

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 Biochimie et Biologie
Moléculaire et Cellulaire

كلية العلوم الطبيعية وعلوم الحياة
قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية و الخلية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

N° d'ordre :
N° de série :

Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Biochimie

Intitulé :

La néphropathie lupique chez des patients du service de médecine interne du CHU Constantine

Présenté par : BENDADA Ikram
BOUSALEM Sara

Le 18/06/2022

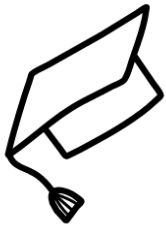
Présidente : Mme OUNIS Leyla (MCA – UPMC1).

Encadrante 1 : Mme DALICHAUCHE Imane (MCB – UPMC1).

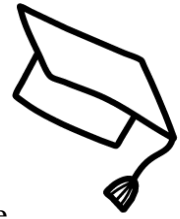
Encadrante 2 : Mme BENMOSTEFA Nouria (MCA– Médecine interne-CHU Constantine).

Examinatrice : Mme MOUSSAOUI Samira (MCB-UPMC1).

**Année universitaire
2022 - 2023**



Remerciement



Avant toute chose nous remercions dieu le tout puissant, l'omniscient et le miséricordieux de nous avoir donné la force et la patience pour achever ce travail.

En tant que première étape, nous tenons à remercier chaleureusement notre directrice de mémoire, « **Madame DALICHAOUCHE Imane** » Maître de conférences B Université Constantine 1 pour son soutien et ses précieux conseils tout au long de ce projet de recherche. Nous souhaitons exprimer notre gratitude sincère envers elle pour sa diligence et son suivi méticuleux à chaque étape du processus, ainsi que pour son écoute attentive et sa disponibilité. Nous sommes reconnaissants de l'encouragement qu'elle nous a prodigués tout au long de cette expérience de recherche.

En second lieu on tient à remercier le « **Professeur KITOUNI** » le médecin chef de la médecine interne au CHU de Constantine de nous avoir acceptés comme stagiaires dans son service. Notre stage au service de la médecine interne a été très intéressant et les activités auxquelles on a pris part, nous ont permis de découvrir concrètement son fonctionnement. Cette expérience sera très importante pour notre orientation professionnelle.

On tient également à remercier notre Co-encadrante « **Docteur BENMOSTEFA Nouria** », Maître de conférence A en médecine interne au CHU de Constantine pour sa disponibilité, sa guidance, ses précieux conseil. Sa patience et son expertise ont été essentielles à la réussite de ce mémoire. Merci de nous avoir dirigé dans ce travail de recherche.

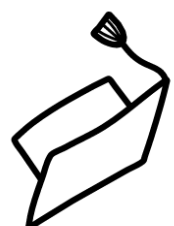
Nous remercions énormément l'équipe du service de la médecine interne du CHU Constantine qui se sont toujours montrés à l'écoute et très disponible tout au long de la période du stage.

On tient à exprimer notre profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire, que ce soit de près ou de loin. Votre temps et votre énergie ont été des éléments clés pour la réussite de ce projet.

Un grand merci à Mme MOUSSAOUI Samira de nous faire le grand honneur de juger notre travail.

On remercie vivement Mme OUNIS Leyla de nous faire l'immense honneur de présider la soutenance de ce travail de recherche.

Ikram & Sara





Ikram

Au premier lieu, je tiens à remercier mon dieu le tout puissant de m'avoir donné la capacité de lire et de réfléchir, la force d'y croire, le courage et la patience d'achever mon travail "والحمد لله وما توفيقى الا بالله"


Je dédie ce modeste travail :

A mon cher papa MONÇEF

Tu as guidé mes premiers pas. Tu es celui qui croit en mes capacités et tu as su m'inculquer le sens de responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Ce modeste travail est le fruit de tous tes sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours mon mieux pour rester ta fierté. Je t'aime papa que dieu le tout puissant d'accorde en bonne santé et une vie longue et heureuse.

A ma chère maman LEILA

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, ma source d'énergie, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils ; tu m'as entouré avec ton amour, ta patience, ton encouragement et tes prières qui ont été pour moi le gage de la réussite. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. Pour toute son assistance et sa présence dans ma vie ; reçois à travers ce travail aussi modeste sois-t'en fier ; l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude. Je t'aime maman que dieu te préserve en bonne santé longue vie et bonheur.





A ma chère sœur RANIA

La bougie de ma vie, mon bras droit, la personne à laquelle je dois toujours passer avant de prendre chaque décision. Aucune dédicace ne peut exprimer ma profonde reconnaissance et ma gratitude de t'avoir comme sœur. Tu comptes énormément pour moi je ne pourrais jamais imaginer la vie sans toi, Tu es la sœur qui assure son rôle comme il faut. Je n'oublierais jamais ton encouragement et ton soutien tout au long mon parcours je t'aime beaucoup.

A vous mes chères **grands-mères ZOHRA** et **DALILA**, mes chers **grands-pères MOHAMED** et **MOUSSA** je voulais vous dédier ce travail, mais le destin voulait que je vous manque, que dieu vous accueille dans son vaste paradis et que ce travail soit le meilleur cadeau que je puisse vous offrir, je vous aime.

A ma chère binôme SARA

Je remercie ma partenaire de mémoire, mon binôme, avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler. Nous avons vraiment formé une belle équipe. Je te souhaite une vie pleine de réussite et de prospérité.

A moi-même " Ikram "

« Je vous aime tous ! »






Sara

À mon cher papa,

Je suis reconnaissante pour tout ce que tu as fait pour moi sans jamais rien demander en retour. Tu as été là pour me soutenir tout au long de ma vie et aujourd'hui, je suis heureuse de partager ce moment spécial avec toi. Je suis fière de te présenter ce travail, qui est le fruit de tes sacrifices et de tes efforts. Je n'aurais jamais pu y arriver sans toi. Tes prières m'ont également soutenue et je suis toujours reconnaissante pour ta présence rassurante, ta bonté et ta générosité. Je t'aime beaucoup et j'espère que tu seras toujours fier de moi.

À ma chère maman,

Je suis incapable de trouver les mots pour exprimer tout ce que je ressens envers toi, une mère aussi merveilleuse que j'ai la fierté d'avoir. C'est grâce à tes critiques que je me suis développé. Tu as toujours été présente pour moi, en me donnant ton temps, ton énergie, ta liberté, ton cœur et ton amour. Ta droiture, ton humanisme, ta rigueur et ta bonté sont pour moi un exemple à suivre dans la vie. Aujourd'hui, je veux réaliser l'un de tes rêves, chère maman, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné. Que Dieu tout puissant te préserve du mal, te comble de santé, de bonheur et t'accorde une longue vie. Je t'aime très fort, maman. Tu es la meilleure des mères.






À mes chères sœurs et à mon cher frère,

Je tiens à exprimer toute ma gratitude et mon amour envers mes sœurs Nahla et Hiba, ainsi que mon frère Yahia. Votre présence bienveillante et votre soutien ont été des sources de réconfort tout au long de ma vie. Les moments que nous avons partagés ensemble ont été remplis de joie et je suis impatiente de vivre encore de nombreux autres moments mémorables avec vous. Votre amour est un cadeau précieux pour moi et je me considère chanceuse de vous avoir dans ma vie. Vous êtes irremplaçables et je vous aime du fond de mon cœur.

À ma chère cousine Meriem,

Ce mémoire est l'occasion pour moi de t'exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude. Tu as été bien plus qu'une cousine pour moi - tu étais un pilier et un modèle de vie. Ta perte a été dévastatrice, mais je suis reconnaissante pour tout ce que tu m'as appris et pour les moments que nous avons partagés ensemble. Merci pour ton soutien inébranlable, ta sagesse, ta patience et ta gentillesse. Tu resteras à jamais dans mon cœur comme un exemple à suivre. Bien que tu ne sois plus là, je suis convaincu que tu es fière de moi et que tu m'accompagnes dans mon parcours, où que tu sois. Cette dédicace est ma façon de t'honorer et de te témoigner ma gratitude. Que Dieu, le Miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.





À ma chère cousine Selsabil et à mon cher cousin Abdellatif,

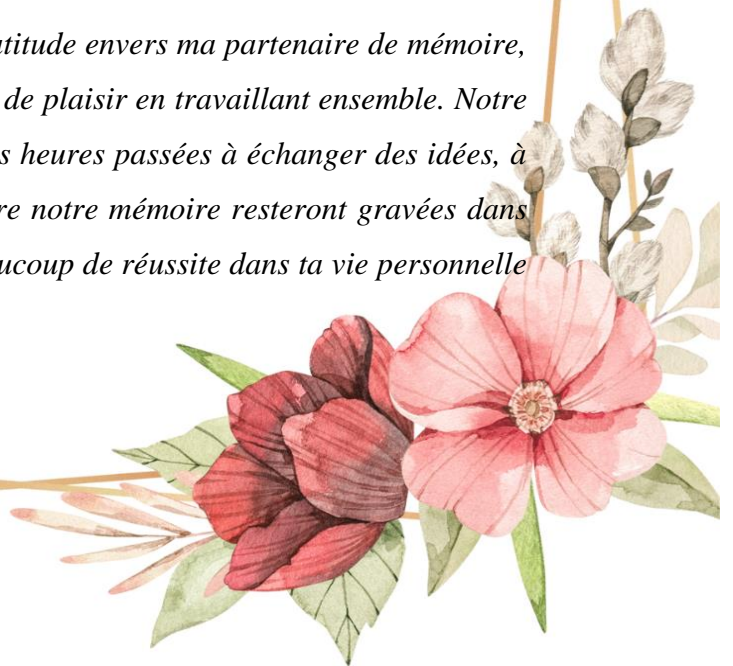
Je tiens à vous dédier ces quelques mots pour vous remercier de m'avoir aidé pour mon mémoire. Votre disponibilité et votre soutien sans faille ont été inestimables pour moi, et je vous suis vraiment reconnaissante de tout ce que vous avez fait. Encore une fois, je tiens à vous remercier infiniment pour tout ce que vous avez fait.

À toute ma famille,

Je suis tellement reconnaissant pour votre soutien et vos encouragements, mais je trouve difficile de trouver les mots pour exprimer mon respect et ma considération envers vous. Ainsi, j'ai décidé de vous dédier ce travail pour vous témoigner ma gratitude pour l'amour que vous m'offrez chaque jour et votre bonté exceptionnelle. Je prie que Dieu le Tout-Puissant vous garde en bonne santé et vous comble de bonheur. Je tiens particulièrement à exprimer mon amour et mon affection pour mes tantes.

À ma chère binôme ikram,

Je tiens à exprimer toute ma gratitude envers ma partenaire de mémoire, avec qui j'ai partagé tant de moments de plaisir en travaillant ensemble. Notre collaboration a été exceptionnelle. Les heures passées à échanger des idées, à résoudre des problèmes et à construire notre mémoire resteront gravées dans ma mémoire. Enfin, je te souhaite beaucoup de réussite dans ta vie personnelle et professionnelle.



Liste des abréviations

AAN : Anticorps antinucléaire
AC: Anticorps
ACR: American College of Rheumatology
ADN : Acide désoxyribonucléique
Ag : Antigène
AIHA : Anémie hémolytique auto-immune
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ANTI-RNP : Antiribonucléo-protéines
AVK: Antivitamines K
AZA: Azathioprine
ANTI-MBG: Anti membrane basale
BLYS: B lymphocyte Stimulator
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CI : Complexes immuns
CIC : Complexes immuns circulants
CQ : Chloroquine
CRP : Protéine C-réactive
CTC : Corticothérapie
CYC : Cyclophosphamide
DFG : Débit de filtration glomérulaire
DRVVT : Temps de venin de vipère Russel dilué
ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
EULAR : European League Against Rheumatism
FAN : Facteurs anti-nucléaires
Fc : Fragment cristallisable
GN : Glomérulonéphrite
GNL : Glomérulonéphrite lupique
H : Histone
HCC : Hydroxychloroquine
HLA : Human leucocyte antigen
HTA : Hypertension artérielle
IG : Immunoglobulines

INF α : Interféron α
IRT : Insuffisance rénale terminale
IRC : Insuffisance rénale chronique
IS : Immunosuppresseur
ISN/RPS : Société internationale de néphrologie et la RenalPathology Society
La : Anticorps anti-SS-B
LES : Lupus érythémateux systémique
LS : Lupus systémique
LED : Lupus érythémateux disséminé
MAI : Maladie auto-immune
MAT : Micro-angiopathie thrombotique
MMF : Mycophénolate mofétil
MRC : Maladie rénale chronique
NK : Natural killer
NL : Néphropathie lupique
NIH : National institutes of health
OMS : Organisation mondiale de la santé
PBR : Ponction biopsie rénal
PTI : Purpura thrombopénique immunologique
PTT : Purpura thrombotique thrombocytopénique
Ro : Anticorps anti-SS-A
SAPL : Syndrome des anticorps antiphospholipides
SLICC : Systemic Lupus International Collaborating Clinics
STAT4 : Transducteur de signal et activateur de transcription 4
SNC : Système nerveux centrale
TCK : Temps de céphaline kaolin
TLR7: Toll-like receptor 7
TLR9: Toll-like receptor 9
TYK2: Tyrosine kinase 2
U1 RNP: U1-ribonucléoprotéine
VS : Vitesse de sédimentatio

Liste des figures

Figure 1 : Physiopathologie du lupus systémique.....	4
Figure 2 : Lupus aigu (a) : Erythème en vesperilio, (b) Erythème des zones interticulaires, (c) Ulcération buccale.....	10
Figure 3 : Lupus subaigu : (d) Lésions porisiformes du LES, (e) Lésions annulaires du lupus subaigu, (f) Lésions achromique séquellaire.....	11
Figure 4 : Lupus chronique : (g) Lupus discoïde, (h) Alopecie cicatricielle, (i) Lipoatrophie cicatricielle d'une panniculite, (j) Lupus engelures.....	11
Figure 5 : Lésions aspécifiques : (k) Alopecie, (l) Livedo reticularis.....	12
Figure 6 : Structure du rein.....	16
Figure 7 : Différentes atteintes de la néphropathie lupique.....	18
Figure 8 : Anticorps anti-ADN natif sur frottis de Crithidialuciliae (Fluorescence de la mitochondrie géante).....	26
Figure 9 : Pathogénicité des autoanticorps anti-ADN.....	26
Figure 10 : Mécanisme des anticorps (Ac) anti-C1q.....	30
Figure 11 : Distribution des patients selon l'âge à la consultation.....	36
Figure 12 : Distribution des patients selon le sexe.....	37
Figure 13 : Antécédents personnels chez les patients atteints de la néphropathie lupique.....	39
Figure 14 : Antécédents familiaux chez les patients atteints de la néphropathie lupique.....	39
Figure 15 : Classification de l'atteinte rénale en fonction de la clearance de la créatinine....	45
Figure 16 : Type d'atteinte histologique rénale selon la classification de l'OMS.....	45

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales caractéristiques cliniques et génétiques des LES monogéniques.....	6
Tableau 2 : Critères de classification EULAR/ACR 2019	9
Tableau 3 : classification des GN lupiques selon International Society of Nephrology/RenalPathology Society (ISN/RPS) 2003	21
Tableau 4 : Différentes présentations clinico-biologiques de la néphropathie lupique	27
Tableau 5 : Distribution des patients selon la résidence.	38
Tableau 6 : Profil clinique des patients lupiques avec atteinte rénale.	40
Tableau 7 : Signes articulaires des patients lupiques avec atteinte rénale.	40
Tableau 8 : Signes cutanés des patients lupiques avec atteinte rénale.....	41
Tableau 9 : Anomalies hématologiques des patients atteints de NL.	42
Tableau 10 : Anomalies immunologiques.	42
Tableau 11 : Profil clinique rénal au cours de la néphropathie lupique.....	43
Tableau 12 : Profil biologique rénal au cours de la NL.....	44
Tableau 13 : Caractéristiques cliniques des malades selon le type histologique.....	46
Tableau 14 : Caractéristiques biologiques des malades selon le type histologique.....	47
Tableau 15 : Modalités thérapeutiques.	48
Tableau 16 : Évolution des paramètres biologiques.	48

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

CHPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

PARTIE 1 : LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE (LES)

1. Définition	3
2. Physiopathologie	3
3. Facteurs de risques du LES	4
3.1. Prédisposition génétique	4
3.2. Rôle de l'environnement	7
4. Épidémiologie	8
5. Critères de classifications et présentations cliniques	8
5.1 Critères de classification	8
5.2 Manifestations cliniques	10
5.2.1. Symptomatologie du lupus érythémateux systémique	10

PARTIE 2 : NÉPHROPATHIE LUPIQUE

6. Rappel sur l'anatomie du rein	15
6.1. Structure du rein	15
6.2. Physiologie du rein	16
7. Définition de la néphropathie lupique	17
8. Physiopathologie de la néphropathie lupique	17
9. Facteurs de risques de la néphropathie lupique	18
9.1. Le lupus pédiatrique	18
9.2. Le sexe masculin	18
9.3. Le facteur ethnique	19
9.4. Le niveau socio-économique	19
10. Épidémiologie	19
11. Diagnostic	20
11.1. Classification histologique de la néphropathie lupique	20
11.2. Signes cliniques	21
11.3. Signes biologiques	23
11.4. Signes immunologiques	25
12. Ponction biopsie rénale	30
13. Traitement	30

13.1.	Corticothérapie.....	30
13.2.	Immunosuppresseurs.....	31
13.3.	Autres traitements	31
14.	Evolution	32
15.	Avancées de la recherche sur la NL.....	32

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

I.	Type d'étude	33
II.	Population étudiée	33

CHAPITRE III : RESULTATS

1.	Fréquence de la néphropathie lupique	36
2.	Paramètres démographiques des patients présentant une néphropathie lupique	36
2.1	Distribution des patients selon l'âge.....	36
2.2	Distribution des patients selon le sexe.....	37
2.3	Distribution des patients selon la résidence.....	37
3.	Caractéristiques clinico-biologiques des patients présentant une néphropathie lupique ..	38
3.1	Profil clinique	38
3.1.1.	Distribution des patients selon les antécédents personnels	38
3.1.2.	Distribution des patients selon les antécédents familiaux.....	39
3.1.3.	Caractéristiques cliniques.....	40
3.2	Profil biologique	41
4.	Profil clinico-biologique rénal au cours de la néphropathie lupique	43
4.1	Tableau clinique rénal	43
4.2	Tableau biologique rénal	43
5.	Donnés de la ponction biopsie rénale au cours de la NL.....	45
5.1	Caractéristiques clinico-biologiques :	46
5.2	Profil biologique selon le type histologique :.....	46
6.	Modalités thérapeutiques :	47
7.	Profil évolutif des patients avec néphropathie lupique :	48

CHAPITRE IV : DISCUSSION

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

ANNEXES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Résumé

INTRODUCTION

Introduction

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une pathologie auto-immune non spécifique d'organe, chronique. Sa physiopathologie est complexe, faisant intervenir un ensemble de facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques (**Tsokos 2011**).

En effet la meilleure connaissance physiopathologique de la maladie lupique, l'identification de critères d'évolutivité de la maladie, l'avènement des corticoïdes (CTC) et l'utilisation des immunosuppresseurs (IS) a considérablement modifié le pronostic du LES ces 50 dernières années (**Karim et al. 2009**).

Le LES est une maladie auto-immune(MAI) non spécifique d'organe emblématique, caractérisée cliniquement par l'association de manifestations protéiformes et biologiquement par la présence constante d'anticorps dirigés contre divers constituants du noyau (les anticorps antinucléaires) (**Pijnenburg & Arnaud 2017**).

Le LES peut affecter différents organes du corps, y compris les reins. Les atteintes rénales du lupus, également connues sous le nom de néphrite lupique, sont l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves de cette maladie (**Alana M. Nevares, MD 2022**).

La néphropathie lupique (NL) est une complication grave et fréquente du LES. Son incidence et sa prévalence varient selon la population étudiée avec des incidences cumulées plus importantes chez les patients d'origine Africaine et Asiatique, les sujets de sexe masculin, les adolescents et les patients de faible niveau socio-économique (**Hiraki et al. 2012; Ortega et al. 2010**).

La NL est précoce et s'installe rapidement, puisqu'elle se développe en quelques jours ou quelques semaines. Elle consiste, le plus souvent en une atteinte glomérulaire et certaines données biologiques peuvent indiquer sa présence d'hypertension artérielle (HTA) récente, protéinurie importante, hématurie associée à une leucocyturie sans infection urinaire, mais seule une biopsie rénale permettra d'en préciser la sévérité et le pronostic. La fonction glomérulaire s'en trouvent donc altérée, le malade court le risque d'une insuffisance rénale chronique (**Renaudineau et al. 2008a**). Le tableau clinique de la NL est souvent pléomorphe et peut se développer sous forme d'anomalies isolées au sédiment urinaire ou, à l'inverse, sous forme d'un syndrome néphritique ou néphrotique (**Jadot et al. 2018a**).

INTRODUCTION

La NL peut-être déclenché par des facteurs environnementaux actuellement inconnus qui provoquent des réactions auto-immunes chez des personnes génétiquement prédisposées (**Alana M. Nevares, MD 2022**).

Le bilan immunologique est un outil diagnostique important dans le LES, qui peut aider à confirmer le diagnostic de la maladie et à évaluer la gravité et le type de la maladie. Les résultats du bilan immunologique peuvent également aider les médecins à déterminer le traitement le plus approprié pour chaque patient.

La NL est marquée par la présence d'une protéinurie supérieure à 0,5g/24h (**Ait Faqih et al. 2014**).

C'est dans cette optique que s'inscrit notre étude portant sur des patients présentant une NL et suivis au niveau du service de la médecine interne au Centre Hospitalo-Universitaire IBN BADIS- Constantine.

Les objectifs de ce travail étaient les suivant :

- Evaluer la fréquence de l'atteinte rénale chez les malades lupiques suivis au service de la médecine interne du CHU Constantine.
- Décrire le profil clinique et biologique de patients issus de l'Est Algérien atteints de la néphropathie lupique et qui ont été suivis au service de la médecine interne du CHU Constantine.

CHPITRE I
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

PARTIE 1

**LUPUS ÉRYTHÉMATEUX
SYSTEMIQUE (LES)**

1. Définition

Le LES également appelé lupus érythémateux disséminé (LED) ou lupus systémique (LS) est une maladie inflammatoire et auto-immune non spécifique d'organe de type connectivite, se caractérisant, sur le plan clinique, par l'association de manifestations plurifocales évoluant par poussées et dominées par les atteintes cutanées, articulaires et rénales. Et sur le plan biologique par de nombreux stigmates d'auto-immunité (**Liza & Fatma 2019**).

Le LES est une maladie auto-immune prototypique caractérisée par la production d'anticorps dirigés contre des composants du noyau cellulaire en association avec un large éventail de manifestations cliniques (**Mok & Lau 2014**).

Le LES est l'archétype de la maladie auto-immune pouvant affecter tous les organes (**Singh et al. 2012**). L'une de ses manifestations viscérales la plus fréquente et la plus sévère est l'atteinte rénale, source de morbi-mortalité par l'insuffisance rénale chronique et ses conséquences, et/ou par la toxicité des traitements (**Borchers et al. 2004; Hiraki et al. 2012**).

2. Physiopathologie

Le LES est une maladie auto-immune et inflammatoire caractérisée par la production d'autoanticorps dirigés contre des antigènes nucléaires en particulier l'ADN natif. Ces facteurs anti-nucléaires (FAN) résultent d'un défaut de régulation de l'apoptose et d'une clairance insuffisante des corps apoptotiques contenant les acides nucléiques. L'accumulation d'auto-antigènes qui en résulte aboutit à une stimulation excessive du système immunitaire, à un défaut de tolérance du soi et à la production d'auto-Ac (Figure 1). Les cellules dendritiques ont un rôle clé dans la physiopathologie du lupus. La reconnaissance des autoantigènes via leurs récepteurs TLR7 et TLR9 aboutit à l'activation des lymphocytes T et B mais également à la production d'interféron α (INF α). Cette cytokine participe également à l'activation lymphocytaire T, B, NK et des cellules dendritiques par boucle d'auto-amplification (**Trindade et al. 2021**). D'autres cytokines sont à l'origine de progrès majeurs dans la compréhension de la physiopathologie du LES, notamment, l'activation de la voie B lymphocyte Stimulator (BLyS). Par un mécanisme indépendant, cette voie favorise le recrutement des lymphocytes B (LB) immatures, leur prolifération et leur différenciation en LB auto-réactifs et ainsi la rupture de la tolérance du soi (**Levy & Kamphuis 2012**). La

cascade inflammatoire qui résulte de ces différentes voies d'activation entretient la production d'auto-Ac qui se déposent sous forme de complexes immuns (CI) dans les tissus. In situ, l'activation du complément, l'expression de cytokines inflammatoires et la cytotoxicité des lymphocytes sont à l'origine des lésions tissulaires. La circulation de médiateurs inflammatoires solubles quant à elle peut être responsable de lésions vasculaires par activation des cellules endothéliales créant un environnement favorable à l'apparition de thromboses et au développement de maladies cardiovasculaires conséquence de l'athérosclérose accélérée décrite chez les patients lupiques (Mathian et al. 2014a, 2022).

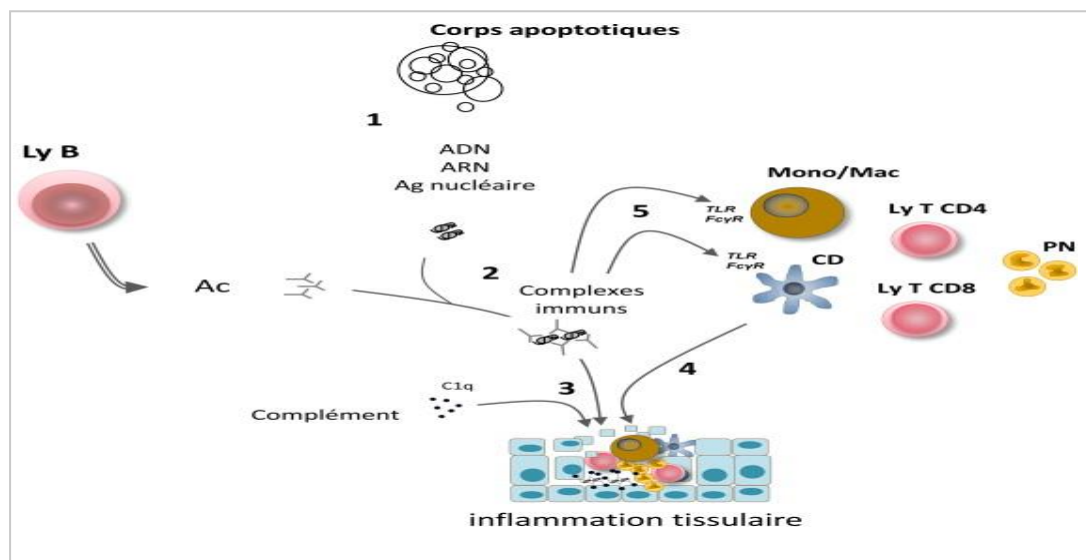


Figure 1 : Physiopathologie du lupus systémique (Mathian et al. 2014a).

3. Facteurs de risques du LES

3.1. Prédilection génétique

Certaines mutations génétiques prédisposent au développement du LES en association avec des facteurs environnementaux et participent au développement progressif et chronique d'une réponse immunitaire anormale. On décrit le plus souvent des mutations polygéniques de protéines ayant un rôle dans l'immunité. À ce jour les progrès de la recherche génétique ont permis d'en identifier une centaine. Par exemple des mutations de régions codantes pour le système HLA, la régulation de la transcription, le système des interférons (IRF5, 7 et 8, IFK-k), la fonction lymphocytaire T ou B et transduction du signal (TYK2, STAT4, LYN), la régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose, la cascade du complément. L'accumulation de ces variants non rares peut sous l'influence de stimuli exogènes favoriser le développement

d'une auto-immunité (**Mathian et al. 2022**). Plus rarement ces mutations peuvent être monogéniques et sont associées à des formes particulièrement sévères et à début précoce, survenant avant l'âge de 5 ans. Une trentaine de mutations monogéniques sont actuellement décrites, on les classe en quatre catégories selon la cible de la mutation (Tableau 1) : dysrégulation de l'apoptose, interféronopathie, anomalies de la voie du complément 38 et défaut de tolérance immunitaire B et T (**Belot et al. 2020; Mathian et al. 2022**). La mutation TREX1 est la cause de lupus monogénique la plus fréquente, retrouvée chez 0,2 à 2,7% des adultes atteints de LES (Tableau 1) (**Costa-Reis & Sullivan 2017**).

Une analyse génétique doit être envisagée pour tous LES de forme juvénile afin d'améliorer la connaissance de ces phénotypes et de personnaliser la prise en charge thérapeutique (**Costa-Reis & Sullivan 2017**).

Tableau 1: Principales caractéristiques cliniques et génétiques des LES monogéniques (Belot et al. 2020; Costa-Reis & Sullivan 2017).

Cible mutation	Gène	Protéine mutée	Transmission	Présentation clinique
1. Apoptose	CYBB	NADPH Oxydase 2	Liée à l'X	Granulomatose septique , déficit immunitaire susceptible aux infections bactériennes et fongiques lupus discoïde
	DNASE 1 DNASE1L3	DNASE	AR	Forme précoce LES, néphrite, vascularite urticarienne hypocomplémentémique
	TREX 1 ++	TREX 1	AD/AR	SLE précoce, engelures, hypergrammaglobulinémie, hyperplasie lymphoïde Syndrome aicardi-goutières
2. Voie de l'INF	TREX 1 RNASE1A BC SAMHD1/I FIH1 ADAR1/IS G15	TREX 1 RNASE 2complex	AR	LES précoce, engelures Syndrome aicardi-gourières (= encéphalopathie progressive avec spasticité, troubles neurocognitifs, cacification noyaux gris centraux, cytopénie A-1, lupus engelure, néonatal)
	ACP 5	TRAP	AR	LES précoce, néphrite, lupus engelure, présence ANCA spondylenchrodysplasie (= dysplasie, osseuse, retard statural et mental, calcification noyaux gris, cytopénie A1)
3. Voie du complément	C1Q ABC C1R / C15 C2 / C3 / C4	C1Q ABC C1R / C15 C2 / C3 / C4	AR	C1R : néphrite, C1Q : ulcérations orales, C4 : atteinte cutanée articulaire, peu d'atteinte rénale infections aux germes encapsulées
	TMEM173	STING	AD	SAVI (= fièvre, malaise, anémie, atteinte pulmonaire interstitielle, cutanée, livedo reticularis, ulcères pulpaireux douloureux)
4. Tolérance immunitaire B / T	PRKCD	PK6d	AR	Rash cutanée (100%) et néphrite (100%)
	RAG 2	RAG 2	AD / AR	Polyarthrite érosive, sérites, néphrite classe V, infections récurrentes

3.2. Rôle de l'environnement

L'exposition aux rayons ultraviolets est le facteur le plus reconnu dans la physiopathologie du LES en favorisant l'apoptose kératinocytaire et l'accumulation de débris cellulaires exprimant Ro/SSA, Sm, RNP à leur surface (**Fava & Petri 2019; Fernandez & Kirou 2016**). Le tabac contient de nombreuses substances toxiques pro-inflammatoires associées à un risque relatif de 1,5% de développer un lupus (**Costenbader et al. 2004**).

L'exposition à la silice, aux solvants organiques via la stimulation des fonctions lymphocytaires participent à la genèse de la maladie chez des patients génétiquement prédisposés (**Mathian et al. 2014a**).

Les infections virales par phénomène de mimétisme moléculaire avec les molécules du soi peuvent induire le développement d'une auto-immunité via la stimulation des TLR 7 et TLR 9 et la production d'INF α . C'est le cas par exemple des infections à Epstein-Bar virus, Cytomégalo virus, Parvovirus B19. Cette association infection virale et LES est le plus souvent rapportée chez les populations asiatiques (**Ramos-Casals et al. 2008**).

La nette prédominance féminine dans la population atteinte de LES souligne de rôle important de l'environnement hormonal, notamment des œstrogènes. La grossesse, la contraception oestroprogestative, le traitement hormonal substitutif de la ménopause sont des facteurs de risque connus de poussée lupique (**Fernandez & Kirou 2016**).

Enfin, certains médicaments peuvent induire un LES induit en jouant le rôle d'haptènes qui stimulent de manière aberrante le système immunitaire. Le LES induit est une entité à part entière qui survient généralement chez les hommes autour de l'âge de 50 ans. Il se manifeste principalement par des signes cutanés et musculosquelettiques et des taux élevés d'anticorps anti-histones. Les médicaments pourvoyeurs de lupus induit appartiennent principalement à 10 classes thérapeutiques : anti-arythmiques, anti-hypertenseurs, antipsychotiques, antibiotiques, anticonvulsivants, antithyroïdiens, anti-inflammatoires, diurétiques, statines, biothérapies (**Fernandez & Kirou 2016; Zandman-Goddard et al. 2012**).

4. Épidémiologie

Le lupus est une maladie auto-immune rare, qui est liée à de multiples facteurs, d'évolution chronique avec des phases de poussée et de rémission, qui touche le plus souvent la femme jeune.

L'incidence et la prévalence du LES à travers le monde sont comprises respectivement entre 1 et 5 pour 100 000 et entre 20 et 150 pour 100 000. La fréquence de la maladie chez les femmes est neuf fois supérieure à la fréquence rencontrée chez les hommes (**Raimbourg & Daugas 2019**). Dans une étude menée en Algérie le diagnostic du LES était connu dans 88% des cas, tandis que dans les 12% restants, il a été découvert lors de l'évaluation (**Bahamida et al. 2014**).

5. Critères de classifications et présentations cliniques

5.1 Critères de classification

Le LES peut avoir une présentation clinique très hétérogène et polymorphe. Le diagnostic est basé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et immunologiques. Certaines classifications ont été établies pour aider au diagnostic. Pendant de nombreuses années a été utilisée la classification American College of Rheumatology «ACR» de 1982 révisée en 1997 (Annexe 1). Désormais c'est la classification Systemic Lupus International Collaborating Clinics «SLICC» de 2012 qui est la plus sensible d'entre elles pour établir un diagnostic précoce avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 84% (Annexe 2). Pour poser le diagnostic de LES il faut obtenir un score SLICC supérieur ou égal à 4 avec au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique (**Petri et al. 2012**). La classification European League Against Rheumatism «EULAR» de 2019 est quant à elle utilisée pour la recherche clinique (Tableau 2) (**Fava & Petri 2019 ; Mathian et al. 2014a**).

Tableau 2 : Critères de classification EULAR/ACR 2019 (Aringer et al. 2019).

Signes cliniques	Points
Fièvre	2point
Signes neurologiques Délire Psychose Convulsion	2 points 3 points 5 points
Signes cutanés Alopécie non cicatricielle Erosion buccale Lésions cutanées de lupus discoïde ou subaigu Lésions cutanées de lupus aigu	2 points 2 points 4 points 6 points
Les épanchements Epanchement pleural ou péricardique Péricardite aiguë	5 points 6 points
Atteinte articulaires arthralgies ou arthrites touchant au moins 2 articulations	6 points
Atteintes hématologiques Leucopénie Thrombopénie Hémolyse d'origine auto-immune	3 points 4 points 4 points
Signes rénaux Protéinurie > 0,5 g/24h Glomérulonéphrite lupique de classe II ou V Glomérulonéphrite lupique de classe III ou IV	4 points 8 points 10 points
Bilan immunologique Anti-cardiolipineou anti-beta2GP1 ou anticoagulant circulant	2 points
C3 OU C4 bas C3 ET C4 bas	3 points 4 points
Anti-ADNnatif ou anti-Sm	6 points
<p>La présence d'un total supérieur ou égal à 10 permet d'affirmer l'existence d'un lupus systémique avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 93%.</p> <p>Les patients ne sont éligibles à ces critères que s'ils ont un AAN positif $\geq 1:80$.</p> <p>Il n'est pas nécessaire que les critères apparaissent simultanément. Seul le score du critère le plus pondéré dans un seul domaine doit être utilisé. Le lupus érythémateux disséminé doit être l'explication la plus probable pour chaque critère.</p>	

5.2 Manifestations cliniques

5.2.1. Symptomatologie du lupus érythémateux systémique

Les signes cliniques sont variables. Le LES peut se développer brutalement avec de la fièvre ou à bas bruit pendant des mois ou des années avec seulement quelques épisodes d'arthralgies et de sensation de malaise. Les manifestations initiales peuvent être constituées par des céphalées vasculaires, une épilepsie et des troubles psychotiques. Des manifestations traduisant l'atteinte de n'importe quel organe peuvent apparaître. Des aggravations périodiques (érythèmes) peuvent survenir (**Alana M. Nevares, MD 2022**).

5.2.1.1. Manifestations cutanées

Les manifestations cutanées sont retrouvées chez 90% des patients, il s'agit de l'atteinte d'organe la plus fréquente. Elles apparaissent en zones photo-exposées sur le visage, tronc et dos des mains. Le plus souvent il s'agit de manifestations spécifiques du lupus dont on distingue (Figure 2, 3, 4 et 5) :

a. Lupus aigu

- Lupus aigu lésions maculo-papuleuses, érythémateuse non cicatricielles.
- Vespertilio ou érythème en « masque de loup ».
- Erythème en bande lupiques sur les phalanges.
- Ulcérations buccales (**Hersh et al. 2009**).

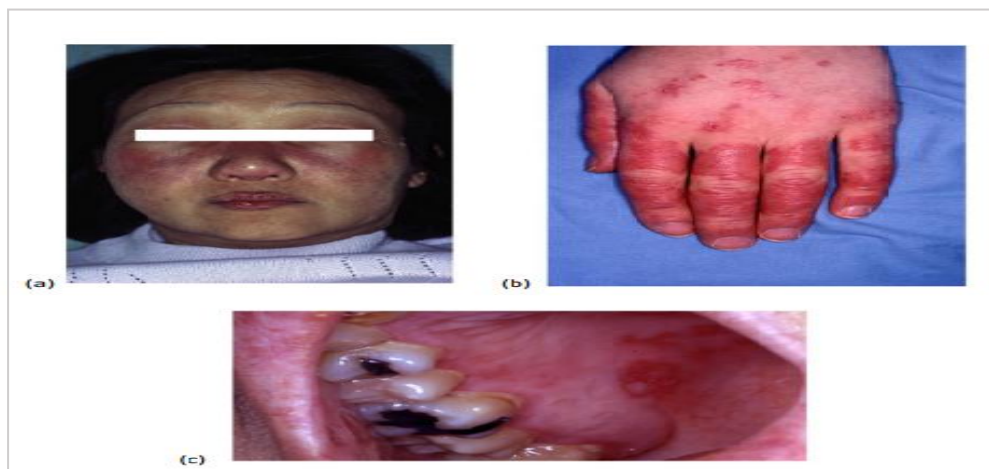


Figure 2 : Lupus aigu (a) : Erythème en vespertilio, (b) Erythème des zones intertongulaires, (c) Ulcération buccale (**Hersh et al. 2009**).

a. Lupus subaigu

- Lupus subaigu disparaissant sans laisser de cicatrices, possible hypochromie séquellaire.
- Psoriasisiforme
- Annulaire (**Hersh et al. 2009**).

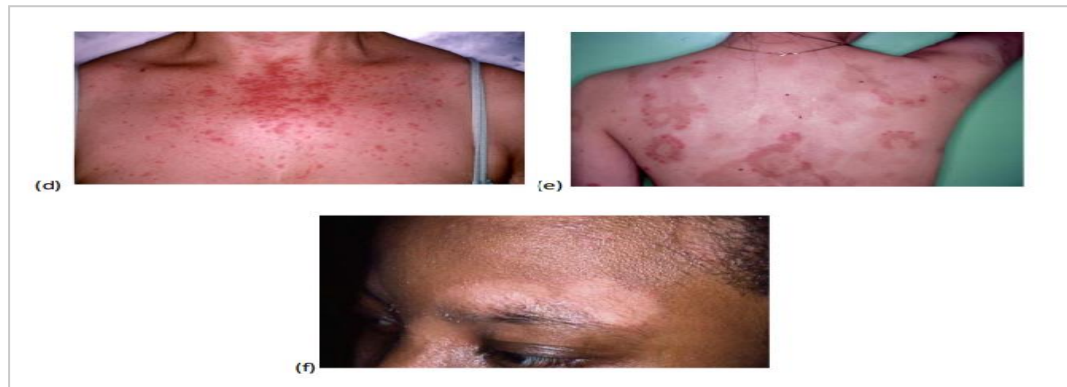


Figure 3 : Lupus subaigu : (d) Lésions psoriasiformes du LES, (e) Lésions annulaires du lupus subaigu, (f) Lésions achromique séquellaire (**Hersh et al. 2009**).

b. Lupus chronique

- Lésions chroniques pourvoyeuses de cicatrice.
- Lupus discoïde, plaques squameuses touchant le visage, arête du nez, oreilles avec rançon cicatricielle majeure à considérer comme une urgence esthétique.
- Lupus engelure qui simule des engelures persistantes pendant les saisons chaudes.
- Panniculite, nodules infiltrés évoluant vers une lipoatrophie (**Hersh et al. 2009**).



Figure 4 : Lupus chronique : (g) Lupus discoïde, (h) Alopecie cicatricielle, (i) Lipoatrophie cicatricielle d'une panniculite, (j) Lupus engelures (**Hersh et al. 2009**).

c. Lésions aspécifiques

Il existe également des lésions aspécifiques telles le livedo reticularis à grandes mailles ouvertes, les lésions de vascularite, le phénomène de Raynaud ou encore la présence de télangiectasies.

La réalisation d'une biopsie cutanée avec immunofluorescence directe n'a d'intérêt qu'en cas de doute diagnostique essentiellement dans les formes cutanées pures. L'aspect caractéristique appelé « bande lupique » correspond à des dépôts d'immunoglobulines et de complément à la jonction dermoépidermique (Hersh et al. 2009).

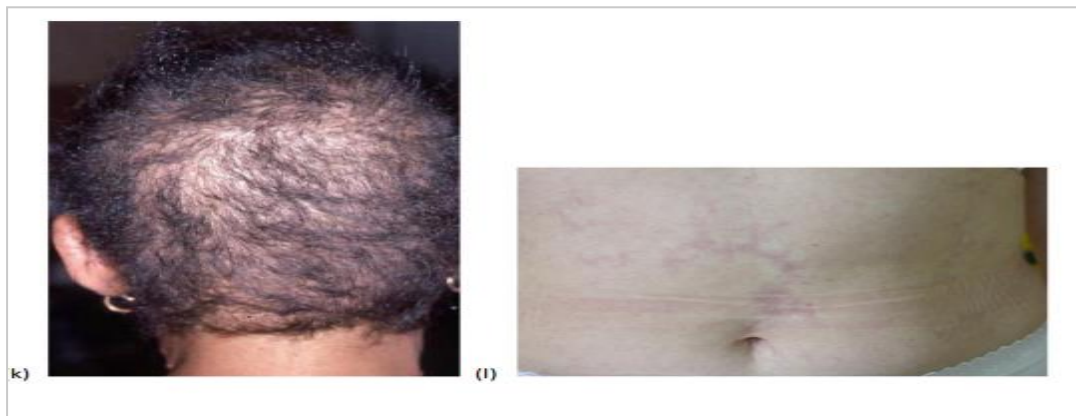


Figure 5 : Lésions aspécifiques : (k) Alopecie, (l) Livedo reticularis (Le Centre de Référence 2016).

5.2.1.2. Manifestations articulaires

L'atteinte articulaire est très fréquente aussi, elle inaugure la maladie une fois sur deux et se rencontre à un moment quelconque de l'évolution huit fois sur dix. Il s'agit principalement de simples arthralgies ou arthrites, mais aussi d'ostéonécroses aseptiques ou d'ostéoporose induite par la corticothérapie (CTC) (BOUSDJIRA ME, 2019).

5.2.1.3. Manifestations cardio-pulmonaires

Les symptômes cardio-pulmonaires comprennent souvent une pleurésie récurrente, avec ou sans épanchement pleural. La pneumopathie est rare, bien que des altérations minimales de la fonction respiratoire soient fréquentes. Une hémorragie alvéolaire diffuse est parfois observée. Le pronostic est traditionnellement mauvais. D'autres complications comprennent des embolies pulmonaires, une HTA pulmonaire et un syndrome du poumon

rétractile. Les complications cardiaques comprennent une péricardite (le plus souvent) et une myocardite. Des complications sérieuses et rares sont représentées par la vascularite des artères coronaires, des atteintes valvulaires et l'endocardite de Libman-Sacks. L'athérosclérose accélérée augmente la morbidité et de la mortalité. Un bloc cardiaque congénital peut se développer chez le nouveau-né dont la mère a des anticorps contre Ro (SSA) ou La (SSB) (**Alana M. Nevares, MD 2022**).

5.2.1.4. Manifestations neuro-psychiatriques

Les manifestations neuro-psychiatriques du LS incluent les syndromes neurologiques centraux, périphériques, du système nerveux autonome et les syndromes psychiatriques observés chez les patients lupiques et pour lesquels les autres causes ont été éliminées. Il n'y a pas de test diagnostique permettant de poser le diagnostic de neurolupus. Chez un patient lupique présentant des manifestations neuro-psychiatriques, tout l'enjeu sera donc de différencier une atteinte liée au lupus ou au syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) d'une pathologie liée à l'athérosclérose accélérée, à des manifestations thrombo-emboliques ou hémorragiques, à des troubles psychiatriques primitifs ou réactionnels, à une infection, à des troubles métaboliques, à une iatrogénie médicamenteuse ou une pathologie associée (lymphome) (**Le Centre de Référence 2016**).

5.2.1.5. Manifestations neurologiques

Les symptômes peuvent refléter une atteinte de n'importe quelle structure du système nerveux périphérique ou des méninges. Un trouble cognitif léger est fréquent. Il peut également y avoir des céphalées, des changements de personnalité, un accident vasculaire cérébral ischémique, une hémorragie sous-arachnoïdienne, des convulsions, des psychoses, une méningite aseptique, des neuropathies périphériques et crânielles, une myélite transverse, une choréoathétose ou un dysfonctionnement cérébelleux (**Alana M. Nevares, MD 2022**).

5.2.1.6. Manifestations hématologiques

Elles sont diverses mais se manifestent le plus souvent par des cytopénies auto-immunes pouvant concerner toutes les lignées. L'Anémie hémolytique auto-immune (AIHA) touche jusqu'à 2% des patients, la thrombopénie lorsqu'elle est profonde peut se compliquer d'épisodes hémorragiques engageant le pronostic vital. On décrit aussi des tableaux de leuco-

neutropénie dont les conséquences infectieuses sont rares. Le LES peut aussi apparaître dans un contexte de purpura thrombopénique immunologique (PTI) précédant la maladie de plusieurs années (**Gladman et al. 2002**).

5.2.1.7. Manifestations gastro-intestinales

Des manifestations gastro-intestinales peuvent résulter d'une vascularite des intestins ou une altération de la motilité intestinale. En outre, une pancréatite peut rarement résulter d'un LES. Les manifestations comprennent des douleurs abdominales dues à un épanchement péritonéal, des nausées, des vomissements, des manifestations de perforation intestinale et de pseudo-occlusion. Rarement, le LES entraîne une maladie hépatique (**Alana M. Nevares, MD 2022**).

5.2.1.8. Manifestations ophtalmologiques et ORL

- Atteintes oculaires diverses : rétinite dysorique, neuropathie optique, thrombose artérielle ou veineuse rétinienne, uvéites, épisclérites, sclérites.
- Syndrome sec oculaire dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren associé.
- Toxicité oculaire de l'HCC et de la CQ ; risque faible quand les règles de prescription et de surveillance sont respectées.
- Chondrite auriculaire (**Le Centre de Référence 2016**).

5.2.1.9. Manifestations rénales

L'altération de la fonction rénale survient chez 40 à 50% des patients atteints de LES et représente l'une des principales causes de morbi-mortalité liée à la maladie. Elle survient souvent dans les premières années qui suivent le diagnostic. Les populations pédiatriques et non-caucasiennes sont plus fréquemment atteintes. Les manifestations cliniques initiales sont souvent pauvres, la mesure de la protéinurie est essentielle tout au long du suivi pour établir un diagnostic précoce et initier rapidement des thérapeutiques adaptées (**Hersh et al. 2009**).

PARTIE 2
NÉPHROPATHIE
LUPIQUE

6. Rappel sur l'anatomie du rein

Les reins sont les organes qui assurent notamment la filtration du sang et la production de l'urine ; ils jouent un rôle essentiel d'épurateur et de régulateur de l'organisme.

Les reins font partie de l'appareil urinaire qui comprend par ailleurs la vessie, deux longs canaux qui relient les reins et la vessie, les uretères, et un autre canal qui relie la vessie à l'extérieur, l'urètre.

Le rôle des reins est essentiel puisqu'ils fonctionnent comme un filtre qui sépare les déchets circulant dans notre sang et les élimine en produisant l'urine. Nous possédons en principe deux reins, situés dans l'abdomen à la hauteur des deux dernières côtes et à proximité du dos. Ils sont disposés de manière symétrique de chaque côté du corps ; le rein droit se trouve en dessous et en arrière du foie et le rein gauche en dessous et en arrière de la rate (**Institut National Du Cancer - 2022**).

6.1. Structure du rein

Chaque rein, dont la forme ressemble à celle d'un haricot, mesure environ 12 centimètres de hauteur, 6 centimètres de largeur et 3 centimètres d'épaisseur. Il se compose de plusieurs parties :

- La capsule, l'enveloppe externe qui protège le rein.
- Le parenchyme rénal : cette partie renferme environ un million de petites structures, les néphrons ; ce sont précisément eux qui filtrent le sang et produisent l'urine.

Les calices et le bassinet, les cavités où est collectée l'urine. Une fois fabriquée par les néphrons, l'urine est d'abord recueillie dans les calices puis elle s'écoule dans le bassinet puis dans l'uretère (**Institut National Du Cancer - 2022**).

Les reins sont entourés d'une couche de graisse, la graisse périrénale, puis d'une enveloppe de tissu conjonctif appelée fascia rénal. Ils sont chacun surmontés d'une glande surrénale (Figure 6) (**Institut National Du Cancer - 2022**).

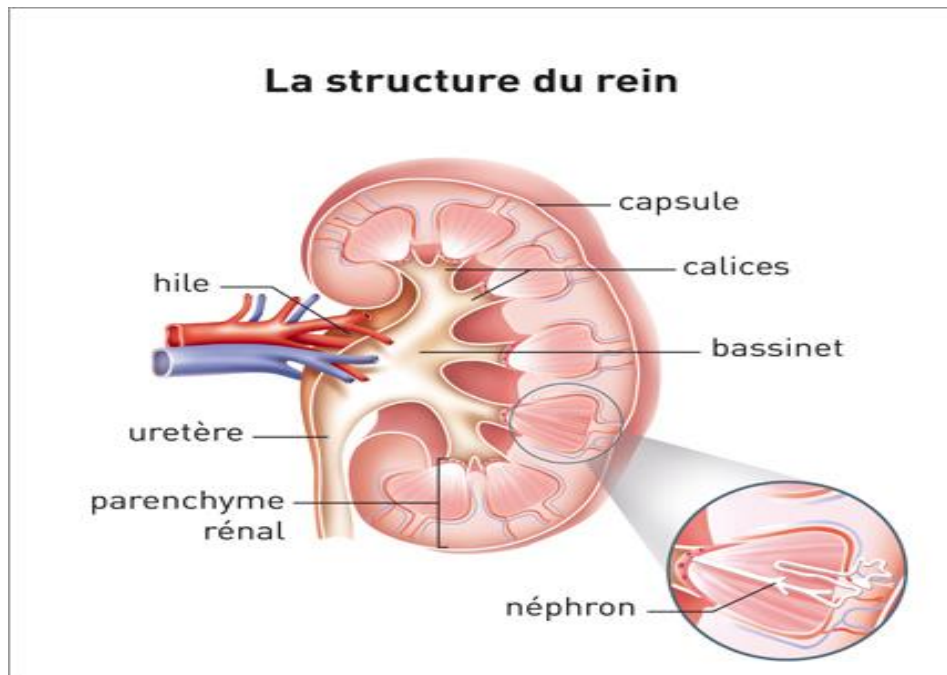


Figure 6 : Structure du rein (Institut National Du Cancer - 2022).

6.2. Physiologie du rein

Le rein assure de nombreuses fonctions :

- Maintien de l'équilibre hydro-électrolytique, donc du volume, de la tonicité et de la composition électrolytique des liquides de l'organisme.
- Elimination des déchets de l'organisme (urée, créatinine, acide urique) et des substances chimiques exogènes (toxiques et médicaments).
- Production de rénine, d'érythropoïétine, de 1,25 dihydroxy-cholecalciferol, de Prostaglandines et de kinine. Participation à la néoglucogenèse à partir d'acides aminés et d'acide lactique.
- Le rein a pour fonction essentielle la formation de l'urine constituée principalement d'éléments d'origine plasmatique et accessoirement d'éléments produits par l'activité métabolique des cellules rénales. La formation de l'urine est la résultante de trois mécanismes majeurs de la fonction rénale :
 - L'ultrafiltration glomérulaire.
 - La réabsorption tubulaire.
 - La sécrétion tubulaire.

7. Définition de la néphropathie lupique

La NL est l'une des manifestations les plus graves du LES et fait référence au développement d'une inflammation tissulaire intra-rénale responsable de diverses atteintes à ce niveau : lésions glomérulaires, vasculaires et/ou tubulo-interstitielles (**Imran et al. 2016**). Le tableau clinique est souvent pléomorphe et peut se développer sous forme d'anomalies isolées au sédiment urinaire ou, à l'inverse, sous forme d'un syndrome néphrétique ou néphrotique symptomatique, avec risque d'évolution vers une maladie rénale chronique (MRC) (**Jadot et al. 2018b**).

8. Physiopathologie de la néphropathie lupique

Cette affection est caractérisée par la présence d'auto-Ac, d'activation du complément et de dépôts de CI, pouvant causer des lésions dans différents organes tels que la peau, le système nerveux, les articulations, le système cardiovasculaire et particulièrement les reins. Les mécanismes de ces lésions rénales sont controversés, mais trois types de mécanismes possibles sont reconnus : les dépôts intra-rénaux de complexes-immuns circulants (CIC), l'attaque rénale par des auto-Ac reconnaissant des antigènes rénaux ou circulants, et les microthromboses vasculaires résultant de la présence d'anticorps antiphospholipides (**Karras & Martinez 2005**).

La NL est causée par des facteurs immunologiques et non immunologiques. Les anticorps se lient aux auto-antigènes intra-rénaux plutôt que de former des CI circulants (**Lech & Anders 2013**). Les anticorps anti-ADN et les dépôts immuns glomérulaires sont des événements importants dans la pathogenèse de la maladie. Les mécanismes précis de formation des auto-Ac ne sont pas entièrement compris, mais plusieurs hypothèses existent. Tout cela conduit à une activation anormale des cellules dendritiques et des cellules T autoréactives, ainsi qu'à une production importante d'auto-Ac par des LB stimulés de manière excessive (**Lech & Anders 2013**).

Les auto-Ac peuvent causer la NL de trois manières différentes. Tout d'abord, des CI d'anticorps anti-ADN peuvent se déposer dans les reins et déclencher une inflammation (**Mathian et al. 2014b**). Le deuxième processus implique la théorie de l'Ag "planté" que les auto-Ac ciblent. Enfin, une réaction croisée entre un auto-Ac et un constituant du glomérule rénal peut déclencher une cascade immunitaire qui fait intervenir le C1q (**Trouw et al. 2004a**). Les auto-Ac anti-C1q ne suffisent pas à causer la NL, mais ils peuvent amplifier le

processus inflammatoire en présence d'Ac contre une cible glomérulaire comme l' α -actinine, la laminine ou les nucléosomes (Figure 7) (Amital et al. 2005).

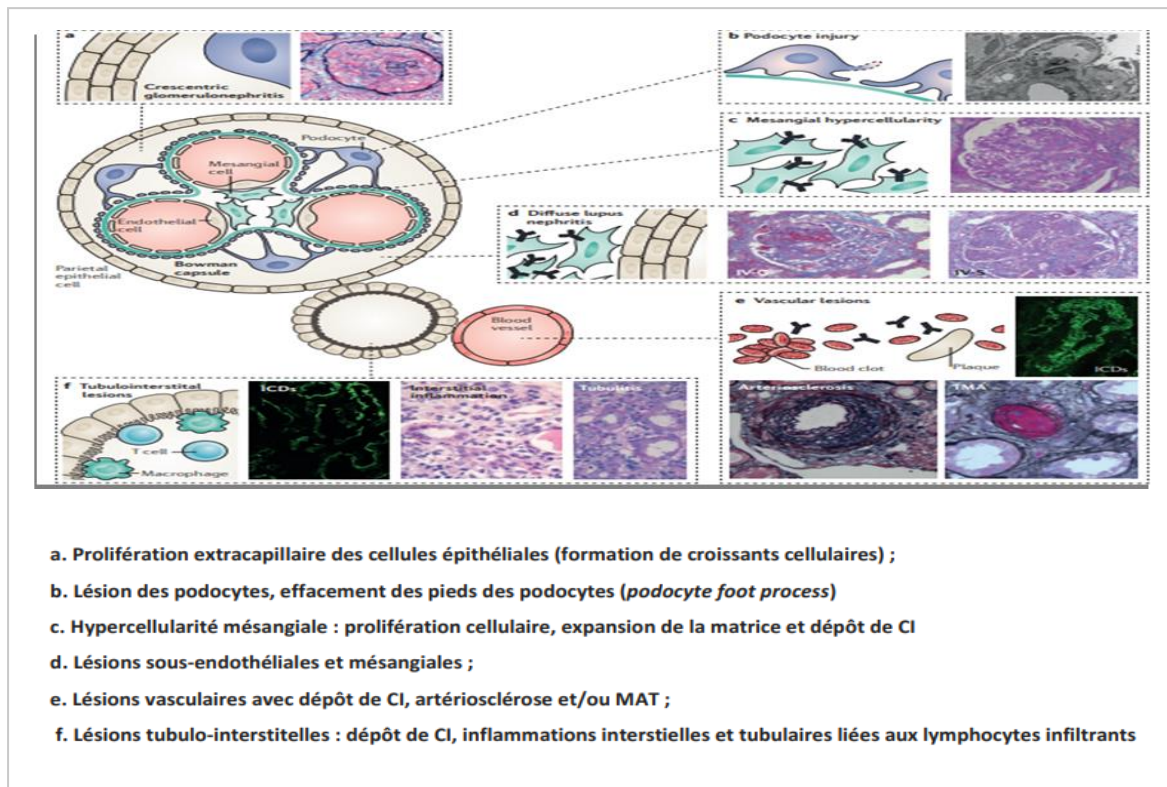


Figure 7 : Différentes atteintes de la néphropathie lupique (Yu et al. 2017).

9. Facteurs de risques de la néphropathie lupique

9.1. Le lupus pédiatrique

Plus l'âge de découverte du lupus systémique est précoce, plus l'atteinte rénale semble fréquente dès le début de la maladie. Ainsi, la prévalence du lupus rénal chez les enfants est estimée entre 50 et 60 % (Hiraki et al. 2008; Hoffman et al. 2009). De plus, cet âge jeune de survenue est également considéré comme un facteur de gravité (Parks et al. 2011).

9.2. Le sexe masculin

Le sexe masculin semble être un facteur prédictif de survenue de l'atteinte rénale au cours du lupus. Cela a d'ailleurs été décrit dans l'étude monocentrique de Le Thi Huong et al. Qui s'est intéressée à l'atteinte rénale des patients lupiques suivis à la Pitié Salpêtrière de 1980 à 1993. En effet, dans cette étude, 55,9% des hommes étaient concernés par une néphropathie, contre 39% des femmes (Huong et al. 1999).

9.3. Le facteur ethnique

Le phénotype clinique du lupus varie en fonction de l'ethnie. L'origine ethnique est donc un facteur déterminant de la survenue de l'atteinte rénale. L'origine africaine est identifiée comme un facteur prédictif indépendant du développement d'une NL dans le cadre du lupus, tout comme l'origine asiatique et hispanique (**Bastian et al. 2002**).

9.4. Le niveau socio-économique

Les facteurs socio-économiques et l'origine ethnique des populations sont deux paramètres épidémiologiques étroitement liés et donc difficiles à dissocier dans l'étude de la survenue du lupus. Plusieurs études ont souligné ce phénomène en identifiant un groupe ethnique présentant un risque plus élevé d'atteinte rénale, tout en étant également associé à un niveau socio-économique spécifique (**Burling et al. 2007**).

10. Épidémiologie

La prévalence de l'atteinte rénale dans le lupus est variable selon les études et les séries publiées. On sait par exemple qu'elle est plus souvent présente chez l'homme que chez la femme, et qu'elle est également plus fréquente dans certains groupes ethniques (**Feldman et al. 2013; Seligman et al. 2002**). Les patients caucasiens (12–33 %) sont moins exposés au risque de la NL que les sujets noirs (40–69 %), Latino-Américains (36–61 %) ou Asiatiques (47–53 %). Au Maroc, les données ont montré une prévalence plus élevée de la NL. Dans une étude menée au service de la médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, la NL a été observée chez 34,2% des patients atteints de lupus. Une autre étude menée au CHU de Rabat (**Bouatba et al. 2014**) sur une cohorte de 440 patients atteints de lupus a révélé que l'atteinte rénale a été identifiée chez 45,9% des cas, principalement dans les classes prolifératives (47,8%) (**Asri Khadija 2021**).

Il faut souligner que la NL fait fréquemment partie des manifestations inaugurales de la maladie ou se déclare volontiers durant la première année suivant le diagnostic de lupus (**Karras 2015a**).

Dans une étude menée en Algérie, 445 patients ont été inclus, avec une prédominance féminine, comprenant 62 hommes et 2 enfants. Les âges variaient de 6 à 79 ans, avec un pic de fréquence chez les femmes jeunes en cours de procréation. Les motifs d'hospitalisation étaient les suivants : chez les femmes, le syndrome glomérulaire était présent chez 56% des

cas, le syndrome néphrotique chez 36,8%, et la GL rapidement progressive (GNRP) chez 7%. Chez les hommes, on observait principalement le syndrome néphrotique impur à 65% et le syndrome glomérulaire à 35%, avec un pronostic mauvais. Dans cette série, 13,9% des patients atteints de lupus étaient de sexe masculin, dont la plupart présentaient un syndrome néphrotique impur avec un pronostic mauvais chez les jeunes (**Bahamida et al. 2014**).

Il faut souligner que la NL fait fréquemment partie des manifestations inaugurales de la maladie ou se déclare volontiers durant la première année suivant le diagnostic de lupus (**Karras 2015a**).

Malheureusement, l'atteinte rénale du lupus touche le plus souvent les femmes en âge de procréer et les traitements actuels sont associés à de nombreux effets secondaires ; la place est donc grande pour de nouvelles thérapies (Jadot et al. 2018c).

11. Diagnostic

11.1. Classification histologique de la néphropathie lupique

La NL est une maladie qui entraîne le dépôt de CI dans les reins, ce qui provoque une inflammation conduisant à des lésions glomérulaires. Les lésions glomérulaires ont été classées en trois modèles distincts : mésangial, endothélial et épithélial (**Weening et al.2014**). Comme pour d'autres maladies glomérulaires, la NL peut englober de multiples zones d'atteinte et l'histopathologie peut être pléomorphe, ce qui complique à la fois les syndromes cliniques et les classifications de la gravité des lésions glomérulaires (**Borchers et al. 2012; Weening et al.2014**). La biopsie rénale est l'étalon-or pour le diagnostic de la NL.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS), la société internationale de néphrologie et la RenalPathology Society (ISN/RPS) classent la NL en fonction de la pathologie glomérulaire (Tableau 3) (Borchers et al. 2012).

Tableau 3 : classification des GN lupiques selon International Society of Nephrology/RenalPathology Society (ISN/RPS) 2003 (**Markowitz & D'Agati 2007**).

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

11.2. Signes cliniques

La NL se caractérise par différents symptômes cliniques qui doivent alerter le clinicien. Chez les patients atteints de LS, une insuffisance rénale même minime, une protéinurie, une anomalie du sédiment urinaire ou une HTA peuvent être des signes de cette affection (Tableau 4) (**Karras 2015b**).

Les symptômes les plus courants de la maladie sont :

➤ La protéinurie, présente dans 100% des cas, qui peut atteindre le syndrome néphrotique dans 45-65% des cas (**Cameron 1999**).

- Une hématurie microscopique est observée dans près de 80% des NL.
- La présence de cylindres urinaires signale l'origine rénale de l'hématurie microscopique et peut permettre d'éliminer une cause urologique telle qu'une tumeur urothéliale.
- L'insuffisance rénale peut survenir dans les années qui suivent la phase initiale de la maladie, même si elle est rarement présente à ce stade, et peut même conduire à l'épuration extrarénale (**Vlachoyiannopoulos et al. 2001**).

L'atteinte rénale du LES peut se présenter sous différentes formes, allant de la protéinurie asymptomatique ou de l'hématurie microscopique avec une fonction rénale normale, jusqu'au syndrome néphrotique grave ou à l'insuffisance rénale aiguë (**O'Callaghan 2006**).

- **Formes asymptomatiques**

Une atteinte rénale asymptomatique est habituellement détectable sous forme de protéinurie ou d'hématurie microscopique modérées. La possibilité d'une atteinte rénale cliniquement silencieuse est bien établie ; quand des biopsies sont réalisées, des lésions glomérulaires prolifératives diffuses sont observées dans une proportion de cas qui peut aller jusqu'à 45 % (**O'Callaghan 2006**).

- **Syndrome néphrotique grave**

Le syndrome néphrotique c'est l'association d'une protéinurie supérieure à 3g/24h, hypoprotédimie moins de 60g/l et hypoalbuminémie moins de 30g/l, il peut se manifester par une HTA et une hématurie, accompagnée d'une rapide dégradation de la fonction rénale. Cette situation est souvent associée à une activité importante de la maladie extrarénale et se caractérise par une alternance de rechutes et de rémissions, tant pour la maladie rénale que pour la maladie extrarénale. Sans traitement approprié, l'évolution de cette maladie peut mener à l'insuffisance rénale terminale ou au décès en deux ans environ (**O'Callaghan 2006**).

- **Néphropathie rapidement évolutive**

Le syndrome néphrotique peut se manifester avec une rapide dégradation de la fonction rénale en quelques jours, ainsi qu'une micro-hématurie et une protéinurie modeste de 1 à 3 g/24 h. Il est important de garder à l'esprit les autres modes de présentation possibles, tels que

la microangiopathie thrombotique, le syndrome des antiphospholipides, les formes silencieuses, le syndrome pneumorénal et les formes inaugurales telles que la GN extra-membraneuse isolée qui peuvent précéder l'apparition d'un véritable lupus extrarénal (**Karras 2012**).

11.3. Signes biologiques

Les examens biologiques revêtent un double intérêt au cours du lupus : intérêt diagnostique puisque deux critères sur onze leur sont consacrés, en dehors des manifestations hématologiques, intérêt pronostique car certaines modifications suivent l'évolutivité de la maladie et constituent ainsi un paramètre objectif utile pour le suivi par le clinicien (Tableau 4) (**Asri Khadija 2021**).

- **Hémogramme**

- **Anémie**

L'AIHA est caractérisée par une destruction des globules rouges due à la présence d'anticorps auto-immuns dirigés contre les antigènes des globules rouges. Chez les patients atteints de LES, l'AIHA est observée chez environ 10 % des patients, se manifestant par une augmentation des réticulocytes, une diminution des taux d'haptoglobine, une élévation de la concentration de bilirubine indirecte et un test de Combs direct positif (**Kuwana et al. 2006; Liu et al. 2008**).

- **Leucopénie**

La leucopénie est fréquente dans le LES et peut être due à plusieurs facteurs, tels qu'une lymphopénie, une neutropénie ou une combinaison des deux. La leucopénie est généralement considérée comme un indicateur de l'activité de la maladie. Environ 50 % des patients atteints de LES présentent une numération de globules blancs inférieure à 4500/microL, surtout ceux ayant une maladie active (**Keeling &Isenberg 1993; Liu et al. 2008**), tandis qu'une lymphocytopénie est observée chez environ 20 % d'entre eux (**Keeling &Isenberg 1993**). En comparaison, un nombre de globules blancs inférieur à 4000/microL (un critère de l'American College of rhumatologie pour le LES) n'apparaît que chez 15 à 20 % des patients (**Keeling &Isenberg 1993; Martínez-Baños et al. 2006**).

➤ **Thrombocytopénie**

La thrombocytopénie est une manifestation courante et importante du LES, qui est directement liée à sa morbidité et sa mortalité. La plupart du temps, elle est légère ou modérée et ne nécessite pas de traitement spécifique (**Kuwana et al. 2006**). Elle affecte environ 20 à 30% des patients au cours de leur maladie (**Boumpas et al. 1995**). La numération plaquettaire peut varier significativement, avec une thrombocytopénie légère touchant entre 25 et 50% des patients présentant une numération plaquettaire de 100 000 à 150 000/microL, tandis que seulement 10% d'entre eux ont une numération inférieure à 50 000/microL (**Keeling & Isenberg 1993; Liu et al. 2008; Martínez-Baños et al. 2006**). Les causes de la thrombocytopénie chez ces patients peuvent être multiples, incluant la destruction plaquettaire immunitaire, la consommation de plaquettes associée à des maladies microbiennes ou à une anémie hémolytique microangiopathique (**Janoudi & Samir 2012**). Le mécanisme principal implique la liaison des immunoglobulines aux plaquettes, entraînant leur destruction (**Michel et al. 2002**).

➤ **Syndrome d'Evans**

Le syndrome d'Evans (c'est-à-dire la thrombocytopénie auto-immune et l'AIHA) peut également précéder l'apparition du LES. Les hémorragies graves dues à la thrombocytopénie ne concernent qu'une minorité de patients. Cependant, les patients atteints de LES et souffrant de thrombocytopénie sont plus susceptibles de présenter des lésions organiques significatives associées, telles que le cœur, les reins et le système nerveux central (SNC) (**Dameshek & Reeves 1956**).

➤ **Bilan d'hémostase**

La présence de l'anticoagulant lupique, également connu sous le nom d'antiprothrombinase, peut être détectée par un allongement du temps de céphaline (évalue le temps de coagulation d'un échantillon de plasma sanguin en présence de céphaline et préalablement débarrassé de ses plaquettes sanguines) ou des tests similaires utilisant des réactifs phospholipidiques tels que le temps de thromboplastine dilué et le temps de venin de vipère Russel dilué (dRVVT). Cette anomalie est détectée chez environ 20% des individus testés (**Somers et al. 2002**).

➤ **Syndrome inflammatoire**

Durant les poussées, les marqueurs inflammatoires sont souvent élevés, notamment la vitesse de sédimentation (VS) qui est augmentée dans 80 à 100 % des cas. En revanche, la protéine C-réactive (CRP) ne s'élève que peu, sauf en cas de sérite, où des taux très élevés doivent faire rechercher une complication infectieuse.

Le protidogramme peut également être modifié, traduisant soit un syndrome inflammatoire avec une hyper-alpha-2-globulinémie, souvent associée à une hypoalbuminémie en l'absence de syndrome néphrotique, soit une dysgammaglobulinémie polyclonale liée à l'activation de l'immunité humorale avec production de multiples anticorps (Tahar 2006).

11.4. Signes immunologiques

➤ **Anticorps antinucléaires totaux**

La NL est une manifestation clinique associée à une maladie inflammatoire auto-immune systémique qui est le lupus. Cette maladie est caractérisée par la production de nombreux auto-Ac qui sont non seulement utiles pour établir un diagnostic précis, mais aussi pour identifier différents sous-types de la maladie (Asri Khadija 2021).

➤ **Anticorps anti-ADN natif**

Les Ac anti-ADNn sont des marqueurs sérologiques courants du LES, présents chez 40 à 80% des patients atteints de lupus (Sinico et al. 2001). Leur concentration dans le sang est proportionnelle à la gravité de la NL (Cameron 1999) et diminue en réponse au traitement. Les fluctuations de l'activité de la NL suivent les variations du taux d'anti-ADNn dans le sérum (Mannik et al. 2003). Les Ac anti-ADNn peuvent être pathogènes en formant des CI pro-inflammatoires qui se fixent aux nucléosomes localement retenus ou à des structures glomérulaires. Il existe trois techniques courantes pour détecter les Ac anti-ADNn (Youinou et al. 2006), mais seule une minorité de ces auto-Ac est responsable de la NL (Figure 8) (Figure 9) (Ségalen et al. 2011a).

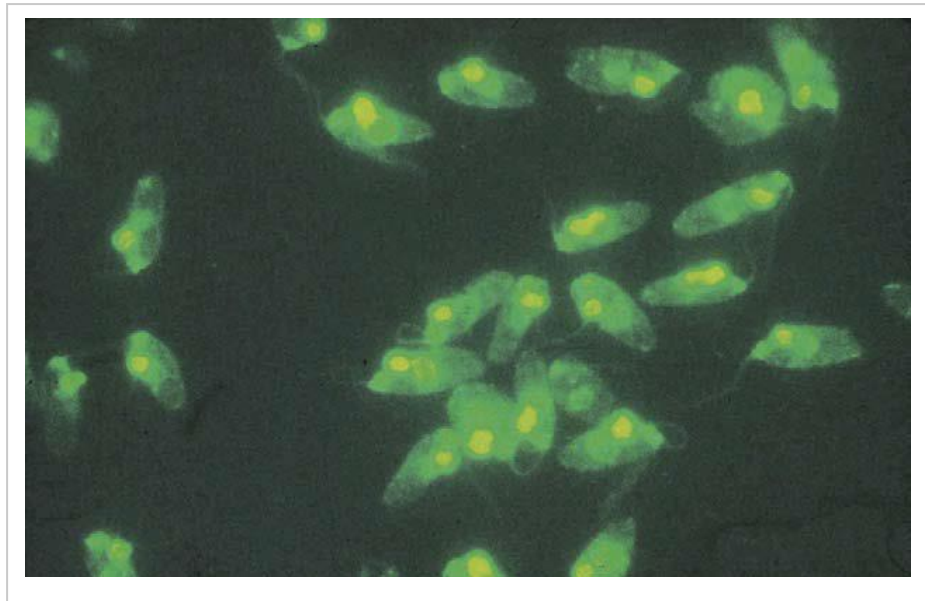


Figure 8 : Anticorps anti-ADN natif sur frottais de Crithidialuciliae (Fluorescence de la mitochondrie géante) (Morozzi et al. 2000).

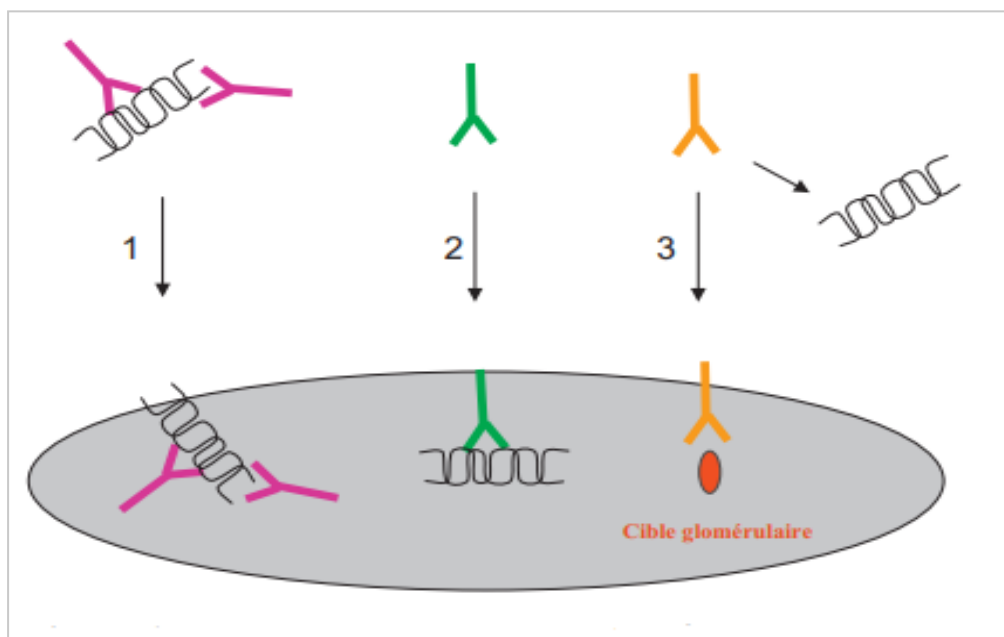


Figure 9 : Pathogénicité des autoanticorps anti-ADN (Ségalen et al. 2011b).

Tableau 4 : Différentes présentations clinico-biologiques de la néphropathie lupique (Karras 2015a).

Syndrome	Signes cliniques	Signes biologiques	Pathologie rénale
Syndrome de néphropathie glomérulaire chronique	Symptômes extrarénaux du lupus	Protéinurie non néphrotique (0,5 à 3 g/24 h), hématurie microscopique, insuffisance rénale initialement modeste et parfois hypertension artérielle	GN lupique classe III et IV
Syndrome néphrotique	Syndrome oedémateux, complication thromboembolique	Protéinurie massive (> 3 g/24 h), hypoalbuminémie (< 30 g/L) ; l'insuffisance rénale et l'hématurie microscopique sont inconstantes	GN lupique classe V (parfois classe III ou IV)
Syndrome de GN rapidement progressive	Symptômes extrarénaux du lupus, vascularite lupique, oligo-anurie dans certain cas	Dégradation rapide de la fonction rénale, hématurie microscopique et protéinurie le plus souvent modeste (1 à 3 g/24 h)	GN lupique classe III (ou IV)
Micro-angiopathie thrombotique (MAT) et SAPL catastrophique	HTA sévère, signes neurologiques, thromboses artérielles ou veineuses	Anémie hémolytique mécanique, thrombopénie, parfois présence d'anticorps anticardiolipine ou anti- β_2 GP1 ; la protéinurie est parfois minime, tout comme l'hématurie	Lésions de MAT et thromboses artériolaires
Néphropathie tubulo-interstitielle	Syndrome sec en rapport avec un syndrome de Gougerot-Sjögren	Protéinurie de faible débit, leucocyturie, présence d'anticorps anti-SSA ou anti-SSB	Infiltration cellulaire interstitielle

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

➤ **Anticorps anti-histones**

La NL est une complication du LES qui peut être causée par la formation de CI pro-inflammatoires contenant des histones. Les histones sont des protéines chargées positivement qui se lient étroitement à l'ADN. Il existe cinq classes d'histones (H1, H2A, H2B, H3 et H4), et bien que des anticorps dirigés contre ces histones aient été observés dans le lupus, ils ne sont pas spécifiques à cette maladie et peuvent également être présents dans d'autres conditions (**Goulvestre 2006**).

➤ **Anticorps anti-nucléosomes**

Les nucléosomes libres peuvent se fixer à la membrane basale glomérulaire chargée négativement, contribuant ainsi à la NL (**Koutouzov et al. 2004**). Dans le LES, les auto-Ac anti-nucléosomes reconnaissent les brins d'ADN et/ou les histones associés dans les nucléosomes, qui peuvent être détectés avec une sensibilité de 48 % à 100 % et une spécificité de 72 % à 99 % dans les tests ELISA (**Suleiman et al. 2009**).

➤ **Anticorps spécifiques d'antigènes nucléaires solubles (anti-ECT)**

• **Anticorps anti-Sm**

La NL est une manifestation fréquente du LES, avec les anticorps anti-Sm étant considérés comme hautement caractéristiques de la maladie (**Riemekasten et al. 1998**). Ces anticorps se lient à une famille de protéines appelées UsnRNP, qui sont des particules nucléaires composées d'ARN et de protéines. Bien que la présence d'anticorps anti-Sm soit diagnostique du LES, leur taux ne semble pas être corrélé avec la progression de la maladie ou la présence de complications viscérales. Cependant, leur détection peut aider à confirmer le diagnostic de LES, et leur fréquence est plus élevée en Amérique du Nord qu'en Europe occidentale. Des études immunogénétiques ont également montré une association entre les anticorps anti-Sm et l'antigène HLA DR7 (**Goulvestre 2006**).

• **Anticorps anti SSA**

Les anticorps anti-SS-A (Ro) sont des auto-Ac qui ciblent les protéines cellulaires normales. Ils sont principalement dirigés contre les protéines SS-A de poids moléculaire 60 kD et 52 kD et sont liés à diverses maladies auto-immunes, y compris le LES et le syndrome de Sjögren. Ces anticorps sont présents chez environ 30% des patients atteints de LES, mais

leur fréquence est plus élevée dans certains sous-types cliniques ou clinico-biologiques (**Pourmand et al. 2000**).

- **Anticorps anti SSB**

Les anticorps anti-SS-B (La) sont rares dans le lupus (10% des cas) mais servent souvent de marqueur pour identifier un syndrome de Sjögren associé et ont été associés à la neutropénie et à la perturbation des fonctions des polynucléaires neutrophiles (**Asri Khadija 2021**). En revanche, les anticorps antinucléaires peuvent être détectés plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques du lupus. Les AAN, anti-ADN, anti-SSA, anti-Sm et anti-U1 RNP ont des taux élevés de détection précoce lorsqu'ils sont détectés par des tests Elisa (**Arbuckle et al. 2003**).

- **Anticorps anti-U 1-RNP**

Les anticorps anti-U1-RNP sont présents dans les connectivites mixtes, qui partagent certaines caractéristiques avec le lupus. Ils sont observés chez environ 40% des patients atteints de lupus et sont souvent associés à un phénomène de Raynaud et à une composante myositique. En l'absence d'anticorps anti-ADN natif, la présence d'anticorps anti-SS-A (Ro) peut être considérée comme un marqueur de lupus bénin sans atteinte rénale grave (**Goulvestre 2006**).

- **Anticorps anti- C1q**

Les anticorps anti-C1q sont présents chez environ 50% des patients atteints de lupus et sont associés à une hypocomplémentémie profonde. Ils sont plus fréquents chez les patients atteints d'une atteinte rénale et leur absence est considérée comme un bon pronostic (**Trendelenburg et al. 1999**). Le C1q est l'un des composants de la voie classique d'activation du complément (**Botto et al. 1998**) et les anticorps anti-C1q sont dosés par Elisa (**Trouw et al. 2004b**). Ils ne sont pathogènes qu'en présence d'anticorps contre une cible glomérulaire comme l'actinine, la laminine ou les nucléosomes (**Amital et al. 2005**), et leur taux est proportionnel à la gravité de l'atteinte rénale (**Trendelenburg et al. 2006**). Après fixation directe des anticorps sur le rein, la fraction C1q du complément est activée et peut recruter les anticorps anti-C1q, amplifiant le phénomène inflammatoire (Figure 10) (Ségalen et al. 2011a).

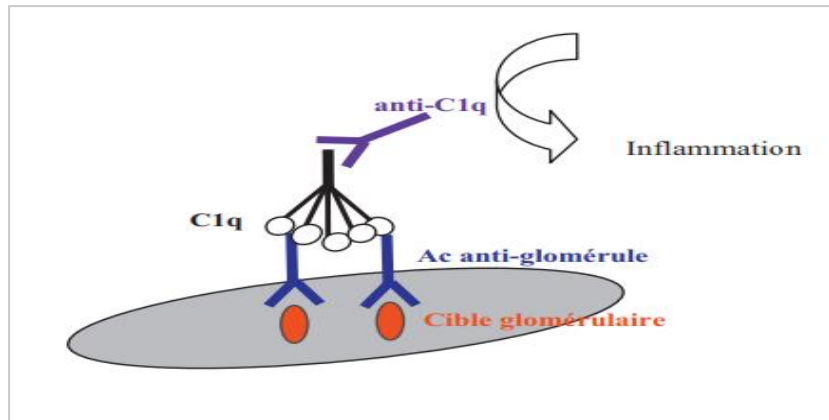


Figure 10 : Mécanisme des anticorps (Ac) anti-C1q (Ségalen et al. 2011a).

Il existe d'autres auto-Ac de valeur diagnostique et pronostique comme les anticorps anti-ribosomes et les ac anti-actinine.

12. Ponction biopsie rénale

La PBR est une méthode permettant d'examiner au microscope l'atteinte rénale d'un patient atteint de lupus, afin de confirmer la relation entre cette atteinte et le lupus, ainsi que de déterminer sa sévérité pour orienter le traitement approprié. Cette procédure est généralement réalisée sous anesthésie locale et est peu douloureuse. L'analyse de la biopsie rénale permet de distinguer les formes de la NL sévères, appelées "prolifératives", des formes moins graves, appelées "non prolifératives". Elle permet également de différencier les lésions "chroniques", qui résultent de poussées antérieures de la maladie et ne nécessitent pas de modification du traitement immunologique, des lésions "actives" (j-radenac 2016).

13. Traitement

13.1. Corticothérapie

Dans les poussées graves, elle est débutée par la perfusion d'un gramme de Méthylprednisolone (Solumédrol®) par voie veineuse en 90 minutes après vérification de la kaliémie et de l'ECG. Ces « bolus » sont délivrés pendant trois jours consécutifs, puis relayés par une corticothérapie orale. La prednisone (Cortancyl®) est le corticoïde de référence. La posologie est de 1 mg/kg par jour dans les formes graves (glomérulonéphrite proliférative diffuse, thrombopénie, anémie hémolytique) et de 0,5 mg/kg par jour dans les sérites (Amoura & Piette 2007).

13.2. Immunosuppresseurs

L'emploi des traitements immunosuppresseurs est limité aux formes viscérales graves ou corticodépendantes en raison de leurs risques (hypoplasie médullaire et infections à court terme, stérilité et oncogénèse possible à long terme) (**Amoura & Piette 2007**).

Divers agents sont utilisés :

- **Cyclophosphamide (Endoxan*)**

Est encore le traitement de référence des lupus les plus sévères, notamment en cas d'atteinte rénale (classe IV OMS) (**Flanc et al. 2004**).

- **Azathioprine (Imurel*)**

Il est indiqué dans les formes sévères, chez les patients cortico-résistants ou cortico-dépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes (**Dadoui, 2016**).

13.3. Autres traitements

Inhibition de l'angiotensine pour réduire l'HTA ou la protéinurie. L'inhibition de l'angiotensine par un inhibiteur de l'ECA ou par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine il est indiquée chez les patients qui présentent une HTA même modérée (p. ex., pression artérielle > 130/80 mmHg) ou une protéinurie. La dyslipidémie et les facteurs de risque d'athérosclérose doivent également être traités vigoureusement (**Frank O'Brien, MD, FASN 2021**).

L'anticoagulation a un intérêt théorique en cas de néphropathie par syndrome des antiphospholipides, mais la valeur d'un tel traitement n'a pas été établie (**Frank O'Brien, MD, FASN 2021**).

La transplantation rénale est une option en cas de maladie rénale terminale due à une NL. La maladie récurrente au niveau du greffon est rare (< 5%), mais le risque peut être augmenté chez les noirs, les femmes et les patients jeunes (**Frank O'Brien, MD, FASN 2021**).

14. Evolution

➤ Protéinurie après un an de traitement

Des travaux (confirmés par d'autres groupes) ont clairement démontré que la réduction de la protéinurie à 0,7–0,8 g/j après 12 mois de traitement avait une excellente valeur prédictive positive pour le maintien d'une fonction rénale normale au long cours (Houssiau et al. 2010; Ugolini-Lopes et al. 2017). Cette cible est d'ailleurs utilisée dans les études cliniques actuellement. Malheureusement, la valeur prédictive négative de l'atteinte de cette cible est très faible puisque environ deux tiers des patients qui ne l'atteignent pas conservent malgré tout heureusement une bonne fonction rénale. Ceci signifie qu'avec des paramètres biologiques simples nous ne parvenons pas à identifier des patients dont l'évolution sera respectée malgré un traitement initial standard, précisément ceux chez qui un ajustement thérapeutique serait préférable (Houssiau 2022).

Un patient porteur d'un LES ne doit jamais être perdu de vue. L'évolution des traitements IS et l'incidence moindre des effets secondaires ont transformé le pronostic rénal et vital. Le risque d'insuffisance rénale terminale à 5 ans est très faible pour les néphropathies mésangiales (Classe I et II) et extra-membraneuses (Classe V). Pour les néphropathies prolifératives (Classe III et IV), sous réserve d'une prise en charge précoce, ce risque n'excède pas actuellement 20% (Quintana & Jayne 2016).

15. Avancées de la recherche sur la NL

Une équipe de chercheurs de l'Université de Houston annonce la validation de leur nouvelle méthode de diagnostic précoce et de suivi à domicile de la néphropathie lupique, un outil de diagnostic qui pourrait être largement utilisé en raison de la rapidité de ses résultats, de son faible coût et de sa simplicité d'utilisation.

Le test, réalisable à domicile, évalue les niveaux d'un gène codant pour une protéine appelée ALCAM, et est lu sur un smartphone. Il est destiné à remplacer à terme la méthode de référence pour le diagnostic de la néphropathie lupique active, à savoir la biopsie rénale, une technique invasive, dont la morbidité fait qu'elle ne peut pas être répétée à l'infini. L'étude est publiée dans *Frontiers in Immunology* (Lei et al. 2022).

CHAPITRE II
MATERIEL
ET
METHODES

I. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive transversale qui s'est déroulée sur une période de deux mois (réalisée entre Mars et Avril 2023) dans le service de la médecine interne au niveau du Centre Hospitalier Universitaire IbenBadis Constantine (CHU). L'étude était basée sur un échantillon de 33 dossiers de patients présentant une NL sur 178 patients présentant un LES.

II. Population étudiée

Parmi les 178 patients LES vus au service de la médecine interne du CHU Constantine de l'année 2009 à 2022, ont été enregistrés 59 patients présentant une NL, seulement 33 dossiers complets ont été retenus pour l'étude.

1) Critères d'inclusion

Les critères d'inclusions pour le diagnostic de la NL étaient les suivants :

- Patients répondant aux critères de diagnostic du LES, tels que définis par l'American College of Rheumatology (ACR) 1997 ou le Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) de 2012 ou critères ACR/EULAR 2019.

- Patients avec preuve d'une atteinte rénale : cela peut être établi par la présence d'une protéinurie significative (généralement supérieure à 0.5 g/jour), une hématurie (présence de globules rouges dans l'urine), une diminution du débit de filtration glomérulaire (DFG) ou une augmentation des taux de créatinine.

2) Critères d'exclusions

- Patients dont les dossiers cliniques étaient inexploitable (fiche de renseignement absente ou incomplète).

- Les patients présentant d'autres causes d'atteinte rénale telles que les infections rénales, les maladies rénales autosomiques dominantes doivent être exclus de l'étude.

3) Recueil des données :

Les données ont été recueillies à partir de dossiers cliniques des patients traités au service de la médecine interne du CHU Constantine à l'aide d'une fiche de recueil des données (Annexe 3).

4) Analyse des données

a. Méthodologie

Les paramètres analysés dans notre étude ont été les suivants :

➤ Paramètres sociodémographiques

- Age
- Sexe
- Année de consultation
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux

➤ Paramètres clinique

- **Signes généraux :** Asthénie, Anorexie, Amaigrissement, Fièvre > 38° C.
- **Signes cutanés :** Masque lupique, Alopécie non cicatricielle, Photosensibilité, Erosion ou ulcération buccale, Lésions cutanées de lupus discoïde OU subaigu, Lésions cutanées de lupus aigu.

- **Signes articulaires :** Arthrites, Arthralgies.
- **Signes neurologiques :** Convulsions, psychose, délire.
- **Signes rénaux :** Protéinurie > 0,5 g/24h 4P, Chimie des urines (Sang, Protéine), PBR.

- **Signes hématologiques :** Anémie, Thrombopénie < 100 000, Hémolyse d'origine auto-immune, Leucopénie < 4000.

- **Les épanchements :** Epanchement pleural (pleurésie) ou péricardique.

- **Les bilans biologiques :** GB, Lymphocytes, Hb, Plaquettes, CRP, VS, TGO, TGP, Créatinine, Urée, Calcul de la clearance de la créatinine.

- **Le bilan immunologique :** AAN \geq 1/800 Ag solubles, Anti-ADN natif, anti-Sm, Anti-SSA, Anti-SSB, RNP/Sm, Anti-U1RNP.

- **Résultats de la PBR :** 18 patients qui ont fait la PBR.

- **Traitement :** CTC, HCC, TRT IS, MMF ou Cellcept, Cyp.

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 de la maladie** : Sortie, Rémission, Transfert en réanimation, Décès.

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).

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

Les difficultés rencontrées étaient liées à l'exploitation des dossiers par manque de certaines données avant PBR et la diminution de nombre de patients enregistrés au niveau du service de médecine interne du CHU Constantine lors de ces deux dernières années marquées par l'épidémie COVID-19.

b. Saisie des données et analyse statistique

L'étude statistique a été réalisée par Excel 2013 et le logiciel SPSS version 22.

- Variables qualitatives : estimation de la fréquence en pourcentage.
- Variables quantitatives : exprimées en moyenne \pm écart type.

Pour calculer la clairance rénale, on a utilisé la formule CKD-EPI.

III. Considération éthique

Nous avons effectué notre étude dans le respect strict des principes fondamentaux de la recherche médicale.

CHAPITRE III

RESULTATS

1. Fréquence de la néphropathie lupique

La fréquence de la NL était de 33% soit 59 patients parmi les 178 patients présentant un LES enregistrés au service de la médecine interne du CHU de Constantine de l'année 2009 jusqu'à 2022.

2. Paramètres démographiques des patients présentant une néphropathie lupique

2.1 Distribution des patients selon l'âge

La moyenne d'âge des patients atteints de la NL était de 28 ans \pm 4.79. Parmi les 33 patients de l'étude, la tranche d'âge la plus atteinte était celle de 20 à 30 (ans) avec 14 patients (42 %), suivi par la tranche de 30 à 40 (ans) chez 10 patients (30 %), contrairement à la tranche de 15 à 20 (ans) trouvé chez 6 patients et de 40 à 50 (ans) chez seulement 3 patients avec respectivement 18% et 9% .

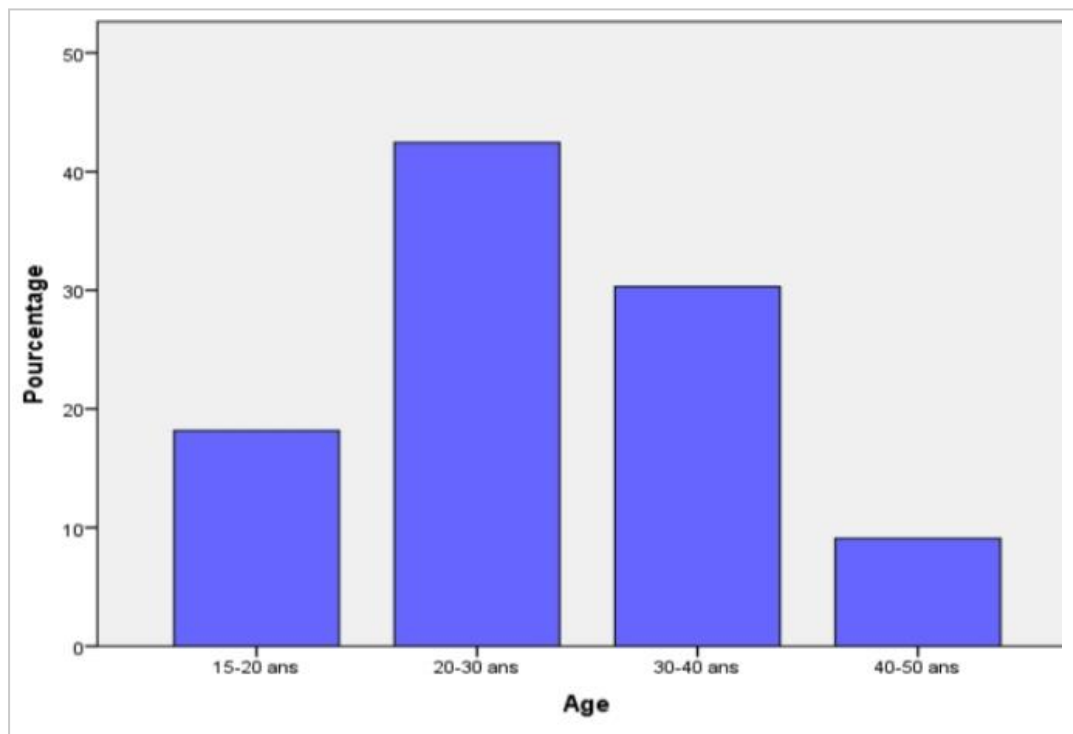


Figure 11 : Distribution des patients selon l'âge à la consultation.

2.2 Distribution des patients selon le sexe

Sur les 33 patients inclus dans l'étude, il y avait une prédominance féminine soit 97% (32 femmes), et 3% était de sexe masculin (1 homme), avec un ratio H/F de 0.03 (Figure 12).

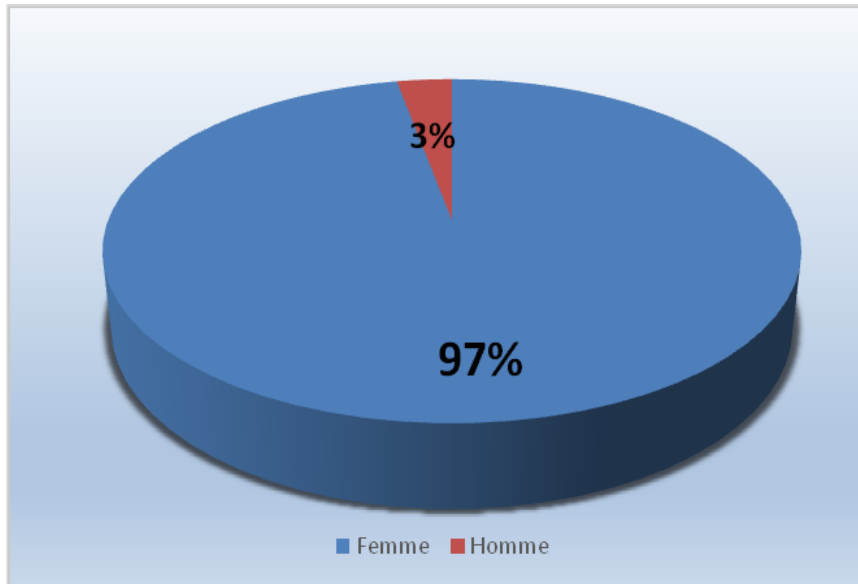


Figure 12 : Distribution des patients selon le sexe.

2.3 Distribution des patients selon la résidence

Le tableau 5 montre la distribution des patients selon la résidence. Tous les patients de notre étude sont de l'Est Algérien avec une fréquence de 39% pour Constantine suivie de 24% de Mila, 15 % de Oum El Bouaghi, 12 % de Jijel et 3% de Skikda, Khenchla, et Guelma.

Tableau 5 : Distribution des patients selon la résidence.

Résidence	N (%)
Constantine	13 (39)
Mila	8 (24)
Jijel	4 (12)
Oum El Bouaghi	5 (15)
Khenchla	1 (3)
Skikda	1 (3)
Guelma	1(3)
Total	33 (99)
N (%) : Effectif suivi du pourcentage	

3. Caractéristiques clinico-biologiques des patients présentant une néphropathie lupique

3.1 Profil clinique

3.1.1. Distribution des patients selon les antécédents personnels

Dans notre série de patients atteints de la NL, l'antécédent le plus fréquent était l'HTA chez 3 patients soit (9%) suivie de la maladie coéliqua qui a touché 2 patients soit (6 %). De plus, un seul patient présentait des habitudes toxiques soit (3%), notamment la consommation de tabac en tant que fumeur (Figure 13). six patients ne présentaient aucune autre pathologie soit (18 %), tandis que chez avaient d'autres pathologies en relation avec le LES soit (67%).

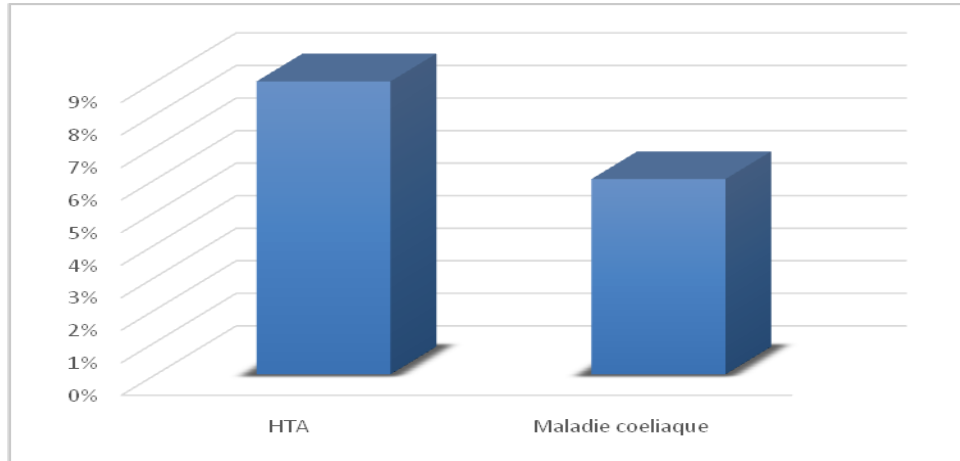


Figure 13 : Antécédents personnels chez les patients atteints de la néphropathie lupique.

3.1.2. Distribution des patients selon les antécédents familiaux

La figure 14 montre les antécédents familiaux chez les patients atteints de la NL. On remarque que chez 5 patients soit (15%) ont des antécédents de diabète dans leur famille, chez 3 patients soit (9%) ont des antécédents d'HTA, chez 2 patients soit (6%) ont des antécédents d'hypothyroïdie, et un seul patient soit (3%) avait des antécédents de maladies auto-immunes telles que le lupus, le rhumatisme inflammatoire et la maladie cœliaque pour chacune. Chez 20 patients soit (61%) aucun antécédent médical familial n'a été noté.

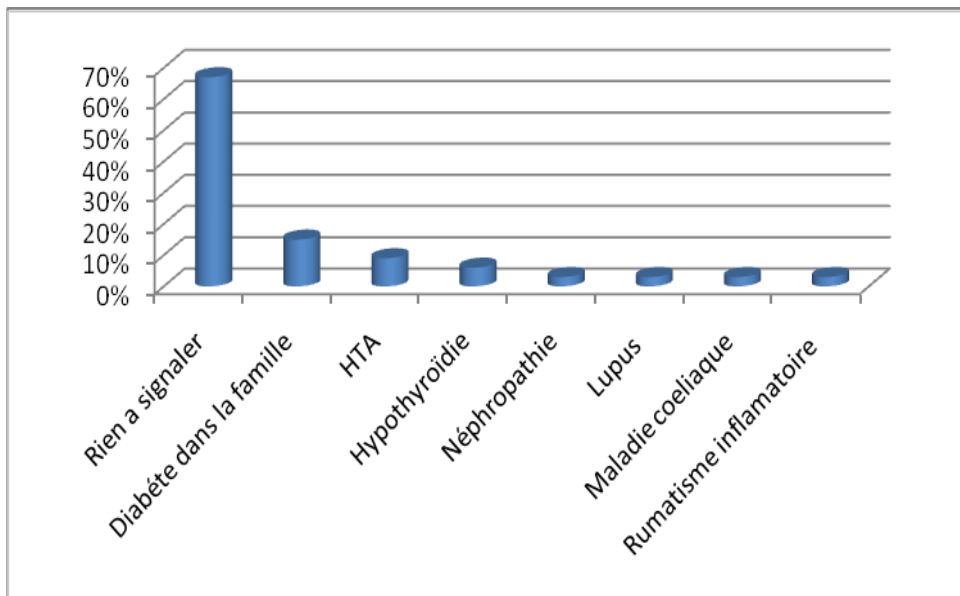


Figure 14 : Antécédents familiaux chez les patients atteints de la néphropathie lupique.

3.1.3. Caractéristiques cliniques

Le tableau 6 montre le profil clinique des patients lupiques avec atteinte rénale. Nous avons remarqué que 52.9% ont déclenché une asthénie suivie de 22.7% ont subi une fièvre, un amaigrissement et une anorexie ont concernées respectivement 14.7 %, 11.8 % des patients.

Tableau 6 : Profil clinique des patients lupiques avec atteinte rénale.

Paramètres étudiés	N (%)
Asthénie	18 (52.9)
Fièvre	10 (22.7)
Amaigrissement	5 (14.7)
Anorexie	4 (11.8)
Total	37 (102.1)

➤ Signes articulaires

Le tableau 7 montre les signes articulaires des patients atteints d'une atteinte rénale, L'arthralgie était le signe le plus fréquent avec un pourcentage de 30.3 % chez 10 patients suite à une arthrite soit 24.2 % chez 8 patients.

Tableau 7 : Signes articulaires des patients lupiques avec atteinte rénale.

Paramètres étudiés	N (%)
Arthralgie	10 (30.3)
Arthrite	8 (24.2)
Total	18 (54.5)

➤ **Signes cutanés**

Le tableau 8 montre les signes cutanés des patients avec atteinte rénale, la photosensibilité était le signe le plus fréquent avec un pourcentage de 32.4 % chez les patients atteints de la NL suite à 14.7 % qui ont eu une érosion ou ulcération buccale, un masque lupique été observé chez 6 % des cas. Des lésions cutanées de lupus discoïde ou subaigu étaient détectées chez un seul patient. Enfin aucun des patients n'ont subi des lésions cutanées de lupus aigu ou une Alopécie non cicatricielle (0 %).

Tableau 8 : Signes cutanés des patients lupiques avec atteinte rénale.

Paramètres étudiés	N (%)
Photosensibilité	11 (32.4)
Erosion ou ulcération buccale	5 (14.7)
Masque lupique	2 (6)
Lésions cutanées de lupus discoïde OU subaigu	1 (3)
Lésions cutanées de lupus aigu	0 (0)
Alopécie non cicatricielle	0 (0)
Total	19 (56.1)

➤ **Signes neurologiques**

Parmi les patients atteints de la NL 3 présentent des signes neurologiques, ce qui représente 9 % de l'échantillon. Ceci suggère que la NL peut être associée à d'autres complications, notamment des atteintes neurologiques.

3.2 Profil biologique

Le tableau 9 présente les anomalies hématologiques observées. L'anomalie hématologique la plus fréquente dans notre série est la présence d'une anémie chez 15 patients, ce qui correspond à 45% de l'échantillon. Une lymphopénie a été constatée chez 7

patients (21%), une thrombopénie chez 3 patients (9%), et une leucopénie a été observée chez 6 patients (18%).

Tableau 9 : Anomalies hématologiques des patients atteints de NL.

Paramètres biologiques	N (%)
Anémie	15 (45)
Lymphopénie	7 (21)
Thrombopénie	3 (9)
Leucopénie	6 (9)
Total	31 (84)

3.3 Profil immunologique

D'après les données présentées dans le tableau 10, différentes anomalies immunologiques ont été observées chez les patients étudiés. Parmi les 33 patients inclus dans l'étude, 6 d'entre eux (soit 18%) présentaient des résultats positifs pour les anticorps anti-nucléaires, tandis que 20 patients atteints de lupus rénal (soit 61%) présentaient des anti-DNA natifs. Les anticorps anti-Sm étaient détectés chez 10 patients (soit 30%), les anticorps anti-SSA chez 5 patients (soit 15%), et les anticorps anti-SSB chez 4 patients (soit 12%).

Tableau 10 : Anomalies immunologiques.

Paramètres immunologiques	N (%)
Ac anti-nucléaire	6 (18)
Anti DNA natif	20 (61)
Ac anti-Sm	10 (30)
Anti-SSA	5 (15)
Anti-SSB	4 (12)
Total	45 (136)

4. Profil clinico-biologique rénal au cours de la néphropathie lupique

4.1 Tableau clinique rénal

Le tableau 11 montre le profil clinique rénal au cours de la NL. On peut y constater que l'HTA est le symptôme rénal le plus fréquent, observé chez 9 patients (27%). De plus, on observe une présence d'hématurie chez 7 patients, ce qui représente 21% des cas.

Tableau 11 : Profil clinique rénal au cours de la néphropathie lupique.

Paramètres étudiés	N (%)
HTA	9 (27)
Hématurie	7 (21)
Totale	16 (48)

➤ Echographie rénale ou abdominale : taille des reins

L'échographie rénale a montré que 3 (9%) patients avaient des reins de taille augmenté, 19 (58%) patients ont un rein de taille normale, ainsi qu'un seul patient (3%) avait un rein de petite taille.

4.2 Tableau biologique rénal

Le tableau 12 présente le profil biologique rénal lors de la NL. La créatininémie moyenne des patients lupiques était de $15,91 \pm 19,95$ mg/l, avec une clearance moyenne de $100,49 \pm 42,21$ ml/min, et une urée moyenne de $0,24 \pm 0,13$ g/l., une protéinurie moyenne de $9,78 \pm 19,51$ g/24 heures, soit un pourcentage de 67%, ainsi qu'une albuminémie moyenne estimée à $27,52 \pm 9,28$ g/l. De plus il a été montré un syndrome néphrotique chez 11 patients soit (33%).

Tableau 12 : Profil biologique rénal au cours de la NL.

Paramètres étudiés	Moyenne \pm écart- type
Créatininémie (mg/l)	15,91 \pm 19,95
Clearance de créatinine (ml/min)	100,49 \pm 42,21
Urée (g/l)	0,24 \pm 0,13
Protéinurie (g/24h)	9,78 \pm 19,51
Taux d'albumine (g/l)	27,52 \pm 9,28
Totale	153,94 \pm 91.08

Le syndrome néphrotique fait partie du tableau biologique rénal. Il a été observé chez 11 patients soit 33%.

4.2.2 La classification de l'atteinte rénale en fonction de la clearance de la créatinine

La figure 15 montre la classification de l'atteinte rénale en fonction de la clearance de la créatinine, la maladie chronique rénale avec une filtration augmenté était la plus fréquente chez 17 patients avec un pourcentage de 52%, 5 patients avaient une maladie rénale chronique légèrement diminuée avec un pourcentage de 15%, l'insuffisance rénale terminale (IRT) et modérée ont concerné 3 patients soit (9%). De plus 2 soit (6%) cas ont développé une insuffisance rénale chronique (IRC) sévère avec 2 patients avaient une maladie rénale normale (6%).

La classification de l'atteinte rénale a été effectuée à partir du niveau de filtration rénale (Annexe 4).

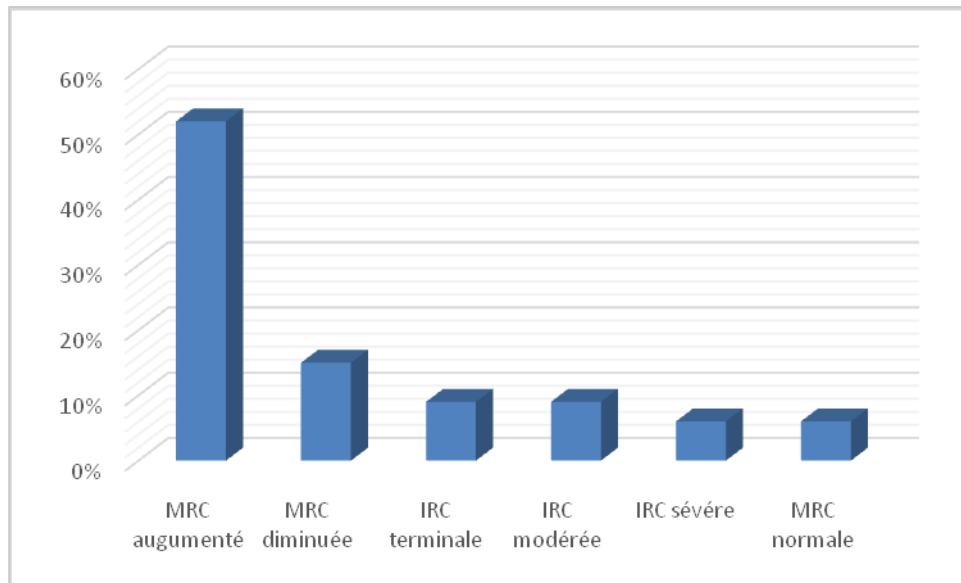


Figure 15 : Classification de l'atteinte rénale en fonction de la clearance de la créatinine.

5. Données de la ponction biopsie rénale au cours de la NL

Selon la classification de l'OMS, la figure 17 montre la répartition des patients selon la classification anatomopathologique de la NL. La majorité des patients 8 soit (24%) appartenaient à la classe III ou IV avec un total de 6 soit (18%) patients ayant bénéficié une PBR. En revanche seulement 3 soit (9%) patients étaient classés dans les classes II ou V avec un seul patient soit (3%) a bénéficié d'une PBR.

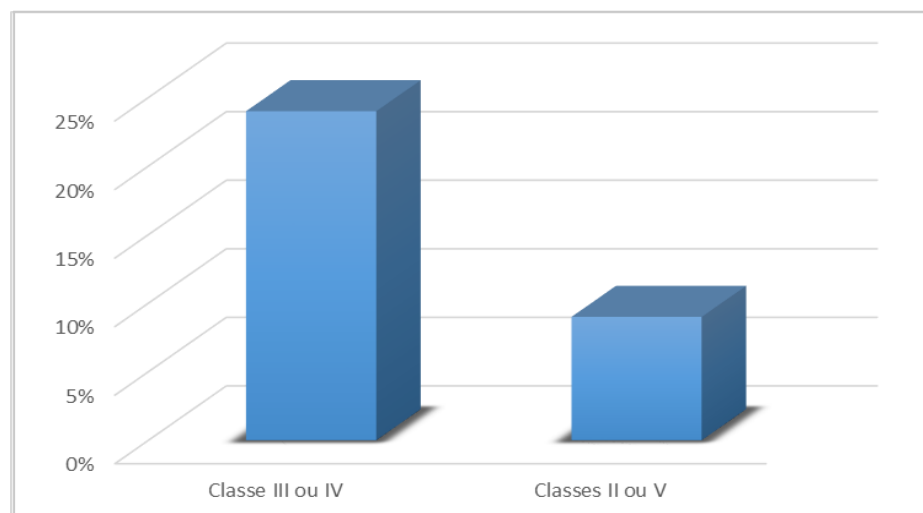


Figure 16 : Type d'atteinte histologique rénale selon la classification de l'OMS (Borchers et al. 2012a).

5.1 Caractéristiques clinico-biologiques :

Le tableau 13 montre une comparaison des caractéristiques des patients atteints de la NL de différents stades de la classification de l'OMS. Il montre deux groupes de patients : ceux appartenant aux classes II ou V, et ceux appartenant aux classes III ou IV. Le tableau révèle que les patients des classes II ou V sont tous de sexe féminin et ont été diagnostiqués à un âge moyen de $31,67 \pm 2,08$ ans. Aucun des patients de ce groupe ne présentait d'HTA. En revanche, les patients des classes III ou IV étaient majoritairement des femmes (10F/1H) et ont été diagnostiqués à un âge moyen plus jeune de $27,91 \pm 9,52$ ans. De plus, 6 % des patients de ce groupe ont présenté une HTA.

Tableau 13 : Caractéristiques cliniques des malades selon le type histologique.

Paramètres étudiés	Classe II ou V	Classe III ou IV
Age lors du diagnostic de la NL (année)	$31,67 \pm 2,08$	$27,91 \pm 9,52$
Sexe	3F/0H	10F/1H
HTA	0%	6%

5.2 Profil biologique selon le type histologique :

L'analyse des paramètres biologiques chez les malades avec une NL est représentée dans le tableau 14.

Tableau 14 : Caractéristiques biologiques des malades selon le type histologique.

Paramètres étudiés	Classe II ou V	Classe III ou IV
Créatininémie (mg/l)	6 ± 1	18,11 ± 27,20
Protéinurie (g/24h)	2.69 ± 2.66	2.08 ± 1.74
Albuminémie	0%	6%
Anémie	0%	9%
Leucopénie	0%	3%
Lymphopénie	3%	6%
Thrombopénie	3%	3%
Anti nucléaires	0%	3%
Anti DNA natif	6%	15%
Ac anti-Sm	3%	6%
Anti-SSA	0%	3%
Anti-SSB	0%	3%

6. Modalités thérapeutiques :

Le tableau 15 présente les fréquences d'administration des différents traitements pour la NL. La CTC a été le traitement le plus fréquemment utilisé, retrouvé chez 28 patients (85%). Ensuite, on observe l'utilisation de l'HCC, qui a été administrée dans 18 % des cas. Le traitement IS a été administré dans 12% des patients. Le MMF ou le cellcept a été utilisé dans 9 % des cas. Enfin le CYC a été utilisé dans un seul cas, représentant ainsi 3 % du total des cas.

Tableau 15 : Modalités thérapeutiques.

Traitement	N (%)
Corticothérapie	28 (85)
Hydroxychloroquine	6 (18)
Traitement immunosuppresseurs	4 (12)
Mycophénolate mofétil ou cellcept	3 (9)
Cyclophosphamide	1 (3)
Totale	42 (127)

7. Profil évolutif des patients avec néphropathie lupique :

Le tableau 16 présente le profil évolutif des patients atteints de la NL. L'évolution sur le plan rénal a été marquée par des sorties chez 19 patients soit (58%), des sorties avec rémission chez 11 patients soit (33%), des décès chez 2 patients soit (6%) et une rémission chez un seul cas soit (3%).

En analysant les deux paramètres biologiques primordiaux au cours de la NL, à savoir la créatininémie au moment du diagnostic de l'atteinte rénale et au cours du dernier suivi (consultation ou hospitalisation), ainsi que la protéinurie de 24 heures moyenne, nous avons constaté une amélioration de la créatininémie. De plus, la protéinurie de 24 heures moyenne s'est nettement améliorée, passant de $9,78 \pm 19,51$ g/24 heures à $8 \pm 5,66$ g/24 heures.

Tableau 16 : Évolution des paramètres biologiques.

Paramètres	Au moment du diagnostic	Dernier suivi
Créatininémie (mg/l)	14.41 ± 19.54	6.24 ± 3.08
Protéinurie (g/24h)	9.78 ± 19.51	8 ± 5.66
Totale	24.19 ± 39.05	14.24 ± 8.74

CHAPITRE IV

DISCUSSION

En raison de sa fréquence et de sa gravité, l'atteinte rénale est une des manifestations majeures de la maladie lupique dont le diagnostic et le traitement précoce conditionne le pronostic. Dans notre étude, la fréquence de la NL était de 33 %. Cette fréquence était de 57 % dans une étude antérieure faite au CHU-le-Dantec au Sénégal (**Niang et al. 2008**). D'autres études au Sénégal ont rapportés une fréquence de la NL qui été estimée entre 69 et 72% avec un taux de mortalité entre 7,8 et 9,3% (**Ka et al. 2013; Mansour et al. 2018**). Cette augmentation de la fréquence peut être liée à une plus grande disponibilité de la PBR, permettant le diagnostic plus précoce des formes plus frustes (protéinurie isolée non néphrotique). Au Cameroun, peu d'études se sont attribuées à la NL, dans une série de 39 cas de LES seulement 18 % des patients avaient d'emblée une atteinte rénale au diagnostic du LES et l'IRCT était la principale complication et la principale cause de décès (**Bija et al. 2014**). En Afrique du Sud, la NL a été retrouvée chez 43,8% des patients ayant un LES et c'est ce qui a constitué le principal facteur de risque de décès (**Wadee et al. 2007**).

Les participants de notre étude avaient une moyenne d'âge de 28 ans, avec une fourchette allant de 15 à 50 ans. Les moyennes d'âge des patients atteints de NL varient selon les régions, notre résultat se rapproche de ceux retrouvés en Hongrie où la moyenne d'âge était de 31,9 ans (**Brugos et al. 2006**), 30 ans à Alger et Casablanca (**El Ouadghiri 1997; Taharboucht et al. 2008a**), 33,45 ans dans une étude Marocaine (**El Ouardighi 2010**), 35 ans à chez une population tunisienne (**Béji et al. 2005a**). En revanche, la moyenne d'âge au Congo ne dépassait pas 22,5 ans (**Mokoli et al. 2009**).

Dans notre série, la tranche d'âge de 20 à 30 ans était la plus fréquente, cette tranche d'âge coïncide avec la période d'activité génitale, au cours de laquelle les taux d'hormones sexuelles sont plus élevés. Certains chercheurs ont suggéré que ces hormones pourraient jouer un rôle dans l'apparition et la progression du lupus (**Doria et al. 2002**).

La tranche entre 20 et 30 ans était de 42%, tandis que 30% avaient entre 30 et 40 ans, les adolescents (15-20 ans) représentaient 18% de la population, et seulement 9% appartiennent à la tranche d'âge des personnes âgées de 40 à 50 ans. Nos résultats se rapprochent de ceux rapportés par (**Asri Khadija 2021**) qui ont révélé que 29% des patients se situaient dans la tranche d'âge de 20 à 30 ans, 24% avaient entre 30 et 40 ans, et 19% étaient âgés de 40 à 50 ans.

L'apparition de la NL à un âge très avancé n'est citée que rarement dans la littérature et semble être exceptionnel (**Sui et al. 2013**).

Notre étude démontre une prédominance féminine (32 femmes) soit 97% avec un sexe ratio H/F est de 0.03, ce qui rejoint les études menées par Somaï et al en Tunisie sur les NL qui montrent la prédominance féminine soit (87%) qui est logiquement en rapport avec la fréquence féminine dans le LES (**Somaï et al. 2021**). Mais bien que les femmes représentaient plus de 90 % des malades ayant un LES, ce sont paradoxalement les hommes qui développaient plus fréquemment et plus précocement une NL. Les patients de sexe masculin avaient tendance à avoir une plus grande fréquence d'atteinte rénale que les femmes et la NL était plus grave (**Somaï et al. 2021**).

Une étude menée par Somaï et al sur des familles comptant plusieurs patients atteints de LES révélait une fréquence plus élevée chez les patients de sexe masculin (**Somaï et al. 2021**). Cette différence peut en partie s'expliquer par le facteur familial plutôt que par le sexe. La NL masculine présentait un diagnostic tardif, une fonction rénale plus mauvaise, un taux de rémission plus bas et un taux de rechute plus élevé par rapport aux patients de sexe féminin. Les patients de sexe masculin avaient une mortalité significativement plus élevée et des résultats rénaux plus médiocres (**Somaï et al. 2021**).

La prédominance féminine dans notre série, est également en accord avec une étude Italienne (**Govoni et al. 2006**) et une autre de l'Arabie Saoudite (**Al Arfaj & Khalil 2009**), ce qui conforte l'hypothèse de l'implication des facteurs endocriniens dans l'étiopathogénie de la maladie.

Dans une étude menée au service de néphrologie de l'Hôpital Général de Douala au Cameroun, parmi les 20 patients inclus dans l'étude 17 (85%) étaient des femmes (**Ebana et al. 2022**) ce qui est plus proche de nos résultats (97%).

La prédominance féminine peut s'expliquer selon la littérature par le rôle des œstrogènes dans la survenue du lupus ou par une activité immunitaire différente entre l'homme et la femme lupique, due essentiellement à une expression différente des gènes de l'immunité portée par le chromosome X, et parfois à une surproduction de l'INF α chez la femme (**Cohen-Solal et al. 2006; Grimaldi 2006**).

Dans notre série, les antécédents personnels associés à la NL les plus fréquents étaient l'HTA qui représentait 9% des cas, suivis de la maladie cœliaque qui a touché 6% des patients. En ce qui concerne les autres pathologies associées au LES et qui ne sont pas spécifiques à la NL, elles étaient présentes chez 67% des patients. Les patients n'ayant présentés aucun antécédents médical personnel étaient de 18%. Ces résultats sont en contradiction avec ceux de **(Keita 2015)** qui avait trouvé une fréquence plus élevée de l'HTA chronique (26% contre 9% dans notre étude). De plus cette étude a identifié un antécédent d'avortement ou de mort fœtale in utero chez 22% des patients.

Deux patients de l'étude soit 6% avaient la maladie cœliaque, la survenue de plusieurs maladies auto-immunes chez un patient est un phénomène bien décrit, bien que le mécanisme exact ne soit toujours pas bien compris. Une étude Iranienne a rapporté que parmi, les patients LES inclus 3 % des patients avaient la maladie cœliaque prouvée par biopsie, ce qui suggère fortement une association significative entre ces deux maladies. Comme les manifestations cliniques de la maladie cœliaque sont très variables, un niveau élevé de suspicion est nécessaire lors de l'évaluation des patients atteints de maladies auto-immunes concomitantes.

Bien que le dépistage systématique de la maladie cœliaque ne soit pas recommandé chez les patients atteints de LES, la comorbidité de la maladie doit être suspectée chez les patients atteints de LES présentant une diarrhée de longue date, des manifestations extra-intestinales, des anticorps AGA et AEA positifs et une anémie ne répondant pas au traitement médical en présence d'une maladie bien maîtrisée **(Z et al. 2021)**.

Les manifestations les plus exploités dans le domaine de la NL sont les atteintes articulaires, cutanées et neurologiques. Mis à part les désordres immunologiques et hématologiques non considérées comme atteintes extra-rénales par plusieurs enquêteurs.

Dans notre étude nous avons observé une proportion de 56,1 %, de patients présentant des signes cutanés nos résultats diffèrent d'une étude antérieure menée par **(Béji et al. 2005a)**, il a été rapporté que 76,9 % des patients atteints de la NL présentaient des signes cutanés. Bien que les signes cutanés « spécifiques » sont en règle très sensibles à la photoprotection, ils vont être presque toujours déclenchés ou aggravés par l'exposition solaire, ceci pouvait être la raison pour laquelle ces affections occupent le premier rang dans certaines études **(Rabbani et al. 2005)**.

Cependant, nos résultats sont cohérents avec une étude ultérieure menée en Tunisie réalisée par **(Benhmida et al. 2011)**, qui a également trouvé une proportion similaire de 60 % de signes cutanés chez les patients atteints de la NL.

Les arthrites et les arthralgies concernaient respectivement 24,2 %, 30,3 % des cas. Nos résultats sont comparables à ceux retrouvés en Amérique latine, avec des arthralgies et arthrites dans 93, 2% des cas **(Garcia et al. 2005)**. En Tunisie l'atteinte ostéo-articulaire est présente dans 78% des cas avec des polyarthralgies dans 53,6% des cas et des arthrites dans 25% des cas **(Haddouk et al. 2005)**, suivi par les manifestations cutanées en deuxième position, vient ensuite les atteintes neurologiques avec un pourcentage de 9 % , ce qui suggère une possible association entre la NL et d'autres complications, notamment des atteintes neurologiques. Cette observation est similaire à celle d'une étude menée au Tunisie par **(Benhmida et al. 2011)**, qui a révélé que 5 % des patients atteints de la NL présentaient également des atteintes neurologiques.

La NL, est évoquée en présence d'une protéinurie même faible, d'une anomalie du sédiment urinaire ou d'une insuffisance rénale même minime.

La protéinurie et l'hématurie témoignent souvent de l'atteinte glomérulaire. Elles peuvent s'associer à l'HTA.

Dans notre série d'étude la protéinurie été présente chez 67% des patients, ce résultat est très similaire à celui rapporté par l'étude de **(Alarcón 2011)** dans les États Unis qui a trouvé une fréquence de protéinurie de 73,7%. Cependant, ces résultats diffèrent de ceux trouvés chez **(El Ouardighi 2010)**, où la fréquence de la protéinurie était de 52,94% chez les patients.

Dans notre série la fréquence du syndrome néphrotique était de 33% Taharboucht à Alger donne une fréquence de syndrome néphrotique de 10% **(Taharboucht et al. 2008b)**. En Tunisie **(Jaziri et al. 2014)** un syndrome néphrotique a été mis en évidence dans 30 % des cas.

Cette différence de fréquence du syndrome néphrotique réside dans les modalités de dépistages et dans la diversité clinique de l'atteinte rénale.

L'anomalie du sédiment urinaire est considérée comme l'une des signes de l'atteinte rénale **(Gonzalo et al. 2012)**.

Les anomalies du sédiment urinaire sont aussi fréquentes, représentées essentiellement par l'hématurie dont l'importance reflète en règle le degré de prolifération cellulaire existant au sein des lésions glomérulaires, elle accompagne la NL en général dans 80% des cas (**Renaudineau et al. 2008a**).

L'hématurie est présente chez 21% des patients atteintes de NL inclus dans notre étude. Ce taux concorde avec ceux des travaux dans les pays maghrébins dont L'hématurie est notée chez 75%,76% respectivement des cas (**Béji et al. 2005b; Haddiya et al. 2013**).

Chez nos patients, nous avons observé une fréquence de 27 % d'HTA, alors que dans les cas publiés, l'HTA était rapportée dans 33% des cas (**Haddiya et al. 2013**). Il convient de noter que l'HTA est l'un des principaux signes cliniques de la NL.

L'insuffisance rénale, définie dans notre série par le calcul de la clairance de la créatinine, a montré que la maladie rénale chronique avec une filtration augmentée était la plus fréquente, touchant 17 patients, soit un pourcentage de 52%. Par ailleurs, 5 patients présentaient une maladie rénale chronique légèrement diminuée, représentant 15% de l'échantillon. L'IRT et l'insuffisance rénale modérée ont été observées chez 3 patients, soit 9% de l'échantillon. De plus, 2 cas, soit 6%, ont développé une IRC sévère, tandis que 2 patients (6%) présentaient une fonction rénale normale.

Ces résultats sont similaires à une étude menée au Maroc par (**Asri Khadija 2021**), où elle a trouvé que 2 patients (9,4 %) présentaient une insuffisance rénale légère, 3 patients (14%) présentaient une insuffisance rénale modérée, et 2 patients (9,4 %) présentaient une insuffisance rénale sévère.

Sur le plan immunologique, les ANA constituent le marqueur biologique quasi-constant du LES. Dans notre étude, nous les avons retrouvés chez 18% de nos patients. En effet, leur fréquence varie entre 85% et 100% selon (**Haddouk et al. 2005**),(**Pons-Estel et al. 2004**), (**Burlingame et al. 1994**).

Un excès d'anticorps anti-DNA précède une exacerbation et la persistance de taux élevés signale une poussée de la NL (**Renaudineau et al. 2008b; Ségalen et al. 2011a**). Les anticorps anti-DNA, dont la spécificité pour le LES est mieux définie, voient leur fréquence varier également selon les séries, allant de 44,2% à 88,7%. Dans notre série, ces anticorps étaient présents chez 61% des patients.

Dans notre série 15% des patients présentaient une atteinte rénale associée à des anticorps anti-SSA positifs.

Dans la série de Baline et al au Maroc (**Baline et al. 2015**) la moitié des patients atteints de LS ne présentaient pas d'anticorps anti-DNA. Parmi ce groupe, 37,5% de ceux qui avaient une atteinte rénale étaient positifs pour les anticorps anti-SSA. Ainsi, l'importance des anticorps anti-SSA semble être fondamentale en cas de LS avec atteinte rénale.

En effet, certains auteurs ont déjà montré que d'autres anticorps antinucléaires, tels que les anticorps anti-Sm, peuvent être des éléments diagnostiques et de surveillance importants en l'absence d'anticorps anti-DNA (**Shrivastava & Khanna 2011**). Dans notre étude, 30% des patients présentaient des anticorps anti-Sm positifs.

Les signes généraux sont fréquents au cours de la NL et témoignent habituellement de l'évolutivité de la maladie. Dans notre série, la fièvre était présente chez 22,7 % des patients. Ceci ne rejoint pas le résultat obtenu en Amérique latine qui rapporte une fréquence 28,6% (**Garcia et al. 2005**).

Dans notre étude, nous avons constaté que 52,9% des patients ont présenté de l'asthénie, un résultat similaire à celui de l'étude menée par El Ouardighi en 2010, où l'asthénie était rapportée chez 55,88% des patients. De plus, nous avons observé un amaigrissement chez 14,7% des patients. Cependant, les résultats diffèrent de l'étude menée par El Ouardighi, qui a constaté une fréquence d'amaigrissement de 64,70% (**El Ouardighi 2010**).

L'atteinte hématologique accompagnant la NL est décrite dans plusieurs études. Il s'agit essentiellement d'anémie, de thrombopénie et de leucopénie.

Les anomalies hématologiques étaient présentes chez 93% des patients dans notre étude. Ce taux significativement plus élevé que celui rapporté chez une population marocaine soit 84,9% (**Tazi-Mezalek et al. 2000**).

La fréquence de l'anémie tous types confondus était de 45 % chez les patients de notre série, tandis qu'elle était de 65 % en Tunisie (**Louzir et al. 2003**). Ces résultats sont similaires à ceux de (**Somaï et al. 2018**), qui ont montré que l'anémie était présente chez 79 patients (58,9 %).

La fréquence de la thrombopénie chez les patients atteints de la NL dans notre étude était de 9%, ce qui correspond à trois patients. En comparaison, l'étude menée par **(Keita 2015)** rapportait une fréquence de 14%, avec dix patients présentant une thrombopénie sur l'échantillon étudié.

Une leucopénie a été observée chez 6 patients sur l'ensemble de l'échantillon dans notre étude soit 18%. Dans une étude plus récente menée par **(Lim et al. 2018)** la fréquence de la leucopénie chez les patients atteints de la NL était de 7,4%. Cette étude n'est pas similaire à la nôtre.

La PBR est essentielle pour le diagnostic de la NL, pour classer la maladie, évaluer la gravité, pronostiquer et exclure d'autres causes des maladies rénales chez les patients atteints de LES **(Bihl et al. 2006)**.

Elle était effectuée dans 54,55% de nos cas. Dans la série de Niang **(Niang et al. 2008)**, elle était effectuée dans 52 % des cas. Cette augmentation s'explique en partie par la disponibilité, depuis deux ans, d'un service d'anatomopathologie rénale sur l'hôpital Aristide-Le-Dantec, alors que les lectures des pièces anatomopathologiques se faisaient auparavant à l'hôpital Necker (Paris, France). Ce taux reste toutefois faible comparé à celui des études en Afrique du Nord, où il varie entre 82 et 96 % **(Béji et al. 2005b; Khanfir et al. 2013)**. Dans notre série, la répartition des classes histologiques selon la classification de l'OMS montre que la classe III ou IV étaient les plus fréquemment retrouvée soit (24 %). Elles étaient suivies de la classe II ou V soit (9%). La classe I n'était pas retrouvée dans notre étude. Ces résultats sont faibles comparés à ceux retrouvés dans l'étude de Niang et al, où la classe V était prédominante (55 %), suivie de la classe IV (32 %) puis de la classe III (9 %) et enfin de la classe II (4 %) **(Niang et al. 2008)**.

Cette répartition diffère de celle des autres séries, où les formes prolifératives diffuses sont prédominantes atteignant 27 et 53 % des cas, les classes I et II atteignent au maximum 19% et la classe V varie entre 7 et 25 % **(Béji et al. 2005b; Cervera et al. 2003)**.

Le traitement de la NL dépend des lésions histologiques observées. C'est ainsi que dans les classes I et II, le traitement est celui des signes extra-rénaux. Dans la classe V, il n'existe pas de consensus concernant le traitement CTC seul ou associé aux IS. Ceci est dû au manque d'études prospectives randomisées et au nombre réduit de patients inclus. L'Aza, le

chlorambucil, le Cyp et le MMF ont tous été utilisés avec des résultats variables (**Kolasinski et al. 2002**).

Le traitement de la NL repose essentiellement sur les CTC et les IS (**Contreras et al. 2006**). Ces IS restent indiqués, en association au CTC, en traitement d'induction. Au cours des formes prolifératives l'utilisation des IS en plus des CTC, s'est associée ces dernières années à une amélioration du pronostic vital et rénal. Ceci est démontré par l'étude de la NIH (National Institutes of Health) (**Austin et al. 1986**). Et confirmée par la méta-analyse de Bansal et Beto (**Bansal & Beto 1997**) puis celle de Balow (**Balow & Austin 2004**) où les protocoles contenant des IS étaient nettement supérieurs aux CTC seuls, sur la préservation de la fonction rénale à long terme mais non sur la survie des patients. Depuis l'étude de la NIH, la majorité des auteurs ont utilisé le Cyp ou l'Aza mais avec des schémas thérapeutiques variables. La supériorité du traitement par Cyp par la voie IV par rapport à la voie orale n'a pas été démontrée par les différentes études ; cependant les effets indésirables sont plus importants avec la voie orale, car la dose toxique est rapidement atteinte ; c'est ainsi que l'hypofertilité féminine est plus fréquente avec des doses cumulatives > 12 g (**Faesda et al. 1995**).

La CTC était le traitement privilégié dans notre étude, bénéficiant à 28 patients (85%). Environ 18% des cas ont été traités avec l'HCC, tandis que les IS ont été utilisés dans 12% des cas. Les médicaments MMF ou Cellcept ont été utilisés dans 9% des cas. Enfin, le CYC a été administré dans un seul cas, représentant 3% de l'ensemble des cas. Ces résultats diffèrent de ceux de l'étude menée par (**Keita 2015**), où les CTC avaient été utilisés dans 65 cas (91,5%), le CYC dans 45 cas (63,38%), et aucun patient n'avait reçu de MMF.

**CONCLUSION
ET
PERSPECTIVES**

Conclusion

La néphropathie lupique est une complication fréquente du LES d'où l'importance de la recherche systématique des anomalies urinaires chez les lupiques suivis. Elle présente jusqu'à ce jour une cause majeure de mortalité de la maladie lupique, raison pour laquelle nous sommes intéressés à cette affection.

La NL est souvent par une sévérité du tableau clinique et biologique expliquée par une fréquence des formes prolifératives et extra-membraneuses. Décrire le profil clinico-biologique, histologique et évolutif permet d'identifier les facteurs pronostiques permettant de prédire l'évolution rénale et donc une meilleure prise en charge de cette affection.

C'est une maladie dont le tableau clinique est dominé par les manifestations ostéo-articulaires et cutanées avec une perturbation du bilan hématologique et immunologique.

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

Nous avons constaté dans notre étude que la tranche d'âge la plus touchée par la NL était celle de 15-48 ans, avec une nette prédominance féminine (97% femmes pour 3% hommes) se rapprochant ainsi des données des littératures suggère probablement l'intervention d'un facteur hormonal. Chez notre population d'étude la protéinurie moyenne était de 8,81 g/24h. En ce qui concerne les comorbidités, l'HTA était la plus fréquemment observée chez 27% des cas.

Il est essentiel de réaliser régulièrement un bilan biologique chez les patients atteints de lupus, en complément de l'examen clinique, dès le début de la maladie et tout au long de son suivi. Cette mesure permet de détecter précocement les NL sévères et de les prendre en charge efficacement.

La PBR doit être réalisée devant toute suspicion d'atteinte rénale dans la maladie lupique. Dans notre série d'étude nous avons observé la répartition des patients selon la classification anatomopathologique de la NL établie par l'OMS. Les résultats indiquent que la majorité des patients, soit 24 % appartiennent à la classe III ou IV, avec un total de 6 patients, ce qui représente 18 % de ceux ayant bénéficié d'une PBR. En revanche, seuls 9 % des

patients sont classés dans les classes II ou V, et un seul patient, soit 3 %, a bénéficié d'une PBR.

La NL est un mode de révélation fréquent du lupus dans notre contexte. Son pronostic est sombre. Le profil évolutif de nos patients reflète celui des patients atteints de la NL. Nous avons observé les résultats suivants : 58 % des cas ont connu une sortie sans complications, 33 % des cas ont connu une sortie avec rémission, 6 % des cas ont malheureusement abouti à des décès ou sont en insuffisance rénale terminale et seulement 3 % des cas ont atteint une rémission complète

L'atteinte rénale est un élément de mauvais pronostic au cours du LES. Elle doit être systématiquement recherchée dès que le diagnostic est posé. Notre étude apporte des données sur le profil clinique et le pronostic de la NL chez une population de patients issus de l'Est Algériens.

D'autres études cliniques sur un échantillon plus grand renforceront la confiance dans les résultats et pourraient avoir un impact significatif sur la pratique clinique. Des études complémentaires sur les facteurs de risques de la NL pourraient permettre une détection précoce de cette dernière et donc une intervention plus ciblée.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES) selon l'ACR 1997 (Terrier & Mouthon 2013).

1. Rash malaire	2. Ulcérations orales ou nasopharyngées
3. Lupus discoïde	4. Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement
5. Pleurésie ou péricardite	6. Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie
7. Convulsions ou psychose	8. Atteinte hématologique : <ul style="list-style-type: none"> • Anémie hémolytique, ou • Leucopénie < 4 000/μl constatée à 2 reprises, ou • Lymphopénie < 1 500/μl constatée à 2 reprises, ou • Thrombopénie < 100 000/μl, en l'absence de drogues cytopéniantes
9. Titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence	10. Perturbations immunologiques : <ul style="list-style-type: none"> • Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif, anticorps anti-Sm, ou présence d'anticorps antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anticardiolipine en IgG ou IgM
<p>La présence d'au moins 4 des 11 critères « de classification » proposés par l'ACR permet d'affirmer l'existence d'un LS avec une sensibilité et une spécificité de 96 %.</p> <p>Ces critères, qui surreprésentent les items dermatologiques, sont des critères de classification et ne doivent pas être utilisés dans un but diagnostique à l'échelon individuel.</p>	

Annexe 2 : Critères de classification selon le SLICC de 2012 (Guavita-Navarro et al. 2021).**Critères cliniques**

- Lupus cutané aigu (incluant au moins un des critères suivants) : érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde), lupus bulleux, nécrolyse toxique épidermique lupique, éruption maculo-papuleuse lupique, éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite) OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies).
- Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) : lupus discoïde classique localisé (au-dessus du cou) ou généralisé (au-dessus et en dessous du cou), lupus hypertrophique ou verruqueux, panniculite lupique ou lupus cutané profundus, lupus chronique muqueux, lupus tumidus, lupus engelure ou forme frontière lupus discoïde / lichen plan.
- Ulcères buccaux (palais, bouche, langue) OU ulcérations nasales : en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behcet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle et acides.
- Alopécie non cicatricielle : (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique.
- Synovite impliquant plus de deux articulations : caractérisée par un gonflement ou un épanchement, OU arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes.
- Sérites : pleurésie typique > 24 h ou épanchement pleural ou frottement pleural OU douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24 h ou épanchement péricardique ou frottement péricardique ou signes électriques de péricardite en l'absence d'autre cause telle qu'une infection,

une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler.

- Atteinte rénale : rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée) OU cylindres hématiques.
- Atteinte neurologique : convulsions, psychose, mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, myélite, neuropathie périphérique ou atteinte des nerfs crâniens en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, une infection, un diabète ou syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autre cause (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse).
- Anémie hémolytique.
- Leucopénie (< 4000/mm³, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...), OU lymphopénie (< 1000/mm³, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections).
- Thrombopénie (< 100 000/mm³, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT).

Critères immunologiques

- Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire.
- Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA).
- Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm.
- Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : présence d'un anticoagulant circulant, sérologie syphilitique faussement positive, anticorps anticardioline (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort, anticorps anti- β 2-glycoprotéine 1 (IgA, IgG, or IgM).
- Diminution du complément : C3 bas, C4 bas, CH50 bas.
- Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique).

Annexe 3 : Fiche d'exploitation néphropathie lupique

Nom : _____ Prénom : _____ Sexe : Féminin Masculin
 Age : _____ Date d'entrée : _____ Date de sortie : _____ Dossier N...
 ➤ Comorbidités :
 • HTA : OUI NON depuis.... Sous :....
 • Diabète : OUI NON depuis.... Sous :....
 • LED : OUI NON depuis myosites de chevauchement OUI NON
 • PR OUI NON ScS OUI NON

Signes cliniques :

- **Signes généraux :** OUI NON
- Asthénie OUI NON Anorexie OUI NON
 Amaigrissement OUI NON Fièvre (2 p) > 38° C OUI NON
- **Signes cutanés** OUI NON
- Masque lupique : OUI NON Alopécie non cicatricielle 2 P OUI NON
- Photosensibilité OUI NON Erosion ou ulcération buccale 2 P OUI NON
 Erosion ou ulcération buccale OUI NON
- Lésions cutanées de lupus discoïde OU subaigu 4 P OUI NON
 Lésions cutanées de lupus aigu 6 P OUI NON
- Epanchement pleural (pleurésie) OUI NON
 ou péricardique (péricardite) 5 P OUI NON
 Péricardite aiguë 6 P OUI NON
- **Signes articulaires** OUI NON
- Atteinte articulaire 6 P OUI NON Arthralgies OUI NON
 Arthrites OUI NON
- **Signes rénales** OUI NON Protéinurie > 0,5 g/24h 4 P OUI NON :
 Chimie des urines : Sg O N Prt O N
- PBR : Ponction Biopsie Rénale : OUI NON
- Glomérulonéphrite lupique de classe II ou V 8 P OUI NON
- Glomérulonéphrite lupique de classe III ou IV 10 P OUI NON
- Echographie rénale ou abdominale : taille des reins normaux diminués :
- **Signes neurologiques :** OUI NON
- Délire 2P OUI NON Convulsions 5P OUI NON
- psychose 3P OUI NON
- **Signes hématologiques** OUI NON
- Anémie OUI NON Thrombopénie 4P < 100 000 OUI NON
 Hémolyse d'origine auto-immune 4P OUI NON
 Leucopénie 3 P < 4000 OUI NON
- Test de combs Direct OUI NON indirect OUI NON

Biologie :

- GB : _____ PN : _____ Lymphocytes : _____
- Hb : _____ Plaquettes : _____
- LDH : _____ CPK : _____ Aldolase : _____
- CRP : _____ VS : _____
- Créatinine : _____ Urée : _____ Na+ : _____ K+ : _____
- TGO : _____ TGP : _____

➤ **Bilan immunologique :**

- AAN \geq 1/800 OUI NON : Ag solubles : OUI NON
- Anti-cardiolipine ou anti-beta2GP1 OUI NON
ou anticoagulant circulant 2P OUI NON
- C3 OU C4 bas 3 P OUI NON C3 ET C4 bas 4P OUI NON
- Anti-ADN natif OUI NON ou anti-Sm 6P OUI NON
- Anti-SSA : SSB : RNP/Sm : Scl70 :
Jo1 :
- ANCA : centromères : anti-U1RNP : Anti-Ku :
anti-PMScl :
- Autres :

Traitement :

- CTC OUI NON Bolus OUI NON
- Relais OUI NON
- TRT IS OUI NON
- Cyclophosphamide OUI NON Rituximab OUI NON
- Azathioprine OUI NON Cellcept ouMMF OUI NON

Evolution :

- Sortie
- Rémission
- Transfert en réanimation
- Décès

Annexe 4 : Classification de l'insuffisance rénale selon le niveau de filtration rénale (DFG)
(Les différents stades | Néphrologie Lyon - Néphropôle Centre Léon Blum).

Les différents stades on peut classer l'insuffisance rénale suivant le niveau de la filtration rénale (DFG), Cela permet de mieux comprendre les anomalies biologiques et d'harmoniser la prise en charge

Stade	Filtration ml/min	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique avec filtration normale ou augmentée
2	60-89	Maladie rénale chronique avec filtration légèrement diminuée
3A	45-69	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	30-44	Insuffisance rénale chronique modérée
4	15-29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	<15	Insuffisance rénale chronique terminale

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- Ait Faqih S, Bricha S, Rhair A. 2014.** La néphropathie lupique proliférative (À propos de 78 cas). *Néphrologie & Thérapeutique*. 10(5):347
- Al Arfaj AS, Khalil N. 2009.** Clinical and immunological manifestations in 624 SLE patients in Saudi Arabia. *Lupus*. 18(5):465–73
- Alana M. Nevares, MD.** The University of Vermont Health Network.
- Alarcón GS. 2011.** Multiethnic lupus cohorts: what have they taught us? *Reumatol Clin*. 7(1):3–6
- Amital H, Heilweil M, Ulmansky R, Szafer F, Bar-Tana R, et al. 2005.** Treatment with a Laminin-Derived Peptide Suppresses Lupus Nephritis¹. *The Journal of Immunology*. 175(8) :5516–23
- Amoura Z, Piette J-C. 2007.** Traitement du lupus systémique. *La Revue de Médecine Interne*. 28:S306–9
- Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, et al. 2003.** Development of Autoantibodies before the Clinical Onset of Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 349(16):1526–33
- Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, Brinks R, Mosca M, et al. 2019. 2019** EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 71(9) :1400–1412
- Austin HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, et al. 1986.** Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 314(10):614–19
- Bahamida B, Saidani M, Slimani M, Kadoum M, Foura K, Benabadji M. 2014.** Atteinte rénale du lupus : étude descriptive à propos de 445 cas. *Néphrologie & Thérapeutique*. 10(5) :345

- Baline K, Zaher K, Fellah H, Benchikhi H. 2015.** Lupus systémique et atteinte rénale : apport des anticorps anti-SSA. *Pan Afr Med J.* 20:39
- Balow JE, Austin HA. 2004.** Treatment of proliferative lupus nephritis. *Am J Kidney Dis.* 43(2):383–85
- Bansal VK, Beto JA. 1997.** Treatment of lupus nephritis: à meta-analysis of clinical trials. *Am J Kidney Dis.* 29(2):193–99
- Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, Alarcón GS, Friedman AW, et al. 2002.** Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus.* 11(3) :152–60
- Béji S, Kaaroud H, Ben Moussa F, Abderrahim E, Goucha R, et al. 2005a.** Néphropathie lupique : à propos de 211 cas. *La Revue de Médecine Interne.* 26(1):8–12
- Belot A, Rice GI, Omarjee SO, Rouchon Q, Smith EMD, et al. 2020.** Contribution of rare and predicted pathogenic gene variants to childhood-onset lupus: à large, genetic panel analysis of British and French cohorts. *The Lancet Rheumatology.* 2(2) :e99–109
- Benhmida M, Chaabouni Y, Kammoun K, Yaich S, Kharrat M, et al. 2011.** Néphropathie lupique chez l’homme. À propos de 20 cas. *Néphrologie & Thérapeutique.* 7(5) :377–78
- Bihl GR, Petri M, Fine DM. 2006.** Kidney biopsy in lupus nephritis : look before you leap. *Nephrol Dial Transplant.* 21(7):1749–52
- Bija MD, Namme HL, Ashuntantang G, Epée H, Kemta F, et al. 2014.** Clinical presentation, treatment and outcome of patients with Systemic Lupus Erythematosus seen at a rheumatology clinic in Douala, Cameroon. *Health Sci. Dis.* 15(2):
- Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. 2004.** Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 3(6):423–53

- Borchers AT, Leibushor N, Naguwa SM, Cheema GS, Shoenfeld Y, Gershwin ME. 2012.** Lupus nephritis: A critical review. *Autoimmunity Reviews*. 12(2):174–94
- Botto M, Dell’Agnola C, Bygrave AE, Thompson EM, Cook HT, et al. 1998.** Homozygous C1q deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet*. 19(1) :56–59
- Bouatba L, Bachir H, Ammouri W, Maamar M, Harmouche H, et al. 2014.** Lupus érythémateux systémique au Maroc : étude analytique monocentrique de 440 patients. *La Revue de Médecine Interne*. 35 :A142–43
- Boumpas DT, Iii HAA, Fessler BJ, Balow JE, Klippel JH, Lockshin MD.** Systemic Lupus Erythematosus: Emerging Concepts
- Brugos B, Kiss E, Szodoray P, Szegedi G, Zeher M. 2006.** Retrospective analysis of patients with lupus nephritis: data from a large clinical immunological center in Hungary. *Scand J Immunol*. 64(4):433–37
- Burling F, Ng J, Thein H, Ly J, Marshall MR, Gow P. 2007.** Ethnic, clinical and immunological factors in systemic lupus erythematosus and the development of lupus nephritis: results from a multi-ethnic New Zealand cohort. *Lupus*. 16(10):830–37
- Burlingame RW, Boey ML, Starkebaum G, Rubin RL. 1994.** The central role of chromatin in autoimmune responses to histones and DNA in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 94(1):184–92
- Cameron JS. 1999.** Lupus Nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 10(2) :413
- Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, et al. 2003.** Morbidity and Mortality in Systemic Lupus Erythematosus During a 10-Year Period : A Comparison of Early and Late Manifestations in a Cohort of 1,000 Patients. *Medicine*. 82(5):299–308

- Cohen-Solal JFG, Jeganathan V, Grimaldi CM, Peeva E, Diamond B. 2006.** Sex hormones and SLE: influencing the fate of autoreactive B cells. *Curr Top Microbiol Immunol.* 305:67–88
- Constantine RBA.** Centre Hospitalier Universitaire de Constantine
- Contreras G, Lenz O, Pardo V, Borja E, Cely C, et al. 2006.** Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis. *Kidney Int.* 69(10):1846–51
- Costa-Reis P, Sullivan KE. 2017.** Monogenic lupus: it's all new ! *Current Opinion in Immunology.* 49:87–95
- Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, et al. 2004.** Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 50(3):849–57
- Dameshek W, Reeves WH. 1956.** Exacerbation of lupus erythematosus following splenectomy in “idiopathic” thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia. *The American Journal of Medicine.* 21(4) :560–66
- Dadoui S, (2016).** Profil épidémiologique clinique biologique et thérapeutique du lupus érythémateux systémique, expérience de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès : à propos de 23 cas, docteur en médecine université Sidi Mohammed Ben Abdellah, p-36.
- Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, Zampieri S, Vescovi F, et al. 2002.** Steroid hormones and disease activity during pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 47(2):202–9
- Ebana HDFM, Mahamat M, Lekpa FK, Jemmy CK, Ashuntantang G, Halle M-P. 2022.** Profil clinique et survie des patients avec néphrite lupique en néphrologie au Cameroun: étude monocentrique. *Pan Afr Med J.* 41:205
- El Ouadghiri M. 1997.** A. Les néphropathies lupiques à propos de 40 cas. PhD Thesis thesis. Thèse médecine Casablanca

El Ouardighi L. 2010. La Néphropathie Lupique (A propos de 34 cas)

Faedda R, Palomba D, Satta A, Pirisi M, Tanda F, Bartoli E. 1995.

Immunosuppressive treatment of the glomerulonephritis of systemic lupus. *Clin Nephrol.* 44(6):367–75

Fava A, Petri M. 2019. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management. *J Autoimmun.* 96:1–13

Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, et al. 2013. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis & Rheumatism.* 65(3):753–63

Fernandez D, Kirou KA. 2016. What Causes Lupus Flares? *Curr Rheumatol Rep.* 18(3):14

Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GFM, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. 2004.

Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials | This review is excerpted from a Cochrane Review in The Cochrane Library 2004, Issue 1. Cochrane Reviews are regularly updated as new evidence emerges and in response to comments and criticisms, and The Cochrane Library should be consulted for the most recent version of the Review. *American Journal of Kidney Diseases.* 43(2):197–208

Frank O'Brien, MD, FASN. Division of Nephrology.

Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, Pons-Estel BA, Wojdyla D, et al. 2005. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients.

Lupus. 14(12):938–46

Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. 2002. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 29(2):288–91

- Gonzalo E, Toldos O, Martínez-Vidal MP, Ordoñez MC, Santiago B, et al. 2012.** Clinicopathologic correlations of renal microthrombosis and inflammatory markers in proliferative lupus nephritis. *Arthritis Res Ther.* 14(3) :R126
- Goulvestre C. 2006.** Anticorps antinucléaires. *La Presse Médicale.* 35(2):287–95
- Govoni M, Castellino G, Bosi S, Napoli N, Trotta F. 2006.** Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus in a district of north Italy. *Lupus.* 15(2):110–13
- Grimaldi CM. 2006.** Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells. *Curr Opin Rheumatol.* 18(5) :456–61
- Guavita-Navarro D, Gallego-Cardona L, Arredondo AM, Cubides H, Cajamarca-Barón J, et al. 2021.** Comparison of the sensitivity of the EULAR / ACR 2019 and SLICC 2012 classification criteria in a Colombian population with systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun.* 4:100133
- Haddiya I, Hamzaoui H, Tachfouti N, Hamany ZA, Radoui A, et al. 2013.** Features and outcomes of lupus nephritis in Morocco: analysis of 114 patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 6:249–58
- Haddouk S, Ben Ayed M, Baklouti S, Hachicha J, Bahloul Z, Masmoudi H. 2005.** Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques. *Pathologie Biologie.* 53(6):311–17
- Hersh AO, von Scheven E, Yazdany J, Panopalis P, Trupin L, et al. 2009.** Differences in Long-Term Disease Activity and Treatment of Adult Patients With Childhood-and Adult-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 61(1):13–20
- Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. 2008.** Clinical and Laboratory Characteristics and Long-Term Outcome of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Longitudinal Study. *The Journal of Pediatrics.* 152(4):550–56

Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, Alarcón GS, Fischer MA, et al. 2012. Prevalence, Incidence and Demographics of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis among Medicaid-Enrolled U.S. Children, 2000–2004. *Arthritis Rheum.* 64(8):2669–76

Hoffman IEA, Lauwerys BR, De Keyser F, Huizinga TWJ, Isenberg D, et al. 2009. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 68(3) :412–15

Houssiau FA. 2022. Actualités dans la néphrite lupique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.* 206(1) :23–27

Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E de R, et al. 2010. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 69(01):61–64

Huong DL, Papo T, Beaufils H, Wechsler B, Blétry O, et al. 1999. Renal involvement in systemic lupus erythematosus. A study of 180 patients from a single center. *Medicine (Baltimore).* 78(3):148–66

Imran TF, Yick F, Verma S, Estiverne C, Ogbonnaya-Odor C, et al. 2016. Lupus nephritis : an update. *Clin Exp Nephrol.* 20(1) :1–13

Institut National Du Cancer - Accueil.

Jadot V, Krzesinski J-M, Von Frenckell C, Bovy C, Bouquegneau A. 2018a. La néphropathie lupique : les nouvelles perspectives de traitement. *Néphrologie & Thérapeutique.* 14(1):1–12

Janoudi N, Samir E. 2012. Haematological Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus. In *Systemic Lupus Erythematosus*, ed. H Almoallim. InTech

Jaziri F, Khedher M, Najjar M, Mariem K, Madiha M, et al. 2014. Néphropathie lupique : urgence diagnostique et thérapeutique. Étude de 82 cas. *La Revue de Médecine Interne.* 35 :A143

j-radenac. 2016. Néphropathie lupique

Ka EF, Cisse MM, Lemrabott AT, Fall S, Diallo M, et al. 2013. Néphropathie lupique chez les sujets génétiquement pigmentés vivant au Sénégal : à propos de quarante-trois cas. *Médecine et Santé Tropicales.* 23(3) :328–31

Karim MY, Pisoni CN, Khamashta MA. 2009. Update on immunotherapy for systemic lupus erythematosus--what's hot and what's not! *Rheumatology (Oxford).* 48(4) :332–41

Karras A. 2012. Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé. *La Presse Médicale.* 41(3) :260–66

Karras A. 2015a. La néphropathie lupique : le point en 2014. *La Revue de Médecine Interne.* 36(2) :98–106

Karras A, Martinez F. 2005. Rein et lupus : données récentes. *Revue du Rhumatisme.* 72(2):162–67

Keeling DM, Isenberg DA. 1993. Haematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Reviews.* 7(4) :199–207

Keita D. Facteurs prédictifs d'une néphropathie lupique grave

Khanfir MS, Houman MH, Cherif E, Hamzaoui A, Souissi S, et al. 2013. TULUP (TUnisian LUPus): a multicentric study of systemic lupus erythematosus in Tunisia. *Int J Rheum Dis.* 16(5):539–46

Kolasinski SL, Chung JB, Albert DA. 2002. What do we know about lupus membranous nephropathy? An analytic review. *Arthritis Rheum.* 47(4):450–55

Koutouzov S, Jeronimo AL, Campos H, Amoura Z. 2004. Nucleosomes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 30(3):529–58

Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, Miyazaki H, Ikeda Y. 2006. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 45(7) :851–54

Le Centre de Référence. 2016

Lech M, Anders H-J. 2013. The Pathogenesis of Lupus Nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 24(9):1357

Lei R, Vu B, Kourentzi K, Soomro S, Danthararayana AN, et al. 2022. A novel technology for home monitoring of lupus nephritis that tracks the pathogenic urine biomarker ALCAM. *Frontiers in Immunology*. 13 : Les différents stades | Néphrologie Lyon - Néphropôle Centre Léon Blum.

Levy DM, Kamphuis S. 2012. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 59(2):345–64

Lim L, Mi D, Llorca A, Marín O. 2018. Development and Functional Diversification of Cortical Interneurons. *Neuron*. 100(2) :294–313

Liu H, Ozaki K, Matsuzaki Y, Abe M, Kosaka M, Saito S. 2008. Suppression of haematopoiesis by IgG autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clinical and Experimental Immunology*. 100(3) :480–85

Liza K, Fatma A. Profil clinico-biologique du lupus érythémateux systémique au niveau du CHU NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou

Louzir B, Othmani S, Ben Abdelhafidh N. 2003. Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Étude multicentrique nationale. À propos de 295 observations. *La Revue de Médecine Interne*. 24(12):768–74

Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, Wener MH. Multiple Autoantibodies Form the Glomerular Immune Deposits in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. The Journal of Rheumatology

Mansour M, Maria F, Moustapha CM, Ahmed LT, Khodia F, et al. 2018. Prognostic Aspects of Lupus Nephritis at Aristide Le Dantec University Hospital in Dakar. Open Journal of Nephrology. 8(4):124–32

Markowitz GS, D'Agati VD. 2007. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. Kidney International. 71(6) :491–95

Martínez-Baños D, Crispín JC, Lazo-Langner A, Sánchez-Guerrero J. 2006. Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 45(8) :994–98

Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. 2014a. Physiopathologie du lupus systémique : le point en 2014. La Revue de Médecine Interne. 35(8) :503–11

Mathian A, Dorgham K, Gorochov G, Amoura Z. 2022. Mécanismes physiopathologiques du lupus systémique. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. 206(1) :7–16

Michel M, Lee K, Piette J-C, Fromont P, Schaeffer A, et al. 2002. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia : Platelet Antibodies and Lupus Thrombocytopenia. British Journal of Haematology. 119(2) :354–58

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.

Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus

Mokoli VM, Sumaili EK, Lepira FB, Nseka NM. 2009. Aspects anatomo-cliniques et évolution des patients suivis pour néphropathie lupique aux Cliniques Universitaires de

Kinshasa. Service de Néphrologie, Département de Médecine interne, Cliniques Universitaires de Kinshasa

Morozzi G, Bellisai F, Simpatico A, Pucci G, Bacarelli MR, et al. 2000. Comparison of different methods for the detection of anti-Ro/SSA antibodies in connective tissue diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 18(6) :729–31

Niang A, Ka EF, Dia D, Pouye A, Kane A, et al. 2008. Lupus nephritis in Senegal : a study of 42 cases. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 19(3) :470–74

O’Callaghan CA. 2006. Manifestations rénales des maladies auto-immunes systémiques : diagnostic et traitement. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2(3) :140–51

Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. 2010. Review : Lupus nephritis : pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus.* 19(5):557–74

Parks CG, Walitt BT, Pettinger M, Chen J-C, de Roos AJ, et al. 2011. Insecticide use and risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Women’s Health Initiative Observational Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 63(2) :184–94

Pijnenburg L, Arnaud L. 2017. Que faut-il savoir du lupus systémique en 2017 ? *Médecine thérapeutique.* 23(4) :238–46

Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, et al. 2004. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus : ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics.” *Medicine (Baltimore).* 83(1):1–17

Pourmand N, Blomberg S, Rönnblom L, Karlsson-Parra A, Pettersson I, Wahren-Herlenius M. 2000. Ro 52kD autoantibodies are detected in a subset of ANA-negative sera. *Scand J Rheumatol.* 29(2):116–23

- Quintana LF, Jayne D. 2016.** Sustained remission in lupus nephritis: still a hard road ahead. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 31(12):2011–18
- Rabbani MA, Tahir MH, Siddiqui BK, Ahmad B, Shamim A, et al. 2005.** Renal involvement in systemic lupus erythematosus in Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 55(8):328–32
- Raimbourg Q, Daugas É. 2019.** Atteintes rénales du lupus. *Néphrologie & Thérapeutique*. 15(3) :174–89
- Ramos-Casals M, Cuadrado MJ, Alba P, Sanna G, Brito-Zerón P, et al. 2008.** Acute viral infections in patients with systemic lupus erythematosus : description of 23 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 87(6) :311–18
- Renaudineau Y, Renaudineau E, Le Meur Y, Chauveau A, Youinou P. 2008a.** Intérêt des nouveaux examens sérologiques pour la néphropathie lupique. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 23(3) :137–42
- Riemekasten G, Marell J, Trebeljahr G, Klein R, Hausdorf G, et al. 1998.** A novel epitope on the C-terminus of SmD1 is recognized by the majority of sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest*. 102(4) :754–63
- Ségalen I, Renaudineau Y, Hillion S, Hanrotel C, Le Meur Y, Youinou P. 2011a.** Quels auto-anticorps pour le diagnostic et le suivi de la néphropathie lupique ? *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 26(3) :113–17
- Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. 2002.** Demographic differences in the development of lupus nephritis : a retrospective analysis. *The American Journal of Medicine*. 112(9):726–29
- Shrivastava A, Khanna D. 2011.** Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: Revisited. *Indian Journal of Rheumatology*. 6(3):138–42
- Singh RP, Waldron RT, Hahn BH. 2012.** Genes, Tolerance and Systemic Autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 11(9) :664–69

Sinico R, Bollini B, Sabadini E, Toma L, Radice A. 2001. The use of laboratory tests in diagnosis and monitoring of systemic lupus erythematosus. *Journal of nephrology*. 15 Suppl 6:S20-7

Somaï M, Daoud F, Rachdi I, Arbaoui I, Ben Dhaou B, et al. 2021. Néphropathie lupique chez l'homme. *La Revue de Médecine Interne*. 42 :A98–99

Somaï M, Daoud F, Rachdi I, Zoubeydi H, Aydi Z, et al. 2018. Atteinte hématologique au cours du lupus érythémateux systémique : à propos de 134 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 39:A157

Somers E, Magder LS, Petri M. Antiphospholipid Antibodies and Incidence of Venous Thrombosis in a Cohort of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology*

Sui M, Lin Q, Xu Z, Han X, Xie R, et al. 2013. Simultaneous positivity for anti-DNA, anti-nucleosome and anti-histone antibodies is a marker for more severe lupus nephritis. *J Clin Immunol*. 33(2):378–87

Suleiman S, Kamaliah D, Nadeem A, Naing NN, Che Maraina CH. 2009. Anti-nucleosome antibodies as a disease activity marker in patients with systemic lupus erythematosus. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 12(2) :100–106

Tahar MR. Lupus érythémateux systémique : Aspects epidémio-cliniques, biologiques et évolutifs au cours des consultations dans le service de rhumatologie au CHU du point

Taharboucht S, Guermaz R, Hatri A, Kessal F, Zekri S, Brouri M. 2008a. Néphropathie lupique : expérience d'un service de médecine interne. *La Revue de Médecine Interne*. 29 :S161

Tazi-Mezalek Z, Harmouche H, Adnaoui M, Mohattane A, Aouni M, et al. 2000. Particularités du lupus érythémateux disséminé au Maroc. À propos de 166 observations. *La Revue de Médecine Interne*. 21:465–66

- Terrier B, Mouthon L. 2013.** Lupus érythémateux systémique - Traitements par anticorps monoclonaux et molécules recombinantes. *Med Sci (Paris)*. 29(1):65–73
- Trendelenburg M, Marfurt J, Gerber I, Tyndall A, Schifferli JA. 1999.** Lack of occurrence of severe lupus nephritis among anti-C1q autoantibody-negative patients. *Arthritis & Rheumatism*. 42(1):187–88
- Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA. 2021.** An Update on the Management of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Paediatr Drugs*. 23(4):331–47
- Trouw LA, Groeneveld TWL, Seelen MA, Duijs JMGJ, Bajema IM, et al. 2004a.** Anti-C1q autoantibodies deposit in glomeruli but are only pathogenic in combination with glomerular C1q-containing immune complexes. *J Clin Invest*. 114(5):679–88
- Tsokos GC. 2011.** Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 365(22):2110–21
- Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, Daffre D, Lopes AC, et al. 2017.** Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-proven nephritis? *Lupus Science & Medicine*. 4(1):e000213
- Vlachoyiannopoulos PG, Kanellopoulos P, Tektonidou M, Moutsopoulos HM. 2001.** Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 16(suppl_6):60–62
- Wadee S, Tikly M, Hopley M. 2007.** Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 46(9):1487–91
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, et al.** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited
- Youinou P, Renaudineau Y, Saraux A. 2006.** Les auto-anticorps dans les maladies systémiques. *Maladies systémiques*. Paris : Médecine-Sciences Flammarion

Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao M-H. 2017. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol.* 13(8):483–95

Z S, A B, M N, St F, B S, et al. 2021. Celiac disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatologia.* 59(2):

Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, Peeva E, Shoenfeld Y. 2012.

Environment and lupus-related diseases. *Lupus.* 21(3) :241–50

Résumé

Objectif : La néphropathie lupique (NL) est une atteinte fréquente et grave du lupus érythémateux systémique (LES) et fait référence au développement d'une inflammation tissulaire intra-rénale responsable de diverses atteintes. L'objectif ultime visé par cette étude était d'évaluer la fréquence de l'atteinte rénale chez les malades lupiques suivis au service de la médecine interne du CHU Constantine et de décrire le profil clinique et biologique de patients issus de l'Est Algériens atteints de la NL et qui ont été suivis au service de la médecine interne du CHU Constantine.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive transversale sur un échantillon de 33 patients âgée entre 15 et 48ans atteints de la NL documentée par ponction biopsie rénale (PBR) au niveau de CHU de Constantine.

Résultat : La fréquence de la NL était de 33% soit 59 patients parmi les 178 patients présentant un LES enregistrés au service de la médecine interne du CHU de Constantine. Parmi les 33 patients inclus dans l'étude, 97 % étaient de sexe féminin et 3 % de sexe masculin, avec un ratio F/H de 0,03. L'âge moyen au moment du diagnostic de la NL était de $28 \pm 8,80$ ans. Plusieurs manifestations extra-rénales ont été observées chez les patients, incluant des signes cutanés chez 56,1% d'entre eux, des arthralgies chez 30,3%, des signes neurologiques chez 9%, ainsi que des signes rénaux tels que la présence de protéinurie chez 67% des patients. Un syndrome néphrotique était présent chez 33% des patients et une hématurie chez 21%. L'asthénie était rapportée chez 55,88% des patients, et l'anémie chez 45%. Environ 27 % des patients présentaient une hypertension artérielle élevée, tandis que la maladie rénale chronique avec une filtration augmentée était la plus fréquente, touchant 17 patients (52 %). Les anticorps anti-DNA ont été détectés chez 30% des patients et les anticorps anti-Sm chez 30% également. De plus, environ 54,55% des patients ont subi une biopsie rénale, la plupart étant classés en catégorie III/IV (8 cas). Différents protocoles thérapeutiques ont été utilisés pour traiter les patients atteints de la NL, la CTC étant le traitement le plus couramment prescrit (utilisée dans 85% des cas).

Conclusion : Cette étude nous a permis de connaître la sévérité du tableau clinique et biologique expliquée par la fréquence des formes prolifératives de la NL, d'où la nécessité d'une prise en charge précoce et adéquate.

Mots-clés : Lupus., Néphropathie lupique, Système immunitaire, lupus érythémateux, Reins.

ملخص

الهدف: اعتلال الكلية الذئبي هو حالة شائعة وخطيرة من مرض الذئبة الحمامية ويشير إلى تطور التهاب الأنسجة داخل الكلى المسؤول عن الحالات المختلفة. كان الهدف النهائي من هذه الدراسة هو تقييم وتيرة التورط الكلوي في مرضى الذئبة المتبع في قسم الطب الداخلي في المركز الاستشفائي الجامعي ابن باديس قسنطينة ووصف الملف السريري والبيولوجي للمرضى من شرق الجزائر المصابين باعتلال الكلية الذئبي الذين تمت متابعتهم في قسم الطب الداخلي في المركز الاستشفائي الجامعي ابن باديس قسنطينة.

الطريقة: هذه دراسة استعادية وصفية بأثر رجعي لعينة من 33 مريضا تتراوح أعمارهم بين 15 و48 عاما مصابين باعتلال الكلية الذئبي الموثق عن طريق ثقب الخزعة الكلوية على مستوى المركز الاستشفائي الجامعي ابن باديس قسنطينة.

النتائج: كان معدل تكرار التهاب الكلية الذئبي 33% اي 59 مريضا من بين 178 مريضا مصابا بمرض الذئبة الحمراء مسجلا في قسم الطب الداخلي في المركز الاستشفائي الجامعي ابن باديس قسنطينة. بين 33 مريضا شملتهم الدراسة، كان 97% من الإناث و3% من الذكور، وكانت نسبة الإناث / الذكور 0.03. كان متوسط العمر عند تشخيص اعتلال الكلية الذئبي 28 ± 8.80 سنة. لوحظت عدة مظاهر خارج الكلى في المرضى، بما في ذلك علامات جلدية في 56.1% منهم، ألم مفصلي في 30.3%، علامات عصبية في 9%، بالإضافة إلى علامات كلوية مثل وجود بروتينية في 67% من المرضى. ظهرت المتلازمة الكلوية في 33% من المرضى والبييلة الدموية في 21%. تم الإبلاغ عن الوهن في 55.88% من المرضى، وفقر الدم في 45%. كان حوالي 27% من المرضى يعانون من ارتفاع ضغط الدم، بينما كان مرض الكلى المزمن مع زيادة الترشيح هو الأكثر شيوعاً، حيث أثر على 17 مريضا (52%). تم اكتشاف الأجسام المضادة للحمض النووي في 30% من المرضى والأجسام المضادة في 30% أيضاً. بالإضافة إلى ذلك، خضع ما يقرب من 54,55% من المرضى لحزعة الكلى، ومعظمهم مصنّف على أنهم من الفئة الثالثة / الرابعة (8 حالة). تم استخدام بروتوكولات علاجية مختلفة لعلاج المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية الذئبي، ويعتبر كورتكويد العلاج الأكثر شيوعاً (يستخدم في 85% من الحالات).

الاستنتاج: سمحت لنا هذه الدراسة بمعرفة شدة الصورة السريرية والبيولوجية التي أوضحها تواتر الأشكال التكاثرية لاعتلال الكلية الذئبي، ومن ثم الحاجة إلى إدارة مبكرة وكافية.

الكلمات المفتاحية: الذئبة، التهاب الكلية الذئبي، الجهاز المناعي، الذئبة الحمامية، الكلى.

Abstract

Objective: Lupus nephritis (LN) is a common and serious manifestation of systemic lupus erythematosus (SLE) and refers to the development of intra-renal tissue inflammation resulting in various impairments. The ultimate goal of this study was to evaluate the frequency of renal involvement in lupus patients followed at the Department of Internal Medicine of Constantine University Hospital (CHU) and to describe the clinical and biological profile of patients from Eastern Algeria with lupus nephritis who were treated at the Department of Internal Medicine of CHU Constantine.

Method: This is a retrospective and descriptive cross-sectional study on a sample of 33 patients aged between 15 and 48 years with documented lupus nephritis confirmed by renal biopsy at CHU Constantine.

Results: The frequency of LN was 33%, which corresponds to 59 patients among the 178 patients with SLE recorded in the internal medicine department of the CHU of Constantine. Among the 33 patients included in the study, 97% were female and 3% were male, with a female-to-male ratio of 0.03. The mean age at the time of NL diagnosis was 28 ± 8.80 years. Several extra-renal manifestations were observed in the patients, including cutaneous signs in 56.1% of them, arthralgia in 30.3%, neurological signs in 9%, as well as renal signs such as proteinuria in 67% of the patients. Nephrotic syndrome was present in 33% of the patients and hematuria in 21%. Fatigue was reported in 55.88% of the patients, and anemia in 45%. Approximately 27% of patients had high blood pressure, with chronic kidney disease and increased filtration being the most common, affecting 17 patients (52%). Anti-DNA antibodies were detected in 30% of the patients, and anti-Sm antibodies in 30% as well. Moreover, around 54.55% of the patients underwent renal biopsy, with the majority being classified as category III/IV (8 cases). Different therapeutic protocols were used to treat patients with NL, with corticosteroids being the most commonly prescribed treatment (used in 85% of cases).

Conclusion: This study provided insights into the severity of the clinical and biological manifestations explained by the frequency of proliferative forms of lupus nephritis, highlighting the importance of early and adequate management.

Keywords: Lupus, Lupus nephritis, Immune system, Systemic lupus erythematosus, Kidneys.

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : BENDADA Ikram
BOUSALEM Sara

La néphropathie lupique chez les patients du service de médecine interne du CHU Constantine.

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie.

Objectif : La néphropathie lupique (NL) est une atteinte fréquente et grave du lupus érythémateux systémique (LES) et fait référence au développement d'une inflammation tissulaire intra-rénale responsable de diverses atteintes. L'objectif ultime visé par cette étude était d'évaluer la fréquence de l'atteinte rénale chez les malades lupiques suivis au service de la médecine interne du CHU Constantine et de décrire le profil clinique et biologique de patients issus de l'Est Algériens atteints de la NL et qui ont été suivis au service de la médecine interne du CHU Constantine.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive transversale sur un échantillon de 33 patients âgée entre 15 et 48ans atteints de la NL documentée par ponction biopsie rénale (PBR) au niveau de CHU de Constantine.

Résultat : La fréquence de la NL était de 33% soit 59 patients parmi les 178 patients présentant un LES enregistrés au service de la médecine interne du CHU de Constantine. Parmi les 33 patients inclus dans l'étude, 97 % étaient de sexe féminin et 3 % de sexe masculin, avec un ratio F/H de 0,03. L'âge moyen au moment du diagnostic de la NL était de $28 \pm 8,80$ ans. Plusieurs manifestations extra-rénales ont été observées chez les patients, incluant des signes cutanés chez 56,1% d'entre eux, des arthralgies chez 30,3%, des signes neurologiques chez 9%, ainsi que des signes rénaux tels que la présence de protéinurie chez 67% des patients. Un syndrome néphrotique était présent chez 33% des patients et une hématurie chez 21%. L'asthénie était rapportée chez 55,88% des patients, et l'anémie chez 45%. Environ 27 % des patients présentaient une hypertension artérielle élevée, tandis que la maladie rénale chronique avec une filtration augmentée était la plus fréquente, touchant 17 patients (52 %). Les anticorps anti-DNA ont été détectés chez 30% des patients et les anticorps anti-Sm chez 30% également. De plus, environ 54,55% des patients ont subi une biopsie rénale, la plupart étant classés en catégorie III/IV (8 cas). Différents protocoles thérapeutiques ont été utilisés pour traiter les patients atteints de la NL, la CTC étant le traitement le plus couramment prescrit (utilisée dans 85% des cas).

Conclusion : Cette étude nous a permis de connaître la sévérité du tableau clinique et biologique expliquée par la fréquence des formes prolifératives de la NL, d'où la nécessité d'une prise en charge précoce et adéquate.

Mots-clefs : Lupus., Néphropathie lupique, Système immunitaire, lupus érythémateux, Reins.

Laboratoires de recherche :
CHU de Constantine

Présidente : Mme OUNIS Leyla (MCA-UFMC1)

Encadrante 1 : Mme DALICHAOUCHE Imane (MCB – UFMC1)

Encadrante 2 : Mme BENMOSTEFA Nouria (MCA– Médecine interne-CHU Constantine)

Examinatrice : Mme MOUSSAOUI Samira (MCB – UFMC1)