathie lupique et de l'état clinique du patient.

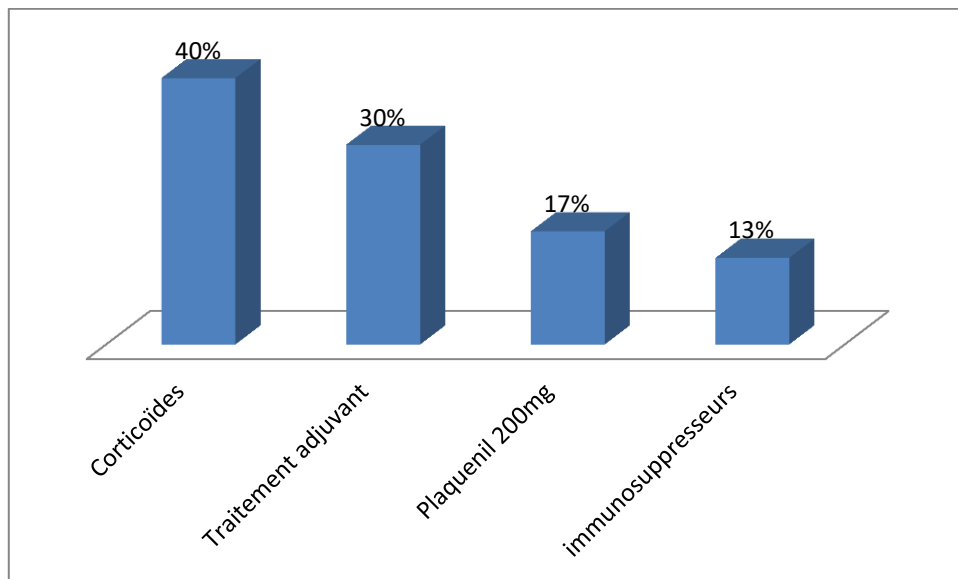


Figure 63: répartition des patients selon le traitement.

40% des patients ont bénéficié d'un traitement par les corticoïdes dont 20% d'entre eux étaient en bolus (injectable) et 80% en per os (comprimé).

13% des patients ont bénéficié d'un traitement par immunosuppresseurs dont 44% étaient cyclophosphamide (Endoxen). Ces résultats sont en désaccord avec (**Abdennasser et al, 2014**).

Le cyclophosphamide (CYC) reste le traitement classiquement utilisé dans les formes sévères de la NL(**El-Ouardighi, 2010**).

Nos patients (30%) reçoivent en plus du traitement de la NL, d'autres médicaments comme le MESNA, traitement préventif de la cystite hémorragique, des antihypertenseurs, calcium et de la vitamine D dans un objectif de prévention de l'ostéoporose. Ce qu'est en accord avec (**Abdennasser et al, 2014**).



Conclusion

La néphropathie lupique est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves du lupus érythémateux disséminé conditionnant en grande partie le pronostic. Elle réalise en général un tableau de néphropathie glomérulaire de sévérité variable. Elle influe de façon considérable sur le pronostic fonctionnel et vital de cette maladie.

La recherche de signes évocateurs tels la présence d'une protéinurie, d'une hématurie microscopique ou d'une insuffisance rénale doit faire partie du bilan initial mais aussi du suivi régulier de tout patient lupique, car la suspicion de glomérulonéphrite impose une biopsie rénale et peut conditionner le traitement immunosuppresseur. Les glomérulonéphrites prolifératives (classes III et IV) sont les plus sévères, avec un pronostic rénal variable selon le contexte ethnique, et un risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale qui peut atteindre 40 à 60% à long terme.

Les immunosuppresseurs majorent le risque des complications infectieuses et néoplasiques, mais les complications cardiovasculaires restent une des principales causes de mortalité chez les patients lupiques et doivent faire l'objet d'un dépistage et d'une prévention spécifique, dès les stades précoces de la maladie auto-immune, notamment en cas de maladie rénale chronique associée.

L'approche optimale pour l'utilisation de nouvelles thérapies pourrait consister à cibler initialement l'inflammation rénale pour préserver le parenchyme rénal, puis à supprimer l'auto-immunité.



Références bibliographiques

- **Abdennasser R, Benaouf M,2014.** Prise en charge thérapeutique de la néphropathie lupique. Mémoire de doctorat en pharmacie :85-10.
- **Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, et al,2003.** Anti-dsDNA, antiSm antibodies, and the lupus anti coagulant: Significant factors associated with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*;62:556-60.
- **Ségalena I, Renaudineau Y , Hilliona S, Hanrotel C, Le Meur Y, Youinoua P,2011.** Quels auto-anticorps pour le diagnostic et le suivi de la néphropathie lupique ?. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*.26, 113—117
- **Alexopoulos E, Seron D, Hartley RB, Cameron JS, 2015.** Lupus nephritis: correlation of interstitial cells with glomerular function. *Kidney Int* ;37:100.
- **Ali A, Al-Windawi S, Al-Windawi S, 2013.** Tubulointerstitial lupus nephritis. *J Nephropathol*;2:75–80.
- **Amital H, Heilweil M, Ulmanky R, Szafer F, Bar-Tana R, Morel L, et al 2005.** Treatment with a laminin-derived peptide suppresses lupus nephritis. *J Immunol*;175:5516— 23.
- **Amoura Z, Koutouzov S, Chabre H, Cacoub P, Amoura I, Musset I, et al, 2000.** Presence of antinucleosomes autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases: antinucleosome autoantibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*; 43:76-84.
- **Anders HJ, Weidenbusch M, Rovin B, 2015.** Unmet medical needs in lupus nephritis: solutions through evidence-based, personalized medicine. *Clin Kidney J*;8:492–502.
- **An-Nasri S, 2011.** Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence? Quelle forme histologique? Et quels facteurs prédictifs de l’atteinte rénale?. Mémoire de doctorat en médecine : 14-44
- **El Ouardighi L,2010.** la néphropathie lupique. Mémoire de doctorat en médecine :60-10.
- **Appel GB, Silva FG, Pirani CL,1978.** Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE): a study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine*;57:371–410
- **Aranow C, Ginzler E M, 2000.** Epidemiology of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus*; 9:166-169

- **Bastani B, Underhill D, Chu N, Nelson RD, Haragsim L, 1997.** Preservation of intercalated cell H(+)-ETPase in two patients with lupus nephritis and hyperkalemic distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol*;8:1109–12
- **Bell D, Smeenk R, 1997.** Clinical connections: assays and assessment. *Lupus* ; 6:305-6.
- **Bernetsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al, 2006.** Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*;5 4:2550–7.
- **Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al, 2012.** 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*;71:1771–1782.
- **Bootsma H, Spronk P, Derksen R, De Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J, et al, 1995.** Prevention of relapses in SLE. *Lancet*;345:1595-1599.
- **Botto M, Dell’Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, Petry F, et al, 1998.** Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Net Genet*;19:56—9.
- **Branger S, Schleinitz N, Gayet S, Veit V, Kaplanski G, Badier M et al, 2004.** Le syndrome des poumons rétractés et les maladies auto-immunes. *Rev Med Interne* ;25 :83-90.
- **Brentjens JR, Sepulveda M, Baliah T, Bentzel C, Erlanger BF, 1975.** Interstitial immune complex nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Kidney Int*;7:342.
- **Bruce I, Gladman D, Urowitz M, 2000.** Premature atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*;26:257-278.
- **Cameron J S, 1999.** Lupus nephritis, *J. Am. Soc. Nephrol* ; 10 ; 413-424.
- **Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al, 2003.** 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*;82:299– 308
- **Deocharan B, Qing X, Lichauco J, Putterman C, 2002.** Alpha-actinin is a cross-reactive renal target for pathogenic anti-DNA antibodies. *J Immunol*;168:3072-3078.

- **Deocharan B, Zhou Z, Antar K, Sinicolfi-Baez L, Angeletti RH, Hardin J, et al, 2007.** Alpha-actinin immunization elicits antichrometin auto-immunity in nonautoimmune mice. *J Immunol*;15:1313-1321.
- **Descombes E, Droz D, Drouet L, Gruñfeld JP, Lesavre P, 1997.** Renal vascular lesions in lupus nephritis. *Medicine*;76:355–61.
- **Dolff S, Bijl M, Huitema MG, Limburg PC, Kallenberg CGM, Abdulahad WH, 2011.** Disturbed Th1, Th2, Th17 and T(reg) balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Orlando Fla*; 141:197–204.
- **Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, Zampieri S, Vescovi F, Sulli A et al, 2002.** Steroid hormones and disease activity during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* ; 47(2):202-9.
- **Drenkard C, Villa A, Reyes E, Abello M , Alarcon-Segovia D,1997.** Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* :235-242.
- **El Ouardighi L,2010.** La néphropathie lupique. Mémoire de doctorat en médecine : 60-10.
- **Elgueta R, Benson MJ, de Vries VC, Wasiuk A, Guo Y, Noelle RJ, 2009.** Molecular mechanism and function of CD40/CD40L engagement in the immune system. *Immunol Rev*; 229:152–72.
- **Eman M,2013.** Immunological Aspects of Biopsy-Proven Lupus Nephritis in Bahraini Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Saudi J Kidney Dis Transpl*;24(6):1271-179.
- **Ettaib A, 2001.** Physiologie: compartiment des liquides organiques et reins,; II : 8 – 27.
- **Gaipl US, Voll RE, Sheriff A, Franz S, Kalden JR, Herrmann M, 2005.** Impaired clearance of dying cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*;4:189.
- **Gaujard S, Broussolle C, Cethebras P et al, 2003.** Lupus érythémateux disséminé survenant après 65 ans. . *La revue de médecine interne* ; 24 : 288–294.
- **Gigante A, Gasperini ML, Afeltra A, Barbano B, Margiotta D, Cianci R, et al, 2011.** Cytokines expression in SLE nephritis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*; 15:15–24.
- **Gladman D, Chaudry-Ahluwalia V, Ibanez D, Bogoch E , Urowitz M, 2001.** Outcomes of symptomatic osteonecrosis in 95 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* ; 28 :1116-2229.
- **Grafe A, Wollina U, Tebbe B, Sprott H, Uhlemann C , Hein G,1999.** Fibromyalgia in lupus erythematosus. *Acta Derm Venereol*; 79: 62-64.

- **Grishman E, Venketaseshan VS,1988.** Vascular lesions in lupus nephritis. *Mod Pethol*;1:235–1241.
- **Grootscholten C, Van Bruggen MC, Van der Pijl JW, De Jong EM, Ligtenberg G, Derksen RH, et al, 2003.** Deposition of nucleosomal antigens (histones and DNA) in the epidermal basement membrane in human lupus nephritis. *Arthritis Rheum*;48:1355-1362.
- **Haring CM, Rietveld A, van den Brand JA, Berden JH, 2012.** Segmental and global subclasses of class IV lupus nephritis have similar renal outcomes. *J Am Soc Nephrol*; 23:149–154
- **Harley J, Sestak A, Willis L, Fu S, Hansen J, Reichlin M, 1989.** A model for disease heterogeneity of systemic lupus erythematosus. Relationship between histocompatibility antigens, autoantibodies and lymphopenia or renal disease. *Arthritis Rheum* ; 32:826–34.
- **Hartron PY,1998.** Atteinte viscérale graves du lupus. *Rev Pret* ; 48 : 620-25.
- **Hitchon C, Peschken C, 2007.** Sm antibodies increase risk of death in systemic lupus erythematosus. *Lupus* ; 16 : 186–194.
- **Imran T, Yick F, Estiverne C, Ogbonnaya-Odor C, Thiruvarudsothy S, et al, 2016.** Lupus nephritis. *Clin Exp Nephrol*; 20:1–13.
- **Ippolito A, Petri M, 2008.** An update on mortality in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*; 26(51):72–9.
- **Keita F, 2015.** Facteurs prédictifs d'une néphropathie lupique grave. Mémoire de doctorat en médecine : 11-33.
- **Kokori S I, Ioannidis J P, Voulgarelis M, Tzioufas A G, Moutsopoulos H M, 2000.** Autoimmune haemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* ;108 : 198-204.
- **Koutouzov S, Jeronimo AL, Campos H, Amoura Z, 2004.** Nucleosomes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*;30:529—58.
- **Krebs CF, Turner JE, Paust HJ, Kapffer S, Koyro T, Krohn S, et al, 2016.** Plasticity of Th17 cells in autoimmune kidney diseases. *J Immunol*; 197:449–457.
- **Kumar A, Mitchell M G, Aggarwal S, Fraser D B,Trillo A A,1992.** Ultrasonography-directed native renal biopsy: comparison of an automated biopsy device with a needle system, *Can Assoc Radiol J*; 43 : 359-363.
- **Lahita R, 1999.** Systemic lupus erythematosus, Academic Press:1051

- **Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, et al, 2011.** Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*; 3: 19.
- **Lech M, Anders HJ, 2013.** The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*; 24:1357-1366.
- **Leffler J, Martin M, Gullstrand B, Tydén H, Lood C, Truedsson L, et al, 2012.** Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease. *J Immunol*; 188:3522–31.
- **Lewis MJ, Malik TH, Fosseti-Jimack L, Carassiti D, Cook HT, Haskard DO, 2012.** Combining lupus and hyperlipidaemia in mice reveals distinct roles for complement in glomerulonephritis and atherosclerosis. *Arthritis Rheum*;64:2707–2718
- **Li E K, Tam L S,1999.** Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical association and survival in 18 patients. *J Rheumatol* ;26 :1923-1929.
- **Li Y, Zhao M, Yin H, Gao F, Wu X, Luo Y, et al,2010.** Overexpression of the growth arrest and DNA damage-induced 45 gene contributes to auto-immunity by promoting DNA hypomethylation in lupus T cells. *Arthritis Rheum*;62:1438-1447.
- **Lidove O, Cacoub P, 2000.**Lupus érythémateux aigu disséminé : Diagnostic, évolution, principes du traitement. *La Revue Du Praticien*; 50:1839.
- **Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al, 2015.** Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*;162:18–26.
- **Mackay M, Oswald M, Sanchez-Guerrero J, Lichauco J, Aranow C, Kotkin S, et al, 2016.** Molecular signatures in systemic lupus erythematosus: distinction between disease flare and infection. *Lupus Sci Med*; 3: 159.
- **Mal F, Meyrier A, Callard P, Altman J J, Kleinknecht D , Beaugrand M et al,1990.** Transjugular renal biopsy. *Lancet* ; 335 : 1512-1513.
- **Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, Wener MH,2003.** Multiple autoantibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*;30:1495—504.
- **Manzi S, Meilahn E N, Rairie J E, Conte CG, Medsger T A, Jansen-McWilliams L et al,1997.** Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study. *Am J Epidemiol*; 145:408-415.

- **Mellor-Pita S, Citores MJ, Castejon R, Tutor-Ureta P, Yebra-Bango M, Andreu JL, et al, 2006.** Decrease of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*;65:553-554.
- **Mendelssohn D C, Cole E H, 1995.** Outcomes of percutaneous kidney biopsy, including those of solitary native kidneys. *Am J Kidney Dis*; 26 : 580-585.
- **Meyer O ,Kahn M F,2000.** Lupus érythémateux systémique. Kahn M F, Peltier A, Meyer O, Piette J C,2000.Maladies et syndromes systémiques.Flammarion Médecine Sciences : 131-396.
- **Michaelson JS, Wisniacki N, Burkly LC, Putterman C, 2012.** Role of TWEAK in lupus nephritis: a bench-to-bedside review. *J Autoimmun*; 39:130–42.
- **Michel M, Johanet C, Meyer O, Frances C, Wittke F , Michel C et al,2001.** Familial lupus erythematosus. Clinical and immunologic features of 125 multiplex families.*Medicine* ;80 :153-158
- **Mohan C, Putterman C, 2015.** Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis.*Net Rev nephrol* ;11 :329-41.
- **Morozzi G, Bellisai F, Simpetico A, Pucci G, Bacarelli M R , Campanella V et al, 2000.** Comparison of different methods for the detection of anti-Ro/SSA antibodies in connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol* ; 18 : 729-731.
- **Moukit M,2011.** La néphropathie lupique. Mémoire de doctorat en médecine :180-4.
- **Musio F, Bohlen E M, Yuan C M, Welch P G,1998.** Review of thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* ; 28 :1-19.
- **Nasr SH, D'Ageti VD, Park HR, Sterman PL, Goyzueta JD, 2008.** Necrotizing and crescentic lupus nephritis with antineutrophil cytoplasmic antibody seropositivity.*Clin J Am Soc Nephrol*;3:682–687.
- **Ni J, Yao X, Pan H, Li X, Xu J, Ye D, 2009.** Clinical and serological correlates of anti-Sm autoantibodies in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*;29(11):1323-6.
- **Oinuma K, Harada Y, Naweta Y, Takabayashi K, Abe I, Kamikawa K et al, 2001.** Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroid treatment. *Ann Rheum Dis*; 60:1145-1148.
- **Pallot J L,2000.** Physiologie rénale; I : 3 – 27

- **Parikh SV, Malvar A, Song H, Alberton V, Lococo B, Vance J, et al, 2017.** Molecular imaging of the kidney in lupus nephritis to characterize response to treatment. *J Lab Clin Med*; 182:1–13.
- **Philippe C, 2010.** Anatomie du rétropéritoine : Reins et vaisseaux; 12 : 2 – 17,
- **Pinto LF, Hernandez GE, Robledo CG ,1995.**Asociación de los anti-ENAS con la Clínica en 85 Pacientes con LES (Abstract).*Rev Colomb Reumetol* ;2:65.
- **Rahman A, Isenberg D, 2008.** Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*; 358:929–39.
- **Renaudineau Y, Croquefer S, Jousse S, Renaudineau E, Devauchelle V, Guéguen P, et al, 2006.** Association of alpha-actinin-binding anti-double-stranded DNA antibodies with lupus nephritis. *Arthritis Rheum*;54:2523-2532.
- **Renaudineau Y, Deocharan B, Jousse S, Renaudineau E, Putterman C, Youinou P, 2007.** Anti-alpha-actinin antibodies: a new marker of lupus nephritis. *Autoimmun Rev*;6:464-468.
- **Renaudineau, Y. Renaudineau E, Le Meur Y, Chauveau A, Youinou P, 2008.** Intérêt des nouveaux examens sérologiques pour la néphropathie lupique. *Immunoanalyse et biologie spécialisée* ; 23 ; 137-142.
- **Rethi M, Goyal A, Jaryal A, Sharma A, Gupta PK, Ramachandran R, et al, 2016.** Comparison of low-dose intravenous cyclophosphamide with oral mycophenolate mofetil in the treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* ; 89 :235-242.
- **Roman MJ, Shanker BA, Davis A, 2003.** Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*;349:2399–2406
- **Ronnblom L, Alm GV, Eloranta ML, 2011.** The type I interferon system in the development of lupus. *Semin Immunol*; 23:113–21.
- **Ryffel B, Car BD, Gunn H, Roman D, Hiestand P, Mihetsch MJ, 1994.** Interleukin6 exacerbates glomerulonephritis in (NZB x NZW)F1 mice. *Am J Pathol*; 144:927–37.
- **Schulze-Koops H, 2004.** Lymphopenia and autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther* ; 6(4):178–180.
- **Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ, Collaborative Study G, 2008.** The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*; 23:1298–306

- **Ségalena I, Renaudineau Y, Hillion S, Hanrotel C, Le Meur Y, Youinou P, 2011.** Quels auto-anticorps pour le diagnostic et le suivi de la néphropathie lupique ?. *Immuno-analyse et biologie spécialisée*. 26, 113-117.
- **Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA, 2002.** Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med*; 112:726–9.
- **Singh AK, Ucci A, Madias NE, 1996.** Predominant tubulointerstitial lupus nephritis, *Am J. Kidney Dis*;27:273–278.
- **Sinico RA, Bollini B, Sabadini E, Di Toma L, Radice A, 2002.** The use of laboratory tests in diagnosis and monitoring of systemic lupus erythematosus. *J Nephrol*;15:20—7.
- **Sinico RA, Rimoldi L, Radice A, Bianchi L, Gallelli B, Moroni G, 2009.** Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis. *Ann N Y Acad Sci*;1173:47—51.
- **Somers E, Magder L S, Petri M, 2002.** Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*.29: 2531-2536.
- **Somers EC, Marder W, Cagnoli P, Lewis EE, DeGuire P, Gordon C, et al, 2014.** Population-based incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis Rheumatol*; 66:369–78.
- **Suleiman S, Kamaliah D, Nadeem A, Naing NN, Che Maraina CH, 2009.** Anti-nucleosome antibodies as a disease activity marker in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis*;12: 100-106.
- **Tao JH, Cheng M, Tang JP, Liu Q, Pan F, Li XP, 2017.** Foxp3, regulatory T cell and autoimmune diseases. *Inflammation*; 40:328-339.
- **Trendelenburg M, Lopez-Trascasa M, Potlukova E, Moll S, Regenass S, Fremeaux-Bacchi V, et al, 2006.** High prevalence of anti-C1q antibodies in biopsy-proven active lupus nephritis. *J Nephrol Dial Transplant*;21:3115—3121.
- **Trouw LA, Groeneveld TW, Seelen MA, Duijs JM, Bajema IM, Prins FA, et al, 2004.** Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin invest*;114: 679—88.
- **Venigalla RKC, Tretter T, Krienke S, Max R, Eckstein V, Blank N, et al, 2008.** Reduced CD4+, CD25-T cell sensitivity to the suppressive function of CD4+, CD25

- high CD127⁻/low regulatory T cells in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*; 58:2120
- **Virginie J, Jean-Marie K , Christian V, Christophe B, Antoine B, 2018.** La néphropathie lupique: les nouvelles perspectives de traitement. *Néphrologie&thérapeutique* ; 14(1) :1-12.
 - **Wang B, Gladman D, Urowitz M,1998.** Fatigue in lupus is not correlated with disease activity. *J Rheumatol*; 25: 892-895.
 - **Wasicek C, Reichlin M, 1982.** Clinical and serological differences between systemic lupus erythematosus patients with antibodies to Ro versus patients with antibodies to Ro and La. *J Clin Invest* ; 69:835–43.
 - **Weening JJ, D’Ageti VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al, 2004.** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*;65:521—30.
 - **Weening JJ, D’Ageti VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al, 2004.** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol*;15:241–50
 - William G. *Physiologie médicale*; 38: 671 – 675
 - **Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH ; 2013.** Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int*;83:715–723.
 - **Youinou P, Renaudineau Y, Saraux A, 2008.** Auto-anticorps dans les maladies systémiques. . *Flammarion Médecine-Sciences* : 54-90.
 - **Yu F, Wu LH, Tan Y, Li LH, Wang CL, 2010.** Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int*;77:820–825.
 - **Zamora M R, Warner M L, Tuder R, Schwarz M I, 1997.** Diffuse alveolar haemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival and outcome. *Medicine* ;76 : 192-202.



Annexes

Annexe A

Critères d'ACR modifiés en 1997 pour le diagnostic du LED

- ① Éruption malaire en ailes de papillon
- ② Éruption de lupus discoïde
- ③ Photosensibilité
- ④ Ulcérations buccales ou nasopharyngées
- ⑤ Polyarthrite non érosive
- ⑥ Pleurésie ou péricardite
- ⑦ Atteinte rénale : protéinurie supérieure à 0,5 g/24 h (ou +++) ou cylindres urinaires
- ⑧ Atteinte neurologique : convulsion ou psychose
- ⑨ Atteinte hématologique : anémie hémolytique avec hyperréticulo-cytose ou leucopénie < 4 000/mm³ ou lymphopénie < 1 500/mm³ ou thrombopénie < 100 000/mm³
- ⑩ Désordre immunologique : anticoagulant circulant ou anticorps anticardioline ou anti-ADN natif ou anti-Sm ou fausse sérologie syphilitique (VDRL+ [venereal diseases research laboratory], TPHA- [treponema pallidum hæmagglutination assay])
- ⑪ Présence d'un titre anormal d'anticorps anti-nucléaires

Annexe B

Fiche de synthèse

Nom :

prénom :

N°=dossier :

Age :

Sexe :F

H

Origine :

Profession :

situation familiale :

Date d'hospitalisation:

Date de sortie :

Durée d'hospitalisation :

Motif d'hospitalisation :

Signes cliniques

Cutanés :

Articulaires :

Cardio-vasculaires :

HTA :

Neurologique

Pneumo-pulmonaires :

Hématologiques :

Antécédents des patients :

Signes généraux

Fièvre :Oui Non

Asthénie :Oui Non

Œdème des MI :Oui Non

Autre

Examens biologique

Bilan standard

FNS GB Lymphocyte :
GR : HB : VGM : CCMH :
Plaquette :
Glycémie :VS : CRP :
Electrophorèse :Albumine : $\alpha 1$ $\alpha 2$ $\beta 1$ $\beta 2$:
 γ :

Bilan rénal

Protéinurie 24/H :Créatinine :Débit de FG(DFG) :
Sédiment urinaire : Leucocytes : Hématurie :

Bilan immunologique

Ac Anti-DNA natif :Ac Anti-sm :
Ac Anti-SSa :Ac Anti-SSb
Ac Anti-phospholipide: Ac anti-nucléosome :
Complement sérique c3 : c4 :
Test de combes :

Examen anatomo-pathologique

Classe de NL :

Traitement :

- **Plaquenil 200mg :**
- **Corticoïdes** bolus : per os :
- **Immunosuppresseurs** endoxan : cellcept :
- **Traitement adjuvant :**



Résumés

Résumé

La néphropathie lupique (NL) est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus sévères du lupus érythémateux disséminé. La ponction biopsie rénale reste cruciale pour le choix des modalités thérapeutiques.

Nous avons mené étude descriptive rétrospective portant sur 43 patients ayant une néphropathie lupique (NL) parmi 97 cas de lupus suivis entre 2012 et 2021 au niveau du service de médecine interne du CHU Constantine. Nous avons analysé les paramètres épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients. Il s'agit de 41 femmes et 2 hommes avec un âge moyen de 32.44 ans. Le délai moyen d'hospitalisation est de 33.37 jours. Cliniquement il y avait une HTA dans 44% des cas. L'examen biologique a révélé une protéinurie chez 83% des patients, une hématurie chez 59%, une créatinémie chez 41%, un débit de filtration glomérulaire moyen de 62.62 ml/min/1.73m² et la présence des Ac anti-DNA natif dans 28% des cas. La biopsie rénale montre une prédominance de la classe IV (44%). Le traitement utilisé était à base de plaquenil 200mg (17%), de corticoïdes (40%), d'immunosuppresseurs (13%) et traitement adjuvant (30%).

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 : néphropathie lupique, immunosuppresseurs, formes prolifératives, LED.

Abstract

Lupus nephritis (LN) is one of the most frequent and most severe manifestations of systemic lupus erythematosus. Renal puncture biopsy remains crucial for the selection of therapeutic modalities. This is a retrospective descriptive study of 43 patients with lupus nephritis (LN) among 97 cases of lupus followed between 2012 and 2021 at the Department of Internal Medicine CHU Constantine. These are 41 women and 2 men with an average age of 32.44 years. The average hospital stay is 33.37 days. Clinically, hypertension was present in 44% of cases. Biological examination revealed proteinuria in 83% of patients, hematuria in 59%. An average glomerular filtration rate of 62.62 ml/min/1.73 m², and presence of native anti-DNA Abs in 28% of cases. Renal biopsy revealed the predominance of proliferative class IV (44%). The treatment used was plaquenil 200 mg (17%), corticosteroids (40%), immunosuppressants (13%) and adjuvant treatment (30%). We analyzed the epidemiological, clinical and biological parameters of patients. The severity of the clinical and biological picture explained by the frequency of proliferative forms, hence the need for early and adequate management.

ملخص

التهاب الكلية الناجم عن مرض الذئبة هو واحد من المظاهر الأكثر شيوعا والأكثر حدة من بين مظاهر مرض الذئبة الحمامية. لا تزال خزعة الكلى وسيلة فعالة لاختيار طرائق علاجية. هذه دراسة وصفية بائر رجعي ل 43 مريضا يعانون من اعتلال الكلية الذئبي من بين 97 حالة من حالات ذئبية التي تمت متابعتها بين عامي 2012 و2021 على مستوى قسم الطب الداخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي قسنطينة. كشف الفحص البيولوجي عن وجود بيلة بروتينية في (83%) من المرضى و بيلة دموية في (59%) و قمنا بتحليل المعلمات الوبائية و السريرية و البيولوجية للمرض. هؤلاء (41%) امرأة و رجلين بمتوسط عمر (32.44 سنة) يبلغ متوسط مدة الإقامة في المستشفى 33.37 يوما سريريا. كان هناك ارتفاع في ضغط الدم في (44%) من الحالات. نسبة عالية من الكرياتين في (41%) و متوسط معدل الرشيع الكبيدي (62.62 مل/دقيقة/1.73 م) و وجود عيب مضاد للحمض النووي في (28%) من الحالات. اظهرت خزعة الكلى غلبة الصف الرابع (44%) و كان العلاج المستخدم هو البلاكينيل (200مغ) (17%) كورتيكوستيرويد (40%) و مثبطات مناعة (13%) بالإضافة الى علاج مساعد (30%). تفسر شدة الصورة السريرية و البيولوجية بتكرار الاشكال التكاثرية و من هنا الحاجة الى علاج مبكر و كاف.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : DIB Ines

Etude épidémiologique de la sclérodermie systémique

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie moléculaire et cellulaire

La néphropathie lupique (NL) est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus sévères du lupus érythémateux disséminé. La ponction biopsie rénale reste cruciale pour le choix des modalités thérapeutiques.

Nous avons mené étude descriptive rétrospective portant sur 43 patients ayant une néphropathie lupique (NL) parmi 97 cas de lupus suivis entre 2012 et 2021 au niveau du service de médecine interne du CHU Constantine. Nous avons analysé les paramètres épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients. Il s'agit de 41 femmes et 2 hommes avec un âge moyen de 32.44 ans. Le délai moyen d'hospitalisation est de 33.37 jours.

Cliniquement il y avait une HTA dans 44% des cas. L'examen biologique a révélé une protéinurie chez 83% des patients, une hématurie chez 59%, une créatinémie chez 41%, un débit de filtration glomérulaire moyen de 62.62 ml/min/1.73m² et la présence des Ac anti-DNA natif dans 28% des cas. La biopsie rénale montre une prédominance de la classe IV (44%). Le traitement utilisé était à base de plaquenil 200mg (17%), de corticoïdes (40%), d'immunosuppresseurs (13%) et traitement adjuvant (30%).

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-clefs : Mots clés : néphropathie lupique, immunosuppresseurs, formes prolifératives, LED.

Laboretoires de recherche :

Service de la médecine interne CHUC

Encadreur : MECHATI Chahinez (MAA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Co-encadreur : KEROUAZ Nacira (MCA-Centre Hospitalo-Universitaire Constantine).

Examineur 1: RAHMOUNE Houria (MCA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : HADDAD Souad (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).