

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 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 :** Sciences Biologiques

**Spécialité :** Immunologie Moléculaire et cellulaire

N° d'ordre :  
N° de série :

Intitulé :

---

## Etude épidémiologique et physiopathologique de la néphropathie lupique

---

**Présenté par :** HAMIMES Nour el-houda

**Le 29/06/2022**

BOUKERBOUA Rania

BENALI Bouchra

**Jury d'évaluation :**

**Encadreur :** Pr. CHETTOUM Aziez (Pr- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examinateur 1 :** Dr .Messaoudi Saber (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examinatrice 2 :** Dr. Mechaty Chahinez (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Année universitaire  
2021 - 2022**



## Remerciements

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche sans l'aide et l'encadrement de « **Dr. Chettoum Aziz** », Maître de conférences A à l'Université frères Mentouri Constantine on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, sa patience, sa disponibilité, le temps qu'il nous a consacré, ses conseils avisés et sa supervision éclairée tout au long de la rédaction du mémoire.

Au second lieu, nos remerciements s'adressent aux membres de jury **Dr .Messaoudi Saber** Maître de conférences A à l'Université frères Mentouri Constantine, et **Dr.Mechati Chahinez**, Maître de conférences B à l'Université frères Mentouri Constantine d'avoir accepté d'examiner et d'évaluer notre travail.

Nous remercions énormément l'équipe du service de néphrologie dans **ESH D'URO NEPHROLOGIE DAKSI CONSTANTINE**, qui ont toujours montrés à l'écoute et très disponible tout au long de la période du stage.

Enfin, un grand merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

***Nour & Rania & Bouchra***





## Dédicaces



*Après avoir rendu grâce à **Allah***

*Le tout Puissant, le Miséricordieux ; ainsi qu'à son Prophète Mohamed, paix et salut sur lui par la grâce et la bonté de Dieu qui a toujours guidé nos pas et qui nous a donné la chance et la force d'étudier et d'en arriver là, Je dédie cette thèse...*

*À mon cher père **Boukerboua Nouar***

*Au défunt qui réside dans mon cœur, cher père Comme je voulais te dédier ce travail, mais le destin voulait que je te manque. C'est toi qui m'as soutenu. Tu as guidé mes premiers pas, et tu étais toujours une source intarissable d'amour et de sacrifice, tu me conduis toujours vers le succès, tu m'as toujours donné confiance, amour et force. Tu es celui qui croit en mes capacités, tu m'as appris la patience pour ce que je veux.*

*Aujourd'hui, je suis le fruit de votre éducation et de votre sacrifice, que Dieu ait pitié de votre âme.*

*A ma chère Maman **Bouzidi Nadia***



*Source inépuisable de  
tendresse, de patience et de  
sacrifice, ta prière et ta  
bénédictio n m'ont été d'un grand secours tout au long de ma  
vie, Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer  
ma grande affection et ma profonde reconnaissance merci  
pour tout ce que tu m'as donné Puisse Dieu tout puissant, te  
préserv er et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

*À mon chère **Omar Chidekh***

*Pour l'amour et la passion qui nous unissent.*

*Je ne peux pas exprimer ma plus profonde gratitude  
pour votre soutien.*

*Tu as toujours été le sanctuaire qui surmonte le chaos en  
moi et je n'oublierai jamais les faiblesses et les peines dans  
lesquelles tu étais avec moi, je prie le tout-puissant de  
préserv er notre lien et notre amour les uns pour les autres et  
de nous accorder, tous nos rêves.*

*À mes sœurs **Ibtissem, Mariam, Aicha, Mira et Manel et  
ma belle-sœur Chiraz***

*Bougies de ma vie, je tiens à vous remercier pour votre soutien et votre amour vous êtes la plus belle chose de ma vie, je souhaite toujours voir le sourire sur vos visages et votre bonheur. Merci pour chaque mot qui m'a soutenu. Merci pour les moments de joie et de bonheur que j'ai vécus avec vous.*

*À mon frère **Boukerboua Zakaria "Ninou"***

*A tous les sentiments chers et éternels que j'ai pour toi, je ne pourrai jamais exprimer le respect que j'ai pour toi, et ma gratitude pour vous avoir encouragé à travers tout ce que j'ai des années d'études, tu es toujours à mes côtés le consolateur au moment du besoin, le fort au moment de la faiblesse, je t'apprécie et je t'aime tellement ; que Dieu vous bénisse .*

*Pour mes neveux, les fleurs de ma vie, les brises de bonheur sur mon cœur, la joie de mon âme et les plus douce qui ornes notre famille, **Zine El-Din et Wael Wesal, Mouhammad, Nada, Sirin, Nouha, Assil, Chiraz, Ilin, Aridj, Anais, Tasnim, Raid.***

*Mes beaux frères*

**Kamel Abbas** tu es mon grand frère je te souhaite tout le bonheur du monde merci infiniment pour tout ce que tu as fait pour moi et jamais je ne peux te rendre tes Services et ton aide.

Mohamed Amiar, merci de m'avoir soutenu quand j'ai trébuché, merci pour ta gentillesse, et ta force positive Merci de croire que je suis le meilleur, Merci pour cette confiance.

**Souhil Mamach.**

**Radwen Bouras** Vous avez toute mon appréciation et mon respect tant que vous avez toujours été fier de moi. Merci pour tout votre soutien et votre fierté en moi.

A la famille de mon mari **Chidekh**

Ma belle-mère **Houria Oussif**, mon beau père **CHidekh Chirif**, et mes belles sœurs **Chahinez, Narimen, Ferial, Amel**, mon beau-frère **Imad** vous êtes les meilleur des destins, J'ai la chance d'avoir une deuxième famille.

Merci pour tout l'amour, le respect, le soutien moral et le réconfort que vous m'avez donné.

Ma meilleur amie et ma jumelle, **Nour**

*Merci d'avoir éclairé mon chemin. J'ai compris le sens de l'amitié avec toi. Merci pour tous les rires et blagues que nous avons eues ensemble. Avons eu de dures leçons que nous avons apprises ensemble. Maintenant, nous sommes à la remise des diplômes, croyez-nous, nous l'avons fait ensemble.*

*A mes cher amis, en témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je veux dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de réussite, une spéciale dédicace à **Nour El Houda Hamimes** et **Bouchra Ben Ali** merci de m'avoir épaulé tout au long de la réalisation de ce travail,*

*Trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude.*

*Rania*





## Dédicaces



Je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents : **AZZOUZ** et **FATIMA**, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

À mes chères sœurs **Soumia** et **Hiba** et mes chères frères **Mouhamed** et **Salah** qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'étude.

Je profite de cette tribune pour dédie **mon futur mari**.



Sans oublier tous les que je les connues à l'université et surtout ma belle **Rania**, merci à tous les jours et les souvenirs et les moments depuis le début jusqu'à maintenant.

À mes chères binômes **Rania** et **Bouchra**

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible, je vous dis merci.

*Nour*





## Dédicaces



A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

A l'âme de mon Grand-père **Ali** qui m'a encouragé à étudier.

A ma chère et adorable mère : **Khadidja** Pour son affection, sa patience, sa compréhension, sa disponibilité, et son soutien sans égal dans les moments les plus difficiles de ma vie.

A mon père : **Dawdia** Pour ses précieux conseils.

A mon marie : **Ryad** que j'aime beaucoup et qui m'a soutenu tout au long de ce projet

*A ma Grand-père **omar**.*

*A mes Grand-mère **Rbiha** et **El bahhdja**.*

A mes frère et ma sœur : **Assaad, khalil, abdelmounaim** et **Khawla** pour leur soutien durant mon parcours universitaire plus particulièrement ce mémoire.

*A les parents de mon marie **Nouar** et **Bariza** pour tous ses encouragements.*

A mes tantes: **Rafik** et sa femme **souaad**, **Hassan** et sa femme **Fahima**, **Nacer** et sa femme **massouda** et ses enfants et surtout **Charhra**, **Maroua**, **Safa**, **Malek**, **Isra** et **Younes** et je n'oublie pas **Saïda**, **Fahima** et **Hassiba** que je l'aime profondément.

A mon oncle **Djamel** et sa femme **Karima**, **Mouhamed** et sa femme **Halima** et ses enfants **Raouf**, **Youcef**, **Ishak**, **Imen**, **Haroune**....etc

A la plus personne qui a le grand mérite et l'influence dans ma vie mon adorable tante **Hakima** et son fille **chiheb**.

A tous mes oncles **Saliha**, **Karima**, **Malika** et leurs enfants

A tous mes cousins et cousines et surtout : **Chaïma** et **Souad**

A ma tantes **Djamila** et ses filles **Sara**, **Sofia** et **Rahima**.

Là où je suis arrivée aujourd'hui c'est à vous mes chers familles que je le dois Que Dieu les protèges.

A toutes mes amies **Madjda**, **Houda** et surtout **Nour** et **Rania**



*Bouchra*

## **Résumé :**

La néphropathie lupique (NL) est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves. Caractérisée par la production d'AC antinucléaires spécifiquement dirigés contre l'ADN natif. Le but de notre étude était de ressortir les particularités épidémiologiques, clinico-biologiques et histologiques, évolutives et d'identifier les facteurs pronostiques permettant de prédire l'évolution rénale.

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive et analytique sur une période de 8 ans [2013-2021] et s'intéressant à la NL documentée par ponction biopsie rénale (PBR) au niveau de ESH d'uro nephrologie d'Alger constantine.

Nous avons colligé 30 patients avec un sexe ratio F/H de 0.5. L'âge moyen au moment de la découverte de la NL était de 31,66 ans. Nous avons classé nos patients selon les facteurs de risques, au nous avons trouvez que 2 patients avec aucun facteurs de risques ,9 malades avec un seul facteur de risque, et 10 malades avec deux facteurs de risques, et dix malades avec trois facteurs de risques. Les manifestations extra-rénales étaient dominées par les manifestations articulaires et dermatologiques. 77% des patients atteints d'insuffisance rénale aigue avec une protéinurie néphrotique, contre 68% des patients ayant une fonction rénale ordinaire. La symptomatologie rénale était dominée par la protéinurie qui était constante, l'hématurie était présente chez 55% des patients et l'insuffisance rénale était présente dans la moitié des cas, l'HTA était présenté chez 55% des patients ayant une insuffisance rénale et 22% chez les patients ayant une fonction rénale normale. La PBR a été réalisée chez 70 % des patients, et elle a été réalisée par voie percutanée, nous avons trouvé dans notre étude 20% Catégorie III et 54% Catégorie IV GN

Nos résultats montrent que la corrélation entre le sexe et la présence d'une insuffisance rénale initiale, indique que les hommes ont une insuffisance rénale plus que les femmes, la présence d'hypertension s'accompagne souvent d'une insuffisance rénale aigue, et les infections sont fréquentes. Elles sont dominées par les infections urinaires, cutanées et pulmonaires. Ces complications semblent être plus en rapport avec la maladie lupique elle-même qu'avec les traitements utilisés

**Mots-clets :** Lupus., Néphropathie lupique, Système immunitaire, lupus érythémateux, les reins.

## Abstract

Lupus nephritis (NL) is one of the most common and serious manifestations. Characterized by the production of antinuclear antibodies specifically directed against native DNA. The aim of our study was to highlight the epidemiological, clinico-biological and histological, evolutionary particularities and to identify the prognostic factors allowing to predict the renal evolution.

We conducted a descriptive and analytical retrospective study over a period of 8 years [2013-2021] and focusing on the NL documented by renal biopsy puncture (PBR) at the level of ESH of uro nephrology daksi constantine.

We collected 30 patients with a sex ratio F/M of 0.5. The average age at the time of the discovery of the NL was 31.66 years. We classified our patients according to the risk factors, we found that 2 patients with no risk factors, 9 patients with a single risk factor, and 10 patients with two risk factors, and ten patients with three risk factors. Extra-renal manifestations were dominated by articular and dermatological manifestations. 77% of patients with acute renal failure with nephrotic proteinuria, compared to 68% of patients with ordinary renal function. Renal symptomatology was dominated by proteinuria which was constant, haematuria was present in 55% of patients and renal failure was present in half of cases, hypertension was presented in 55% of patients with renal failure and 22% in patients with normal renal function. PBR was performed in 70% of patients, and it was performed percutaneously, we found in our study 20% Category III and 54% Category IV GN. Our results show that the correlation between sex and the presence of initial renal insufficiency indicates that men have renal insufficiency more than women, the presence of hypertension is often accompanied by acute renal insufficiency, and infections are common. They are dominated by urinary, skin and lung infections. These complications seem to be more related to the lupus disease itself than to the treatments used.

Keywords: Lupus., Lupus nephropathy, Immune system, lupus erythematosus, queens.

## الخلاصة

التهاب الكلية الذئبي هو أحد أكثر المظاهر شيوعاً وخطورة. تتميز بإنتاج الأجسام المضادة للنواة الموجهة بشكل خاص ضد الحمض النووي الأصلي. الهدف من دراستنا هذه هو تسليط الضوء على الخصائص الوبائية والبيولوجية والنسجية والتطورية وتحديد العوامل الإندارية التي تسمح بالتنبؤ بالتطور الامراض الكلوية ، قمنا بإجراء دراسة وصفية وتحليلية باثر رجعي للمدة ثمانية سنوات للفترة الممتدة بين [2013-2021] بمستشفى الامراض الكلوية الدقسي بقسنطينة ، متوسط العمر للمرضي وقت اكتشاف المرض كان 31.66 سنة ، قمنا أيضا بتقسيم مرضانا حسب الجنس حيث كانت 10 اناث مقابل 20 مريض من الذكور من اصل 30 مريض ، بنسبة جنسية أذ 0.5 كما قمنا بتصنيف المرضى وفقا لعوامل الخطر ، حيث وجدنا ان هناك مريضين ليس لديهم أي عامل من عوامل الخطر ، في حين وجدنا 9 مرضى لديهم عامل خطر واحد ، و 10 مرضى لديهم عاملان خطر ، و 10 مرضى لديهم ثلاثة عوامل خطر. سيطرت المظاهر خارج الكلى على المظاهر المفصلية والجلدية. حيث وجدنا 77% من مرضى الفشل الكلوي الحاد مع البولة البروتينية الكلوية، مقارنة بـ 68% من المرضى الذين يعانون من وظائف الكلى العادية. سيطرت البولة البروتينية على أعراض الكلى التي كانت ثابتة، وكان البول الدموي موجوداً في 55% من المرضى وكان الفشل الكلوي موجوداً في نصف الحالات، كما ظهر ارتفاع ضغط الدم لدى 55% المرضى تم أخذ عينات نسيجية لـ 70% من مرضى الفشل الكلوي و22% من المرضى الذين يعانون من وظائف كلوية، وتم إجراؤه عن طريق الجلد، وجدنا في دراستنا 20% من الفئة الثالثة و54% من الفئة الرابعة تظهر نتائجنا أن العلاقة بين الجنس ووجود القصور الكلوي الأولي تشير إلى أن الرجال يعانون من قصور كلوي أكثر من النساء، وغالباً ما يصاحب وجود ارتفاع ضغط الدم قصور كلوي حاد، والالتهابات شائعة. تهيمن عليها التهابات المسالك البولية والجلدية والرئة. يبدو أن هذه المضاعفات مرتبطة بمرض الذئبة وكذا ارتباطها بالعلاجات المستخدمة

الكلمات المفتاحية: الذئبة، اعتلال الكلية الذئبية، الجهاز المناعي، الذئبة الحمراء، الكلى

# Table des matières

**Remerciements et dédicaces**

**Résumé**

**Liste des abréviations**

**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

Introduction..... 1

**Synthèse bibliographique**

**Chapitre 1**

1. Définition..... 3

2. Historique..... 3

3. Pathogénie de la néphropathie lupique ..... 4

4. Physiopathologie ..... 4

    1) Pathogénie du lupus ..... 4

    2) Pathogénie de l'atteinte rénale au cours du lupus..... 8

    3) Rappel anatomique du glomérule rénal..... 10

**Chapitre 2**

1. Néphropathie Lupique... ..... 12

2. Aspects anatomo-pathologiques de la néphropathie lupique ..... 15

    1) Classification des glomérulonéphrites lupique..... 15

    3) Autres aspects de la maladie rénale au cours du lupus..... 23

3. Manifestation cliniques et biologiques extra rénales du LES..... 24

    1) Manifestation dermatologique. .... 24

    2) Manifestations biologiques..... 27

    3) Manifestations rénales du lupus..... 31

4. Indication de la PBR dans la néphropathie lupique.....	38
1) Intérêt de la biopsie rénale au cours du lupus.....	38
2) Les indications de la PBR .....	39
5. La Grossesse et néphropathie lupique érythémateux.....	40
6. Diagnostic positif de la néphropathie lupique.....	40
1) Les Ac anti-ADN natifs.....	41
2) Les Ac anti alpha actinine.....	42
7. Traitement.....	42
1) But de traitement.....	42
2) Les corticoïdes.....	43
3) Les immunosuppresseurs.....	44
4) Les nouveaux moyens thérapeutiques.....	45
5) Traitement du lupus réfractaire.....	47
6) Traitement des rechutes.....	47
7) Indication.....	47
8) Hémodialyse et transplantation rénale.....	48

## **Partie Pratique**

### **Patients et méthodes**

1. Patients.....	49
2. Méthodes.....	49
1) Critères d'inclusion.....	49



2) Critères d'exclusions.....	49
3) Recueil des données.....	49
4) Analyse des données.....	49
<b>Résultats et discussion</b>	
1. Age.....	52
2. Sexe.....	52
3. Nombre de risques.....	52
4. Facteurs pronostiques cliniques.....	53
5. Diagnostic.....	54
6. La protéinurie.....	55
7. La Ponction biopsie rénale (PBR) .....	55
<b>Conclusion et perspectives</b> .....	57
<b>Références</b>	
<b>Annexes</b>	

## Liste des abréviations

**AAN** : les anticorps antinoyaux .

**AC**: anti-corps.

**ACEL**: inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

**ACR**: American College of Rheumatology.

**Ag**: antigen.

**AHA** : anémie hémolytique auto-immune.

**Aza**: Azathioprine.

**CD20**: cluster de différenciation 20.

**CKD-EPI**: ChronicKidneyDisease-Epidemiology Collaboration.

**CYC**: Cyclophosphamide.

**Cyp**: Cyclophosphamide.

**dRVVT** : temps de venin de vipère Russel dilué.

**ECBU**: Examen cyto-bactériologique des urines.

**ELISA**: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay.

**EPP**: électrophorèse des protéines plasmatiques.

**GN**: Glomérulonéphrite.

**GR** : globules rouges.

**HTA**: Hypertension artérielle.

**IF**: immunofluorescence.

**IL-2**: interleukine 2.

**IR**: insuffisance rénale.

**LE**: lupus érythémateux.

**LEAD** : Lupus érythémateux aigu disséminé.

**LED**: lupus érythémateux disséminé.

**LES**: lupus érythémateux systémique.

**LES**: lupus érythémateux systémique.

**MBG**: membrane basale glomérulaire.

**MMF**: mycophénolatemofétil .

**MO:** microscopie optique.

**MP:** méthylprednisolone.

**PBR:** Ponction Biopsie Rénale.

**RTX:** Rituximab.

**SRI:** SLE response index.

**TCA:** temps de cephaline activée.

**TCK :** temps de céphaline kaolin.

**VS:** Vitesse de sédimentation.

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Les complexes immuns initient les lésions tissulaires.....	7
<b>Figure 2:</b> Les mécanismes de la genèse des lésions tissulaires rénales .....	8
<b>Figure 3 :</b> Glomérule normal : Schéma d'un glomérule normal.....	10
<b>Figure 4 :</b> Histologie d'un glomérule (Gl) sain chez l'homme.....	11
<b>Figure 5 :</b> NL classe I. MO.....	16
<b>Figure 6:</b> NL classe I. MO.....	16
<b>Figure 7:</b> NL class III (A) .....	17
<b>Figure 8:</b> Lupus nephritis class III (A) .....	17
<b>Figure 9:</b> Lupus nephritis class IV-G (A) .....	18
<b>Figure 10:</b> Lupus nephritis class IV-S (A). .....	18
<b>Figure 11:</b> Néphrite lupique de classe III (A). .....	19
<b>Figure 12:</b> Lupus nephritis class IV-G (A/C) .....	19
<b>Figure 13:</b> Néphrite lupique de classe V.....	20
<b>Figure 14:</b> Néphrite lupique classe IV-G (A/C) .....	21
<b>Figure 15:</b> Néphrite lupique de classe VI. ....	21
<b>Figure 16 :</b> lupus aigu érythème œdémateux en vespertilion.....	25
<b>Figure 17 :</b> lupus aigu des dos des mains avec respect des articulations inter phalangienne.....	25
<b>Figure 18 :</b> lupus subaigu : lésions annulaires.....	26

<b>Figure 19 :</b> lupus discoïde : lésions érythémateuses, squameuses et atrophiques.....	<b>26</b>
<b>Figure 20:</b> Anticorps antinucléaires homogènes sur frottis de cellules HEp-2.....	<b>29</b>
<b>Figure 21:</b> Anticorps antinucléaires mouchetés sur frottis de cellules HEp-2.....	<b>29</b>
<b>Figure 22:</b> Anticorps anti-ADN natif sur frottis de Crithidialuciliae (fluorescence de la mitochondrie géante). .....	<b>30</b>

### **Listes des graphes**

<b>Graph 1:</b> cercle relatif pour le sexe des patients.....	<b>53</b>
<b>Graph 2 :</b> Classification des patients selon le nombre des facteurs des risques.....	<b>54</b>
<b>Graph3:</b> Comparaison des patients avec et sans insuffisance rénale aigue.....	<b>55</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> classification des GN lupiques selon la société international de la néphrologie/société des pathologies rénales (ISN/RPS) .....	<b>22</b>
<b>Tableau 2 :</b> Index d'activité et de chronicité.....	<b>23</b>
<b>Tableau3 :</b> Incidence des principaux anticorps antinucléaires et anti-cytoplasmes au cours du Lupus érythémateux systémique .....	<b>31</b>
<b>Tableau 4 :</b> Surveillance des traitements du lupus systémique.....	<b>33</b>
<b>Tableau 5:</b> Résumé de la prise en charge actuelle des NL classes III(A) et IV (A). .....	<b>45</b>
<b>Tableau 6 :</b> Traitements immunosuppresseurs et d'accompagnement des glomérulonéphrites lupiques.....	<b>46</b>
<b>Tableau 7:</b> l'âge moyen des patients étudié .....	<b>52</b>
<b>Tableau 8 :</b> Répartition des patients selon le sexe et l'âge dans différentes séries. ....	<b>53</b>
<b>Tableau 9:</b> Comparaison des patients avec et sans insuffisance rénale aigue..	<b>54</b>
<b>Tableau 10:</b> Comparaison les résultats histologique des classes de NL de différentes séries.....	<b>56</b>

# *Introduction*

La néphrite lupique est une complication fréquente chez les personnes atteintes de lupus érythémateux disséminé, plus communément appelé lupus érythémateux mot « lupus », qui signifie loup en latin, vient de la rougeur cutanée qu'il provoque au niveau du visage (érythème) qui évoque le masque vénitien, également appelé masque de loup [1].

Le lupus est une maladie auto-immune. Il amène votre système immunitaire à produire des protéines appelées anticorps qui attaquent vos tissus, et vos organes, y compris vos reins.

La néphrite lupique survient lorsque les anticorps lupiques affectent les structures de vos reins qui filtrent les déchets. Cela entraîne une inflammation des reins, pouvant entraîner la présence de sang ou de protéines dans les urines, une hypertension artérielle, une mauvaise fonction rénale ou même une insuffisance rénale, les signes et symptômes de la néphrite lupique comprennent :

- sang dans les urines
- Urine mousseuse (due à un excès de protéines dans l'urine)
- Hypertension
- Gonflement des mains, des chevilles ou des pieds
- Niveaux élevés d'un déchet appelé créatinine dans le sang

Plus de la moitié des adultes atteints de lupus systémique développent une néphrite lupique, le lupus systémique provoque des lésions des reins par les protéines du système immunitaire, altérant leur capacité à filtrer, il n'y a pas beaucoup de facteurs de risque connus pour la néphrite lupique, à l'exception de : sexe.

Bien que les femmes soient plus susceptibles de développer un lupus, les hommes développent plus souvent une néphrite lupique que les femmes [1].

L'ethnie ou les Noirs, les Hispaniques/Latinos et les Américains d'origine asiatique sont plus susceptibles de développer une néphrite lupique que les Blancs [1].

Dans ce contexte nous avons mené une étude rétrospective portant sur les différents cas de NL hospitalisé dans ESH D'URO NEPHROLOGIE DAKSI CONSTANTINE entre



l'année 2013 et 2021 L'objectif de cet étude est d'analyser les aspects épidémiologiques, cliniques et d'évaluer les modalités thérapeutiques et évolutives de ces patients.

Alors, comment cette maladie est-elle diagnostiquée ? Est-ce dangereux pour une femme enceinte ou son fœtus ? Cette maladie est-elle divisée en sections ? Quelles sont les méthodes de traitement ? Toutes ces questions et bien d'autres, nous tenterons d'y répondre dans cette recherche.

*Synthèse*  
*Bibliographique*

# *Chapitre 1*

## 1. Définition

Le mode de présentation de la maladie lupique, de groupement varié des différents organes atteints donner une définition exclusivement clinique de la maladie lupique, du fait que la maladie lupique est définie comme syndrome clinique caractérisé par une atteinte disséminée et évolution à travers de poussées, il arrive un ou plusieurs appareils entrecoupée de rémission multiples. [2]

La découverte des anticorps dirigés contre les constituants des noyaux cellulaires, il peut confirmer le diagnostic chez la majorité des maladies, la maladie lupique a été élevée au rang des maladies invalidantes par Fred Séguier il y a plus de 50 ans, comme considéré le lupus érythémateux systémique est le prototype des maladies auto-immunes, non spécifique d'organes et spontanément grave.

Le lupus érythémateux systémique (LES) peut également être associé au syndrome des anti-phospholipides définis par la présence des manifestations thrombotiques et d'anti-phospholipides.

L'atteinte rénale représente une forme la plus grave du LES, peut être définie la néphropathie lupique par la présence d'une protéinurie supérieure à 0,5g / 24h et/ou la présence d'anomalies du sédiment urinaire [2].

## 2. Historique

L'emploi du terme « lupus » est trouvé pour la première fois dans une bibliographie de Saint-Martin au Xe siècle. Les causes du lupus pouvaient en être multiples, il faut attendre 1828 pour trouver la description des manifestations dermatologiques par Bielt et son élève Cazenave, dermatologues parisiens[3] à Vienne à la fin du XIXe siècle, remarque que certains des cas de lupus cutanés peuvent se compliquer de manifestations viscérales diffuses et parfois mortelles, la description des formes systémiques ou « lupoviscérités » sans atteinte cutanée revient à William Osler en Angleterre.

En 1948 à Hargraves, qui revient le mérite de décrire le premier auto-anticorps antinucléaire responsable de la formation *in vitro* des cellules LE(lupus érythémateux) [4].

Les anticorps antinucléaires découverts par Miescher et Franconie en 1954 et étudiés par Seligmann en France en 1957 ont été une avancée considérable dans la compréhension du LES et des maladies auto-immunes [3].

### **3. Pathogénie de la néphropathie lupique**

Cette maladie peut endommager la peau, les articulations, le système nerveux, et dans une moindre mesure, tout autre organe ou système du corps.

Les mécanismes impliqués dans la genèse des lésions histologiques rénales restent aujourd'hui encore l'objet de controverses [5], ceci réside en grande partie dans le fait que les lésions élémentaires de la néphropathie lupique sont extrêmement polymorphes, néanmoins, on reconnaît aujourd'hui trois types de mécanismes possibles :

- ✓ Les dépôts intra rénaux (essentiellement glomérulaires), de complexes immuns circulants.
- ✓ L'attaque rénale par des anticorps reconnaissant des antigènes rénaux ou des antigènes circulants qui se sont fixés sur les parois glomérulaires ou vasculaires.
- ✓ Les micros thromboses vasculaires résultant de la présence d'anticorps anti-phospholipides.

Dans les deux premiers cas, l'inflammation intra-rénale est provoquée par le recrutement des protéines du complément ainsi que des cellules inflammatoires, reconnaissant la partie Fc des immunoglobulines déposées dans le parenchyme rénal.

La caractérisation des cibles antigéniques des auto-anticorps impliqués dans la néphropathie lupique a permis de mettre en évidence des auto-anticorps pathogènes ayant une réactivité croisée avec des constituants glomérulaires tels la laminine ou les héparanes sulfates [6] ou reconnaissant des nucléosomes fixés sur la membrane glomérulaire [7].

## **4. Physiopathologie**

### **1) Pathogénie du lupus**

La maladie lupique est causée par un environnement génétique particulier, elle comprend les systèmes immunitaires inné et adaptatif.

La production d'anticorps et l'activation de lymphocytes T délétères pour l'organisme car les interactions entre auto antigènes, cellules présentatrices d'antigènes (les cellules dendritiques particulièrement) lymphocytes B et lymphocytes T [8].

Après plusieurs années d'évolution des mécanismes immunologique pathogènes, les symptômes cliniques de la maladie commencer à apparaître, les AC antinucléaire sont véritables empreintes biologique de la maladie et sont détectables plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes clinique, leur spécificité de cette AC antinucléaire se diversifie et leur titre augmente progressivement au cours du temps avant l'apparition des premiers symptômes clinique [9].

Chez les patients atteints d'un lupus systémique, la présence d'auto anti corps anti nucléaires est très fréquente, ces AC dirigés contre :

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

Les auto-anticorps caractérisé par la spécifiques et caractéristiques du LS et une haute affinité pour l'ADN natif, ils appartenir d'isotype G et comportent de plusieurs mutation somatique, signatures indirecte, sous l'influence d'un antigène et de lymphocytes T qui conduite à l'activation, les lymphocytaire B [10].

Ils peuvent être trouvés d'autres auto AC chez les patients, par exemple les Ac anti-ribosome, d'Ac reconnaissant des molécules de surface, des cellules hématopoïétique (Ac anti-plaquettes ou anti globules rouges), des facteurs du complément (Ac anti C1q) et des protéines du cytosquelette (Ac anti –actimine).

Les Ac anti- phospholipides 2 et anti-glycoprotéine 1 sont associés aux thromboses vasculaires, par leur simple fixation sur la cible antigénique, certaines auto-Ac peuvent causer directement, le dysfonctionnement, voire la destruction de la cible moléculaire ou cellulaire, par exemple les Ac dirigé contre le récepteur pour le N-méthyl D-aspartate (NMDA) qui jouer un role direct dans l'apparition des manifestations neuropsychiatriques de la maladie[11]et des Ac dirigé contre les leucocytes, les plaquettes et les globules rouges qui induisent des

cytopénies hématologiques, le tissu conducteur cardiaque fœtal détruit directement par les Ac anti SSA [12].

Les auto Ac sont à l'origine des lésions tissulaires par le biais de la formation de complexes immunes (CI) dans la majorité des cas, pour cette raison, il est considéré comme un cas rare; ces derniers (CI) sont des complexes moléculaires constitués d'auto -Ac fixé à des auto Ag, ils activent la voie classique du complément et initient la réaction inflammatoire en recrutant *in situ* les macrophages, les polynucléaires, neutrophiles, les cellules dendritiques et les lymphocytes, quand ils sont présents dans les tissus (Figure 1).

Par le défaut de nettoyage peut être favorisée l'accumulation des CI comme le cas des déficits génétiques en C1q [13]. Cette mécanisme est importante dans la glomérulonéphrite lupique qui est caractérisée dans la forme classique par des dépôts glomérulaires d'immunoglobulines.

Initie l'inflammation glomérulaire et le recrutement de cellules inflammatoires à partir de la fixation d'Ac anti-ADN ou d'Ac anti-nucléosomes ou de l'ADN glomérulaire ou par réactivité croisée, sur d'autres antigènes (Ag) glomérulaires, et forme des CP [14].

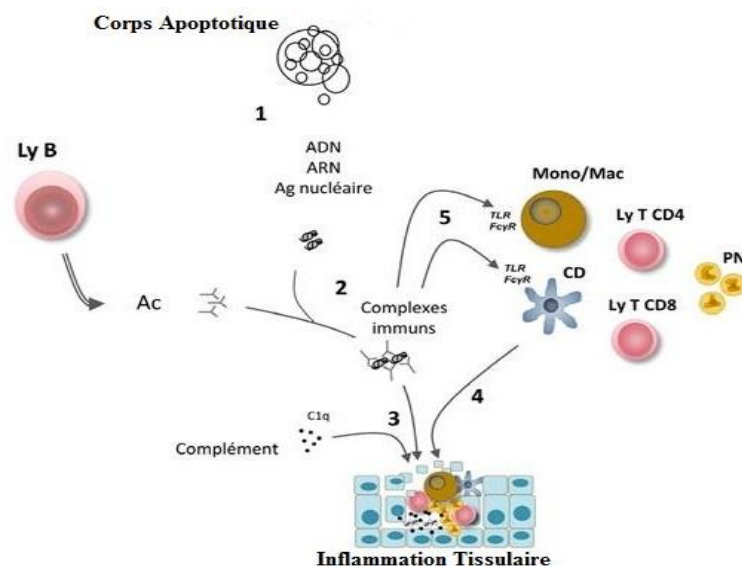
En raison d'affinité ou de propriétés physicochimiques particulières, la CI peuvent également se constituer dans la circulation et se déposer secondairement dans le glomérule et aussi probable que d'autres auto-Ac sans spécificité anti-ADN soient impliqués, La glomérulonéphrite lupique peut se développer en l'absence d'Ac antinucléaires, montrent des modèles de souris [15].

L'activation complémentaire par les CI peut également avoir un rôle dans les dommages cutanés et neurologiques du LS, dans la partie des lésions tissulaires rencontrées dans le LS est d'origine vasculaire, En cas de vascularité, il s'agit rarement d'une inflammation directe des parois des vaisseaux sanguins.

L'augmentation de la production du facteur tissulaire thromboxane A2 est due à plusieurs facteurs, à savoir l'activation des cellules endothéliales, des monocytes et des plaquettes, et des suppléments notamment, la thrombose étant souvent déclenchée par un second événement (infection, intervention chirurgicale ,etc.) l'ensemble de ces anomalies

crée un état favorable à la coagulation [16'17], les Apl inhiber la fibrinolyse et interférer avec le rôle anticoagulant de l'annexine 5 et la protéine C.

L'activation du système immunitaire et les médiateurs inflammatoires, l'agression endothéliale se fait .Il existe des lésions endothéliales et des atteintes de la microcirculation dans les atteintes rénales et cérébraux vasculaires du LS[18], la formation accélérée de plaques attachées aux artères est également renforcée par l'attaque endothéliale, ce qui entraîne un risque accru d'accident vasculaire cérébrale coronaire et vasculaire cérébral, il existe également plusieurs autres mécanismes impliqués dans l'inflammation des tissus, La cytotoxicité peut avoir un effet direct et jouer un rôle dans les lésions tissulaires, comme l'indique l'infiltration de lymphocytes T dans la peau et les reins, en particulier CD8, l'activation direct des lymphocytes et des cellules du système immunitaire innée, telles que les macrophages et les polynucléaires, neutrophiles et la sécrétion de nombreuses molécules pro-inflammatoires comme par exemple des cytokines (interférons alpha[IFN] et gamma [IFN] , tumor nécrosis factor alpha [TNF], interleukine -17[IL-17] ,etc.) et enzymes qui ont un effet pathogène dans les tissus ciblés, se fait par l'accumulation de débris nucléaires issus de l'apoptose et de la nécrose cellulaire (Figure1) [18].



**Figure1** : Les complexes immuns initient les lésions tissulaires.

( 1 ) une apoptose anormale ou excessive et / ou une diminution de la clairance des corps apoptotiques induisent l'accumulation d'auto - Ag apoptotiques : ( 2 ) les auto - Ac se fixent aux auto - Ag dans la circulation ou dans les tissus pour former des complexes immuns ( CI ) :



( 3 ) les CI activent la voie classique du complément ( C1q ) ; ( 4 ) la cascade du complément libère des facteurs chimiotactiques qui recrutent les macrophages , les polynucléaires neutrophiles , les cellules dendritiques et les lymphocytes qui induisent l'inflammation tissulaire : ( 5 ) les CI activent les macrophages et les cellules dendritiques par le biais des récepteurs de type Toll et des récepteurs pour le fragment Fc des IgG avec la production de cytokines pro - inflammatoires ( TNF IL - 8 ) . Ac : anticorps : CD : cellule dendritique Ly : lymphocyte : PN : polynucléaire neutrophile : Mono / Mac : monocyte / macrophage.

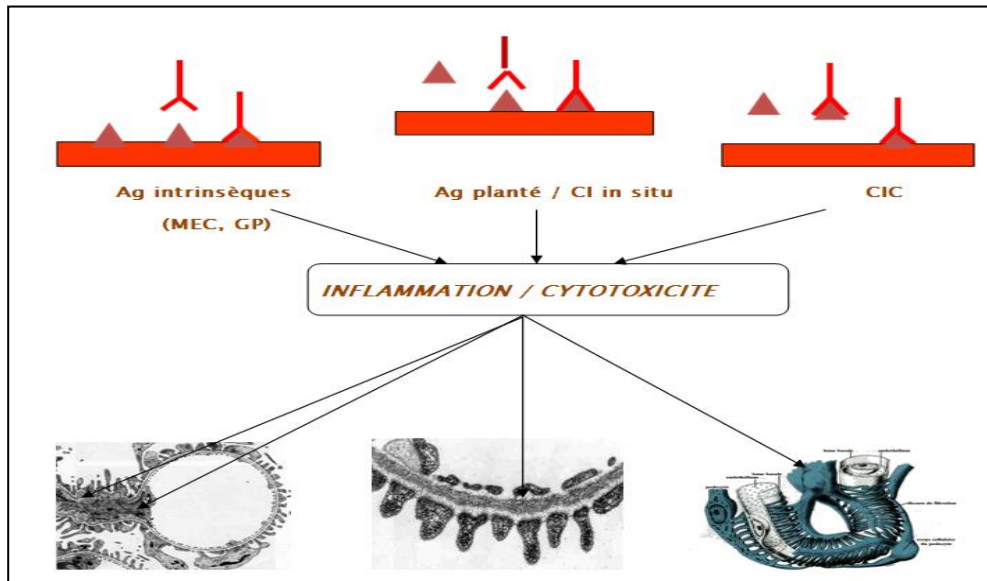
## 2) Pathogénie de l'atteinte rénale au cours du lupus

L'atteinte rénale du lupus c'est une des manifestations les plus communes de cette maladie systémique, aussi l'une des maladies plus sévères, pesant de façon significative sur le pronostic fonctionnel et vital des patients [19], résulte du dépôt d'un complexe immuns au niveau des glomérules entraînant des dommages tissulaires [20].

Les mécanismes impliqués dans la genèse des lésions histologiques rénales restent jusqu'à aujourd'hui encore mal définis [21'22]

Aujourd'hui on reconnaît trois types de mécanismes possibles (Figure 2).

- les dépôts intra-rénaux de complexe immuns-circulants.
- l'attaque rénale par des auto-anticorps reconnaissant des antigènes rénaux ou des antigènes circulants (se sont fixés sur les parois glomérulaires ou parois vasculaires).
- les micros thromboses vasculaires résultant de la présence d'anticorps anti phospholipides [23].



**Figure 2 :** Les mécanismes de la genèse des lésions tissulaires rénales.

Les cibles antigéniques des auto-anticorps ayant une caractérisation impliqués dans la néphropathie lupique, cette caractérisation permis de mettre en évidence des auto anticorps pathogènes ayant une réactivité croisée avec des constituants glomérulaires tels la laminine ou les héparanes sulfates ou reconnaissant des nucléosomes fixés sur la membrane glomérulaire[24].

## 1. Les anticorps de la néphropathie lupique

### a. Les Ac anti-ADN natifs

- Les anticorps anti-ADN sont un sous-groupe d'anticorps antinucléaires détectés par des tests d'identification spécifiques, ces tests soit immuno-enzymatiques comme Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA), soit radio-immunologiques comme le test de Farr soit basés sur une immunofluorescence.
- L'objectif de ces tests est d'identifier une réaction auto-immune développée contre l'ADN des chromosomes (ADN natif) il se composé par la fameuse double hélice.
- **Les anticorps anti-ADN natif sont des auto-anticorps très caractéristiques du lupus, mais ils n'existent pas chez tous les patients.**
- **Les anticorps anti-ADN natif peuvent provoquer directement des lésions de lupus, comme l'atteinte rénale néphropathie glomérulaire (NG) [25].**

### b. Les Ac anti-nucléosome

Les anticorps anti-nucléosome sont des marqueurs spécifiques du lupus érythémateux systémique (LES), également retrouvés cependant dans les lupus induits, Leur titre est corrélé avec l'intensité de l'atteinte rénale chez les patients lupiques [26].

### **c. Les Ac anti- $\alpha$ actinine**

- C'est une protéine (favorise la survenue d'une néphropathie), il se lie à l'actine présente à la surface des cellules mésangiales (sont des cellules structurelles du glomérule) et sur les podocytes du glomérule rénal [27].
- La NL peut être induite par l'injection d'actinine chez une souris normale, se fait apparaître des Ac anti-actinine, des Ac anti-ADN et des Ac anti-nucléosomes [28].
- l'actinine glomérulaire sont dotés d'une double spécificité, et ils se fixent à l'ADNn avec une forte affinité, On les trouve dans le lupus érythémateux disséminés (LED) [29].

### **d. Les Ac Anti C1q**

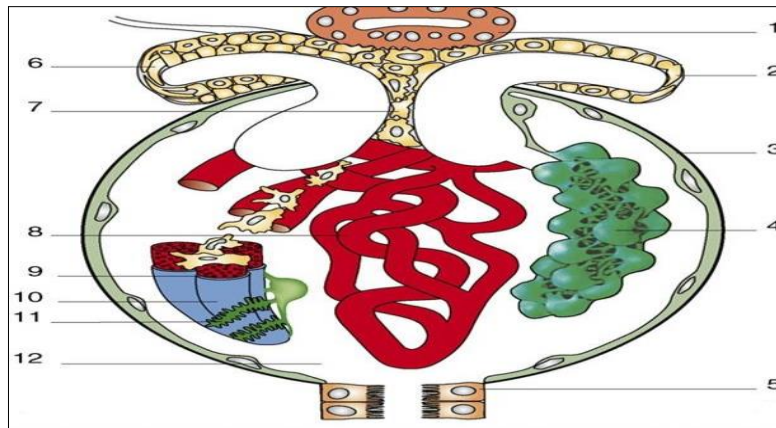
- Le C1q est l'un des composants de la voie classique d'activation du complément [30].
- Les anticorps anti C1q sont présents dans 50% des Lupus érythémateux disséminés, leur intérêt principal est la prédictivité des néphrites lupiques, lorsqu'une augmentation de l'anti C1q est observée 6 mois à quelques semaines avant une poussée de néphrite lupique. et lorsque résultat négatif exclu pratiquement un risque de néphrite dans les 6 mois à venir [31].
- Les anticorps (Ac) anti-C1q ne se fixent pas directement sur les reins. Mais Après la fixation directe des Ac sur le rein, la fraction C1q du complément est activée et peut recruter les Ac anti-C1q Ce processus amplifie donc le phénomène inflammatoire [32].

## **3) Rappel anatomique du glomérule rénal**

Le glomérule normal chez l'adulte mesure 150 à 250  $\mu$ m (Figure 3), Dans le glomérule la membrane basale du capillaire délimite deux espaces : l'un situé en dedans appelé espace endocapillaire ou endomembraneux; Le premier correspond au compartiment sanguin comprend une partie centrale correspondant au mésangium et une partie périphérique correspondant aux anses capillaires, le mésangium est constitué de cellules (trois à cinq cellules par aire mésangiale) et d'une matrice conjonctive, l'autre situé en dehors, appelé espace extracapillaire ou extramembraneux. Correspond au compartiment urinaire du

glomérule comprend les podocytes qui recouvrent les anses capillaires, la chambre urinaire, les cellules épithéliales pariétales et la capsule de Bowman.

La membrane basale glomérulaire (MBG) se situe entre les podocytes et les cellules endothéliales et entre les podocytes et le mésangium.



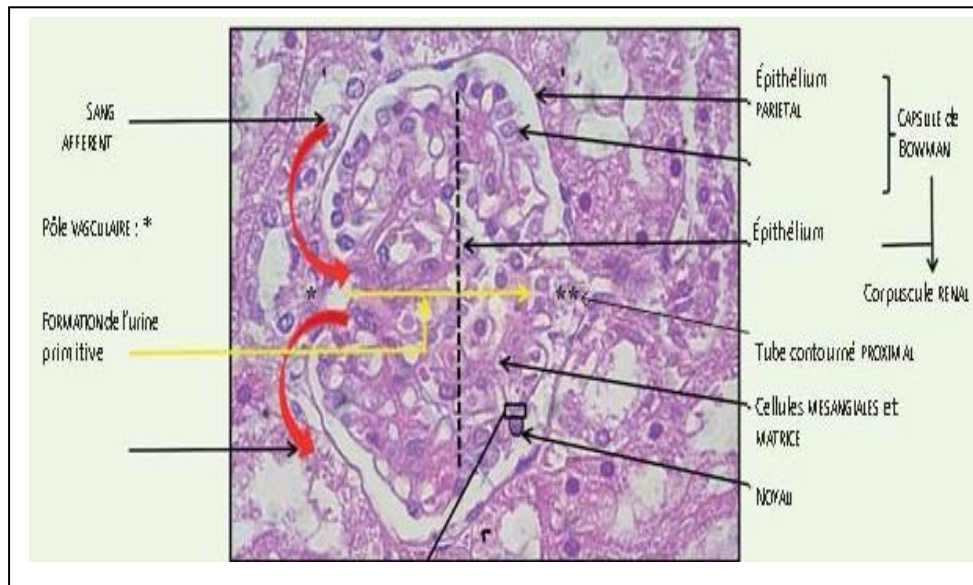
**Figure 3 :** Glomérule normal : Schéma d'un glomérule normal.

Montrant l'espace urinaire et sanguin séparés par la membrane Basale glomérulaire (MBG) :1: macula densa; 2: artériole Efférente; 3: capsule de Bowman; 4: podocytes; 5: tube Contourné proximal; 6: artériole afférente; 7: mésangium; 8: Capillaires glomérulaires; 9: cellules endothéliales; 10: MBG; 11: pédicelles; 12: chambre urinaire. [33].

## Rappel histologique du glomérule rénal sain

Chaque néphron reçoit le sang par une artériole afférente, qui forme un peloton vasculaire appelé glomérule, ensuite le sang repart par une artériole efférente (Figure 4).

Dans ce glomérule, les cellules endothéliales présentent un cytoplasme fenêtré et l'endothélium est recouvert d'un glycocalyx dense, il filtre sélectivement le sang, le glomérule est enveloppé par la capsule de Bowman et cet ensemble constituant le corpuscule rénal, pour le versant externe de la capsule est constituée d'un épithélium pariétal qui fait face à un épithélium viscéral et composé de cellules originales -les podocytes - qui déterminent en plus grande partie la capacité de filtration de cet organe.



**Figure 4 :** Histologie d'un glomérule (Gl) sain chez l'homme [34].

# *Chapitre 2*

### 1. Néphropathie Lupique

Aujourd'hui encore, le lupus est une maladie méconnue qui, comme toute maladie auto-immune, a fait l'objet de nombreuses recherches, ayant pour origine la destruction du système immunitaire humoral (lymphocytes B) et la production d'anticorps, notamment à médiation cellulaire (l'intervention principale des lymphocytes T conduit à une série de phénomènes inflammatoires, qui à leur tour conduisent à la production d'anticorps spécifiques contre le « sol », ce sont ces auto anticorps qui provoquent diverses lésions tissulaires (peau, vaisseaux sanguins, articulations, muscles, cœur).

Le lupus touche les jeunes adultes principalement et notamment les jeunes femmes avec un sexe ratio de huit pour un, cette maladie survient d'ailleurs généralement durant la période d'activité ovarienne de la femme, son incidence atteint son paroxysme entre 15 et 45ans [35].

Les critères de l'American Rheumatism Association (ARA désormais ACR) sont importants pour le diagnostic de la maladie lupique [36].

Les critères proposés par l'American college of Rheumatology en 1982 et mise à jour en 1997.

La présence d'au moins quatre de ses onze critères permet de conclure au diagnostic de lupus avec sensibilité et une spécificité de 96 % :

- 1) Rash malaire.
- 2) Lupus discoïde
- 3) Photosensibilité.
- 4) Ulcérations orales ou nasopharyngées .
- 5) Arthrites non- érosives touchant au moins deux articulations caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement.
- 6) Pleurésie ou péricardite.
- 7) Protéinurie persistante 0,5g /jour ou cylindrurie .
- 8) Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique).
- 9) Atteinte hématologique :

- anémie hémolytique.
- leucopénie < 4 000  $\mu$ L constatée à deux reprises,
- lymphopénie < 1 500  $\mu$ L constatée à deux reprises ou thrombopénie < 100 000  $\mu$ L en l'absence de drogues cytopéniantes.
- Titre anormal de facteurs antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices).

### 10) Perturbations immunologique

- titre anormal d'anticorps antiacide désoxyribonucléique (ADN) natif.
- anticorps anti-Sm ou présence d'anticorps anti-phospholipides (sérologie syphilitique dissociée constatée à deux reprises en six mois ou anti coagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine en immunoglobulines [Ig] G ou M).

L'atteinte rénale au cours du lupus est à la fois l'une des manifestations les plus fréquentes de cette maladie systémique l'une des plus graves, elle conditionne le pronostic de la maladie lupique et tire son importance de sa fréquence, variable selon les données de la littérature et pouvant atteindre 75% selon les critères retenus pour définir l'insuffisance rénale et le type de population [37].

Entre 30% et 60% des patients souffrant de LEAS ont des lésions rénales et 16% ont reçu un diagnostic de néphrite lupique, les hommes ont également développé des lésions rénales plus tôt que les femmes après un diagnostic de lupus, ce qui a affecté la fréquence des patients en Amérique du nord en premier lieu, l'ascendance européenne la moins touchée [38'39].

La plupart des anomalies rénales apparaissent dans les 6 à 36 mois suivant le diagnostic de la maladie, la présentation clinique est généralement pléomorphe et peut évoluer sous forme d'anomalies isolées du sédiment urinaire ou, à l'inverse, sous forme de syndrome néphrétique ou de néphrite symptomatique, avec un risque d'évolution vers une maladie rénale chronique (MRC), la rapidité de l'installation de l'atteinte rénale est conditionnée par le sexe, l'âge et aussi l'origine ethnique.



Plusieurs trajectoires étiologiques ont été induites sur l'origine de l'auto-immunité du lupus érythémateux systémique (LES), la néphropathie lupique est caractérisée par une dysrégulation lymphocytaire B et auto-immune. liaison de l'auto-Ac à l'Ag glomérulaire (l'une des sources extra-glomérulaires), ou dépôts immunitaires souvent proliférant, chez microscopie optique (Mo), l'association de nombreuses lésions fait souvent évoquer un diagnostic, en particulier, dépôts sous-endothéliaux d'aspect «fil de fer», aspect de glomérulonéphrite extramembraneuse avec prolifération intracapsulaire et dépôt intramembraneux associés, en plus de ces dépôts évocateurs, en plus de l'aspect de Mo GNL, les performances de Mo GNL sont très diverses [40].

Au cours de l'évolution du lupus érythémateux systémique LES, la néphropathie lupique (NL) est généralement suspectée jusqu'à l'apparition d'anomalies des sédiments urinaire sur et /ou de la créatinine, cependant, le diagnostic de NL reste un diagnostic de cliniques histologique (alors que le diagnostic de lupus repose sur des critères et biologiques) [41].

Une surveillance rigoureuse pendant le suivi de la maladie est essentielle pour rechercher des signes de lésion rénale et sur la base de la dose de routine de créatinine, du rapport protéinurie /échantillon et /ou de la protéinurie sur 24 heures, l'étude des sédiment urinaires, recherche l'hématurie, la leucocyturie et les troubles urinaires, cylindres (sanglants et /ou granuleux), des titres d'anticorps antinucléaires élevés et une déplétion des fractions C3 et C4 du complément démontrent l'activité de la maladie, en particulier pendant la NL[42].

Si le diagnostic de lupus érythémateux systémique (LES) est connue, la priorité doit être donnée aux études microscopie optique MO afin de classer les lésions selon la classification ISN/RPS 2003 révisée 2006, ou les lésions actives (A) et chroniques (C) peuvent être différenciées pour préciser le degré d'atteinte glomérulaires et évaluer le degré de lésions glomérulaire, interstitielles et vasculaires, une autre cause de néphropathie peut être évoquée ( syndrome des anti-phospholipides.....)[43].

L'immunofluorescence (IF) est nécessaire au diagnostic spécifique du LES, avant d'impliquer l'immuno déposition de toutes les immunoglobulines (dont IgG +++) et de divers

composés du complément (dont C1q +++ ) dans les glomérules, mais généralement aussi le long de la paroi tubulaire et des parois vasculaires [44].

## **2. Aspects anatomo-pathologiques de la néphropathie lupique**

### **1) Classification des glomérulonéphrites lupique**

La description des différents types histologiques de néphrite lupique a été réalisée dans les années 1970, avec la première classification de l’OMS en 1974 depuis, certaines modifications de la classification ont permis de définir 5 types de glomérulonéphrite, présentant des d’homogénéiser les caractéristiques histologiques différentes, des mécanismes physiopathologiques éventuellement spécifiques et une sévérité variable du pronostic rénale, surtout, cela a permis de développer un vocabulaire commun pour décrire les patients et leur insuffisance rénale, et études cliniques de ces dernières années.

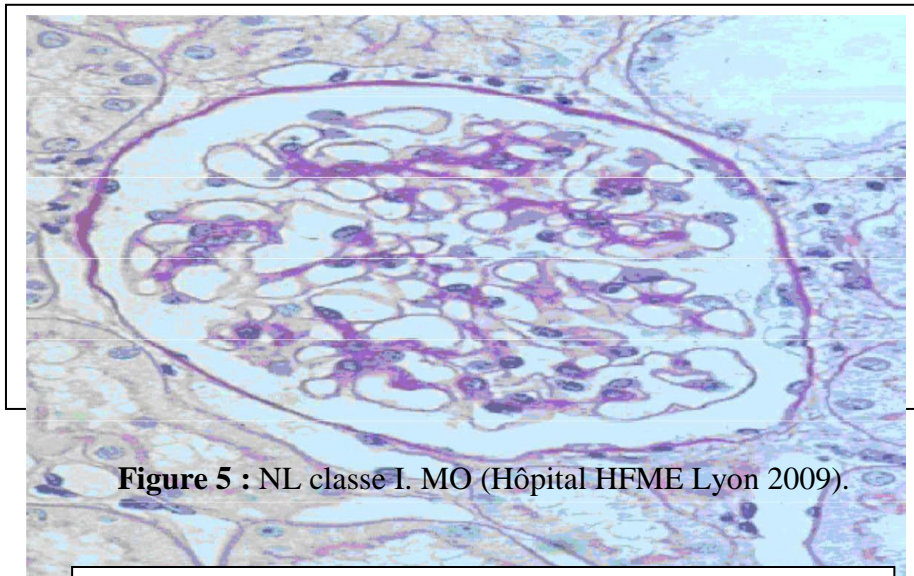
La société internationale de néphrologie a récemment proposé une révision de cette classification, toujours claquée sur la classification classique de l’OMS, il recommande le maintien d’une glomérulonéphrite lupique de catégorie, définie par des anomalies visibles en immunofluorescence, les lésions sont essentiellement glomérulaires, des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires sont également observées au cours de la néphropathie (Tableau1) [45].

#### **a. Classe I (NL mésangiale minime)**

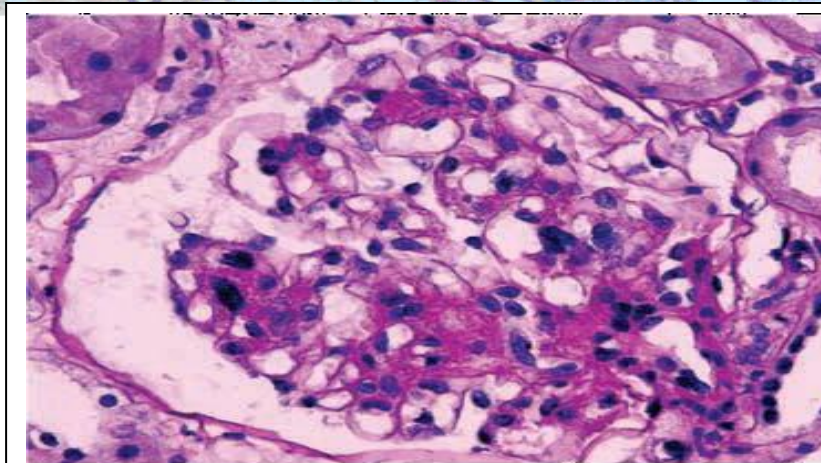
Elle définit par une accumulation mésangiale de complexes immuns qui détectés en IF ou en microscopie électronique, sans anomalie en MO [46].

### b. Classe II (NL proliférative mésangiale glomérules)

Hypercellularité mésangiale qui s'ajoute à l'accumulation mésangiale de complexes immunes c'est les caractéristiques de cette classe, et quelques rares dépôts immuns sous endothéliaux peuvent être observés en IF ou en microscopie électronique, mais ne doit pas être vu (visibles) en MO[47]



**Figure 5 :** NL classe I. MO (Hôpital HFME Lyon 2009).



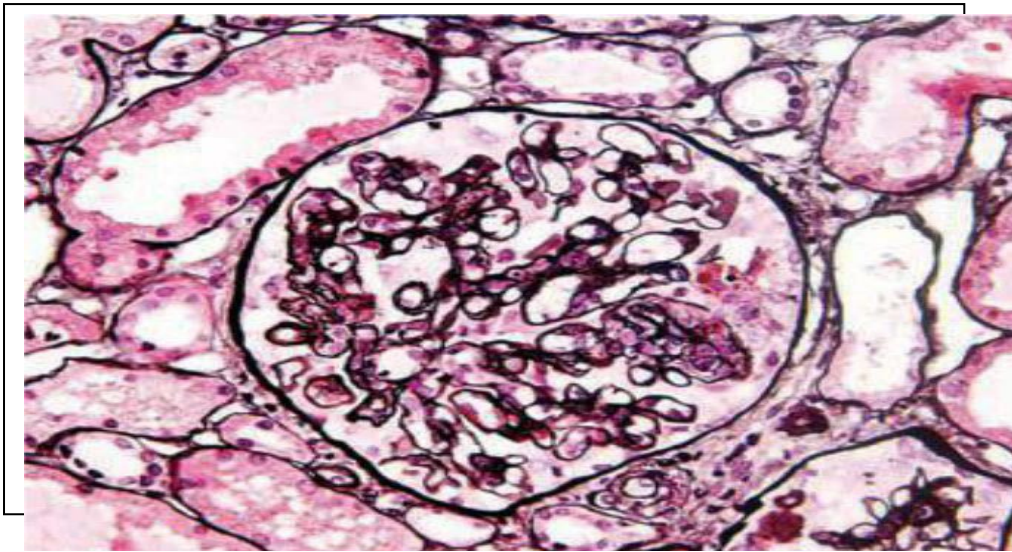
**Figure 6:** NL classe I. MO (Hôpital HFME Lyon 2009)

### c. Classe III (NL focale intéressant moins de 50% des glomérules)

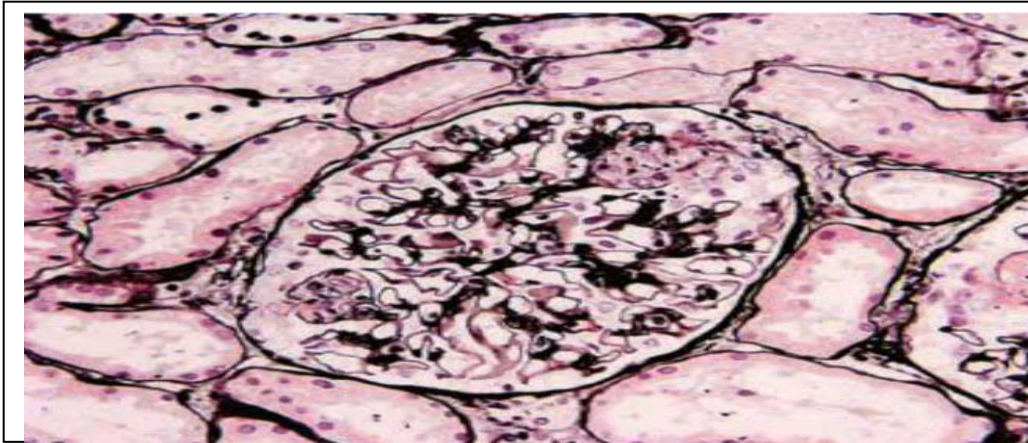
Elle se caractérise par des lésions prolifératives endo-capillaires segmentaires (lésions touchant moins de la moitié des glomérules) ou un glomérulopathie

cicatricielle touchant moins 50% des glomérules avec des sédiments sous endothéliaux de complexes immunes.

Des modifications mésangiales focales (dépôt de complexes immuns ou prolifération de cellules mésangiales) peuvent être rencontrées affectant plus de 50% des glomérules), mais les lésions mésangiales diffuses sont très rares ; enfin, les lésions d'activité chroniques doivent être considérées [45'48]



**Figure 7:** *NL class III (A). MO. Prolifération endocapillaire avec Hypercellularité mésangiale Micrographie lumineuse montrant un glomérule présentant une hypercellularité endocapillaire segmentaire, une hypercellularité mésangiale, un épaissement de la paroi capillaire et une nécrose capillaire segmentaire précoce.*

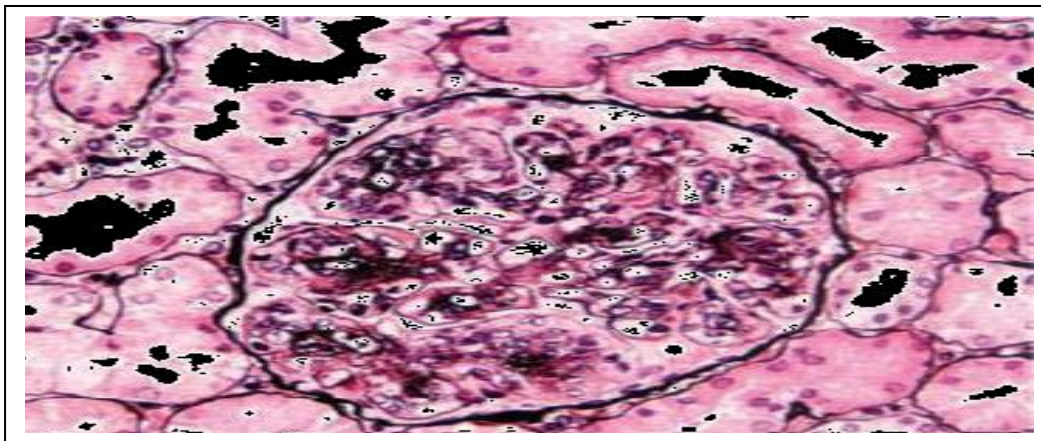


**Figure 8:** *Lupus nephritis class III (A).* Micrographie optique montrant un glomérule avec une nécrose capillaire segmentaire avec épargne du reste de la touffe capillaire, une lésion de type vascularite.

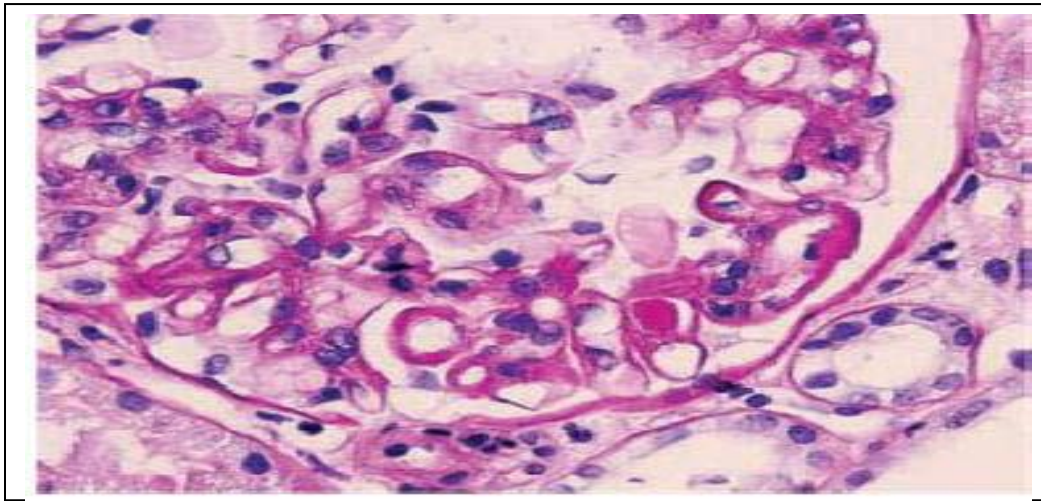
**d. Classe IV (NL diffuse intéressant au moins 50% des glomérules)**

Des lésions prolifératives endocapillaires ou des lésions glomérulaires cicatricielles touchant au moins 50% des glomérules, avec dépôt sous endothélial de complexes immuns, ce sont les caractéristiques qui distinguent ce type, peuvent être ces lésions segmentaires ou globales (les lésions touchant plus de la moitié des follicules) et donc décrit des NL diffuses segmentaires( IV-S plus de 50% des glomérules ont des lésions segmentaires) et des NL diffuses globales (IV-G plus de 50% des glomérules ont lésions globales), doivent être aussi considérées les lésions

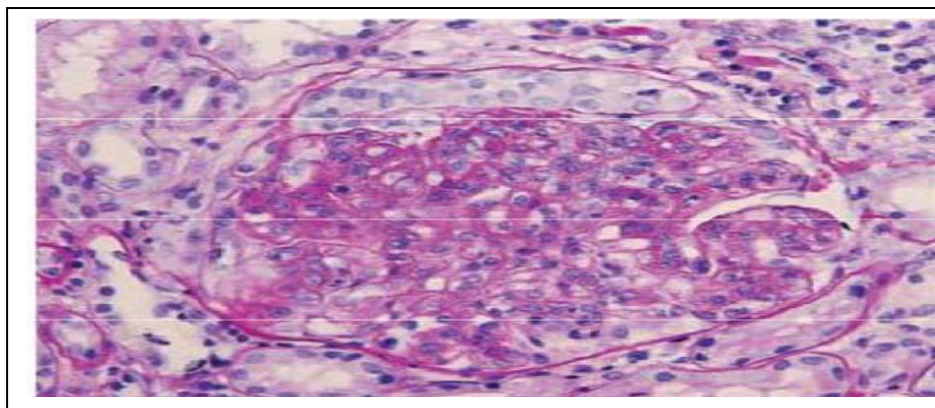
d'acti  
vité  
et de  
chron  
ique[  
47'48  
'39].



**Figure 9:** *Lupus nephritis class IV-G (A) Micrographie lumineuse montrant un glomérule avec une implication globale de l'hypercellularité endocapillaire et mésangiale et de l'expansion de la matrice, un afflux de leucocytes et parfois des doubles contours*

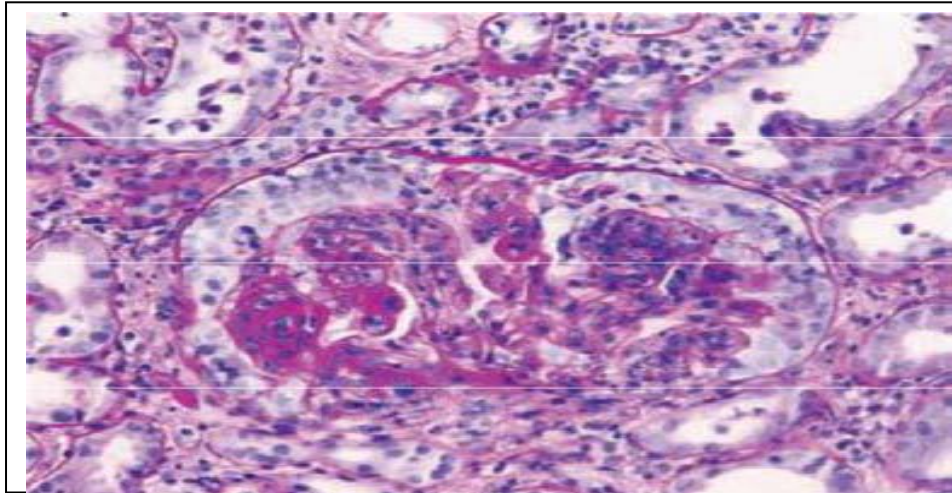


**Figure 10:** *Lupus nephritis class IV-S (A). Segment d'un glomérule montrant une hypercellularité endocapillaire, des doubles contours de la paroi capillaire, des lésions en boucle métallique et une throm hyaline.*



**Figure 11:** *Néphrite lupique de classe III (A). Néphrite lupique classe IV-G (A/C).*

*Glomérule avec prolifération endocapillaire globale, afflux de leucocytes et corps apoptotiques, doubles contours, formation de croissant avec transformation tubulaire, sclérose précoce et rupture de la capsule de Bowman.*



**Figure 12:** *Lupus nephritis class IV-G (A/C).*

*Micrographie lumineuse d'un glomérule montrant une prolifération globale endo- et extracapillaire sévère, des lésions en boucle métallique, un afflux de leucocytes, des corps apoptotiques, une nécrose capillaire et une expansion mésangiale avec hypercellularité et expansion de la matrice ; infiltration inflammatoire interstitielle marquée.*

### **e. Classe V**

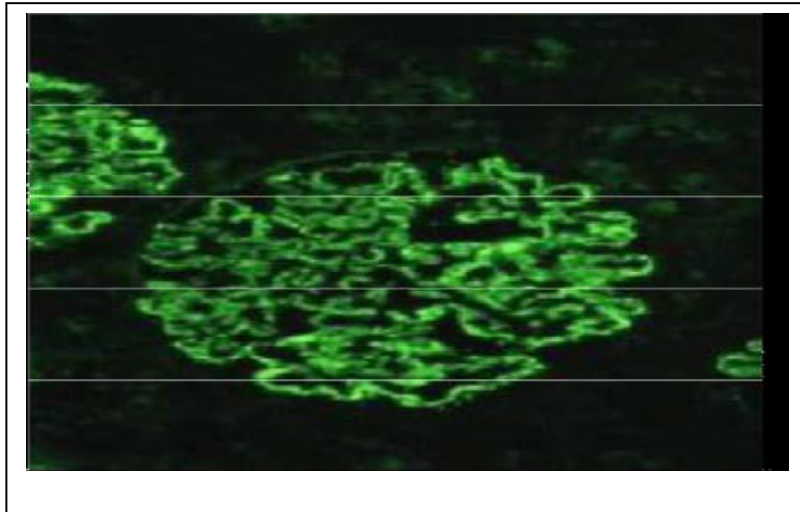
Peut reconnaître d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse, avec des dépôts immuns sous-épithéliaux granuleux continus segmentaires ou globaux, peuvent être distingués en IF ou en microscopie électronique les dépôts sous endothéliaux, s'ils sont vus en MO, le diagnostic de NL serait un diagnostic combiné de classe III ou IV associé à la classe V[48].

### **f. Classe VI**

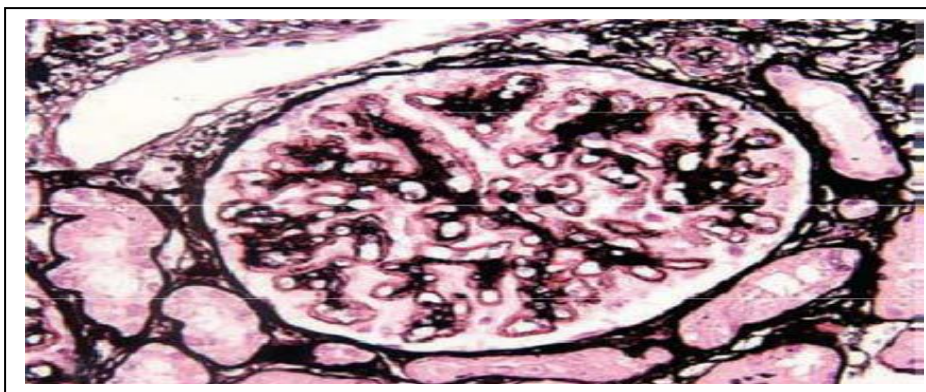
La présence de plus de 90% de glomérules scléreux traduit l'évolution ultime d'une NL non contrôlée, c'est ainsi qu'il a été défini.

La transition entre les classes est très classique, le plus souvent du classe 4 au classe 2 ou 5 après un bon traitement immunosuppresseur, mais deux épisodes de lupus à des années d'intervalle peuvent se manifester dans deux classes différentes,

globalement au diagnostic, 5 à 10% des patients ont une classe 2, 10 à 15% une classe 3, 50 à 75% une classe IV, et 10 à 25% une classe V. [48'50'51].



**Figure 13:** *Néphrite lupique de classe V. Glomérule avec néphropathie membraneuse lupique à un stade avancé caractérisée par une accumulation sous-épithéliale massive de dépôts immuns (IF, full house) et une hypercellularité de formation de pointes interdigitées et une expansion de la matrice ; infiltration inflammatoire interstitielle marquée.*



**Figure 14:** *Néphrite lupique classe IV-G (A/C). Micrographie lumineuse d'un glomérule montrant une prolifération globale endo- et extracapillaire sévère, des lésions en boucle métallique, un afflux de leucocytes, des corps apoptotiques, une nécrose capillaire et une expansion mésangiale avec hypercellularité et expansion de la matrice ; infiltration inflammatoire interstitielle marquée.*





**Figure 15:** *Néphrite lupique de classe VI. Cortex rénal montrant une sclérose glomérulaire globale presque diffuse accompagnée de fibrose interstitielle, d'infiltrats inflammatoires mononucléaires et de sclérose vasculaire hyper cellularité et expansion matricielle ; Infiltration inflammatoire interstitielle marquée.*

**Tableau 1:** classification des GN lupiques selon la société international de la néphrologie/société des pathologies rénales (ISN/RPS) [52].

<b>Classe I</b>	<b>GNL mésangiale minime :</b> Glomérules optiquement normaux, mais dépôts immuns en IF
<b>Classe II</b>	<b>GNL mésangioproliférative :</b> Hypercellularité mésangiale avec présence de dépôts immuns mésangiaux
<b>Classe III</b>	<b>GNL focale :</b> Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extra capillaire intéressant <50% des glomérules, avec dépôts immuns mésangiaux .
<b>III (A)</b>	Lésions actives :GNL focale proliférative
<b>III (A/C)</b>	Lésions actives et chronique :GNL focale proliférative et sclérosante .
<b>III (C)</b>	Lésions inactives chroniques avec cicatrices glomérulaires :GNL focale sclérosante .
<b>Classe IV</b>	<b>GNL diffuse :</b> Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extra capillaire intéressant $\geq 50\%$ des glomérules, avec dépôts immuns. On distingue les atteintes diffuses segmentaires (IV-S) ou globales (IV-G) quand respectivement $\geq 50\%$ des glomérules atteints ont des lésions touchant un segment (S) ou la globalité(G) du flocculus glomérulaire.
<b>IV-S (A)</b>	Lésions actives: GNL diffuse segmentaire proliférative.
<b>IV-G (A)</b>	Lésions actives: GNL diffuse globale proliférative.
<b>IV-S(A/C)</b>	Lésions actives et chronique avec : GNL diffuse segmentaire proliférative et sclérosante
<b>IV –G (A/C)</b>	Lésions actives et chronique : GNL diffuse globale proliférative et sclérosante
<b>IV-S (C)</b>	Lésions inactives chronique avec cicatrices : GNL diffuse segmentaire sclérosante.
<b>IV-G (C)</b>	Lésions inactives chroniques avec cicatrices : GNL diffuse globale sclérosante.
	<b>GNL extramembraneuse:</b> Dépôts immuns de localisation extramembraneuse. Ce type de NL peut être associé à une proliférative endo ou extracapillaire; on parle

<b>Classe V</b>	alors d'une combinaison V-III ou V-IV
<b>Classe VI</b>	<b>GNL scléreuse</b> : Plus de 90% de glomérules sont détruits , complètement scléreux .

La biopsie peuvent également évaluer l'activité de la lésion (cotées A) et l'étendue de la maladie fibreuse ou chronique (cotées C), ou identifier l'association des deux (A/C) dans les classes 3 et 4, établissant ainsi des scores d'activité et de chronicité, utile pour sélectionner le traitement et prédire le pronostic rénal, ces mesures ont été calculées à partir des scores semi quantitatif pour chaque lésions élémentaires mentionnées dans le tableau 2, les lésions actives sont celles qui sont susceptibles de régresser avec le traitement.

**Tableau 2** : Index d'activité et de chronicité [53].

<p><b>Actives</b> : % Lésions &gt; 50%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypercellularité endocapillaire ± leucocytes avec réduction luminale substantielle.</li> <li>- Caryorhexis.</li> <li>- Nécrose fibrinoïde.</li> <li>- Rupture de la membrane basale glomérulaire.</li> <li>- Croissants cellulaires ou fibrocellulaires.</li> <li>- Dépôts sous -endothéliaux (wire -loops).</li> <li>- Agrégats intra-luminaux.</li> <li>- Sclérose glomérulaire (segmentaire, globale).</li> <li>- Adhérences fibreuses.</li> <li>- Croissants fibreuse.</li> </ul>
---

### 2) Autres aspects de la maladie rénale au cours du lupus

Il existe autres formes d'atteinte rénale au cours du lupus : La néphrite tubulo-interstitielle, l'atteinte vasculaire, les lésions rénales au cours du lupus induit, la présence de néphrite tubulo-interstitielle et de lésions vasculaires et de lésions vasculaires associées à un mauvais pronostic.

### **a. Les lésions tubulaires**

La néphrite tubulo-interstitielle se manifeste par un infiltrat inflammatoire avec ou sans dépôts le long de la membrane basale tubulaire, ces lésions étaient indépendamment associées à une hypertension et/ou à une augmentation de la créatinine.

La fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire sont observées au NL et sont considérées comme des indicateurs de chronicité [54].

### **b. Les lésions vasculaires**

Les lésions les plus fréquentes sont le dépôt de complexes immuns sur la membrane basale ou sous l'endothélium, ce sont les IgG, IgM, IgA et le complément, qui sont présent dans la membrane basale ou sous-endothéliale, indépendamment des autres lésions.

La néphropathie du syndrome des anticorps anti-phospholipides (NAPL) est retrouvée dans environ 30% des biopsies de NL, soit NAPL chronique, soit néphropathie vasculaire vaso-occlusive entraînant un infarctus intra-rénale. Ce NAPL s'ajoute aux autres lésions NAPL et aggrave le pronostic de ces lésions chez les patients [55 ,56].

## **3. Manifestation cliniques et biologiques extra rénales du lupus érythémateux systémique**

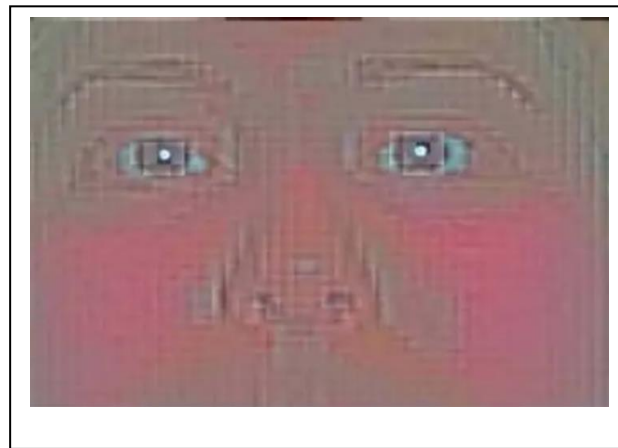
### **1) Manifestation dermatologique**

#### **a. Manifestations cutanées**

L'infection de la peau du visage a donné son nom à la maladie, les lésions cutanées peuvent être spécifiques du fait d'une histologie évocatrice de lupus, sinon non spécifiques (lésions de manifestations vasculaires et autres) [57], 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 lupus chronique. Dans les trois cas, les lésions surviendraient ou seraient exacerbées par l'exposition au soleil [57].

### ➤ le lupus cutané aigu

Les lésions du lupus érythémateux aigu sont caractérisées cliniquement par un aspect érythémateux, plus ou moins œdémateux, ou squameux plus rarement papuleux, l'aspect classique caractéristique du lupus est « l'érythème en ailes de papillon » situées principalement sur les joues et le nez en vespertilion ou en loup [58], d'autres localisations apparaissent couramment sur les mains, les coudes ou le décolleté généralement sur les zones photo exposées[59], les lésions muqueuses du lupus aigu sont érosives et surtout buccales (des ulcérations de la muqueuse particulièrement sur le voile du palais (Figure 16'17).



**Figure 16 :** lupus aigu érythème œdémateux en vespertilion [59].



**Figure 17 :** lupus aigu des dos des mains avec respect des articulations inter phalangienne [59].

### ➤ **Le lupus cutané subaigu**

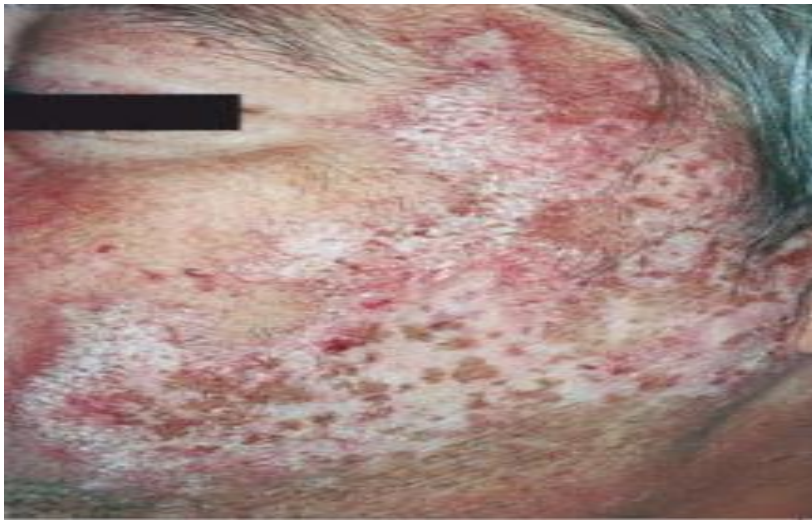
Le lupus cutané subaigu se présente initialement avec une dégénérescence maculeuses érythémateuses ou les papuleuses évoluent vers des lésions annulaires (décrites polyclinique à bordure érythémato-squameuse) ou vers un aspect psoriasique (sont papulosquameuses) les lésions apparaissent principalement dans le site exposé haut du corps [60] (Figure18).



**Figure 18** : lupus subaigu : lésions annulaires [60].

### ➤ **Le lupus cutané chronique**

Prédominant avec des lésions de lupus DISCOÏDE, celles –ci sont très limitées liées à la plaque trois lésions élémentaires : érythème particulièrement prononcé avec de petites télangiectasies sur les bords, écailles épaisses et atrophie cicatricielle, les lésions multiples et symétriques sont majoritairement localisée sur le visage, impliquant commun dans les oreilles, l'atteinte du cuir chevelu est fréquente, laissant une alopecie cicatricielle enfin(Figure19) [60].



**Figure 19** : lupus discoïde : lésions érythémateuses, squameuses et atrophiques [60].

### 2) Manifestations biologiques

Au cours du lupus les examens biologiques revêtent un double intérêt : intérêt diagnostique et pronostique, diagnostique puisque deux critères sur onze leur sont consacrés, en dehors des manifestations hématologiques, pronostique car certaines modifications suivent l'évolutivité de la maladie et constituent ainsi un paramètre objectif utile pour le suivi par le clinicien.

#### a. Examens non spécifiques

##### ➤ l'hémogramme

##### L'anémie

- La destruction périphérique des globules rouges induite par les anticorps est responsable principalement d'une anémie hémolytique auto-immune (AHA) [61].
- La présence d'AHA est diagnostiquée facilement par un test de Coombs positif.
- L'AHA dans le LED a également été associée à des anticorps anti-APL.

Le mécanisme de l'anémie est une microangiopathie thrombotique, une érythroblastopénie auto-immune, une anémie mégalo-blastique et une anémie réfractaire.

### **La leucopénie**

Une leucopénie, soit une neutropénie ou une lymphopénie, est survenue chez 20 à 40% des patients [62], la prévalence de la lymphopénie a rapportée de 15 à 80% des patients atteints de LED.

Pour la neutropénie, la prévalence a été définie de façon variable dans la littérature allant de <1800 à <2500 / mm<sup>3</sup>, est comprise entre 20 et 40%. La neutropénie et aussi la lymphopénie peuvent refléter l'activité de la maladie. [63]

### **La thrombopénie**

Une faible numération plaquettaire chez 25% des patients, bien qu'une thrombocytopénie grave soit rapportée chez moins de 10% des patients, la cause la plus fréquente est la consommation auto-immune [64].

### **Le Syndrome d'Evans**

C'est une association d'une anémie hémolytique auto-immune avec un test de coombs positif et d'une thrombopénie le plus souvent ou une neutropénie.

#### ➤ **Bilan d'hémostase**

On peut mettre en évidence la présence d'un anticoagulant circulant de type anti-prothrombinase, appelé encore anticoagulant lupique, sa fréquence de dépistage est d'environ 20% et se traduit après par un allongement du temps de céphaline kaolin (TCK) ou par un test analogues utilisant des réactifs phospholipidiques temps de thromboplastine dilué et temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT) [65].

#### ➤ **Le syndrome inflammatoire**

La vitesse de sédimentation (vs) est élevée au cours des poussées dans 80 à 100% des cas, elle revient normale et peut rester augmentée ; Elle revient à la normale en période de rémission et rester augmentée du fait d'une hypergammaglobulinémie persistante ou d'une insuffisance rénale chronique [59].



### **b. Examens spécifiques**

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

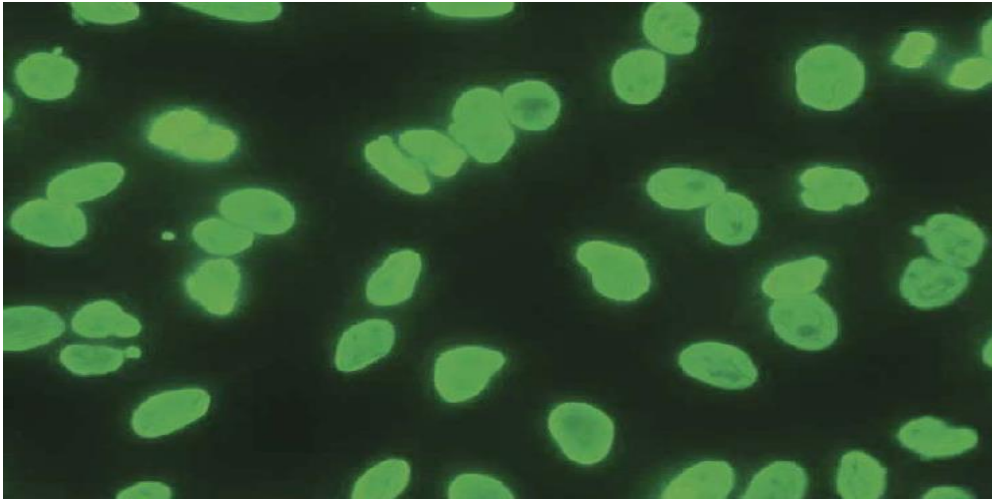
#### ➤ **Anticorps anti noyaux**

Il est conseillé d'effectuer le dépistage par l'association de deux types au moins de méthodes dont l'immunofluorescence et le test d'ELISA; les anticorps anti-noyaux (AAN) constituent un marqueur biologique constant (98%) du lupus érythémateux systémique.

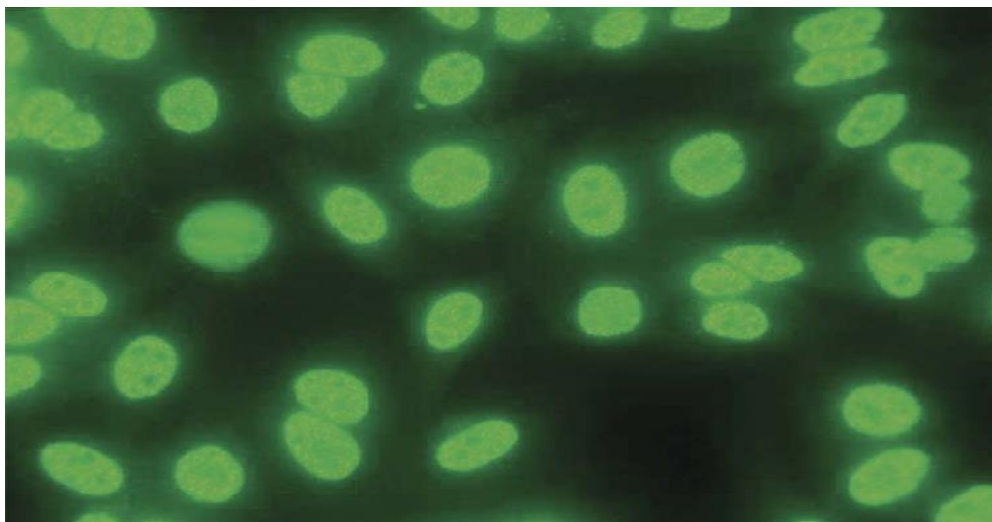
Cette exception constitue à elle seule Classification de l'ARA. Seuls les titres supérieurs ou égaux à 160 ont été considérés comme positifs[59], généralement Cela les titres sont élevés (1000e ou plus), la fluorescence dans le lupus est la plus Généralement homogène (Figure 18) ou tacheté (Figure 19) pendant le lupus D'autres aspects sont Anormalement trouvé des anticorps anti-nucléoprotéine, un ADN anti-natif ou dénaturé, des protéines anti-histone Correspondance d'apparence uniforme Habituellement.

L'apparition des taches doit inciter à rechercher des anticorps spécifiques d'antigènes solubles tels que sm, U1-RNP spécifique, et de plus rarement SS-B, et aussi certains substrats anti-SS-A (Ro) (Tableau 3).

La présence d'anticorps antinucléaires n'est qu'un test directionnel, il est indispensable préciser leurs caractéristiques et spécificités, les cellules LE présentes chez 70 à 90% des malades lupiques ne sont pas spécifiques du lupus spontané [66].



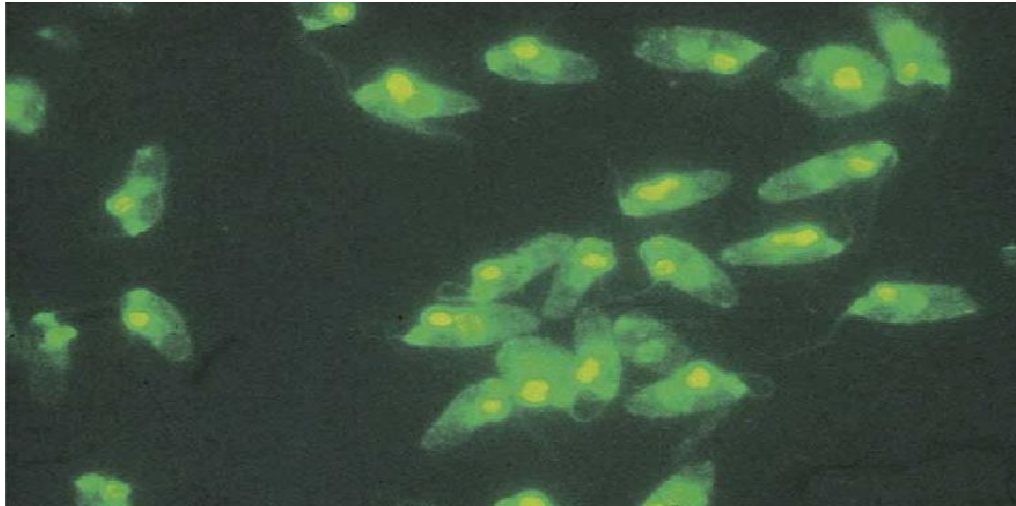
**Figure 20:** Anticorps antinucléaires homogènes sur frottis de cellules HEp-2.



**Figure 21:** Anticorps antinucléaires mouchetés sur frottis de cellules HEp-2.

➤ **Les anticorps anti-ADN bicaténaire (ou natif)**

Présent dans 70 % des lupus à tout moment du cours [67], ils sont recherchés soit par immunofluorescence indirecte sur kinétoplasme de *Crithidialuciliae* (Figure 20) ou par la méthode radio- immunologique de Farr, ou par des méthodes Enzyme linked immuno sorbent assay (Elisa) [68].



**Figure 22:** Anticorps anti-ADN natif sur frottis de *Crithidialuciliae* (fluorescence de la mitochondrie géante).

### ➤ Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles

#### **Anticorps anti Sm**

Sont spécifique du lupus au point qu'il entre dans la norme Classification, leur propagation immunitaire est très inconstants [69].

#### **Anticorps anti SSA**

Ils sont présents en immuno-diffusion chez 30% des lupus spontanés, mais leur fréquence est plus élevée dans certains sous-types cliniques ou clinico-biologiques [70].

#### **Anticorps anti SSB**

Sont habituellement un marqueur d'un syndrome de Sjögren associé, ils seraient associés à la neutropénie et à l'activité fonctionnelles des polynucléaires neutrophiles, ils s'observent également chez les lupus débutant après 55 ans, ou dans le lupus cutané néonatal.

#### **Anticorps anti U1 RNP**

Sont observés chez 40% des lupus, s'associent à un phénomène de Raynaud, et une composante myositique[71].

#### **Anticorps anti histones**

Sont présents avec une fréquence identique au cours du lupus, les dosages se font par Elisa [71].

### Les antis nucléosomes

Ils sont présents chez 60 à 80% des malades, sont désormais détectables par Elisa, leur spécificité est voisine de 95% mais ils s'observent bien dans le lupus spontané que médicamenteux [71].

**Tableau3** : Incidence des principaux anticorps antinucléaires et anti-cytoplastes au cours du Lupus érythémateux systémique (59).

Type d'anticorps	Fréquence(%)	Spécificité (0à+++)
<b>Antinoyaux(dépistage)</b>	98	0
<b>ADN :</b>	70	+++
<b>-natif</b>	70-100	0
<b>-dénaturé</b>		
<b>Histones (H2A-H2B)</b>	50-80	± (médicament)
<b>Nucléosomes (chromatine)</b>	60-80	++
<b>Sm</b>	5-30	+++
<b>U1RNP</b>	30-40	±
<b>Ro(SSA)</b>	30	0
<b>La(SSB)</b>	10	0
<b>Ribosomes</b>	10-20	+
<b>Protéines P ribosomale</b>	5-20	++
<b>Cardiolipine /phospholipides</b>	40	0

### 3) Manifestations rénales du lupus

#### a. Manifestations clinico-biologiques de la néphropathie lupique

La cause des anomalies protéiques asymptomatiques ou de l'insuffisance rénale aiguë, est due à l'atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé, et tout patient rénal doit être suspecté d'être à haut risque de néphropathie lupique, dans 80 % des cas, il existe une hématurie microscopique, qui entraîne une insuffisance rénale, la recherche de stress biologique est importante et nécessaire pour contrer toute épidémie de. Le risque de cette maladie peut augmenter en cas de grossesse, le traitement immunosuppresseur faible, ou non-observance du traitement par le patient dans les propositions de l'ACR, des études ont mesuré ces dernières années la protéinurie/créatinurie, réalisée sur un échantillon d'urine le matin. Ceci est plus précis et plus simple que l'analyse de la protéinurie tout au long de la journée pendant 24 heures, et il n'est détecté que dans le lecteur d'urine (Tableau 4).

**Tableau 4 : Surveillance des traitements du lupus systémique et les bilan**

<b>Médicaments</b>	<b>Bilan pré-thérapeutique</b>	<b>Surveillance</b>
<b>Corticoïdes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pression artérielle</li> <li>✓ ECG</li> <li>✓ Glycémie à jeun, bilan lipidique, ionogramme, NFS.</li> <li>✓ Ostéodensitométre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Pression artérielle</li> <li>✓ Glycémie/an, bilan lipidique/an</li> <li>✓ Surveillance ophtalmogique x 1an</li> </ul>
<b>Hydroxychloroquine</b>	Bilan Ophtalmique (cf paragraphe)	Surveillance ophtalmogique (cf paragraphe)
<b>Azathioprine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ NFS</li> <li>✓ Créatininémie</li> <li>✓ Transaminases</li> <li>✓ Albumine</li> <li>✓ Ionogramme</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ NFS 1 fois /semaine pendant 1mois puis 1fois/mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois, ou 1-2 semaine après une modification</li> <li>✓ Ionogramme, créatininémie/6mois</li> <li>✓ Transaminases/an</li> <li>✓ Suivi dermatologique et gynécologique</li> </ul>
<b>Ciclosporine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ TA</li> <li>✓ Créatininémie, bilan lipidique, uricémie, bilirubinémie, phosphatases alcalines.</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Tension artérielle</p> <p>Créatininémie/15jours pendant 3mois puis 1fois/mois (si augmentation &gt; 30%, diminuer la dose de 25-50%)</p> <p style="text-align: center;">Bilan hépatique, magnésiuémie</p>
<b>Méthotrexate</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ NFS</li> <li>✓ Créatininémie, transaminases, albumine, ionogramme, phosphatases alcalines.</li> <li>✓ Radio pulmonaire de moins de 1 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ NFS, plaquettes 1 fois/ semaine pendant 1 mois, puis tous les mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois</li> <li>✓ Albumine, tranaminases, bilirubine, phosphatases alcalines tous les mois</li> <li>✓ Urémie, créatininémie tous les mois.</li> </ul>
<b>MMF</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ NFS</li> <li>✓ Ionogramme</li> <li>✓ Créatininémie</li> <li>✓ Transaminases</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ NFS, urée, créatininémie, bilan hépatique 1 fois / semaine le premier mois puis tous les 15 jours puis 1 fois/mois.</li> </ul>

### **a. Ponction biopsie rénale**

La PBR est un examen incontournable dans le diagnostic histologique de presque toutes les maladies rénales parenchymateuses, la ponction biopsie rénale consiste en un prélèvement d'un ou de plusieurs petits fragments de rein, en commence par la ponction puis l'analyse du se prélèvement, ensuite examinés les fragments au microscope afin d'établir un diagnostic [72].

#### ➤ **Bilan pré-biopsie**

Tout d'abord il faut vérifier l'indication de la PBR et éliminer toutes les contre-indications, et la prise de la pression artérielle est nécessaire, un bilan de l'hémostase primaire et de la coagulation et un bilan pré-transfusionnel doivent être demandés aussi [73'74'75'76'77].

#### ➤ **Indication de la ponction biopsie rénale**

L'apport diagnostique des biopsies rénales est indiscutable pour plusieurs indications :

#### **Le syndrome néphrotique**

En cas de syndrome néphrotique, il existe deux exceptions à la règle de biopsie rénale :

- ✓ chez les enfants entre un an et l'âge de la puberté nous pouvons retenir en premier lieu le diagnostic de glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimes.
- ✓ chez les adultes diabétiques, présentant une majoration progressive du débit de la protéinurie, jusqu'au débit néphrotique.

Maladies systémiques associées à une protéinurie ou une insuffisance rénale :

- ✓ De plusieurs maladies systémiques peuvent être diagnostiquées avec biopsie rénale comme les vascularites et LED, la biopsie rénale permet leur classification, l'objectif est de définir avec plus de précision l'atteinte rénale afin de mieux orienter les protocoles thérapeutiques et d'affiner leur pronostic.

#### **Insuffisance rénale aiguë**

Est indiquée en cas : d'absence de cause reconnue, rapport albuminurie/créatinine urinaire supérieur à 30 mg/g en faveur d'une atteinte glomérulaire ...etc.

#### **Protéinurie d'ordre non néphrotique**

Il est très important d'établir le diagnostic des néphropathies des patients avec une protéinurie supérieure à 1,5 g/24 heures, même si les implications thérapeutiques restent modestes. On renforcée L'indication de biopsie rénale par le contexte clinique.

### **Hématurie isolée**

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

### **Insuffisance rénale chronique inexpliquée**

La biopsie rénale peut apporter des informations importantes, par exemple si l'insuffisance rénale s'aggrave de façon accélérée.

### **Dysfonction du greffon rénal**

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

#### ➤ **Contre-indications de la PBR (75, 76, 77, 78, 79,80)**

Plusieurs contre-indications peuvent être temporaires du faite de leur caractère modifiable. La présence d'une infection rénale ou urinaire et l'existence d'un trouble de coagulation ou d'hémostase en raison d'une thrombopathie ou d'une grossesse.

Il existe des contre-indications formelles à la PBR : la péri-artérite noueuse, des petits reins bilatéraux < 9 cm, un rein unique, des troubles de l'hémostase, une héparinothérapie en cours ... etc.[77,78,79,80,81,82].

#### ➤ **Réalisation de biopsie rénale percutanée**

- Le patient est placé en décubitus ventral sur un plan dur et Après repérage échographique, le point de ponction est choisi de préférence au pôle inférieur du rein gauche.
- Le prélèvement est réalisé après une anesthésie locale à la Xylocaïne.
- Il faut Faire 2 biopsies l'une pour la microscopie optique (fixation immédiate) et l'autre pour l'immunofluorescence (transport au laboratoire d'anatomopathologie).
- La surveillance comprend l'examen clinique comme l'évaluation de la douleur, de la diurèse et de l'hématurie, et la mesure régulière de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.
- Le repos en décubitus dorsal est recommandé dans les premières 24 heures pour permettant d'identifier 90 % des complications majeures. Et pour les efforts physiques sont contre-indiqués pendant une semaine [73'78].



### ➤ **Complication de la PBR percutanée (81'82)**

Les complications hémorragiques restent la principale cause de complication post-biopsie rénale.

Le diagnostic des complications est essentiellement clinique (hématurie, douleurs...) ou après recherche échographique systématique. Dans les premier 24 heures qui suivent la biopsie rénale on remarque Plus de 89 % des complications et la plupart se résolvent spontanément.

Ces complications sont cliniquement significatives que nécessitant une intervention thérapeutique comme (radiologique, chirurgicale ou transfusion de culots globulaires) ou responsables d'une insuffisance rénale aiguë, d'une obstruction ou d'une septicémie [83'84].

### ➤ **Techniques de laboratoires**

#### **Microscopie optique**

##### **a. Intérêt de l'examen en MO**

- Elle permet l'étude morphologique et de l'architecture globale du parenchyme rénal et aussi les lésions élémentaires.
- Permet aussi de poser le diagnostic de la pathologie sous-jacente en mettant en évidence ses aspects typiques.
- En plus elle permet la classification des lésions histologiques
- Et aussi la prévision du pronostic fonctionnel rénal qui est directement corrélé à l'étendue des lésions normales.

##### **b. Préparation du prélèvement**

- D'abord Placée les échantillons sur un bristol et mise dans le formol 10% tamponné fixateur pendant 3 à 6 heures
- Puis l'étape de déshydratation
- Ensuit inclusion en paraffine et enfin le découpage en coupes de 2-3 µm d'épaisseur
- Après tous ces étapes ils s'ensuite la coloration. En générale il y'a Quatre colorations sont réalisées : Hématéine-Eosine-Safran, Trichrome de Masson, Imprégnations argentiques (Jones) et la coloration de Periodic-Acid-Schiff.

##### **c. Déroulement de l'examen en MO ki**

- **Analyse au faible grossissement (x100)**

L'analyse en faible grossissement permet l'appréciation de la représentativité du prélèvement : la taille et la nature du tissu prélevé, le parenchyme intéressé, Le nombre de glomérules et la présence d'artères de gros calibre.

- **Analyse au moyen grossissement (x250)**

Cette analyse permet d'apprécier la taille des glomérules, les lésions fibro-hyalines, un éventuel comblement des chambres urinaires, un aspect hypercellulaire des glomérules, un aspect lobulaire des flocculus et de volumineux dépôts.

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

- **Analyse au fort grossissement (x400)**

Cette analyse permet de rechercher des lésions glomérulaires, tubulaires ou interstitielles qui orientent vers une néphropathie glomérulopathie ou non glomérulaire, préciser exactement leur localisation et leur répartition ainsi le pourcentage de certaines lésions, la présence de croissants, de nécrose fibrinoïde, de thromboses.

### **Immunofluorescence**

Cette étude d'IF permet généralement le diagnostic définitif d'une glomérulopathie suspectée sur son aspect morphologique en MO.

Aussi L'étude de la biopsie rénale en Immunofluorescence à la recherche de dépôts d'immunoglobulines ou de complément est indispensable au diagnostic de toute glomérulopathie.

### **Techniques immuno-enzymatiques**

Cette étude est basée sur l'utilisation des anticorps marqués par des enzymes (notamment la peroxidase) afin d'identifier une protéine spécifique [85].

### 4. Indication de la PBR dans la néphropathie lupique :

#### 1) Intérêt de la biopsie rénale au cours du lupus

Les lésions rénales au cours du LED surviennent chez environ 60% des patients et restent une cause majeure de morbidité et de mortalité, la présence de plusieurs entités histologiques telles que définies par la PBR impose une variation thérapeutique en fonction du type et de la sévérité de la lésion sous-jacente [86,87].

La PBR est presque toujours réalisée chez tous les patients lupiques présentant des signes cliniques et /ou biologiques d'insuffisance rénale : protéinurie, sédiment urinaire actif, créatinine élevée ou aggravation du taux de filtration glomérulaire.

En dehors de la définition des sous- types histologiques, l'intérêt pour le PBR au cours du lupus systémique est essentiel pour plusieurs autres raisons [86,88,89,90,91].

La présentation clinique pourrait ne pas refléter la gravité des lésions histologiques notamment chez :

- Les patients qui présentent un syndrome néphrotique pure et dont le diagnostic d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse reste le plus probable mais chez qui des lésions prolifératives peuvent se révéler au cours de la PBR.
- Les patients qui présentent un sédiment urinaire actif avec ou sans protéinurie, une fonction rénale normale et sans HTA et dont le diagnostic le plus probable est une prolifération mésangiale focale et minime, mais qui peuvent présenter une forme proliférative à leurs PBR.
- Les patients qui présentent une IR, un sédiment urinaire actif (hématurie, leucocyturie, cylindres) et une protéinurie néphrotique et dont le diagnostic le plus probable est une prolifération diffuse peuvent présenter des croissants modifiants ainsi la réponse au traitement.

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

Sauf chez les patients connus pour être porteurs de LED présentant des signes d'insuffisance rénale, la néphropathie lupique peut être d'abord sur une biopsie rénale réalisée en présence d'une protéinurie, d'un sédiment urinaire ou d'une fonction rénale anormale, et un diagnostic de lupus peut être posé, en particulier dans le visage de pour sérologie incertaine.

### 2) Les indications de la PBR

Les indications de la biopsie rénale dans le LED restent larges car il existe souvent des différences entre la sévérité histologique et des signes biologiques parfois modestes. L'analyse par microscopie électronique de NL est réservée seuls MO et L'IF.

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

- Une protéinurie supérieure à 500mg /jour.
- Un sédiment urinaire actif avec hématurie (5 ou plus de globules rouges par champ à fort grossissement, dont la plupart sont dysmorphiques) et cylindres cellulaires.
- Détérioration de la fonction rénale (IRA).

Une fois les indications apparues, la PBR doit être réalisée le plus tôt possible et face à une détérioration rapide de la fonction rénale, la PBR est nécessaire de toute urgence. Un diagnostic et une prise en charge thérapeutique rapides et de qualité sont associés à un meilleur pronostic. Quelle que soit la catégorie de traitement.

Les duplications du PBR sont particulièrement utiles dans la fonction de récurrence de la maladie pour différencier les lésions actives indésirables, sont également nécessaires dans la recherche d'une classe histologique à l'autre, et dépendent de la biopsie initiale pour confirmation.

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

- Un syndrome néphrotique persistant malgré un traitement adapté.

- La persistance d'une protéinurie, sa réparation ou son aggravation malgré un traitement adapté.
- Une élévation inexplicquée de la créatinine plasmatique.
- La persistance d'une hématurie microscopique ou sa réapparition malgré un traitement adapté [92, 93, 94, 95,96].

### **5. La Grossesse et néphropathie lupique érythémateux**

Un suivi médical attentif, doit être observé pour une femme atteinte de néphropathie lupique .Si elle est enceinte, et cela est dû au danger que cela peut lui causer, ainsi qu'à son fœtus, premier trimestre de grossesse Peu de malformations (membres et visage) même le cyclophosphamide qui est un immunosuppresseur utilisé en fin de grossesse présente un danger pour le fœtus et la mère peut provoquer une anémie sévère et, d'un point de vue neurologique, entraîner une toxicité et une insuffisance cardiaque, et il existe un risque de transmission du lait maternel ,et le risque élevé d'effets secondaire au cours de la grossesse des médicaments suivants qui sont nécessaires:

- Hydroxychloroquine.
- Corticothérapie (prednisone ou prednisolone) ne devant idéalement pas excéder 5 à 7 mg par jour. Les corticoïdes fluorés (bétaméthasone et dexaméthasone) qui passent « la barrière placentaire » ne sont utilisés que dans des indications très particulières
- Azathioprine, ciclosporine voire tacrolimus.
- Aspirine à faible dose (100mg/j par exemple) et HBPM.

La surveillance régulière (cf. infra) s'assurera de l'absence d'apparition ou d'aggravation des manifestations du lupus qui seraient alors une indication à renforcer le traitement [97].

### **6. Diagnostic positif de la néphropathie lupique**

La néphropathie lupique implique généralement des lésions glomérulaires, qui entraînent une protéinurie, un syndrome néphrotique et parfois une insuffisance rénale. La biopsie rénale reste indispensable car la présentation clinique ne permet pas de suspecter la

gravité de l'atteinte glomérulaire, ces lésions ont été classées par la société Internationale de Néphrologie et d'Anatomie pathologique Rénale [98], leur classification est essentielle car toutes les formes histologiques ne présentent pas le même pronostic.

En l'absence de lupus, la NL est généralement suspectée devant la présence d'un sédiment urinaire anormal et / ou d'une créatinine élevée, avec des titres élevés d'anticorps antinucléaires et une déplétion des composants C3 et C4 du complément signe de maladie active, en particulier en période de NL [99] Cependant, le diagnostic de NL reste histologique (alors que le lupus est basé sur des critères cliniques et biologiques [100]).

Si un diagnostic de LES est connu, une surveillance rigoureuse lors du suivi de la maladie est essentielle pour trouver des signes de lésions rénales et basé sur des doses de routine créatinine sérique, rapport protéinurie /créatinine sur prélèvement, et /ou protéinurie sur 24 h une étude du sédiment urinaire (ECBU) recherche une hématurie, une leucocyturie et les cylindres urinaires (hématiques et /ou granuleux), qui ne sont pas seulement le diagnostic de NL est également utilisé pour surveiller ces dommages.

Des recherches en MO sont nécessaires pour classer les lésions selon la classification ISN/RPS 2003 révisée en 2006 pour distinguer les lésions actives (A) et chroniques (C) préciser l'étendue des glomérules atteints et évaluer l'étendue des lésions glomérulaires, Interstitielles et vasculaires, une autre cause de maladie rénale peut être évoquée (Syndrome anti phospholipides, etc) [101] IF est requis pour le diagnostic spécifique à la NL et précède les dépôts immunitaires implique toutes les immunoglobulines (dont IgG+++ ) et divers composés d'immunoglobulines complément dans le glomérules (y compris C1q+++), mais généralement aussi le long des vitrées tubulaires et des parois vasculaires [102].

Les classes de NL ne sont pas une fois pour toutes, mais des transitions d'une classe à une autre sont possibles, Par conséquent, nous rendons compte de l'importance du suivi des patients.

Un morceau de Ac est associé aux LED, certains d'entre eux ont été condamnés dans la NL, tels que les AC anti-ADN naturels (ADNn), les Ac anti-nucléosomes, les Ac anti-actinine et Ac anti-C1q. Par conséquent, le test correspondant a été amélioré pour détecter le NL le plus tôt sera le mieux.

Plusieurs auto- anticorps ont été identifiés comme indicateurs de lésions rénales dans le diagnostic NL, Essais à la recherche d'anticorps anti-ADNn et anti-alpha par différentes techniques et dosage l'actine semble être une bonne formule :

### 1) Les Ac anti-ADN natifs

Les Ac anti ADN natifs sont les marqueurs sérologiques les plus classiques du LES. Ils existent chez 40 à80 % des patients atteints de lupus [102]. Leur rapport est proportionnel à la sévérité de NL [103] et a diminué rapidement avec le traitement.

Avant excès d'Ac anti ADNn des niveaux élevés de détérioration et de persistance indiquent des poussées de NL [104]. Les fluctuations de l'activité NL ont suivi les oscillations des niveaux d'anti-ADNn dans le sérum, cependant, seulement 10%des anticorps élués des reins lupiques reconnus acide nucléique. Cependant, ils ont une plus grande affinité pour leur cible que les Ac anti-ADNn restant dans le sérum [105].Ils appartiennent à l'isotype IgG et sont les sous IgG1et IgG3 dominant. Ces auto- anticorps peuvent provoquer des maladies en formant des CI pro inflammatoires, attaché à des structures nucléosomales ou glomérulaires retenues localement. S'ils ont été injectés chez la souris, Il est présent dans les glomérules et induit une protéinurie.

### 2) Les Ac anti alpha actinine

Certaines Ac anti-ADNn reconnaissent l'alpha actine glomérulaire. Ces auto-Ac sont donnés avec une double spécificité, ils se lient à l'ADNn avec une haute affinité. Ils sont dans LED, mais pas dans d'autres conditions pertinentes où Ac anti – ADN [106].

Les niveaux d'anticorps anti-alpha actine peuvent augmenter avant que les lésions rénales ne se développent, Elle diminue avec le succès du traitement en augmente à nouveau en cas de récurrence rénale.

En pratique, les tests ELISA sont utilisés pour doser les anticorps anti-alpha actine. Association ces auto- anticorps réagissent contre dea Ac anti ADN de haute affinité (test radio-immunoglogique de Farr ou ELISA de type Farrzyme) évoque le diagnostic de NL et permet de prédire la rechute.

### 7. Traitement

#### 1) But de traitement

Les objectifs thérapeutiques chez les patients atteints de NL sont :

- Éliminer les dangers de l'insuffisance rénale chronique.
- Améliorer la vie des patients et leur donner la chance de mener une vie plus confortable.
- La rémission rénale est obtenue rapidement.

La mise en route d'un traitement par hydroxy chloroquine, est également recommandée donc, le traitement de la néphropathie lupique il peut se reposer sur des médicaments de la famille des ACEL, (inhibiteurs de l'enzyme de conversion), ces derniers diminuant la quantité des protéines dans le sang et ils font partie des médicaments contre l'hypertension artérielle, mais ils peuvent être prescrits aux personnes qui ne souffrent pas de l'hypertension artérielle pour diminuer la pression dans les glomérules ceci pour préserver les reins à long terme. [107,108]

Les NL de classes III et IV correspondent aux formes les plus sévères de NL, les protocoles thérapeutiques appliqués sont pas les mêmes.

#### 2) Les corticoïdes

Parmi les traitements courants de la NL figure la corticothérapie, qui est prescrite en période de crises majeures par voie intraveineuse, trois fortes doses de méthyl-prédnisolone pendant 3 jours relayés par voie orale [109]. Néanmoins la dose initiale de la corticothérapie et la vitesse de décroissance, restent très variables d'une étude à une autre et selon l'habitude des cliniciens[110], ils utilisaient une dose mal dosée dans les années 70 mais généralement ils ont commencé par une dose entre 40 et 50 mg/jr per os maintenue jusqu'à la 30ème semaine, et la dégression est si lente qu'une dose de 35 mg/jr est toujours administrée à la 50ème semaine[111].

Entre les années 1980-1990 de fortes doses ont été utilisées sous formes de bolus IV de méthylprédnisolone [111].



Après cette période, deux types de protocoles thérapeutiques, Maitian et Eular, sont apparus, ce dernier à forte dose de 10 mg/jour, mais cela n'enlève pas la nécessité d'une dose minimale efficace de prednisone en traitement d'entretien pour éviter les rechutes.

Une faible posologie de prednisone 0,05 à 0,2 mg/kg par voie orale 1 fois/jour est maintenue et titrée en fonction de l'activité de la maladie. La durée du traitement d'entretien est d'au moins 1 an.

### 3) Les immunosuppresseurs

Sont des médicaments utilisés pour inhiber ou prévenir l'activité de système immunitaire visant à calmer l'attaque du système immunitaire, ce traitement se fait en 2 phases :

- ✓ **Une phase d'attaque** : qui dure entre 3 et 6 mois, dont le but est d'obtenir la rémission.
- ✓ **Une phase d'entretien** : qui dure au moins 2 ans, pour éviter les rechutes.

le cyclophosphamide, habituellement administré en bolus IV (mensuellement pendant une période allant jusqu'à 6 mois) en débutant par une dose de 0,75 g/m<sup>2</sup>, dans une solution physiologique en 30 à 60 min, et pour une numération des globules blancs > 3000/microL, la dose est augmentée jusqu'à un maximum de 1 g/m<sup>2</sup>. [112]

Un autre protocole d'induction utilise le mycophénolate mofétil avec une dose cible de 3 g/jour.

Nombre d'experts remplacent les protocoles d'entretien du cyclophosphamide les plus toxiques (après induction par 6 ou 7 doses mensuelles de cyclophosphamide IV) par des protocoles utilisant le mycophénolate mofétil 500 mg à 1 g par voie orale 2 fois/jour ou, comme second choix, l'azathioprine (2 mg/kg par voie orale 1 fois/jour, max 150 à 200 mg/jour) [112].

#### a. Mycophénolatemofétil

Le mycophénolatemofétil (MMF) est un immunosuppresseur qui a l'avantage d'inhiber sélectivement et de façon réversible la prolifération lymphocytaire sans

néphrotoxicité, trouve de plus en plus son indication dans la prise en charge des néphropathies lupique Il est utilisé comme agent permettant une épargne cortisonique et/ou un meilleur contrôle des formes réfractaires à mauvais pronostic rénal [113].

Le mycophénolatemofétil (MMF) est un inhibiteur de la synthèse de novo des purines. En plus de son effet immunosuppresseur, le MMF inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires comme dans les lésions vasculaires associées aux phénomènes de rejet, mais aussi la prolifération et la différenciation myofibroblastique impliquées dans la genèse des lésions de fibrose tissulaire [113].

La dose de MMF recommandée à atteindre est de 3 g/j en deux prises chez l'adulte, pendant 6 mois. La dose utilisée en pratique se situe le plus souvent entre 2 et 3 grammes/jour. l'acide mycophénolique sodique (Myfortic©) (1 cp de 500 mg de Cellcept© = 1 cp de 360 mg de Myfortic©) est également disponible, les données sont cependant très limitées (Tableau 5).

**Tableau 5:** Résumé de la prise en charge actuelle des NL classes III(A) et IV (A).

Substances	Traitement	doses
<b>Cyclophosphamide</b>	Induction	Hautes doses(NH) : 0.5à1g/m <sup>2</sup> chaque mois pendant 6 mois, puis tous les trimestres pendant 6-7mois faibles doses(Euro-lupus) : 500mg tous les 15 jours pour un total de 6 injections.
<b>Mycophénolate mofétil</b>	Induction	2 à 3g par jour en 2 prises
	Entretien	2 à 3g par jour en 2 prises (durée idéale non établie)
<b>Azathioprine</b>	Entretien	2 à 3mg/Kg/jour et ce pendant au minimum 2 ans (durée idéale non établie)
<b>Corticostéroïdes</b>	Induction	Méthylprednisolone 3 x 500mg en IV à j1, j2 et j3
	Traitement de fond des manifestations non rénales	Prednisolone 0.5mg/Kg/jour et ce, durant 4 semaines avec une décroissance jusqu'à 5mg/jour

#### 4) Les nouveaux moyens thérapeutiques

##### a. Rituximab, anticorps anti-CD20

Le rituximab est un anticorps monoclonal spécifiquement dirigé contre la molécule de surface CD20, de ce fait, les cellules B matures ainsi que les cellules B précurseurs depuis les cellules pré-B jusqu'aux cellules B mémoires sont éliminées par ce traitement, principalement par effet cytotoxique, mais également par un effet direct sur les lymphocytes B entraînant l'apoptose de ces cellules [114].

En revanche, les cellules souches pro-B et les plasmocytes, qui n'expriment pas le CD20, sont épargnés [115]la combinaison du rituximab avec le MMF, qui s'avéré être moins efficace que l'association entre rituximab et CYC (50)

Ocrélizumab, anticorps anti-CD20, Ocrélizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dirigé contre la molécule de surface des cellules B [114], le CD20, une étude randomisée contrôlée en double insu a été réalisée (BELONG) [116].

**Tableau 6 :** Traitements immunosuppresseurs et d'accompagnement des glomérulonéphrites lupiques.

	Induction de la rémission (immunosuppresseur associé à la corticothérapie)	Entretien de la rémission	Ne pas oublier
<b>1<sup>ère</sup> ligne</b>	MMF (2à3 g/jour)	MMF (2g puis 1g)  Ou  Azathioprine  (2mg/kg)	Bloquer du SRA en cas de protéinurie > 1g/g Et/ou HTA  Hydroxychloroquine
	Cyclophosphamide selon «Euro-lupus : 500mg tous les 15g x 6»		
<b>En cas de sévérité importante</b>	Discuter Cyclophosphamide selon NH court (0,7g/m <sup>2</sup> /4semaines x 3 à 6)	Pendant ≥ 2 à 3 ans	Prophylaxie antiinfectieuse = vaccins ± antibioprofylaxie
<b>2<sup>e</sup> ligne (résistant)</b>	Switch de CYC au MMF ou du MMF au CYC		
<b>3<sup>e</sup> ligne (réfractaire)</b>	Rituximab (1g à J1 / J15 ou 375 mg /m <sup>2</sup> / semaine x4) ou Tacrolimus (0.06- 0.1mg/kg/j)	(poursuite ultérieure ?)	Prophylaxie primaire antithrombotique en cas de syndrome néphrotique sévère (albumine20g/L)  Traitement hypolipémiant en cas d'hypercholestérolémie

### b. Traitement par IL-2

Les faibles doses d'IL-2 restaurent un certain équilibre immunitaire en augmentant la quantité de Tregs[114], dans une étude ouverte sur 40 patients atteints de LES, la réponse sur le SRI (SLE réponse index) à 12 semaines était de 90 % [117].

### 5) Traitement du lupus réfractaire

L'absence de réponse au traitement signifie la présence d'une néphrose lupique résistante, dans cette situation, il est recommandé de traiter les patients résistants au CYC par MMF et inversement [114'118'119], en cas d'échec de ces traitements, le RTX est en général proposé, en notant que son efficacité à long terme et sa toxicité ne sont pas définies [114'118'119].

Patients résistants au CYC : des données issues de petites séries suggèrent que le MMF peut être efficace chez les rares patients résistants au CYC. Ainsi, la série de Dooley étudiait 12 malades résistants ou rechutant après traitement par CYC : 13 mois [114] après le traitement par MMF, la protéinurie diminuait, le sédiment urinaire se normalisait chez la moitié des malades et la fonction rénale était stable ou s'améliorait chez dix malades [120].

### 6) Traitement des rechutes

Les rechutes sont associées à la survenue de l'insuffisance rénale par la constitution de lésions chroniques comme l'ont démontré les études avec biopsies répétées [121'122]. Leur facteur de risque le plus important est l'échec de mise en rémission complète[123]. En cas de rechute suite à une première rémission complète, il est licite de proposer les mêmes traitements d'attaque et d'entretien qui avaient permis d'obtenir cette rémission. Cette situation doit faire discuter un défaut d'observance du traitement d'entretien qui peut être détecté par des taux sériques d'hydroxychloroquine très bas [124]. En cas de rechute suite à une rémission partielle, il faut probablement proposer un schéma thérapeutique alternatif à celui ayant permis la rémission partielle. Si la reprise d'un traitement par CYC expose le patient à une dose cumulée trop importante, il est recommandé d'entreprendre un traitement par MMF.

### 7) Indication

Au cours des vingt dernières années, le traitement de la néphropathie lupique s'est considérablement amélioré, les GN lupiques de classe I et II ne relèvent que d'un traitement symptomatique, antihypertenseur et antiprotéinurique (IEC/ARA2), associé à un antipaludéen de synthèse. Les GN extramembraneuses lupiques pures (classe V) sont rares, mais leur traitement n'est pas bien codifié(124). En ce qui concerne les GN lupiques prolifératives (III

et IV), il est désormais admis qu'un traitement immunosuppresseur doit être instauré rapidement, car c'est le seul moyen de freiner l'évolution vers la maladie rénale chronique.

Le traitement est conduit en deux phases : une première période de traitement dite «d'attaque », visant à mettre la néphropathie en rémission, suivie d'une période de traitement «d'entretien », dont le but est d'éviter la rechute de la GN, complication qui peut toucher jusqu'à 35 % des patients [111'124] (124'109).

### **8) Hémodialyse et transplantation rénale**

- ✓ La dialyse est de plus en plus utilisée pour le traitement depuis 1970 la néphropathie lupique atteint le stade de l'insuffisance rénale terminale. survie dans l'hémodialyse est similaire aux patients sans lupus, à condition que corticostéroïdes et immunosuppresseurs.
- ✓ La plupart des patients ont constaté une amélioration de la performance systémique, une fois l'hémodialyse initiée, les constantes immunologiques se normalisent.
- ✓ La première cause de décès dans ce groupe de patients reste l'infection et Complications cardiovasculaires.
- ✓ La transplantation rénale est le traitement de choix pour les patients atteints de lupus et d'IRT.
- ✓ Le succès n'est courant que dans la population générale.

*Partie*  
*Pratique*

*Patients*

*Et*

*Méthodes*



## 1. Patients

Notre travail est une étude transversale et analytique, portant sur 30 dossiers des patients atteints de Néphropathie lupique , traitée sur une période de 8 ans, à partir de l'année 2013 jusqu'à 2021, réalisée au sein du service de néphrologie dans ESH D'URO NEPHROLOGIE DAKSI CONSTANTINE.

## 2. Méthodes

### 1) Critères d'inclusion

Les patients retenus dans cette étude ont été hospitalisés au service de néphrologie à ESH D'URO NEPHROLOGIE DAKSI CONSTANTINE, Tous les dossiers des patients inclus dans notre travail doivent présenter au moins deux critères parmi les suivants :

- La présence d'une protéinurie persistante.
- Patients ayant un aspect d'histologique compatible avec une néphropathie lupique.

### 2) Critères d'exclusions

Les autres types de néphropathie lupique ont été exclus de notre étude à cause de :

- La présence d'une protéinurie minime inférieure à 0,5 g/24h.
- Les patients présentant un lupus sans atteinte rénale.
- Patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable.

### 3) Recueil des données

Le recueil des données a été effectué par l'analyse des dossiers cliniques des patients traité au service de néphrologie à ESH D'URO NEPHROLOGIE DAKSI CONSTANTINE. Plusieurs paramètres ont été recueillis pour chaque patient (origine, Age, sexe, présence ou non des antécédents, données biologiques et données cliniques) dans une fiche d'exploitation (voir annexe 01).

### 4) Analyse des données

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart-type ( $m \pm s$ ) et illustrés par des tableaux et figures et des histogrammes.

#### a. Méthodologie

Les paramètres analysés dans notre étude ont été les suivants :

##### ➤ Paramètres sociodémographiques

- ✓ Age.
- ✓ Sexe.

- ✓ Année.
- ✓ Les antécédents médicaux et chirurgicaux.
- ✓ Autres.

➤ **Paramètres cliniques**

➤ **Le traitement**

Le traitement dépend de l'activité de la maladie (atteinte extrarénale) et aussi des lésions histologiques rénales et est consigné sur une fiche dont les paramètres changent en permanence.

➤ **Evolution**

- ✓ Les critères d'évaluation de l'atteinte rénale sont les suivants :
  - Le débit de la protéinurie des 24 heures.
  - La fonction rénale par dosage de la créatinine sanguine (mg/l).
- ✓ L'évolution des patients sont :
  - Rémission complète : c'est une élimination de la protéinurie avec une fonction rénale normale.
  - Rémission incomplète : c'est une baisse de la protéinurie < 2g/24 h avec une amélioration de la fonction rénale.
  - Pas de rémission : c'est une exclue des deux premiers cas.
  - Aggravation : c'est une aggravation de la protéinurie et / ou de la fonction rénale.

➤ **Difficultés et limites de l'étude**

Les difficultés rencontrées étaient sont liées à l'exploitation des dossiers manque de certaine données avant PBR.

**b. Saisie des données et analyse statistique**

Par les logiciels Word 2010 et Excel 2010

**c. Considérations éthiques**

La collecte des données cliniques est réalisée dans le respect de l'anonymat et de la confidentialité des patients.

*Résultats*

*Et*

*Discussion*

## 1. Age

En termes d'âge, plus de 70% des patients ont plus de 20 ans et 30% ont entre 15 et 18ans, la catégorie des 70 % est divisée entre ceux qui ont entre vingt et trente ans et qui sont au taux de 15 %, et ceux qui ont entre trente et quarante ans avec un pourcentage de 50 %, et ceux qui sont les plus de 40 ans représentent 5% ; Par contre au Maroc on se trouve 48 femmes soit 84% et 9 hommes soit 16% [114] .

Ainsi la moyenne d'âge en Hongrie est de 31,9 ans, à Alger et à Casablanca est de 30 ans, à Fès est de 33,45 ans, à Bordeaux est de 33 ans et à Tunis est de 35 ans, par contre elle ne dépasse pas 22,5 ans au Kinshasa (Tableau 8) [114].

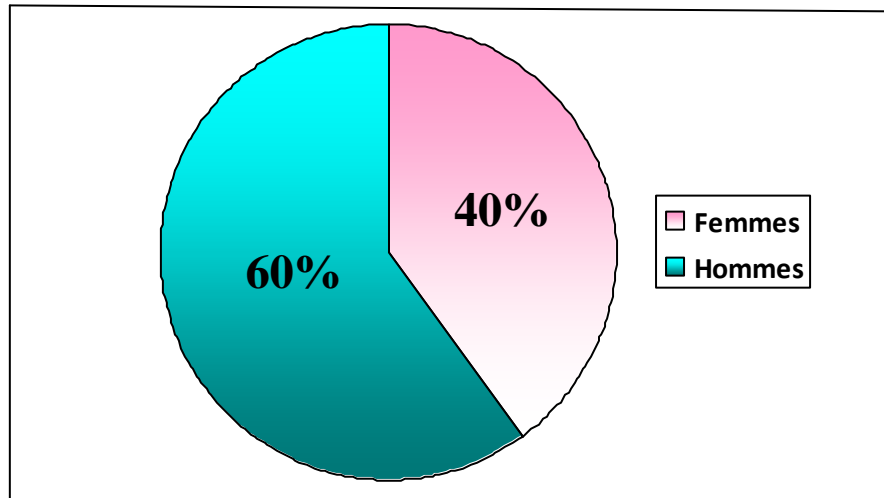
Age	Nombre	Pourcentage (%)
10-20ans	5	30
20-30ans	8	15
30-40ans	13	50
40-50ans	4	5

**Tableau 7:** l'âge moyen des patients étudié

## 2. Sexe

Notre série comprend 30 personnes des deux sexes, 10 femmes et 20 hommes, avec un pourcentage de 40% et 60% respectivement et avec un sex ration F/H de 0.5 (Graph1).

Nous avons trouvé des résultats non similaires dans des autres études 48 femmes soit 84% et 9 hommes soit 16%, et 32 femmes (94,1 %) et 2 hommes (5,9 %) avec un sexe ratio femme/homme de F/H= 8 (Tableau8).



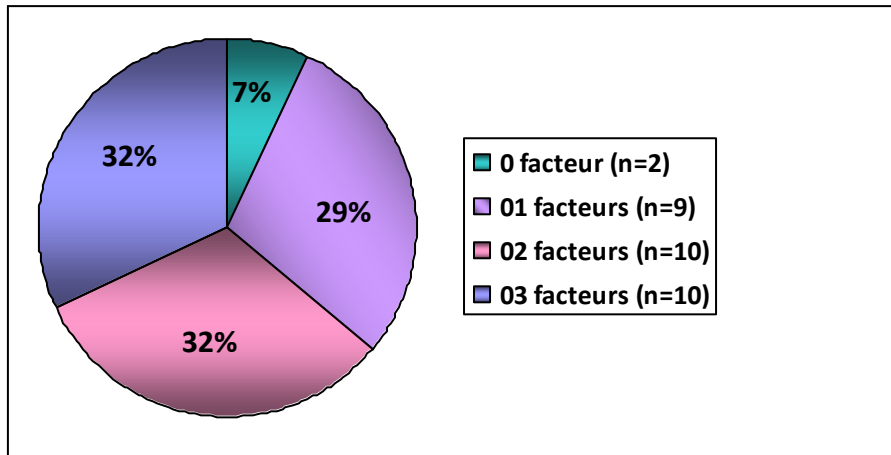
**Graph 1:** répartition de malades selon le sexe

**Tableau 8 :** Répartition des patients selon le sexe et l'âge dans différentes séries.

Auteurs et références	Pays/ ville	Cas de NL	Sexe féminin %	Moyenne d'âge en années
<b>Mokoli</b>	Kinshasa	22	100	22,5
<b>Neumann</b>	-	150	91	26,2
<b>Shayakul</b>	Thailand	569	90,5	28
<b>Le Thi Huong</b>	-	180	81,6	27
<b>Brugos et al</b>	Hongrie	117	91,4	31,9
<b>Mok-CC</b>	Hong Kong	183	85,2	
<b>Constans</b>	France	61	81,9	33
<b>Donadio</b>	-	439	77,6	33,5
<b>L. El Ouardighi.</b>	Fès	34	94,1	33,45
<b>Beji et al</b>	Tunisie	211	92,4	35
<b>Taharboucht</b>	Algérie	49	95,9	30
<b>Moutawakil</b>	Casablanca	40	95	30
<b>En-Nasri Sana</b>	Marrakech	41	95,12	34,2
<b>Notre étude</b>	Canstantine	30	40	34,8

### 3. Nombre de risques

Nous avons classés les patients selon le nombre des facteurs présents, plus que la moitié des patients ont 2 ou 3 facteurs de risque de progression.



**Graph 2 :** Classification des patients selon le nombre des facteurs des risques.

#### 4. Facteurs pronostiques cliniques :

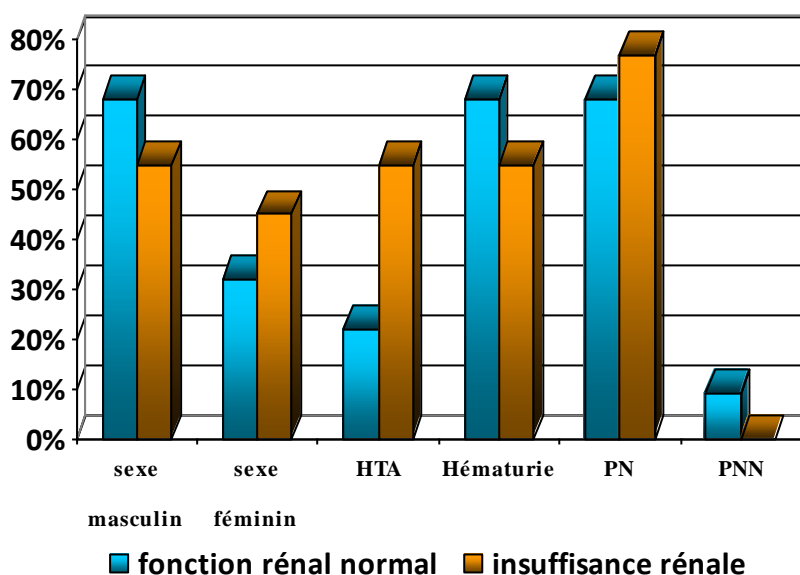
La corrélation entre le sexe et la présence d'une insuffisance rénale initiale, indique que les hommes ont une insuffisance rénale plus que les femmes, la présence d'hypertension s'accompagne souvent d'une insuffisance rénale aigue, 55% des patients hypertendus ont une insuffisance rénale au moment

#### 5. Diagnostic

La protéinurie néphrotique est un facteur pronostique de la sévérité de la maladie rénale présentation clinique, 77% des patients atteints d'insuffisance rénale aigue avec une protéinurie néphrotique, contre 68% des patients ayant une fonction rénale ordinaire.

**Tableau9 :** Comparaison des patients avec et sans insuffisance rénale aigue.

	Fonction rénal normal	Insuffisance rénale
<b>Sexe Masculin</b>	68%	55%
<b>Sexe Féminin</b>	32%	45%
<b>HTA</b>	22%	55%
<b>Hématurie</b>	68%	55%
<b>PN</b>	68%	77%
<b>PNN</b>	9%	0%



**Graph3 :** Comparaison des patients avec et sans insuffisance rénale aigue.

### 6. La protéinurie

Dans notre série d'étude la protéinurie est présente à 70% des patients elles sont très similaire à l'étude de **Le Thi Huong** [125] ont retrouvé une protéinurie à des fréquences respectivement de 73,7% et 73,8%, mais sont différents de ceux trouvés chez **Cameron** [126], et **Beji et al** [127], **Taharboucht**[128], **L. El Ouardighi** [129],et **Moutawakil**[130].

### 7. La Ponction biopsie rénale (PBR)

La PBR a été réalisée chez 70 % des patients, et elle a été réalisée par voie percutanée, nous avons trouvé dans notre étude 20% Catégorie III et 54% Catégorie IV GN, Nos résultats sont différents ; On le trouve le contraire chez les étude réalisé à l' Emirats [131] et en Egypte [132], la classe II 6%, et la classe V 20%, ceci est similaire aux résultats de l'Espagne (Tableau10) [133].

## Résultats et Discussion

**Tableau 10:** Comparaison les résultats histologique des classes de NL de différentes séries.

<b>Population</b>	<b>Nb de PBR</b>	<b>Classe I (%)</b>	<b>Classe II (%)</b>	<b>Classe III (%)</b>	<b>Classe IV (%)</b>	<b>Classe V (%)</b>	<b>Classe VI (%)</b>
<b>Egypte</b>	148	7,4	10,8	37,8	20,9	19,6	3,4
<b>Kuwait</b>	11	-	6	54	40	-	-
<b>UAE</b>	38	-	27	36	27	9	-
<b>Tunisie</b>	95	3	7	37	31	21	-
<b>Algérie</b>	82	-	35	25	30	8,5	-
<b>Afroaméricains</b>	26	19	27	23	46	-	-
<b>Europe</b>	270	5	24	25	32	13	-
<b>Chine</b>	70	1,4	20	21,4	41	13	-
<b>Espagne</b>	63	5	24	25	32	13	-
<b>London</b>	243	-	21	25	37	17	-
<b>Notre étude</b>	30	0	24	20	54	5	0



*Conclusion*

*Et*

*Perspectives*

La néphropathie lupique est une complication fréquente du lupus érythémateux disséminé, si une maladie lupique impliquant les reins est suspectée, une biopsie rénale doit être effectuée.

La ponction biopsie rénale doit être réalisée devant toute suspicion d'atteinte rénale dans la maladie lupique.

Dans notre série La fréquence des rechutes nécessite une utilisation plus large des formes prolifératives de traitement d'entretien en plus du traitement d'observance, qui repose essentiellement sur le mycophénolate mofétil et l'azathioprine

La prise en charge dite « non spécifique » des problèmes associés à la néphropathie lupique et à son traitement est un élément essentiel de la fonction à long terme et aussi du pronostic important.

Les progrès récents dans la compréhension de la physiopathologie suggèrent qu'il existe un espoir pour des thérapies plus sélectives, même à moyen terme ou aussi long temps, avec le potentiel de guérir le LES et la néphropathie lupique.

*Références*

*Bibliographiques*

1. <https://www.mayoclinic.org/ar/diseases-conditions/lupus-nephritis/symptoms-causes/syc-20354335>.
2. Mémoire M092011.
3. **Quartier P, Prieur A-M**, Lupus érythémateux systémique Arch Pédiatrie, 2003,10: 367-373.
4. **Meyer O, Kahn MF**. Lupus érythémateux disséminé. In: Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, editors. Les maladies systémiques. Paris: Flammarion-Médecine Sciences; 2000.p.131–368.
5. **Kewalramani R, Singh AK**. Immunopathogenesis of lupus and lupus nephritis : recent insights. Cur Op Nephrol Hypertens 2002; 11:273-7.
6. **Sabbaga J, Pankewycz OG, Luft V, Schwartz RS, Madaio MP**. Cross-reactivity distinguishes serum and nephritogenic anti-DNA antibodies in human lupus from their natural counterparts in normal serum.J Autoimmun 1990;3:215-35.
7. **Krames C, Hylkema NM, Van Bruggen MCJ, Van de Lagemaat R, Dijkman HB, Assmann KJ**, et al.Anti-nucleosome antibodies complexed to nucleosome antigens show anti-DNA reactivity and bind to rat glomerular basement membrane in vivo. J Clin Invest 1994;94:568-77.
8. **A. Karras** La néphropathie lupique : le point en 2014 La Revue de médecine interne 2015 ; 36 :98–106
9. **Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al**. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus.N Engl J Med 2003;349:1526–33.
10. **Hahn BH**. Antibodies to DNA N Engl J Med 1998;338:1359-68.
11. **Janwityanujit S, Totemchokchyakarn K, Verasertniyom O, Vanichapuntu M, Vatanasuk M**. Age-related differences on clinical and immunological manifestations of SLE.Asian Pac J Allergy Immunol 1995; 13:145-9.
12. **Cross J, Jayne D**. Diagnosis and treatment of kidney disease.Best PractRes Clin Rheumatol 2005;19:785–98.
13. **Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcon GS, et al**. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with medicaid coverage, 2000–2004.Arthritis Rheum 2013;65:753–63.
14. **Tesar V ,Hruskova Z** Treatment of proliferative lupus nephritis: a slowly changing landscapeNat Rev Nephrol. 2011 ;7(2):96-109.

15. **Yu F, Wu LH, Tan Y, Li LH, Wang CL, Wang WK, et al.** Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int* 2010;77:820–9.
16. **Bastian HM, Roseman JM, McGwin Jr G, Alarcon GS, Friedman AW, Fessler BJ.** Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002;11:152–60.
17. **Cervera R, Khamashta A, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P,** the European working Party on systemic Lupus Erythematosus : clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993; 72:113–24.
18. **Johnson E, Gordon C, Hobbs FD, Bacon PA.** Undiagnosed systemic lupus erythematosus in the community. *Lancet* 1996; 347:367–9.
19. [https://applications.emro.who.int/imemrf/Tunisie\\_Med/Tunisie\\_Med\\_2014\\_92\\_10\\_626\\_630.pdf](https://applications.emro.who.int/imemrf/Tunisie_Med/Tunisie_Med_2014_92_10_626_630.pdf)
20. **Bootsma H, Spronk P, Derksen R, de Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J, et al.** Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995; 345:1595—9.
21. **Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, Wener MH.** Multiple auto antibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30:1495—504
22. **Mostoslavsky G, Fischel R, Yachimovich N, Yarkoni Y, Rosenmann E, Monestier M, et al.** Lupus anti-DNA auto antibodies cross-react with a glomerular structural protein: a case for tissue injury by molecular mimicry. *Eur J Immunol* 2001;31:1221—7.
23. **En-nasri.S, Laouad.I, Essaadouni.L** Néphropathie lupique au CHU de Marrakech : Quelle fréquence? Quelle forme histologique? Et quels facteurs prédictifs de la sévérité de l'atteinte rénale? *Tunisie Médicale* - 2014 ; 92(010):626-630
24. **Kramers C, Hylkema NM, Van Bruggen MCJ, Van de Lagemaat R, Dijkman HB, Assmann KJ.** Anti-nucleosome antibodies complexed to nucleosome antigens show anti-DNA reactivity and bind to rat glomerular basement membrane in vivo. *J Clin Invest* 1994; 94:568–77.
25. [https://www.rhumatismes.net/index.php?id\\_q=798#:~:text=Les%20anticorps%20anti%20DADN%20natif%20sont%20des%20auto%20anticorps%20d%C3%A9tect%C3%A9s,le%20suivi%20d'un%20lupus.](https://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=798#:~:text=Les%20anticorps%20anti%20DADN%20natif%20sont%20des%20auto%20anticorps%20d%C3%A9tect%C3%A9s,le%20suivi%20d'un%20lupus.)
26. <https://www.em-consulte.com/article/134352/depistage-des-anticorps-diriges-contre-les-antigen#:~:text=Les%20anticorps%20anti%20Dnucl%C3%A9osome%20sont,r%C3%A9nale%20chez%20les%20patients%20lupiques.>

27. **Deocharan B, Qing X, Lichauco J, Putterman C.** Alpha-actinin is a cross-reactive renal target for pathogenic anti-DNA antibodies. *J Immunol* 2002;168:3072—8.
28. **Deocharan B, Zhou Z, Antar K, Sinicolfi-Baez L, Angeletti RH, Hardin J, et al.** Alpha-actinin immunization elicits antichromatin auto-immunity in nonautoimmune mice. *J Immunol* 2007;15:1313—21.
29. **Renaudineau Y, Croquefer S, Jousse S, Renaudineau E, Devauchelle V, Guéguen P, et al.** Association of alpha-actinin-binding anti-double-stranded DNA antibodies with lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2523—32.
30. **Botto M, Dell’Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, Petry F, et al.** Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet* 1998;19:56—9
31. <https://www.eurofins-biomnis.com/services/referentiel-des-examens/page/C1QAC/#:~:text=Les%20anticorps%20anti%20C1q%20sont,une%20pouss%C3%A9e%20de%20n%C3%A9phrite%20lupique>.
32. <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.immbio.2010.12.006>
33. **Magali Colombat, Sebastien Deleuze, Patrice Callard.** Lésions élémentaires des glomérules chez l’adulte Glomerular lesions in adult patients *Néphrologie & Thérapeutique* (2008) 4, 617—627.
34. **Hans-Kristian Lorenzo<sup>1-3</sup>, Jean-Jacques Candelier<sup>1</sup>.** Syndrome Néphrotique idiopathique et facteurs circulants *Une Arlésienne*, 2019; 35 : 659-66.
35. **Jeanne Maureau, valerie Doffoel Hantz, Alexis Desmoliere** Le Lupus érythémateux systémique un diagnostic complexe Vincent SAVI, actualités pharmaceutique n567 2017.
36. **A.Karras.** Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé. *Presse Med*, (2012) 41: 260-266.
37. **Cervera R, KhamashtaMA, Font J, Sebastiani GD, Gil A,Lavilla P, et al.** Morbidity andmortality in systemic lupus erythematosus during a10-yearperiod: acomparison of early andlatemanifestations in a cohort of 1000patients.*Medicine* (2003);82:299-308.
38. **Cameron JS. J Am Soc, Nephrol** Lupus nephritis. 1999; 10(2):413-424. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10215](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10215).

39. **Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA.** Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis *Am J Med* 2002; 112 (9): 726-729. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1207](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1207).
40. **Karras, Rahman A, Isenberg DA.** Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* (2008), 358 (939-992).
41. **Giovanna Giannico, Agnes B Fogo,** Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus nephritis, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*(2013), 8 (1):138-45.
42. Lupus érythémateux systémique protocole national de diagnostic et de soins. Haute autorité de santé. Janvier 2010.
43. **Am J Surg Pathol.** Interobserver Reproducibility and Application of the ISN/RPS Classification of Lupus Nephritis-A UK-wide Study. 2006 Aug;30(8):1030-1035.
44. **Alexandre Karras, Frank Martinez.** Services de néphrologie et de transplantation rénale, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 162–167.
45. **Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al.** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:241.
46. **N.Zbiti, I.Haddia, A.Radoui, A. Mouslih, H.Rhou, L.Benamar, N.Ouzeddoun, R.Bayahia, Y.Amar.** Service Néphrologie-Dialyse-Transplantation rénale, CHU, Ibn Sina, Rabat. Néphropathie lupique : étude épidémiologique à propos de 114 cas (2008).
47. **L. Couzi, P. Merville** CHU Bordeaux Lupus érythémateux aigu systémique: Physiopathologie – Diagnostic et manifestations rénales.
48. **Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL, Lewis EJ.** The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1987; 32:274.
49. **Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ,** The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. Collaborative Study Group *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Apr; 23(4):1298-306.
50. **D. Zellama, M. Fradi, A. Belarbia, A. Azzabia, Y. Guedria, S. Mrabeta, W. Sahtouta, F. Sabri, T. Yaacoubib, M. Moknib,** Aspects histologiques de la néphropathie lupique : à propos de 47 cas (2011) 344–383.

51. **M. Lemrini.** Néphropathie lupique chez l'homme : à propos de 16 cas (2013) A85–A186.
52. **JAm Soc** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited *Nephrol* 15:241-250,2004.
53. (*Néphrologie et thérapeutique* 2 (2006) 140-151).
54. **Yu F, Wu LH, Tan Y, et al.** Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int* 2010; 77:820.
55. **Daugas E., Nochy D., Huong D.L., Duhaut P., Beaufils H., Caudwell V., Bariety J., Piette J.C. and Hill G,** 2002, Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus, *J Am Soc Nephrol*, 11752020, 42-52.
56. **Y. Renaudineau, E. Renaudineau, Y. Le Meur, A Chauveau, P. Youinou,** Intérêt des nouveaux examens sérologiques pour la néphropathie lupique, *Immuno-analyse et biologie spécialisée* (2008) 23; 137-142.
57. **Ciane Martins de , SILVA, EduaneRhaiza Rodrigues da VIEIRA, Gleiziane Souza da,Cedef .** Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides .*Annales de dermatologie et de vénéréologie*(2012) 139, A102- A111 OLIVEIRA,
58. **Silva, Barros.** le lupus érythémateux dissémé: une défaillance du système immunitaire .*Revue pluridisciplinaire de la base de connaissances. Année 1. Vol. 6,* pp. 52-67. Août 2016.
59. **O. Meyer.** Lupus érythémateux systémique (Systemic lupus erythematosus) .*EMC-Rhumatologie Orthopédie* 2 (2005) 1–32.
60. **Cedef .**Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides .*Annales de dermatologie et de vénéréologie*(2012) 139, A102- A11.
61. **Kam Newman, Mohammad Bagher Owlia, Ihab El-Hemaidi, Mojtaba Akhtari.** Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus Old and new. *Autoimmunity Reviews* (2013).
62. **Carli L , Tani C , Vagnani S , Signorini V , Mosca M.** Leukopenia, lymphopenia and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact. A systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.05.009>.
63. **Asri Khadidja,** néphropathie lupique: expérience du service de médecine interne à l'hôpital militaire de avicenne- marrakech page 118.



64. **Marc Michel, Ketty Lee, Jean-Charles Piette, Patricia Fromont, Annette Schaeffer, Philippe Bierling and Bertrand Godeau** Platelet auto-antibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*, 2002, 119, 354–358.
65. **Emily Somers, Laurence S Magder and Michelle Petri.** Anti-phospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29;2531-2536.
66. **Georg Schett, Gunter Steiner, and Josef S.** Smolen nuclear antigen histone H1 is primarily involved in lupus erythematosus cell formation. *arthritis & rheumatism* Vol. 41, No. 8, August 1998. pp 1446-1455.
67. **Arthur F. Kavanaugh, Daniel H. Solomon, and the american college of rheumatology** ad hoc committee on immunologic testing guidelines. Guidelines for Immunologic Laboratory Testing in the Rheumatic Diseases: Anti-DNA Antibody Tests. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 47, No. 5, October 15, 2002, pp 546–555.
68. **Eng M. Tan, Josef S. Smolen, J. S. Mcdougal, Brian T. Butcher, Doyt Conn, Roger Dawkins.** A Critical Evaluation of enzyme Immunoassays for detection of antinuclear autoantibodies of defined specificities. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 42, No. 3, March 1999, pp 455–464.
69. **Morozzi, F. Bellisai, A. Simpatico, G. Pucci, M.R. Bacarelli and V. Campanella et al.,** Comparison of different methods for the detection of anti-Ro/SSA antibodies in connective tissue diseases, *Clin Exp Rheumatol*18 (2000), pp. 729-731.
70. **N. Pourmand, S. Blomberg, L. Ronnblom, A. Karlsson-Parra and I. Pettersson, Wahrenherlenius M. Ro** 52 kD autoantibodies are detected in a subset of Ana-negative sera, *Scand J Rheumatol*29 (2000), pp. 116-123.
71. **R. Cervera, O. Vinas, M. Ramos-Casals, J. Font, M. Garcia-Carrasco and A. Sisoet al.,** Anti-chromatin antibodies in systemic lupus erythematosus: a useful marker for lupus nephropathy, *Ann Rheum Dis* 62 (2003), pp. 431-434.
72. <https://www.american-hospital.org/examen/biopsie-renale>.
73. **Carmen Le faucheur, Dominique Nochy , Jean Bariety .** Biopsie rénale : techniques de prélèvement, contre-indications, complications. *Néphrologie & Thérapeutique* (2009) 5, 331—339.
74. **Dominique Nochy, Carmen Le faucheur, Jean Bariety,** Biopsie rénale: les différentes techniques, *Néphrologie & Thérapeutique* (2009) 5, 314-330.

75. **N. Maisonneuve, R. Binaut, P. Vanhille.** Syndrome néphrotique. AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 5-0515 (2004).
76. **Nelson RG, Tuttle KR.** NKF releases new KDOQI guidelines for diabetes and CKD. Nephrol News Issues 2006;20:29.
77. **Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM.** Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. Am J Kidney Dis 2000;35:433–47.
78. **A.E. Heng, C. Ackoundou-Nguessan, N. Gazuy, P. Deteix, B. Souweine.** Role of Renal biopsy in acute renal failure in ICU setting Service de néphrologie et réanimation médicale polyvalente, CHU de Clermont-Ferrand, rue Montalembert.
79. **Guillaume Bolle a, Bruno Moulin b, Frank Martinez,** Renal biopsy practice: Results of a French study and recommendations.
80. **Eiro M, Katoh T, Watanabe T.** Risk factors for bleeding complications in percutaneous renal biopsy. Clin Exp Nephrol 2005;9(1):40–5.
81. **Shidham GB, Siddiqi N, Beres JA, Logan B, Nagaraja HN, Shidham SG, et al.** Clinical risk factors associated with bleeding after native kidney biopsy. Nephrology (Carlton) 2005;10(3):305–10.
82. **Christensen J, Lindequist S, Knudsen DU, Pedersen RS.** Ultrasound-guided renal biopsy with biopsy gun technique—efficacy and complications. Acta Radiol 1995; 36(3):276–9.
83. **William L. Whittier and Stephen M. Korbet,** Timing of Complications in Percutaneous Renal Biopsy. Section of Nephrology, Department of Medicine, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, Illinois J Am Soc Nephrol 15: 142–147, 2004.
84. **Korbet SM:** Percutaneous renal biopsy. Semin Nephrol 22: 254–267, 2002.
85. mémoire thèse 85.
86. **Beck LH Jr, Salant DJ.** Treatment of membranous lupus nephritis: where are we now? J Am Soc Nephrol 2009; 20:690.
87. **Bomback AS, Appel GB.** Updates on the treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol 2010;21:2028.
88. **Ponticelli C, Moroni G.** Renal biopsy in lupus nephritis—what for, when and how often? Nephrol Dial Transplant 1998; 13:2452.
89. **Mittal B, Rennke H, Singh AK.** The role of kidney biopsy in the management of lupus nephritis. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005; 14:1.

90. **Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG.** Pathologic differentiation between lupus and non-lupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int* 1983; 24:377.
91. **Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, et al.** Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007; 34:332
92. **Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S.** Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *J Rheumatol* 2006; 33:1563.
93. **Contreras G, Pardo V, Cely C, et al.** Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:890.
94. **Mercadal L, Montcel ST, Nochy D, et al.** Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1771.
95. **Huong DL, Papo T, Beaufile H, et al.** Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:148
96. **Bajaj S, Albert L, Gladman DD, et al.** Serial renal biopsy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 27:2822.
97. **Pr.Zahir.A,** Protocole National de Diagnostic et de Soins(PNDS), Lupus Systémique, centre de référence pour le lupus, le Syndrome des antiphospholipides et autres maladies auto-immunes rares, Janvier 2017.
98. **Jan J. Weening, Vivette D. D'agati, Melvin M. Schwartz, Surya V. Seshan, Charles E. Alpers, Gerald B. Appel.** The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited. *J Am Soc Nephrol* 15 : 241–250, 2004.
99. **J. Stewart Cameron.** Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 10: 413–424, 1999.
100. Lupus érythémateux systémique protocole national de diagnostic et de soins. Haute autorité De santé . Janvier 2010
101. **Giovanna Giannico, Agnes B Fogo.** Lupus nephritis: is the kidney biopsy currently necessary in the management of lupus Nephritis, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* (2013), 8 (1): 138-45.
102. **Am J Surg Pathol.** Interobserver Reproducibility and Application of the ISN/RPS Classification of Lupus Nephritis-A UK-wide Study. 2006 Aug ;30(8) :1030-1035.
103. **Sinico RA, Bollini B, Sabadini E, Di Toma L, Radice A.** The use of laboratory tests in diagnosis and monitoring of systemic lupus erythematosus *J Nephrol* 2002; 15:20-7.
104. **Bootsma H, Spronk P, Derksen R, De Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J, et al.** Prevention of relapses in SLE. *Lancet* 1995; 345:1595-9.

105. **Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, Wener MH.** Multiple autoantibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2003 ;30 :1495—504.
106. **Renaudineau Y, Croquefer S, Jousse S, Renaudineau E, Devauchelle V, Guéguen P, et al.** Association of alpha-actinin-binding anti-double-stranded DNA antibodies with lupus Nephritis. *Arthritis Rheum* 2006 ;54 :2523—32.
107. **Virginie Jadot, Jean-Marie Krzesinski,** Christian Von Frenckell, Christophe Bovy, Antoine Bouquegneau , La néphropathie lupique : les nouvelles perspectives de traitement, ScienceDirect, *Néphrologie & Thérapeutique* 14(2018)1-12, mai 2017.
108. **Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al.** Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771–82.
109. **Alexandre Karras, Frank Martinez.** Services de néphrologie et de transplantation rénale, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France. *Revue du Rhumatisme* 72 (2005) 162–167.
110. **Fakhouri F, Lesavre PH.** Quel traitement pour les néphropathies lupiques en 2008 ? Service de néphrologie, hôpital Necker, Paris. Flammarion Médecine Sciences\_ Actualités Néphrologiques 2008.
111. **El Ouardighi Lamia,** La néphropathie lupique, Thèse du doctorat N° 086/10, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah Faculté De Médecine et de pharmacie "FES" 2010.
112. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9>.
113. **Zhu B, Chen N, Lin Y, et al.** Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:1933-42.
114. **Mm.Asri Khadija,** Néphropathie lupique : Expérience du service de Médecine interne à l'hôpital Militaire Avicenne-Marrakech, THESE Présentée et Soutenue Publiquement le 26/10/2021 N°170, Faculté de pharmacie et de médecine, MARRAKECH, October 2021.
115. **Amital H, Heilweil M, Ulmansky R, Szafer F, Bar-Tana R, Morel L, et al.** Treatment with a laminin-derived peptide suppresses lupus nephritis. *J Immunol* 2005;175:5516— 23.

116. **Beatrice Goilav, MD, and Chaim Putterman, MD.** The Role of Anti-DNA Antibodies in the Development of Lupus Nephritis: A Complementary.
117. **Ingeborg M. Bajema, Suzanne Wilhelmus, Charles E. Alpers, Jan A. Bruijn, Robert B. Colvin.** Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices *Kidney International* (2018) 93, 789–796.
118. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group.** KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 139–274
119. **Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al.** Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for The management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*.
120. **Mary Anne D9-OOLEY, Fernando G. Cosio, Patrick H. Nachman, Michael E. Falkenhain, Susan L. Hogan, Ronald J. Falk, and Lee A. Hebert.** Mycophenolate Mofetil Therapy in Lupus Nephritis: Clinical Observations. *J Am Soc Nephrol* 10: 833–839, 1999.
121. **Grootscholten C, Bajema IM, Florquin S.** Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:924–7.
122. **Gunnarsson I, Sundelin B, Heimbürger M.** Repeated renal biopsy in proliferative lupus nephritis-predictive role of serum C1q and albuminuria. *J Rheumatol* 2002;29:693–9.
123. **Chan TM, Tse KC, Tang CS, Lai KN, Li FK.** Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005;14:265.
124. **Costedoat-Chalumeau N, Galicier L, Aumaitre O, Francès C, Le Guern V, Lioté F, et al.** Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus: results of a French multicentre controlled trial (PLUS Study). *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1786–92.
125. **Graciela S. Alarcon .** Multiethnic lupus cohorts: What have they taught us? *Cohortes multiétnicas de Lupus: Reumatol Clin*. 2011;7(1):3–6 .

126. **J. Stewart Cameron.** Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 10: 413–424, 1999.
127. **S. Béji et al.** Néphropathie lupique : à propos de 211 cas. *La revue de médecine interne* 26 (2005) 8–12.
128. **S. Taharboucht, R. Guermaz, A. Hatri, F. Kessal, S. Zekri, M. Brouri.** et néphropathie lupique: expérience d'un service de médecine. *Service de médecine interne, clinique Arezki Kehal El Biar, Alger, Algérie. Communications affichées / La Revue de médecine interne xxx (2008) S1–S125.*
129. **El Ouardighi Lamiae, Amarti Riffi Afaf, Bono Wafaa, Baaj Mohamed , Sqalli Houssaini Tariq.** LA néphropathie lupique (A propos de 34 cas).
130. **Moutawakil El Ouadghiri. A.** Les néphropathies lupiques à propos de 40 cas. Thèse médecine Casablanca n° 183. 1997.
131. **Qayyum A, Nagy AA.** Immuno-histological changes in lupus nephritis in female patients: a four-year study.
132. **Al Atta HM, Al Ahmed YH, Chandani AU.** Serological markers in Arabs with lupus nephritis. *Lupus.* 1998;7:198–201.
133. **J. Font et Al.** Cardiovascular risk factors and the long-term outcome of lupus nephritis. *Q J Med* 2001; 94:19-26.

**Annexe 01: questionnaire**

**Nom** : ..... **prénom** : ..... **Age** : .....

**Sexe** : ..... **origine:** ..... **professions:**.....

**Diagnostic :**

**Antécédent :**

**Donné clinique :**

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

**Donné biologique :**

**FNS** :.....

**VS** :.....

**Protéine de 24h** :.....

**Urée** : .....

**Créat:** .....

**GB:** .....

**Hb:** .....

**Iong:** .....

**PTL:** .....

**Gly** : .....

**Bilan d'inflammation :**

**Négative** : .....

**Positive :** .....

**Bilan lipidique :**

**Cholestérol :** .....

**TG :** .....

**Fonction hépatique :**

**TGO :** .....

**TGP :** .....

**Type de traitement :** .....



Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : HAMIMES NOUR EL-HOUDA

BOUKERBOUA RANIA

BENALI BOUCHRA

## Etude épidémiologique et physiopathologique de la néphropathie lupique

### 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 graves. Caractérisée par la production d'AC antinucléaires spécifiquement dirigés contre l'ADN natif Le but de notre étude était de ressortir les particularités épidémiologiques, clinico-biologiques et histologiques, évolutives et d'identifier les facteurs pronostiques permettant de prédire l'évolution rénale.

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive et analytique sur une période de 8 ans [2013-2021] et s'intéressant à la NL documentée par ponction biopsie rénale (PBR) au niveau de ESH d'uro néphrologie daksi Constantine.

Nous avons colligé 30 patients avec un sexe ratio F/H de 0.5. L'âge moyen au moment de la découverte de la NL était de 31,66 ans. Nous avons classé nos patients selon les facteurs de risques, au nous avons trouvez que 2 patients avec aucun facteurs de risques ,9 malades avec un seul facteur de risque, et 10 malades avec deux facteurs de risques, et dix malades avec trois facteurs de risques. Les manifestations extra-rénales étaient dominées par les manifestations articulaires et dermatologiques. 77% des patients atteints d'insuffisance rénale aigue avec une protéinurie néphrotique, contre 68% des patients ayant une fonction rénale ordinaire. La symptomatologie rénale était dominée par la protéinurie qui était constante, l'hématurie était présente chez 55% des patients et l'insuffisance rénale était présente dans la moitié des cas, l'HTA était présenté chez 55% des patients ayant une insuffisance rénale et 22% chez les patients ayant une fonction rénale normale. La PBR a été réalisée chez 70 % des patients, et elle a été réalisée par voie percutanée, nous avons trouvé dans notre étude 20% Catégorie III et 54% Catégorie IV GN

Nos résultats montrent que la corrélation entre le sexe et la présence d'une insuffisance rénale initiale, indique que les hommes ont une insuffisance rénale plus que les femmes, la présence d'hypertension s'accompagne souvent d'une insuffisance rénale aigue, et les infections sont fréquentes. Elles sont dominées par les infections urinaires, cutanées et pulmonaires. Ces complications semblent être plus en rapport avec la maladie lupique elle-même qu'avec les traitements utilisé

**Mots-clés :** Lupus., Néphropathie lupique, Système immunitaire, lupus érythémateux, les reins.

**Laboratoires de recherche :** service de néphrologie dans ESH D'URO NEPHROLOGIE DAKSI CONSTANTINE

**Encadreur :** Pr. CHETTOUM AZIZ- Pr- Université Frère Mentouri, Constantine1.

**Président :** Dr .Messaoudi Saber-MCB- Université Frère Mentouri, Constantine 1.

**Examinatrice :** Dr. Mechati Chahinez-MCB- Université Frère Mentouri, Constantine1.