

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
جامعة امحمد بوقرة- بومرداس-
UNIVERSITE M'HAMED BOUGARA - BOUMERDES



Faculté de science

Département : Biologie

Projet de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de MASTER II

Domaine : science de nature et de la vie

Filière : Biotechnologie

Spécialité : Biotechnologie et Pathologies Moléculaires

Thème

L'apport de la biopsie rénale dans le diagnostic de la néphropathie lupique

Réalisé par

DEBBICHE Khadidja & KITOUS Nouria

Soutenu le 15 /11/2020 devant le jury composé de :

Mr. MESSAOUDENE. D	MCB- UMBB- Boumerdes	Président
Mme. ISSAAD .N	MAB- UMBB- Boumerdes	Examinatrice
Mme. ARZOUR. H	MCA/ CHU Mustapha- Alger	Promotrice
Mme .GHOZALI.N	Doctorante /UMBB	Co-promotrice

Année Universitaire : 2019/2020



Dédicace

Je tiens à dédier ce mémoire :

A ma très chère Mère et à mon cher Père, en témoignage et en gratitude de leurs dévouement, de leurs soutien permanent durant toutes mes années d'études, leurs sacrifices illimités, leurs réconfort moral, eux qui ont consenti tant d'effort pour mon éducation, mon instruction et pour me voir atteindre ce but, pour tout cela et pour ce qui ne peut être dit, mes affectations sans limite.

A ceux qui sont la source de mon inspiration et mon courage.

A mes Sœurs : Chaima, Assma, Samia, Nassira, Salîha.

A mes Frères : Omare , Bilal et Surtout mon cher frère Daoude.

A tous mes neveux

A mes cousines surtout Warda, farida, Sara, Hajer, Fatima, Nour Hane et surtout ma chère Sihame.

A toute ma famille DEBBICHE et BELDI petite et grands.

A mon binôme Nouria pour tous les moments que nous avons passés ensemble

Je lui souhaite plus de succès dans le futur.



D .Khadidja

Dédicace

*C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que je dédie ce modeste travail de fin d'étude à mes **chers parents** qui ont sacrifié leur vie pour ma réussite et m'ont éclairé le chemin par leurs conseils, j'espère qu'un jour, je pourrai leur rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi, que dieu leur prête bonheur et longue vie.*

Je dédie ce travail

*A mon adorable frère **Mohamed Amin**, je remercie beaucoup pour tout encouragement et leur sacrifié, Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.*

*A mon petite frère **Sofiane***

*A mes chère sœur **Djamila** et **Romaïssa** qui m'a vraiment aidé pendant toute la période de réalisation du mémoire et je profite de cette occasion pour féliciter ma chère sœur Djamila pour sa réussite au baccalauréat.*

*A mon binôme **Khadidja** pour tous les souvenirs pendant les années d'études ensemble surtout les deux dernières années tu a une place dans mon cœur,*

Tes plus qu'une sœur

*Et à tous les membres de ma famille, **Batata** et **Kitous**. A tous ceux que j'ai connus, et mes amies .Touts les professeurs qui m'ont enseigné.*



K. Nouria

REMERCIEMENT

Je tiens à remercier Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la force et la volonté pour réaliser ce travail.

Nous présentons nos remerciements

A Mme. Arzour.Hind notre promotrice

Maitre de conférence A au service néphrologie CHU Mustapha pacha

Nous vous sommes infiniment reconnaissants du grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail, nous souhaitons être digne de cet honneur.

Vous nous avez guidés tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux et pertinents conseils. Nous vous remercions pour votre patience et de votre soutien lors de la réalisation de ce projet de fin d'études.

A Mme Ghozali Nour El Houda notre Co-promotrice

Doctorante /UMBB

Mes plus vifs remerciements et ma gratitude a Mme Nour El Houda Ghozali pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils pour mener à bien ce travail. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

Nous remercierons le Dr Bahriz de laboratoire de l'anatomo-pathologie à Bab El Oued et madame Karaoui et tout ceux qui nous à aidés de près ou de loin

Nous adressons nos sincères remerciements aux membres de jury d'avoir accepté d'examiner notre travail. :

Mr. Messaouden Djamel maitre de conférence au niveau de l'université de M'hamed Bougara de Boumerdes UMBB- professeur à la FSB, USTHB, pour avoir accepté de présider notre jury.

Mme .ISSAAD.Nessrine, Maître assistant B au niveau de l'université de M'hamed Bougara de Boumerdes , pour avoir accepté d'examiner notre travail.

Enfin, on remercie nos amis et camarades de promotion pour les années passées ensemble, dans les meilleurs moments comme dans les pires

À tous ces intervenants, on présente nos remerciements, notre respect et gratitude

Sommaire

Introduction	1
Chapitre I : Étude Bibliographique	
Partie I : Lupus érythémateux systémique	
I.1- Définition	2
I.2-Historique	2
I.3-Épidémiologie	2
I.4- L'étiopathologie du lupus érythémateux systémique	3
I-4-1- Facteurs génétique	3
I-4-2-Facteurs environnementaux	4
I-4-3- Facteurs immunologiques	4
I.5-Immunopathologie	5
I-5-1- Rôle de l'immunité adaptative	5
I-5-2-Implication de l'immunité innée	7
I.6- Anomalies spécifiques immunologiques	10
I-6-1-Les auto- anticorps	10
I-6-2-Les auto-anticorps dans LES.....	10
I-6-3-Autres auto-anticorps	11
I-7- Manifestations cliniques	12
I-7-1-Signes généraux	12
I-7-2-Atteintes cutanées	12
I-7-3-Manifestation articulaires	12
I-7-4-Manifestations neurologiques	12
I-7-5-manifestations cardiovasculaires	13
I-7-6-Manifestation pulmonaire	13
I-7-7-Manifestation rénale	13
I-7-8-Signes biologiques	13
I-8-Diagnostic positif	14
I-9-Évolution et pronostic	16

Partie II : néphropathie lupique

II-1-Présentation	17
II-2-Épidémiologie	17
II-3-Pathogénie	18
II-4-Signe cliniques et biologiques de la néphropathie lupique	20
II-5- Biopsie rénale	21
II-6-Classification anatomopathologie du la néphropathie lupique	21
II-7-Classification de la néphropathie lupique	21

Chapitre II : Matériel et Méthodes

II -1-Matériel	27
II-1-1-Patient	27
II-2-Technique d'étude la biopsie rénale	27
II-2-1-Par microscope optique	27
II-2-2-Techniques Immunofluorescence directe	28

Chapitre III : Résultats et Discussion

III-1 Résultat	30
III-1-1 Répartition des patients selon le sexe	30
III-1-2 Répartition des patients par tranches d'âge	30
III-1-3 Répartition selon la classe histologique	32
III-1-4 Répartition des cas selon les signes cliniques	33
III-1-5 Répartition de la néphropathie lupique selon bilan rénale	33
III-1-6 Répartition des cas selon leur profil immunologique	34
IV-Discussion	35
Conclusion	38
Références bibliographiques	39
Annexe	

Liste des figures

Figure	Titre de figure	N° Page
Figure 01	Participation des lymphocytes B dans la pathogenèse de LES	5
Figure 02	Les récepteurs de reconnaissance de formes jouent un rôle vital dans l'immunité innée du lupus	7
Figure 03	Physiopathologie du lupus systémique	9
Figure 04	Pathogénie des Lésions Tissulaires Rénales	19
Figure 05	NL classe I MO	22
Figure 06	Glomérulonéphrites lupiques non actives classe II	23
Figure 07	Classe III de la NL	24
Figure 08	Classe III de la NL	24
Figure 09	Glomérulonéphrite lupique de classe IV-G (a). En microscopie optique (a), on peut distinguer une prolifération cellulaire globale sur plus de 50 % des glomérules étudiés. En immunofluorescence (b), on distingue de volumineux dépôts d'IgG, mais aussi de C3 et C1q	24
Figure 10	Classe V de la NL (MO).	25
Figure 11	Classe V de la NL (IF).	25
Figure 12	Glomérulonéphrite classe VI en microscope optique.	26
Figure 13	Répartition de la néphropathie lupique selon le sexe	30
Figure 14	Répartition des patients par tranches d'âge	31
Figure 15	Répartition des néphropathies selon les classes histologique	32
Figure 16	Répartition des cas selon les signes cliniques	33
Figure 17	Répartition de la néphropathie lupique selon bilan rénale.	33
Figure 18	Répartition des cas selon leur profil immunologique	34

Liste des tableaux

Tableau	Titre de tableau	N° page
Tableau I	Critères de classification de l'Américain Collège de Rhumatologie	14
Tableau II	Classification de la société internationale de néphrologie / de pathologie rénale (ISN / RPS) de la néphropathie lupique (2003)	22

Liste des abréviations

AAN :Anticorps anti-nucléaires
ACR : *American college of rheumatology*
ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique
ADNn : ADN natif
Ag : Antigène
Anti-Sm : Anti Smith
Anti-SSA :Anti antigène du syndromede sjogen A
Anti-SSB : Anti antigène du syndromede sjogen B
Anti-RNP : Anti-ribonucléoprotéides
Auto-Ac :Auto-anticorps
ARN : Acide Ribo-Nucléique
BLyS : *B Lymphocyte Stimulator*
CD : Cellule Dendritique
CD40L : Ligant CD40
Cellule Treg : Cellule régulatrice T
CI : Complexes immuns
CMH : Complexes majeur d'histocompatibilité
CPA : Cellules présentatrices d'antigène
EBV : *Epstein Barr Virus*
FAN : Facteur anti-nucléaire
FC : Fragment Crystallisable
HLA :Antigene de leucocyte humaine .
HTA : Hypertension artérielle
IF : Immunofluorescence
IgG : Immunoglobuline G
IL : Interleukine
INF α : Interféron alpha
IR : Insuffisance rénale
ISN : *International Society of Nephrology*
L B : Lymphocyte B

LE : Lupus Erythémateux

LED : Lupus Erythémateux Disséminé

LES : Lupus Erythémateux Systémique

L T: Lymphocyte T

NET : *Neutrophil Extracellular Trap*

NK : *Natural killer*

NL : Néphropathie lupique

MO: Microscope optique

SLICC : *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*

PNN : Polynucléaire Neutrophile

Th : *Lymphocyte T Helper*

TLR : *Toll Like Receptor*

TNF α : *Tumor Necrosis Factor α*

ISN : *International Society of Nephrology*

PBR : Ponction biopsie rénale

PBS : Tompon phosphate salin

UV : Ultra-violets

Résumé

La néphropathie lupique est une atteinte fréquente et plus grave du lupus érythémateux systémique. Le but de cette étude est déterminé la fréquence de la néphropathie lupique dans une population et l'étude des caractéristiques épidémiologiques, biologiques des patients avec cette pathologie. Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 37cas de néphropathie lupique colligés au niveau du service de la néphrologie de CHU Mustapha Bacha de Alger. Le diagnostic a été effectué par le prélèvement de la biopsie rénale qui était étudié par la technique d'immunofluorescence et le microscope optique pour identification des classe histologique. L'âge moyen de notre population d'étude est de 31,77 ans avec un extrême de 9 à 57 ans, et une prédominance féminine 89,18 %.L'étude sur le plan biologique a montré que la classe histologique plus fréquente et classe IV avec une pourcentage 62,16% et pour le profil immunologique montre la présence des auto anti nucléaire AAN , anti ADN natif et une baisse de complément C3 et C4 . La combinaison des signes clinicobiologiques et histologiques contribue à poser un diagnostic précoce afin d'adapter le traitement et d'éviter l'évolution vers une insuffisance rénale terminale.

Mots clés : lupus érythémateux systémique, néphropathie lupique, biopsie rénale, immunofluorescence, auto anticorps.

Introduction

Le lupus érythémateux systémique est considéré comme un modèle de la maladie auto-immune aux multiples aspects, son étiologie exacte reste inconnue mais se caractérise par une importante production d'auto anticorps et de complexes immuns, elle fait probablement intervenir des interactions complexes entre des facteurs hormonaux, génétiques et des facteurs d'environnement (**Meyer , 2005**).

L'atteinte rénale est une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves au cours de cette maladie (**Cross et al., 2005**). Elle est variable allant de la forme asymptomatique jusqu'à l'insuffisance rénale. Elle est le meilleur facteur prédictif de mauvais pronostic au cours du lupus et concerne environ 60 % des patients (**En-nasri et al .,2014**).

La ponction biopsie rénale reste cruciale pour le diagnostic de la néphropathie lupique, déterminer le pronostic et établir la thérapeutique. Elle permet également de préciser les lésions histologiques rénales et leur étendue, d'établir leur classification et de déterminer les signes d'activité et de Chronicité.

La confirmation de l'existence des lésions histologique est assurée par les techniques de microscope optique et d'immunofluorescence.

Le but de ce travail est de déterminer la fréquence de la néphropathie lupique dans une population . Analyser les caractéristiques épidémiologiques, histologiques et biologique des patient atteints de cette pathologie.

Étude Bibliographique

I-1- Définition

Le lupus érythémateux systémique (LES) appelé aussi lupus érythémateux disséminé (LED) une maladie inflammatoire et auto-immune chronique dont les causes précises restent inconnues. La présentation clinique est polymorphe. Cette maladie systémique peut affecter de nombreux organes et notamment la peau, les reins, les articulations, les poumons et le système nerveux, avec des manifestations extrêmement variées (**Mathian et al ., 2014**).

Le terme lupus signifie « loup » en latin, ce terme est utilisé pour décrire les lésions ulcérentes du visage, semblable à une morsure de loup ,le mot érythémateux (rouge en grec) traduit la couleur rouge de l'éruption cutané et le mot « systémiques »indique que la maladie touche plusieurs organe (**Scofield et al., 2009**).

Dans le cas d'un LES on observe une perte de la tolérance aux molécules du soi caractérisée par la production d'auto-anticorps, exemple: anticorps anti-nucléaire (AAN), formation de complexe immuns, production de IFN alpha, apparition de l'inflammation au niveau tissulaire, destruction des tissus et atteintes de différents organes (**Filho et al., 2014**).

I-2-Historique

Le terme « lupus » est trouvé pour la première fois dans une bibliographie de Saint-Martin au Xe siècle (**Quartier et al .,2003**).

Lupus a d'abord désigné une ulcération cutanée rappelant une morsure de loup. Les causes pouvaient en être multiples. Il faut attendre 1828 pour trouver la description des manifestations dermatologiques par Bielt et son élève Cazenave, dermatologues parisiens. Kaposi, à Vienne à la fin du XIXe siècle, remarque que certains lupus cutanés peuvent se compliquer de manifestations viscérales diffuses, parfois mortelles. La description des formes systémiques ou « lupo-viscérites » sans atteinte cutanée revient à William Osler en Angleterre. Les manifestations histologiques caractéristiques telles que les corps hématoxyliques sont reconnues par Gross en 1932, C'est à Hargraves, en 1948, que revient le mérite de décrire le premier autoanticorps antinucléaire responsable de la formation *in vitro* des cellules LE. En 1957, Seligmann et Cepellini découvrent indépendamment l'existence d'anticorps anti-ADN natif, signature biologique caractéristique de l'affection (**Meyer,2005**).

I-3-Épidémiologie

Le LES touche neuf femmes pour un homme. L'âge de début se situe avec un maximum dans les deuxième et troisième décennies.

Le diagnostic étant souvent décalé de 5 à 10 ans. L'incidence de la maladie varie selon les pays de 0,2 à 10. La prévalence varie, selon les enquêtes, de 15 à 60, la maladie est deux à cinq fois plus fréquente chez les sujets Afro-Américain vivant aux États-Unis ou dans les pays de zone Caraïbes que chez l'autre. Elle est trois fois plus fréquente chez les sujets originaires d'Extrême-Orient que chez les Européens, la fréquence des lupus familiaux varie de 4 à 12 % selon les séries. Elle est plus élevée, atteignant 30 % dans les familles où le *propositus* atteint de LES est de sexe masculin. Chez les jumeaux monozygotes (Meyer, 2005).

I-4- L'étiopathologie du lupus érythémateux systémique

Divers facteurs sont impliqués dans la pathogenèse du LES, L'hypothèse physiopathologique principale est que des interactions entre auto antigènes, cellule présentatrices d'antigènes (principalement les cellules dendritiques), lymphocytes B et lymphocytes T, sur un terrain génétique et dans un environnement particulier conduisent à la production d'anticorps et de lymphocytes T délétères pour l'organisme (Shlomchik et al., 2001).

I-4-1- Facteurs génétiques

Le lupus étant une maladie multifactorielle, il est toujours délicat de déterminer l'implication de la génétique dans ce type de maladies.

L'implication des facteurs génétiques dans le lupus est mise en évidence par l'observation des formes familiales. La prévalence du lupus est estimée à 1/2000 et celle des formes familiales entre 5 à 12 % des cas. Le risque de développer la maladie chez un apparenté du 1er degré d'un patient lupique est d'environ 20 fois supérieur à celui de la population générale (Arnett et al., 1997). Les études des jumeaux homozygotes montrent un taux de concordance estimé entre 24 et 58 %, taux qui est parmi les plus élevés dans les maladies auto-immunes et il n'est que de 3 à 10 % chez les jumeaux dizygotes (Perdriger et al., 2003).

Certaines mutations s'avèrent être associées à une forte pénétrance de développement d'un lupus.

On retrouve ces mutations dans les gènes codant :

- La présence de quelques mutations monogéniques sur un certain nombre de gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) semblent contribuer à l'apparition de la maladie. Les gènes HLA de classe II ont également été associés à la présence de certains auto-anticorps (Ramos et al., 2010).

- des déficits en l'un des composants précoces de la cascade du complément (C1q, C2 et C4). Ainsi le déficit en C1q entraînera une diminution de la clairance des corps apoptotiques et des complexes immuns formés à partir des auto-antigènes des cellules en apoptose (**Perdriger et al .,2003**)
- En outre, de nombreux autres gènes polymorphes sont associés à l'apparition de la maladie, ces gènes codent pour ; la protéine de liaison au mannose (MBP), le facteur de nécrose tumorale α , le récepteur des cellules T ,récepteurs de la fraction Fc des immunoglobulines (Fc γ RIIA et Fc γ RIIIA) Donc cela explique que LES démeure une maladie polygénique (**Perdriger et al .,2003**) .

I-4-2-Facteurs environnementaux

Les facteurs d'environnement susceptibles de participer au déclenchement d'un lupus sont nombreux. Il faut plusieurs facteurs d'environnement (associés à des vulnérabilités génétiques du système immunitaire) pour provoquer la maladie. Les facteurs d'environnementaux les plus connus sont des virus, comme les virus (virus d'Epstein-Barr). L'antigène nucléaire de l'EBV pourrait initier l'auto-immunité par le biais d'une réaction croisée entre antigène du virus et antigène du soi car l'EBV partage une séquence épitopique commune avec les auto-antigènes SSA et Sm (mimétisme moléculaire) (**Mathian et al ., 2014**), et différents médicaments comme l'hydralazine et le procainamide, deux médicament responsables de lupus induit, inhibe la méthylation de l'ADN ce qui entraine l'augmentation de l'expression de plusieurs gènes des lymphocytes T(**Feng et al .,2010**). D'autres facteurs plus connus, comme les rayons ultraviolets (du soleil) et les hormones (estrogènes), sont doute sans plus importants (**Mathian et al ., 2014**).

I-4-3- Facteurs immunologiques

L'expansion des lymphocytes B et T auto-réactifs est guidée par la stimulation d'un ou de plusieurs auto-Ag. L'apparition de ces auto-Ag semble étroitement liée aux phénomènes d'apoptose une apoptose anormale ou excessive ou une clairance défectueuse des corps apoptotiques par les macrophages induisent, d'une part, l'activation des récepteurs de type Toll (TLR) et des récepteurs pour le fragment FC des IgG avec la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-8) par les macrophages et les cellules dendritiques et d'autre part, l'augmentation de la présentation par les cellules dendritiques d'auto-Ag apoptotiques avec l'activation de lymphocytes B et T auto-réactifs ,la réaction auto-immune contre les corps apoptotiques est favorisée par un environnement inflammatoire (**Munoz et al.,2005**).

I-5-Immunopathologie

I-5-1- Rôle de l'immunité adaptative

a- Lymphocytes B : Un des acteurs centraux du LES est le lymphocyte B, dont l'activation anormale est à l'origine de la production des auto-anticorps, et donc des lésions tissulaires. Cette hyperactivation relève de deux mécanismes: une activation polyclonale et un processus d'expansion clonale et de mutation dirigé par l'auto-antigène, les principales anomalies lymphocytaires B observées sont une hyper-activité à différents stimuli, notamment ceux dérivés des lymphocytes T, qu'il s'agisse des molécules impliquées dans les interactions membranaires comme par exemple le couple CD40/CD40L, ou des cytokines (Tron *et al.*, 2002).

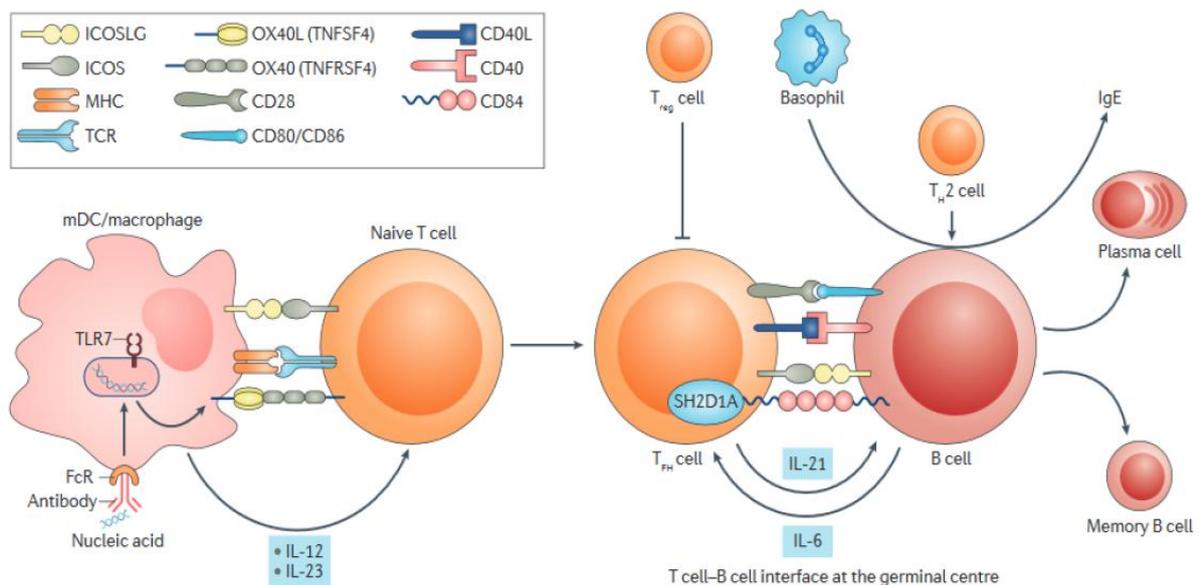


Figure 1 : participation des lymphocytes B dans la pathogenèse de LES (Tsokos *et al.*, 2016).

b- Lymphocytes T :

Les lymphocytes T participent à l'initiation et au maintien de l'inflammation dans le LES. L'existence de lymphocytes T autoréactifs dans le LES a été rapportée à plusieurs reprises. Les lymphocytes T CD4 et CD8 du LES ont un phénotype de cellule activée, notamment chez les patients avec une maladie active, ils infiltreront les tissus et sont résistants à l'anergie et à l'apoptose (Shlomchik *et al.*, 2001). L'activation par le récepteur T et les voies de signalisation qui en découlent sont anormales et hypersensibles (Fujii *et al.*, 2006 ; Crispin *et*

al.,2010). Les lymphocytes T produisent moins d'IL-2, ce qui pourrait diminuer la mort cellulaire induite par l'activation et favoriser ainsi la survie des lymphocytes T auto-réactifs. Les lymphocytes T CD8 ont un phénotype de cellule effectrice différenciée avec l'augmentation d'expression du HLA de classe 2 et des molécules de cytotoxicité (**Blanco et al .,2005**). Ces cellules cytotoxiques pourraient induire des lésions tissulaires et augmenter le nombre de corps apoptotiques. Les lymphocytes T CD4 exercent un rôle pathogène par le biais d'une activité auxiliaire sur les lymphocytes B et T CD8 et par la sécrétion de différentes cytokines effectrices ou régulatrices (IFN γ IL-17) (**Shlomchik et al .,2001 ;Shin et al .,2011**) . À ce titre, il a été clairement démontré que l'IL-17 agit de façon synergique avec BLyS pour augmenter la survie, l'activation, la prolifération des lymphocytes B et leur différenciation en cellules productrices d'Ac dans le LES (**Doreau et al .,2009**). La diminution du nombre de lymphocytes T régulateurs pourrait favoriser l'auto-immunité (**Miyara et al .,2005**).

c- Déséquilibre des cellules Th1 / Th2

Déséquilibre entre les cytokines Th1 / Th2 est un élément important dans la pathogenèse du LES. La plupart des chercheurs pensent que le LES actif est caractérisé par une diminution de la fonction de Th1 et une hyperfonction de Th2, ce qui entraîne une activation excessive des cellules B, la génération d'auto-anticorps et des lésions tissulaires les cytokines Th1 et Th2 les plus importantes liées à la pathogenèse du LES comprend TNF- α , IFN- α et IL-12, pour Th1 et IL-4, IL-10, IL-6 pour Th2, respectivement (**Tahernia et al .,2017**) .

d- Déséquilibre des cellules Th17 / Treg

Dans des conditions normales, Th17 et Treg sont dans un état d'équilibre dynamique, qui est rompu dans le LES. Les cellules Th17 sont identifiées en fonction de leur capacité à produire IL-17 et IL-22, médiant les réponses inflammatoires et participent à l'apparition de maladies auto-immunes. Il a été confirmé que le niveau d'IL-17 dans le rein des patients atteints de néphropathie lupique est élevé, et l'expression de Th17 a également été trouvée dans des patients atteints de LES et elle était associée à l'activité de la maladie (**Yang et al.,2009**) . Les cellules T régulatrices (Treg) sont impliquées dans l'auto-tolérance et leur fonction altérée est associée au développement de l'auto-immunité. Actuellement, il est généralement admis que l'augmentation des cellules Th17 s'accompagne d'une diminution des Treg et que les changements dynamiques des deux sont impliqués dans le processus de réponse immunitaire (**Pan et al., 2020**).

I-5-2-Implication de l'immunité innée

a- Cellules dendritiques : Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (CPA) qui existent sous deux formes : les cellules dendritiques plasmacytoides et les cellules myéloïdes. Le réseau des cellules dendritiques plasmacytoides est activé par la présence des complexes immuns et sécrètent de grande quantité d'interféron alpha. Ce dernier, est capable d'induire la différenciation des monocytes circulants en cellules dendritiques myéloïdes dont le rôle consiste à capter l'antigène et à le présenter aux cellules T CD4 et aux cellules B productrices des auto-anticorps (**Banchereau et al ., 2006**).

b- Neutrophiles

Les neutrophiles, composants essentiels du système immunitaire inné, sont impliqués dans les processus inflammatoires et infectieux. Une activation incorrecte des neutrophiles libérera de la protéase, des facteurs de dommage tissulaire et des espèces réactives de l'oxygène, entraînant des dommages tissulaires dans le LES. Parallèlement, les neutrophiles activés peuvent libérer un grand nombre de cytokines et de chimiokines, entraînant des troubles de la régulation immunitaire (**Pan et al., 2020**).

C- Macrophages : Il y a des études récentes ont mis en évidence l'implication des macrophages dans le LES. Les patients avec LES montrent des défauts de macrophages impliquant des protéines de surface expression, production de cytokines et capacité phagocytaire, indiquant une rôle de l'immunité innée dans la pathogenèse du LES ,De plus, les macrophages ont des fonctions sécrétoires bien développées et servent de source importante pour une variété de cytokines, par lesquelles les macrophages participent à l'inflammation et à la modulation de l'activation des macrophages sous-tend le développement du LES (**Ma et al .,2019**) .

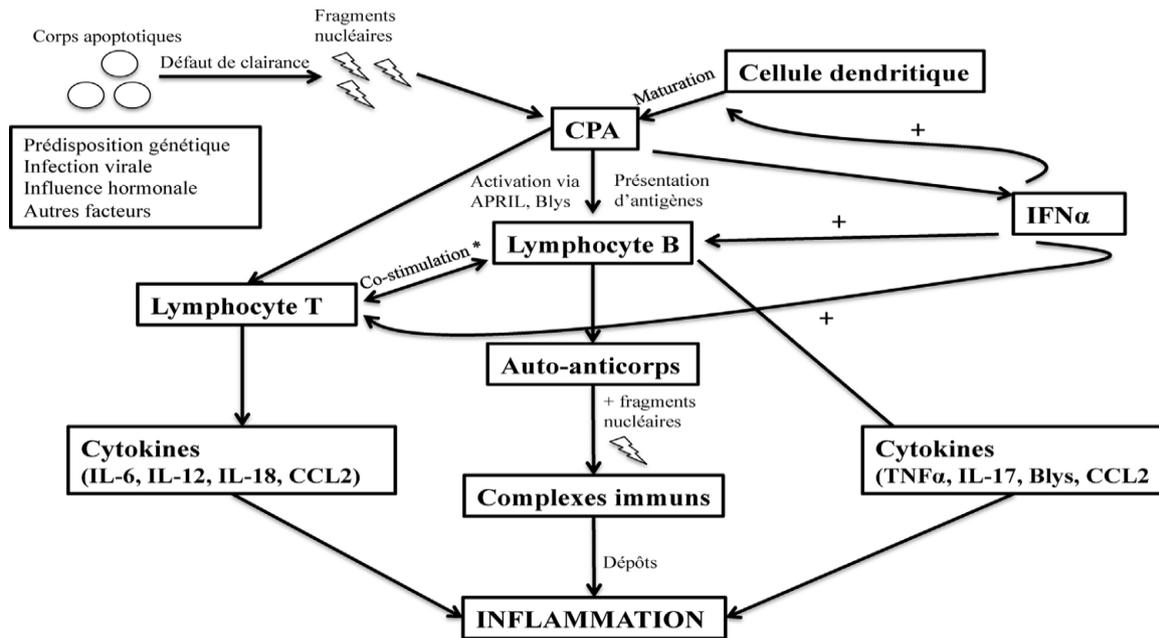


Figure02 :Synthèse des différents acteurs responsables du développement du (LES)
(Jadot *et al.* ,2018) .

➤ La physiopathologie du lupus représente donc une véritable toile où chaque acteur joue un rôle complémentaire. Des anomalies génétiques discrètes prédisposent le système immunitaire, dans un environnement particulier et sous l’influence d’événements aléatoires, au développement progressif et chronique d’une réponse immunitaire anormale :

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

- les cellules dendritiques captent ces auto-Ag et activent les lymphocytes T autoréactifs qui contrôlent à leur tour l’activation et la sécrétion d’auto-Ac par les lymphocytes B.

- les cellules dendritiques, les lymphocytes T et les lymphocytes B interagissent par l’intermédiaire de molécules de co-stimulation .

- le dépôt tissulaire de complexes immuns, l’activation du complément, la sécrétion de cytokines et la cytotoxicité lymphocytaire induisent l’inflammation tissulaire .

- l’IFN alpha est la cytokine chef d’orchestre de la réaction auto-immune. Il est produit par les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les polynucléaires neutrophiles sous l’effet de stimuli contenant du matériel nucléaire seul ou sous la forme de complexe immun. Il active de nombreuses cellules immunitaires .

- BLyS augmente la réponse lymphocytaire B auto-réactive .
- Des boucles d'entretien de la réaction auto-immune se mettent en place (Mathian et al.,2014).

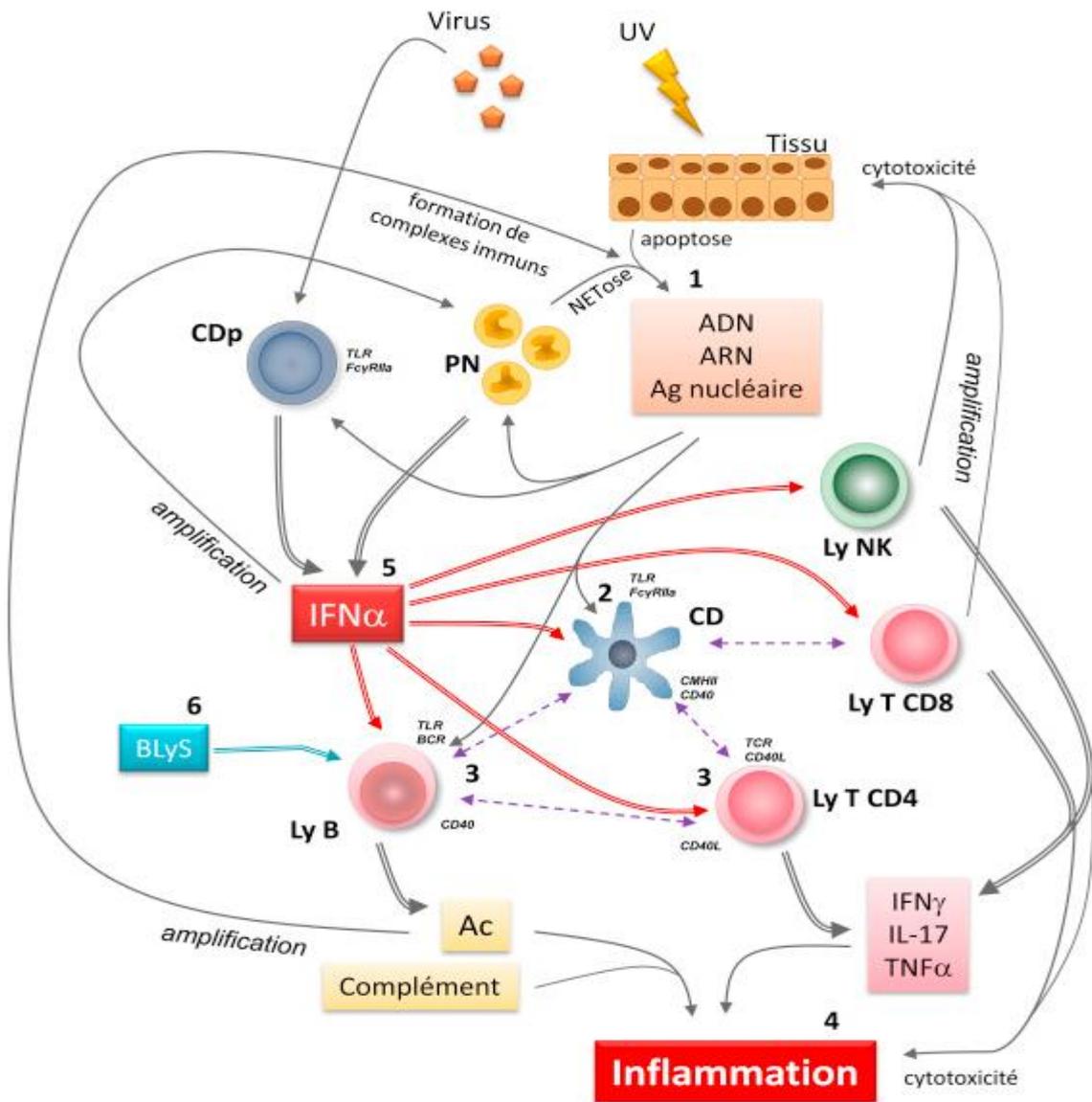


Figure 03: Physiopathologie du Lupus Systémique (Mathian et al.,2014).

I-6- Anomalies spécifiques immunologiques

I-6-1-Les auto- anticorps

Dans les maladies auto-immunes systémiques comme le LES, ces auto-Ac sont dirigés contre des constituants cellulaires très variés du noyau, du cytoplasme et des membranes cellulaires. L'existence de ces auto-Ac sont utilisés comme éléments de diagnostic de certaines maladies auto-immunes. Le développement de nouvelles techniques, ainsi que la caractérisation biochimique d'un bon nombre d'antigènes (Ag) reconnus par les auto-Ac, ont permis d'affiner la détection des auto-Ac et de préciser plus étroitement leur spécificité. Ces nouvelles données ont permis d'améliorer la qualité du diagnostic de manière sensible et également de mieux comprendre l'étiologie et le rôle pathogène éventuel de certaines sous-populations d'auto-Ac (Fournel et al., 2000).Le LES représente l'archétype de la maladie auto-immune. De très nombreux auto-anticorps sont détectés.

I-6-2-Les auto anticorps dans LES

a-Les anticorps anti-ADN sont très caractéristiques du LES. Ils se recherchent par diverses techniques les anti-ADN se conjuguent avec l'antigène correspondant, formant des complexes immuns qui activent la voie classique du complément et se déposent sur les tissus où ils sont révélés par immunofluorescence les anticorps anti-ADN natifs ou double brin sont plus spécifiques du LES. La variation de leur taux est un indicateur de l'activité de la maladie(Annales de Dermatologie et de Vénérologie., 2012).

b-Les anticorps antinucléaires sont positifs chez pratiquement tous les patients atteints de lupus (96%), mais ils sont peu spécifiques car ces anticorps sont retrouvés habituellement dans d'autres affections rhumatologiques, telles que le syndrome de Sjörgeu ou la polyarthrite rhumatoïde (Antico et al.,2010).

c-Les antinucléosomes Ils sont présents chez 60 à 80 % des malades, voire plus, d'où leur intérêt diagnostique supérieur à celui des anti- ADN natif (Antico et al.,2010).

d-Anti-Smith (anti-Sm) Les anticorps anti-Sm ont pour cible des protéines faisant partie d'un sous-groupe de ribonucléoprotéines, les small nuclear ribonuclear protein (sRNP) les anticorps anti Sm sont détectés chez 5 à 30% des patients avec un LES (Yoshimi et al., 2012).

e-Anti-RNP Comme les anticorps anti-Sm, les anticorps anti-nucléo protéine (anti-RNP) sont dirigés contre des protéines faisant partie des snRNP, et plus précisément contre des 29 protéines associées à l'ARN. Ce sont donc des anticorps anti-U1RNP. Ces anticorps sont souvent détectés chez les patients LES (**Yoshimi et al., 2012**).

f-les anticorps anti-SSA (ou Ro), dirigés contre des antigènes à la fois nucléaires et cytoplasmiques, sont présents au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren primitif et du LES, du lupus subaigu et du lupus néonatal.

g-Les anticorps anti-SSB (La) sont rares dans le lupus (10 %) et sont habituellement un marqueur d'un syndrome de Sjögren associé. Ils s'observent également aux âges extrêmes (**Annales de Dermatologie et de Vénérologie., 2012**).

I-6-3-Autres auto-anticorps

Présence d'anticorps antiphospholipides peut être associée à d'autres maladies auto-immunes ou inflammatoires ou bien s'intégrer dans le cadre d'un syndrome primaire des antiphospholipides, rare chez l'enfant.

Des anticorps dirigés contre les déterminants de surface des cellules :

- anticorps anti-érythrocytes détectés par le test de Coombs sont présents dans 1/3 des cas.
- anticorps anti-lymphocytes pourraient jouer un rôle important dans la pathogénie du LES.
- anticorps anti-plaquettes pouvant être responsable de thrombopénie.
- Des anticorps anti-organe (**Quartier et al., 2003**).

I-6-4-Le complément

L'hypocomplémentémie est une des caractéristiques principales du LES. Bien que ne faisant pas partie des critères de l'ACR, sa présence est indispensable au diagnostic les déficits constitutionnels en protéine de la voie classique sont associés de façon très significative avec à la survenue d'un LES et de maladies apparentées. Les déficits complets en C4 sont exceptionnels mais associés dans 80 % des cas au LES.

Les poussées lupiques s'accompagnent d'un syndrome de consommation des protéines du complément, en particulier du C3 et du C4 reflété par un effondrement du taux du CH50. Le CH50 se mesure par un test hémolytique représenté par la plus petite quantité de plasma nécessaire pour la lyse d'une quantité connue d'hématies de mouton. Les protéines du complément sont mesurées par méthodes immuno-chimiques (**Quartier et al., 2003**).

I-7- Manifestations cliniques

I-7-1-Signes généraux

Communément, la fièvre est le signe le plus fréquent, elle invite à rechercher une complication infectieuse, locale ou générale, très fréquente sur ce terrain, elle s'accompagne de fatigue de façon constante, et parfois de perte de poids. Les signes généraux, très corticosensibles, précèdent souvent une poussée viscérale de la maladie (**Meyer, 2005**).

I-7-2- Atteintes cutanées

Les manifestations cutanées du lupus affectent environ 80% des malades. Ces signes se présentent souvent avec des lésions rouges sur la peau, au niveau du visage et les mains, les coudes et le décolleté. La peau devient très sensible au soleil qui provoque pendant l'exposition des éruptions cutanées chronique apparaissent sur la face, le cuir chevelu, les oreilles ; le centre de cette lésion peut apparaître comme une cicatrice blanchâtre et peut aussi entraîner une perte de cheveux dans certains cas (**Cojocar et al ., 2011**).

I-7-3-Manifestation articulaires

Atteinte articulaire est présentée par des douleurs des articulations et une inflammation de ces derniers qui deviennent rouges, chaudes et gonflées. Les petites articulations tel que les doigts, les poignets et les orteils sont les plus touchés accompagnés de douleur aussi sous l'effet du froid et le stress et les muscles aussi peuvent être douloureux. En général, pas de destruction articulaire (**Crow et al., 2015**).

1-7-4-Manifestations neurologiques

Le système nerveux central est souvent affecté chez les patients atteints de LES, avec l'apparition de symptômes neurologiques. Les plus courantes sont les convulsions et l'atteinte cérébrovasculaire telles que les accidents vasculaires cérébraux, l'accident ischémique transitoire et la thrombose des sinus veineux (**Chiewthanakul et al ., 2012**).

I-7-5-les manifestations cardiovasculaires

Les principales maladies cardiovasculaires du LES sont les cardiopathies valvulaires associées aux lésions de la maladie de Libman-Sacks ou endocardite de Libman-Sacks, les végétations stériles, les épanchements péricardiques et les thromboses veineuses et artérielles avec des anticorps antiphospholipides. Il semble qu'une telle association entre le LES et les manifestations cardiovasculaires dépend strictement de la combinaison de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire, dont la dyslipidémie et, à des degrés divers, l'hypertension, le diabète, le tabagisme, l'inflammation, l'oxydation des lipides, les anticorps anti phospholipides et la maladie rénale (**Frostegård, 2005**).

I-7-6-Manifestation pulmonaire

Cette manifestation est caractérisée par une toux ou une difficulté à respirer. Certains malades souffrent d'une inflammation de l'enveloppe qui entoure les poumons, y aura aussi apparition de liquide autour des poumons qui peut causer une douleur au thorax qui s'aggrave à la respiration (**Cojocaru et al., 2011**).

I-7-7-Manifestation rénale

C'est l'atteinte la plus grave du LES généralement survient après apparition des manifestations articulaires, cutanées, pulmonaires ou cardiaque. Cette atteinte est détectée par des tests d'urines et l'anomalie la plus fréquente c'est l'excès des protéines dans les urines ou bien la présence du sang et aussi des globules blancs sans présence d'infection ; et dans d'autres cas, cette atteinte peut être découverte par une hypertension artérielle (**Manson et al ., 2006**).

I-7-8- Signes biologiques

Ils permettent le plus souvent d'orienter le diagnostic dans une forme cliniquement atypique ou incomplète, puis de le confirmer.

I-7-8-1-Signes non spécifiques

Une anémie est présente dans plus de la moitié des cas son mécanisme de survenue est variable:

- hémolytique dans 10 % des cas avec test de Coombs positif, augmentation des réticulocytes et diminution de l'haptoglobine.

La leucopénie est pratiquement constante et représente un bon signe d'orientation diagnostique. Elle favorise la survenue d'infections. Elle traduit par :

- une neutropénie en rapport soit avec une suppression médullaire, soit avec des anti-corps anti-leucocytes.

- une lymphopénie touchant à la fois les lymphocytes T et B. La présence d'anti-corps anti-lymphocyte de type IgM est fréquente.

La thrombopénie est liée :

- en général à la présence d'anti-corps anti-plaquettes avec augmentation des mégacaryocytes. Elle est souvent associée à la présence d'anti-corps anti-phospholipide. Certains ont décrit une relation entre un purpura thrombopénique idiopathique et la survenue ultérieure d'un LES.

- Une pancytopenie est possible, liée à une insuffisance médullaire (**Quartier, 2003**).

I-7-8-2-Autres signes biologiques

La vitesse de sédimentation est accélérée. Les protéines de l'inflammation, fibrinogène et protéine C-réactive sont normales. Leur élévation doit faire craindre une infection (**Quartier, 2003**).

I-8-Diagnostic positif

Le diagnostic de LES repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. L'American rheumatism association a publié une liste révisée en 1997 de 11 critères, un nombre minimum de 4 étant exigé pour retenir le diagnostic de LES avec une sensibilité et une spécificité de 96 (encadré).L'intérêt de ces critères est essentiellement d'ordre collectif, leur valeur diagnostique n'étant pas absolue à l'échelon individuel (**Kaul et al., 2016**).

Tableau I : Critères de classification de Collège Américain de Rhumatologie ACR (Kaul et al., 2016).

Critères cliniques	Critères biologiques
<p>1- Eruption malaire en ailes de papillon.</p> <p>2- Lupus discoïde (lésion cutanée apparait sur la face, cuir chevelu, les oreilles, poitrine, ou les bras après exposition a soleil).</p> <p>3 -Photosensibilité</p> <p>4- Ulcérations buccales ou nasopharyngées</p> <p>5- Polyarthrite non érosive</p> <p>6- Pleurésie ou péricardite (séríte)</p> <p>7- Atteinte neurologique .</p>	<p>8 -Atteinte rénale (Proteinurie > 0,5 g/24h ou cylindres urinaires)</p> <p>9- Atteinte hématologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anémie hémolytique - Ou leucopénie < 4000/μL - Ou lymphopénie < 1500/μL - Ou thrombopénie < 100 000 /μL <p>10 -Désordre immunologique : présence d'anticorps anti-ADN natif ou anti-Sm ou sérologie syphilitique faussement positive ou titre anormal d'anticorps anti-cardiolipine ou présence d'un anticoagulant circulant</p> <p>11- Présence d'un titre anormal d'anticorps anti-nucléaires</p>

Les critères de 2012 des cliniques de collaboration systémique du lupus international (SLICC) étaient fondés sur des données probantes, incluaient un critère «autonome» de néphrite lupique et nécessitaient au moins 1 clinique (lupus cutané aigu, lupus cutané chronique, ulcères buccaux ou nasaux) , synovite, séríte, protéinurie ou érythrocytose, manifestations neurologiques, anémie hémolytique, leucopénie ou lymphopénie et thrombocytopénie) et au moins 1 critère immunologique (ANA, anti-ADNd, anti-Smith, anticorps anti-phospholipides, hypocomplémentémie, et test de Coombs direct) pour un total de 4. Les critères de classification du SLICC ne se limitent pas à la recherche et sont largement utilisés pour le diagnostic, car ils sont plus sensibles et plus complets (Fava et al., 2018).

I-9-Évolution et pronostic

La maladie lupique évolue par poussées successives entrecoupées de périodes de rémission de durée et de qualité très variables.

On oppose schématiquement des formes bénignes principalement cutané-articulaires et des formes graves associant diverses atteintes viscérales.

La surveillance biologique du LES comporte :

- les examens biologiques usuels
- la recherche régulière d'une protéinurie
- des dosages répétés des anticorps anti-ADN natif et du complément (C3, C4).

Le pronostic du LES s'est considérablement amélioré depuis 30 ans, notamment en raison du diagnostic des formes frustes et des progrès thérapeutiques. Le taux de survie à 10 ans est d'environ 90 %.

Les causes de mortalité sont, outre la responsabilité propre de la maladie, la part croissante des infections notamment opportunistes, de l'athérome accéléré et des néoplasies, soulignant les risques liés à l'utilisation prolongée des corticoïdes et des immunosuppresseurs (**Annales de Dermatologie et de Vénérologie., 2012**).

II-1-Présentation

La néphropathie lupique (LN), est l'une des complications les plus graves de LES et montre l'hétérogénéité phénotypique et histologique (Miyake *et al.*, 2011). La néphropathie lupique est une complication fréquente du LES: 30 à 50% des patients souffrent d'emblée d'une atteinte rénale, et le suivi montre que 60% des adultes et 80% des enfants présenteront tôt ou tard une telle atteinte. Les patients afro-américains sont plus à risque de développer une NL.

L'atteinte rénale est un facteur de mauvais pronostic dans le LES. Les mécanismes pathogéniques impliqués sont complexes, avec interaction d'anticorps, de cellules inflammatoires et de cytokines. L'étude histologique de la NL permet d'adapter le traitement et ainsi d'améliorer le pronostic, préservant les patients d'une insuffisance rénale à long terme (Cachat *et al.*, 2000).

II-2-Épidémiologie:

La néphropathie lupique 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 (Jadot *et al.*, 2018).

L'atteinte rénale du LES est présente chez approximativement 60 % des adultes, avec 25 à 50 % des patients présentant déjà une atteinte rénale au moment du diagnostic. L'incidence cumulée de l'atteinte rénale dans le LES est plus importante dans la population asiatique (55 %), africaine (51 %) et hispanique (43 %) comparé à la population caucasienne (14%) (Jadot *et al.*, 2018).

L'incidence de l'atteinte rénale dans le lupus dépend de plusieurs paramètres. Il a ainsi été montré qu'elle est plus souvent présente chez l'homme que chez la femme, mais qu'elle est également plus fréquente dans certains groupes ethniques notamment chez les sujets asiatiques et afro-américains, en comparaison avec les patients caucasiens. La néphropathie fait fréquemment partie des manifestations inaugurales de la maladie lupique ou se déclare volontiers durant la première année d'évolution du lupus (Karras, 2012). Grâce aux progrès des thérapies récentes, la survie rénale à 5 ans des patients avec NL s'est grandement améliorée, passant de 44 % dans les années 1960–1970 à 82 % dans les années 2000 et même à près de 96 % à l'heure actuelle (Jadot *et al.*, 2018).

II-3-Pathogénie :

Les mécanismes impliqués dans la genèse des lésions histologiques rénales restent aujourd'hui encore l'objet de controverses (**Molino et al .,2009**). Ceci réside en grande partie dans le fait que les lésions élémentaires de la néphropathie lupique sont extrêmement polymorphes.

Néanmoins, on reconnaît aujourd'hui trois types de mécanismes possibles :

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

Dans les deux premiers cas, l'inflammation intra rénale est provoquée par le recrutement des protéines du complément ainsi que de cellules inflammatoires, reconnaissant la partie Fc des immunoglobulines déposées dans le parenchyme rénal (Figure 05).

La caractérisation des cibles antigéniques des autoanticorps impliqués dans la néphropathie lupique a permis de mettre en évidence des autoanticorps pathogènes ayant une réactivité croisée avec des constituants glomérulaires tels la laminine ou les héparanes sulfates (**Van Den Born et al.,1993**) ,ou reconnaissant des nucléosomes fixés sur la membrane glomérulaire .

De véritables vascularites intrarénales sont parfois observées, secondaires à des autoanticorps encore mal caractérisés, proches des anticorps anticellules endothéliales ou des ANCA.

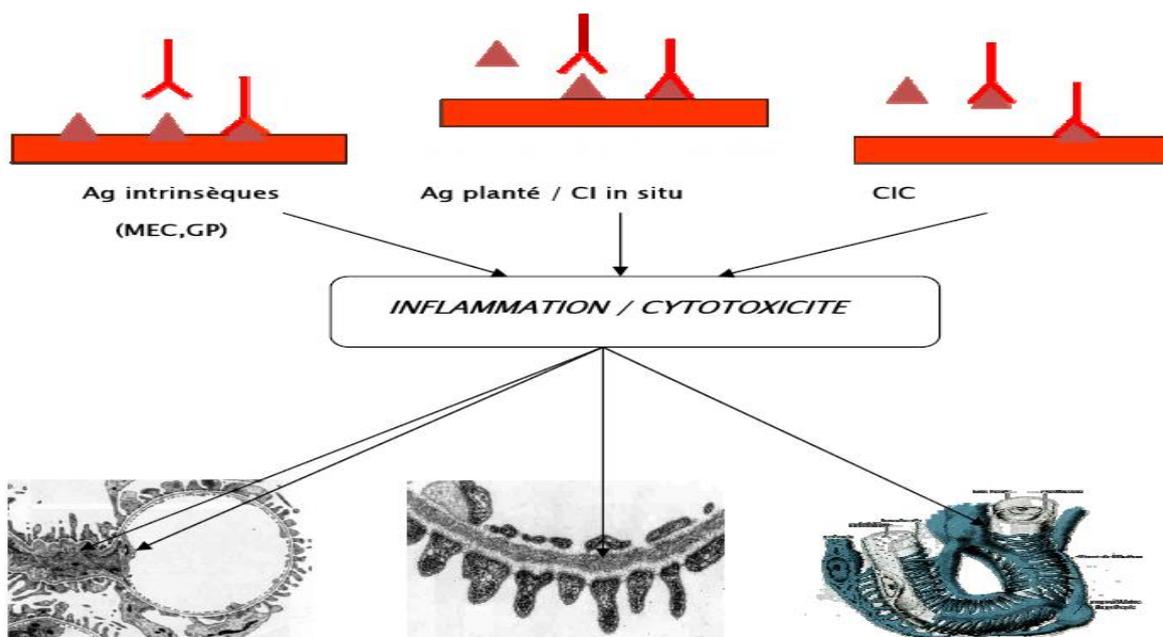


Figure 04 : Pathogénie des Lésions Tissulaires Rénales (**Berden ,1997**).

III-3-1-Fixation glomérulaire d'auto-anticorps dans la néphropathie lupique :

Chez un patient atteint de lupus avec atteinte rénale, la biopsie peut mettre en évidence différentes anomalies histologiques (**Berden ,1997**)

L'examen en immunofluorescence met systématiquement en évidence des dépôts composés d'immunoglobulines (Ig) et de complément. Suivant le degré des anomalies, ces dépôts sont localisés au moins dans le mésangium (néphropathie lupique des classes I et II de la classification ISN/RPS), mais sont également observés très fréquemment le long de la paroi des capillaires glomérulaires au niveau sous endothélial (classes III et IV de la classification ISN/RPS) ou extra membraneux (classe V de la classification ISN/RPS).

La microscopie optique révèle que les dépôts sous-endothéliaux sont accompagnés de lésions prolifératives constituées d'une prolifération endocapillaire, d'une infiltration par des cellules inflammatoires, d'une nécrose de l'anse capillaire et dans certains cas, d'une prolifération extracapillaire avec formation de croissants. Des dépôts importants associés à ces lésions aiguës peuvent également être observés le long de la paroi capillaire.

L'examen au microscope électronique montre que ces dépôts sont des structures denses aux électrons, localisées dans le mésangium, au niveau sous endothélial et sous-épithélial.

Des recherches ont été conduites depuis de nombreuses années afin de comprendre comment se forment ces dépôts glomérulaires (**Ségalen et al., 2011**).

Étant donné que le développement d'une glomérulonéphrite chez un patient lupique est, dans la majorité des cas, accompagné par des titres élevés et souvent croissants d'anticorps antiADN bicaténaire (ADNdb) (Ségalen *et al.*, 2011). et de taux abaissés de facteurs de complément C3 et C4, il a été suggéré que les anticorps anti-ADNdb forment des complexes avec l'ADN et que ces complexes se déposent dans le glomérule, fixent le complément et, par conséquent, attirent les cellules inflammatoires. Ces événements déclenchent une attaque inflammatoire provoquant des lésions glomérulaires (Grootscholten *et al.*., 2003).

II-3-2-Le rôle des cellules résidentes rénales

Le dépôt de complexes immuns (CI) a été considéré comme responsable de l'initiation de la LN. Le dépôt glomérulaire CI se trouve principalement dans les lésions de mésangium, sous-endothéliales et sous-épithéliales. En particulier, les dépôts mésangiaux et sous-endothéliaux provoquent des profils prolifératifs de LN. Le dépôt de CI active la cascade du complément, conduisant à l'activation et à la prolifération des cellules mésangiale. Une fois activées, les cellules mésangiale produisent différents types de cytokines et de chimiokines, conduisant à une amplification de la maladie glomérulaire. En plus des lésions glomérulaires médiées par CI, les auto-anticorps peuvent également favoriser la prolifération et l'activation dans les cellules résidentes rénales. (Iwata *et al.*.,2011).

II-4-Signe cliniques et biologiques de la néphropathie lupique

L'atteinte rénale survient plus souvent au cours de la première année de la maladie, mais peut se manifester cliniquement plus tardivement à l'occasion d'une poussée (Niaudet, 2005). Le caractère silencieux que possède cette néphropathie sur le plan clinique exige une surveillance étroite des patients exposés à ce risque. Surveillance tous les 3 à 6 mois de la pression artérielle, de la créatininémie (ou de la clairance de la créatinine) et de la bandelette urinaire.

Lorsqu'il apparaît une détérioration de la fonction rénale insuffisance rénale(IR), une protéinurie significative ou une hématurie, une ponction biopsie rénale (PBR) doit être envisagée (O'Callaghan, 2006).

La symptomatologie de cette atteinte est présentant une insuffisance rénale, une protéinurie (entre 0,5 et 3 g/24 h), hématurie microscopique une hyper-tension artérielle Il existe d'autres modes de présentation possibles, comme :

- la microangiopathie thrombotique (anémie hémolytique mécanique, thrombopénie).
- le syndrome des antiphospholipides (HTA, micro-infarctus rénaux, faible protéinurie).

- les formes silencieuses (sans dysfonction rénale, sans protéinurie ni anomalie du sédiment urinaire).
- le syndrome pneumorénal (avec GNRP et hémorragie intra-alvéolaire) (**Karras, 2012**).

II-5-Biopsie rénale

La ponction biopsie rénale occupe un rôle très important dans le diagnostic de la forme lésionnelle rénale au cours de la néphropathie lupique.

L'analyse de la biopsie rénale permet de confirmer le diagnostic, de classer l'atteinte rénale dans les différents sous-types histologiques, d'établir un pronostic et de guider le traitement (**Karras, 2015**).

Selon les récentes recommandations de l'ACR et de l'EULAR, la biopsie rénale doit être réalisée en cas d'insuffisance rénale « IR » (DFGe < 60 mL/min/1,73m²), une protéinurie à la bandelette urinaire, confirmée par un dosage pondéral sur les urines des 24 heures (protéinurie > 0,5 g/24 heures), en dehors de la période menstruelle ou d'un contexte d'infection urinaire. La présence d'une hématurie microscopique confirmée, non liée à une infection urinaire, est également évocatrice d'une atteinte rénale. Pour finir, l'insuffisance rénale suggérée par l'augmentation de la créatinine plasmatique et confirmée par la diminution de la clairance de la créatinine (< 60 ml/min) justifie une consultation spécialisée en milieu néphrologique pour éliminer une autre cause de néphropathie et discuter l'exploration histologique rénale (**Karras, 2012**).

II-6-Classification anatomopathologie du la néphropathie lupique

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a proposé la première classification des différents types de néphropathie lupique. Cette classification a été formulée par Pirani et Pollak à Buffalo, New York en 1974 et a été utilisée pour la première fois dans des publications en 1975 et 1978. Depuis cette date plusieurs modifications ont été apportées à cette classification, tout en gardant ses grandes lignes. Cette classification a permis de définir cinq classes (**Weening et al., 2004**).

II-7-Classification de la néphropathie lupique : nouvelle proposition

Une nouvelle proposition de la classification a été proposée par la société internationale de néphrologie / de pathologie rénale (ISN / RPS) de la néphropathie lupique (2003), cette classification révisée préserve la simplicité de la classification originale, elle présente une forte

similitude avec la classification de 1974, mais ajouté plusieurs modifications importantes concernant les différences quantitatives et qualitatives entre les lésions de classe III et IV .elle permettre du classés dans six classes , L'objectif principal est de normaliser les définitions, de mettre en évidence les lésions cliniquement pertinentes et d'encourager une notification uniforme et reproductible entre les centres. Comme les classifications précédentes, cette nouvelle classification est basée exclusivement sur la pathologie glomérulaire (**Weening et al .,2004**) .

Tableau II : Classification de la société internationale de néphrologie / de pathologie rénale (ISN / RPS) de la néphropathie lupique (2003) (**Renaudineau et al.,2008**) .

Les classes	Néphropathie lupique classification histologique.
Classe I	Lésions mésangiales minimales (dépôts d'immunoglobulines).
Classe II	Lésions mésangiales proliférative.
Classe III	Proliférations focales (< 50 % des glomérules).
Classe IV	Proliférations diffuses (> 50 % des glomérules).
Classe V	Glomérulonéphrite extramembranaire.
Classe VI	Glomérulosclérose globale .

II-7-1 Classe I glomérulonéphrite lupique mésangiale minime (non proliférative)

Une accumulation mésangiale de complexes immuns identifiés en immunofluorescence et en microscopie électronique sans anomalie visible en microscopie optique (**Raimbourg et al .,2019**).

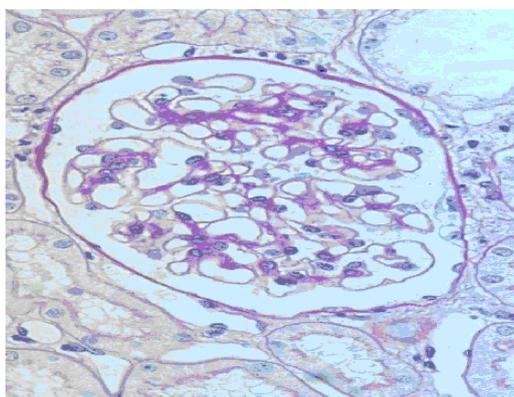


Figure 05: néphropathie lupique classe I par MO (**Mikou, 2014**)

II-7-2-Classe II : glomérulonéphrite lupique mésangiale proliférative

Atteinte mésangiale proliférative prolifération des cellules mésangiale et augmentation de la matrice mésangiale sans atteinte endocapillaire ; dépôts mésangiaux d'Ig et de complément (plus parfois sous-endothélial) : aucune anomalie décelée si ce n'est une faible protéinurie (jadot *et al.*, 2018)

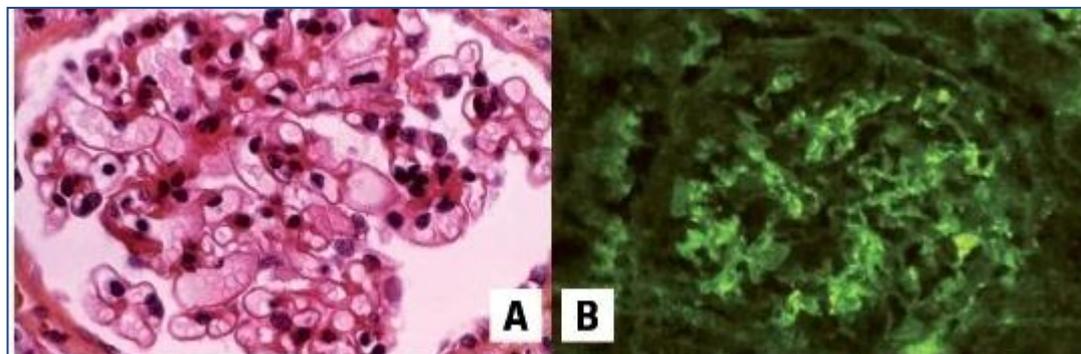


Figure 06 : Glomérulonéphrites lupiques non actives classe II(Quartier,2003).

- A. Prolifération mésangiale exclusive (sans prolifération endo- ou extra-capillaire ni dépôts endocapillaires) d'une glomérulonéphrite classe II.
- B. Dépôts d'IgG mésangiaux d'une néphropathie lupique classe II.

II-7-3-Classe III : est définie comme la néphropathie lupique focale impliquant moins de 50% de tous les glomérules. Les glomérules atteints présentent généralement des lésions prolifératives endocapillaires segmentaires ou des cicatrices glomérulaires inactives, avec ou sans nécrose et croissants de la paroi capillaire, avec des dépôts sous-endothéliaux (généralement dans une distribution segmentaire) lors de l'évaluation de l'étendue des lésions, les glomérules présentant à la fois des lésions actives et des lésions sclérotiques seront pris en compte. Des altérations mésangiales focales ou diffuses (compris une prolifération mésangiale ou des dépôts immunitaires mésangiaux) peuvent accompagner les lésions glomérulaires focales (Weening *et al.*,2004).

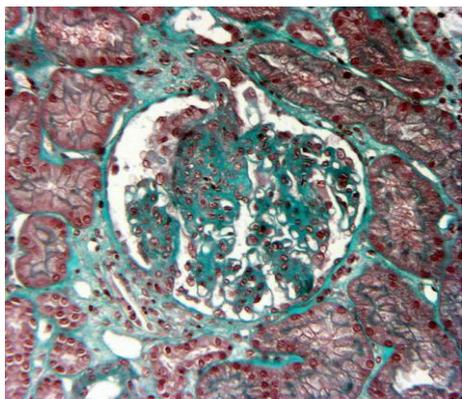


Figure 07 : Classe III de la NL (MO)
(Weening et al.,2004)

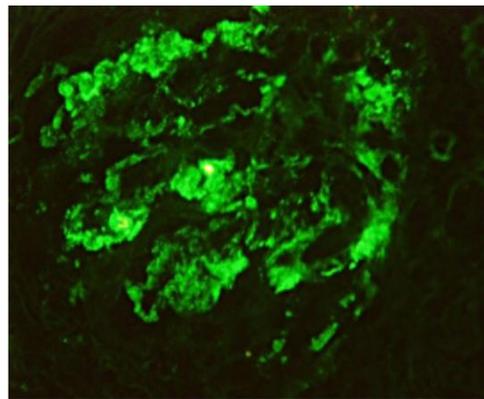


Figure 08 : Classe III de la NL (IF).
(Smaoune et al.,2018)

II-7-4-Classe IV: glomérulonéphrite lupique diffuse, segmentaire (IV-S) ou globale (IV-G)

La classe IV est définie comme une néphropathie lupique diffuse avec des lésions extra-mésangiales actives et/ou chroniques intéressant 50 % des glomérules ou plus. Les lésions actives ou chroniques peuvent être segmentaires ou globales selon qu'elles intéressent respectivement moins ou plus de la moitié du glomérule. La classe IV est sous-divisée en classe IV-S lorsque plus de 50 % des glomérules présentent des lésions segmentaires, et en classe IV-G quand plus de la moitié des glomérules ont des lésions dites « globales ». Le pourcentage de lésions actives et/ou chroniques doit être mentionné. L'existence de dépôts extramembranaires est fréquente au sein des classes IV. Il a donc été recommandé qu'un diagnostic combiné de classe V soit possible si ces dépôts impliquent au moins 50 % de la surface glomérulaire dans plus de 50 % des glomérules en microscopie optique ou en immunofluorescence (Quartier,2003) .

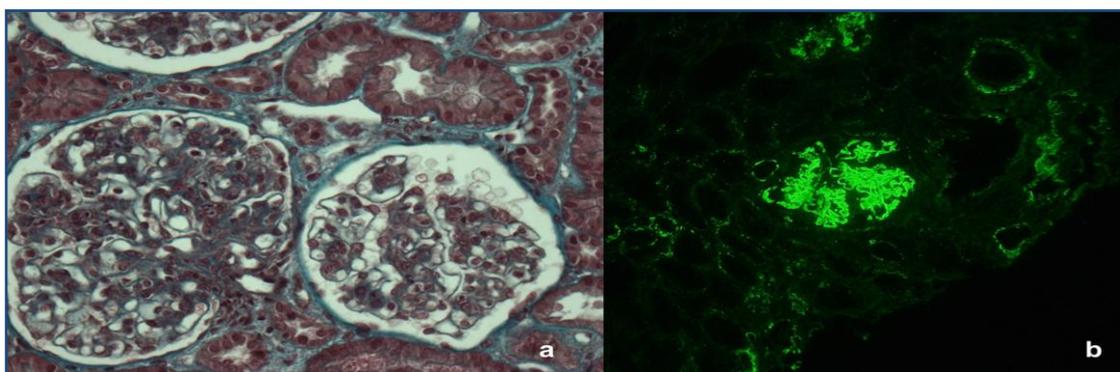


Figure 10: Glomérulonéphrite lupique de classe IV-G (a). En microscopie optique (a), on peut distinguer une prolifération cellulaire globale sur plus de 50 % des glomérules étudiés. En immunofluorescence (b), on distingue de volumineux dépôts d'IgG, mais aussi de C3 et C1q (Karras,2015).

II-7-5-Classe V : glomérulonéphrite lupique extra membraneuse

La classe V est défini par la présence de dépôts extramembraneux granuleux continus segmentaires ou globaux, souvent associés à des dépôts immuns mésangiaux. N'importe quel degré d'hypercellularité mésangiale peut être présent au sein d'une classe V. Comme déjà précisé, un diagnostic combiné de classe III ou IV et de classe V est possible, à condition que les dépôts extramembraneux occupent plus de 50 % de la surface glomérulaire dans plus de 50 % des glomérules (**Quartier, 2003**).

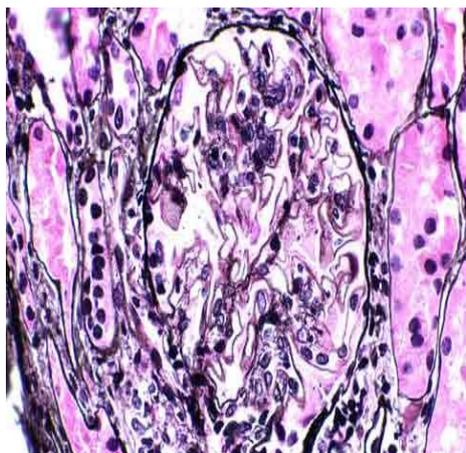


Figure 10 : Classe V de la NL (MO).
(Weening *et al.*,2004)

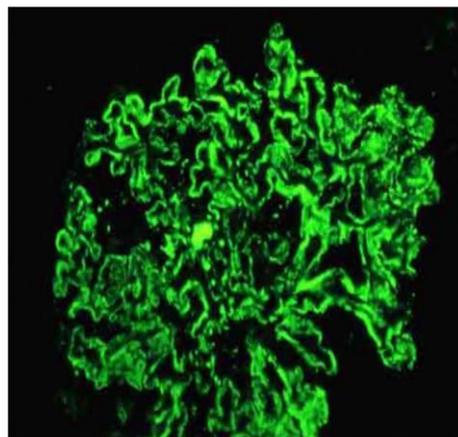


Figure 11 : Classe V de la NL (IF).
(Smaoune *et al.*,2018)

II-7-6-Classe VI : sclérose glomérulaire avancée

La classe VI (néphropathie lupique de stade avancé) désigne les biopsies avec une glomérulosclérose globale $\geq 90\%$ et dans lesquelles il existe des preuves cliniques ou pathologiques que la sclérose est attribuable à la néphropathie lupique. Il ne devrait y avoir aucun signe de maladie glomérulaire active continue. La classe VI peut représenter le stade avancé de la néphrite lupique chronique de classe III, de classe IV ou de classe V. Sans l'aide de biopsies rénales séquentielles, il peut être impossible de déterminer à partir de quelle classe les lésions glomérulaires sclérotiques ont évolué (Weening *et al.*,2004).

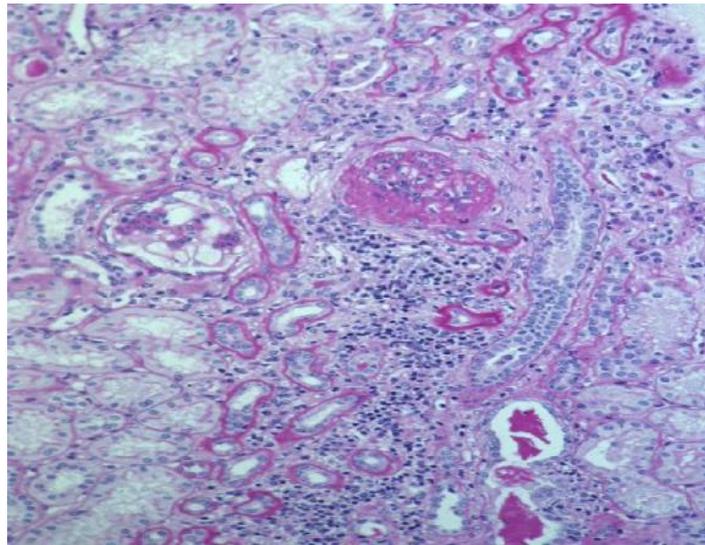


Figure 12 : glomérulonéphrite classe VI en microscope optique
(Weening et *al.*,2004)

Matériel

Et

Méthode

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune caractérisée par la production d'un large panel d'auto anticorps: les anticorps antinucléaires particulièrement les anticorps anti-DNA natifs. Les femmes sont les plus affectées soit neuf femmes pour un homme.

L'atteinte rénale est une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves au cours de cette maladie.

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

II -1-Matériel

II-1-1-Patients

37 Patients (4 hommes et 33 femmes) lupique ont fait l'objet d'une étude rétrospective. Ces patients sont diagnostiqués et suivis entre le mois de janvier 2019 au mois du septembre 2020, l'étude a été effectuée au sein du service néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire Mustapha Bacha Alger. Tout les patients sont des algériens et répondent aux critères de lupus établis par le collège américain de rhumatologie.

Etude de 37 prélèvements de la biopsie rénale de 37 patients pour un diagnostic de la néphropathie lupique.

II-2-Techniques d'étude de la biopsie rénale

Le prélèvement histologique nécessite toujours deux prélèvements pour les techniques de microscopie optique et d'immunofluorescence.

II-2-1-Par microscope optique

a-Fixation la biopsie est fixée au laboratoire d'anatomie pathologique par un fixateur formol à 10% pour but de conservation des structures, il doit se faire immédiatement après le prélèvement.

La durée de fixation est variable et la quantité du fixateur utilisé doit être au moins dix fois plus important que le volume de tissu à fixer quelques heures suffisant pour fixer les petits fragments.

b-L'inclusion a pour but de permettre la réalisation de coupes fines et régulier le milieu d'inclusion le plus utilise est la paraffine. Comme la paraffine hydrophobe, le prélèvement

doit d'abord subir une déshydratation (par immersion dans des bains d'alcool de degré croissant 70°, 80°, 90°, 95°, 100°).

L'intérêt de la déshydratation est d'éliminer le fixateur. L'alcool (éthanol) est ensuite remplacé par un solvant miscible à la paraffine : il s'agit de xylène avant, d'être coulé dans un moule contenant de la paraffine fondue par chauffage (portée à 56/58°C) et devenue liquide, qui infiltre alors toute la pièce. Après refroidissement, on se trouve en présence d'un bloc de paraffine, dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est incluse.

c-Les coupes du bloc de paraffine sont faites avec un microtome permettant de réaliser des tranches de coupes de 2 à 5 µm d'épaisseur l'ensemble des tranches vont former un ruban dans lequel on retrouve des coupes sériées de prélèvement tissulaire. Les coupes sont recueillies sur des lames.

d- Les colorations réalisées sur lames, accentuent les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation, les colorants sont en solution aqueuse, les coupes doivent d'abord subir une réhydratation, après déparaffinage des coupes (par la chaleur et des bains de xylène) en immergeant les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant (100°, 95°, 70°) puis dans l'eau distillée.

Les colorations utilisées sont :

Le trichrome vert (ou bleu) de Masson : montre les dépôts immuns en rouge brique, les membranes basales et le mésangium en vert (vert lumière), Hématoxyline –Eosine (H-E) l'hématoxyline colore le noyau en violet et l'éosine le cytoplasme en rose.

e-Montage et Observation les coupes colorées sont montrées entre lame et lamelle pour préserver la coloration avec une résine synthétique dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre. On dispose alors d'une « préparation microscopique » appelée lame, observée au microscope optique

II-2-2-Techniques Immunofluorescence directe

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

Le fragment destiné à l'immunohistochimie doit être conservé et acheminé au laboratoire dans les plus brefs délais pour congélation.

Les coupes faites en série du tissu d'une épaisseur de 2 à 3 µm sont obtenues avec un cryostat

- 1) Décongélation des lames sur température ambiante 1 heure
- 2) Effectuer un lavage d'1 heure à l'acétone.

- 3) Effectuer 2 lavages au PBS dilué (dilution PBS (950 ml l'eau distillée +50 ml PBS concentré) et mettre au frigo.
- 4) Placer la lame dans la figue qui convient sur un plateau et laisser les lames sécher pendant environ 1heure de temps.
- 5) Dépôt des anti corps dirigés contre les chaînes lourdes d'immunoglobuline (IgA ,IgG et IgM), les fractions du complément (C3, C1q), avant de déposer les AC une dilution de ces derniers doit se faire (dilution A/M/ C3/ C1q 400µl PBS dilué +100µl anti corps)et dilution IgG 870µl PBS dilué +30µl anti corps)les AC doivent être gardés à l'abri de la lumière pour que la fluorescence soit conservée .
- 6) Quantité d'AC à déposer sur chaque lame est 100µl de la dilution. Déposer la quantité d'AC sur le fragment et étaler avec l'ambout délicatement couvrir et laisser agir 30min.
- 7) Un double lavage est réalisé (toujours au PBS dilué au froid) lavage 1 :15min lavage 2 à 15min laisser égoutter.
- 8) Placer les lames dans un plateau a lame qui convient.
- 9) Montage : mettre une bonne goutte de glycérol sur lamelle.
- 10) Couvrir les plateaux avec des sachets et mettre à la congélation.
- 11) Les coupes sont examinées avec un microscope à fluorescence.

Résultat
Et
Discussions

III-1 Résultat

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période allant du mois de janvier 2019 au mois de septembre 2020 effectuée au sein du service néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire Mustapha Bacha Alger, portant sur 37 patients de néphropathie lupique.

III-1-1 Répartition des patients selon le sexe

L'attient rénale du LES touche les deux sexes, notre série comprendre 33 femmes et 4 hommes avec un sexe ratio F /H est 8,25

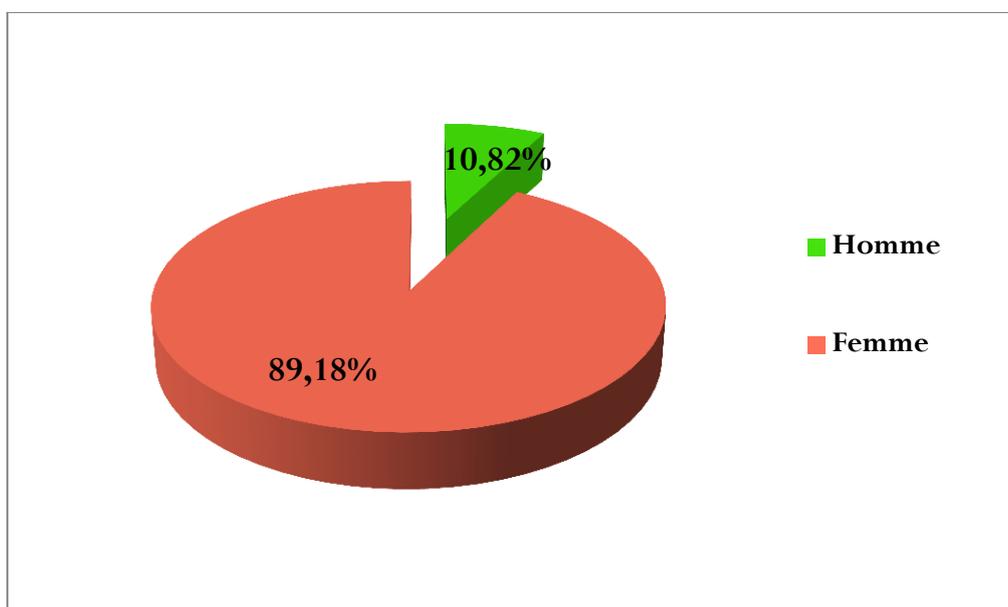


Figure 13 : Répartition de la néphropathie lupique selon le sexe

III-1-2 Répartition des patients selon l'âge

Dans notre série les tranches d'âge de 31 à 40 ans et de 20 à 30ans représentent respectivement 43 ,24% et 32,43% de l'ensemble des patients, la tranche d'âge située entre 41 et 50 ans représente 8 ,11% des patients, alors que seulement 5,41% des patients ont un âge supérieur à 50ans et 10,81% ont un âge inférieur à 20ans.

Dans notre série la moyenne d'âge des patients est de 31,77 ans avec des extrêmes allant de 9 à 57ans.

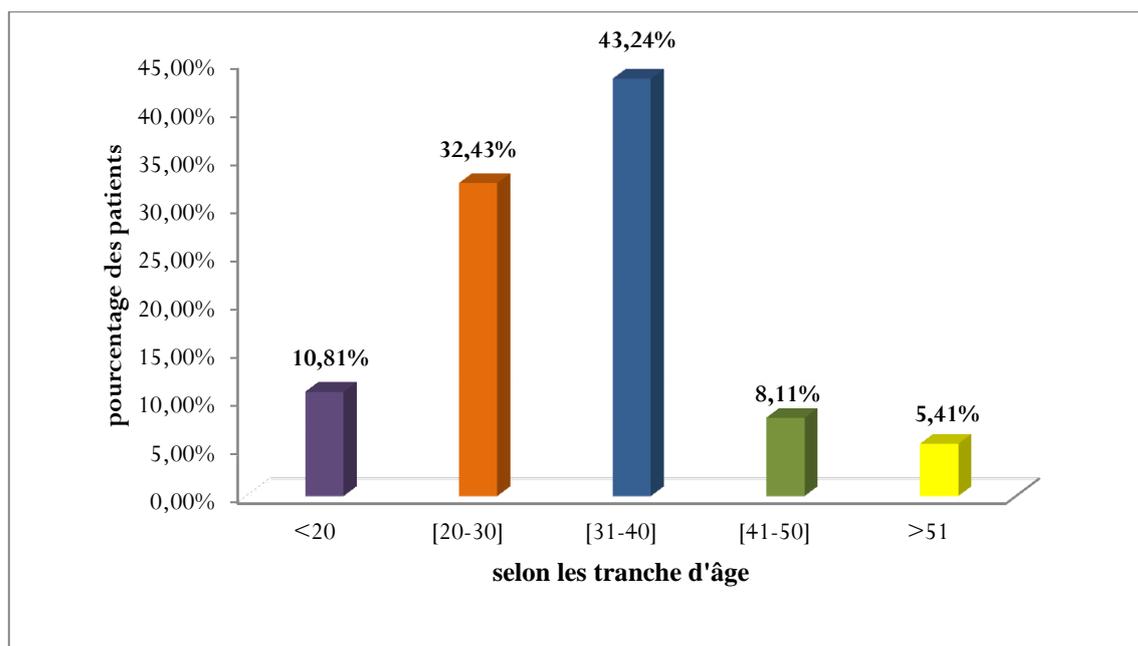


Figure 14: Répartition des patients par tranches d'âge

III-1-3 Répartition selon la classe histologique

L'étude histologique est réalisée sur 37 cas présentant la néphropathie lupique. Les résultats présentés par figure 16 montrent que la néphropathies proliférative la plus fréquentes est la forme proliférative diffuse (classe IV) prédomine les autre classes avec un pourcentage de 62.16%. La classe II vient en deuxième position dont 5 sur 37 cas avec un pourcentage de 13.51 %, enfin les néphropathies classe I, III, V, sont beaucoup plus rares avec des pourcentage 8.11%. et l'absence de néphropathie classe VI.

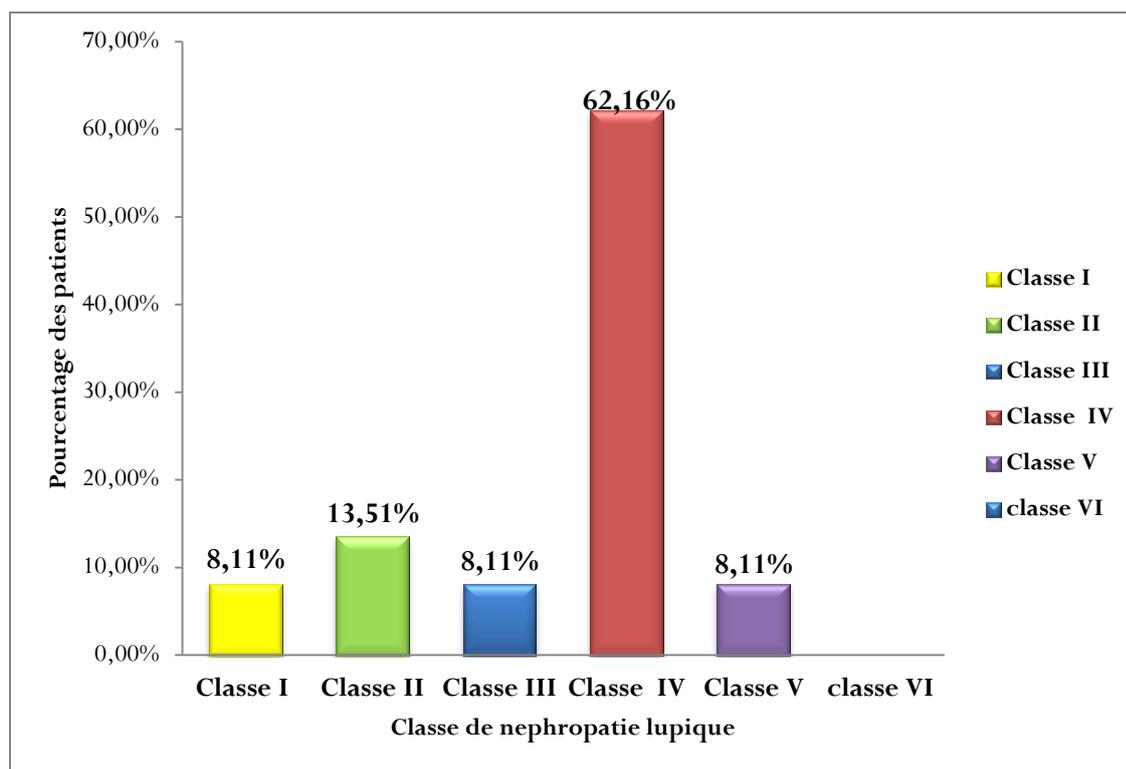


Figure 15 : Répartition des néphropathies selon la classe histologique

➤ Seuls les patients qui ont des renseignements suffisants ont été pris en considération dans notre étude pour les paramètres immunologiques, cliniques et bilan rénale, soit 13 patients sont 12 femmes et 1 homme.

III-1-4-Répartition selon Signe clinique

Les patients atteints néphropathie lupique expriment des signes cliniques, comme l'hypertension artérielle, signe hématologique, cutanée (éruption en ail de papillon , Photosensibilité, éruption discoïde), immunologique, rénale (syndrome néphrotique(SN), protéinurie, Hématurie) et articulaire .

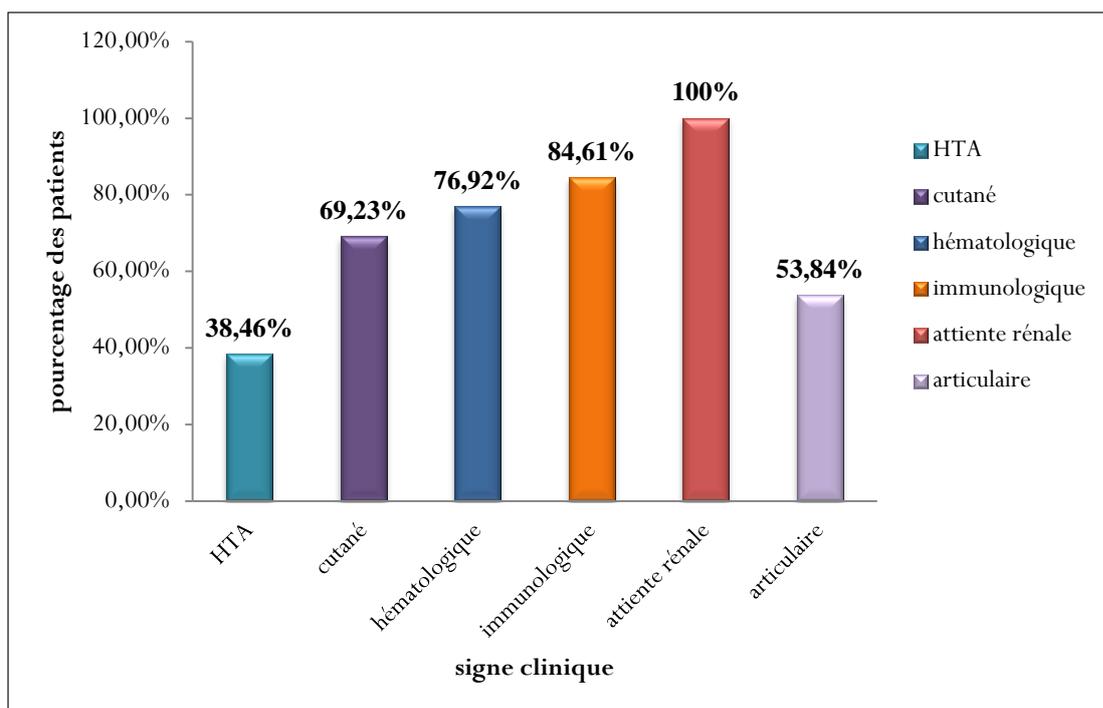


Figure 16 : Répartition des cas selon les signes cliniques

III-1-5- Répartition selon le bilan rénale

D'après les résultat de la figure 18 ,la protéinurie est présente chez tous les patients atteints de la néphropathie lupique avec un pourcentage de 100%. L'hématurie représente dans la moitié des patients , retrouvés chez 7 patients,avec un pourcentage de 53,84%.

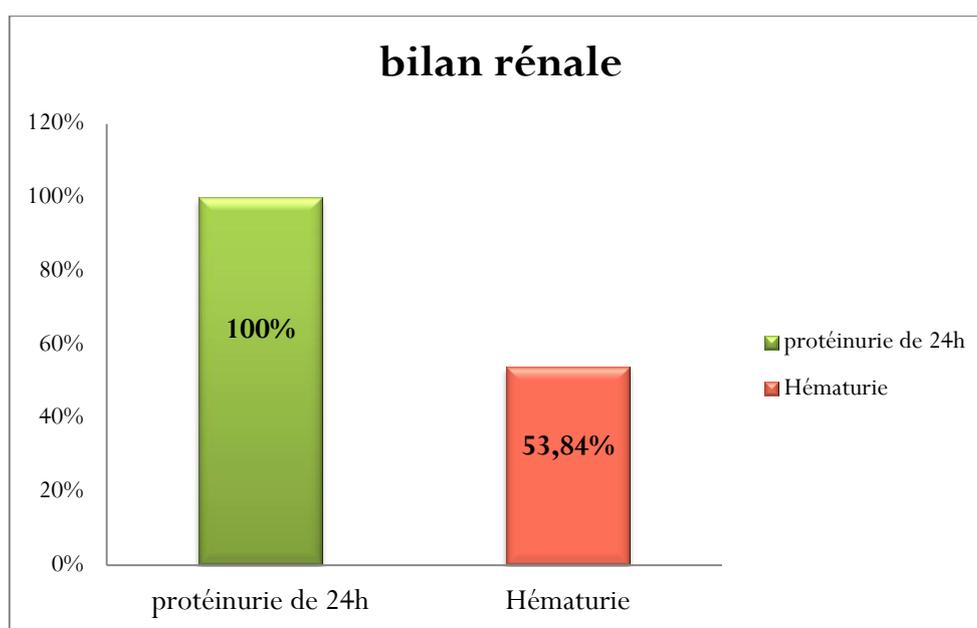


Figure 17 : répartition de la néphropathie lupique selon l'atteinte rénale.

III-1-6- Répartition selon les auto-anticorps

Les principales anomalies immunologiques que nous avons observées au cours de néphropathie lupiques sont représentées dans la figure19.

La recherche des auto-anticorps anti nucléaire (FAN) était positive chez 11 patients (84,61%). Les anticorps anti ADN natifs sont retrouvés chez 9 patients soit 69,23% des cas de notre série. Une baisse du complément sérique C3 et C4 vient en troisième position retrouvés chez 61,53% des patients. Concernant les Anti-Smith (SM) est trouvés chez 7 patient avec une fréquence (53,84%). Les Anti nucléosomes sont retrouvés chez 3 patients avec une fréquence de 23,07%. L'auto anticorps anti SSA et anti SSB sont noté respectivement chez 30,76% et 7,69% des cas, et anti RNP est exprimé chez 15,38% des cas.

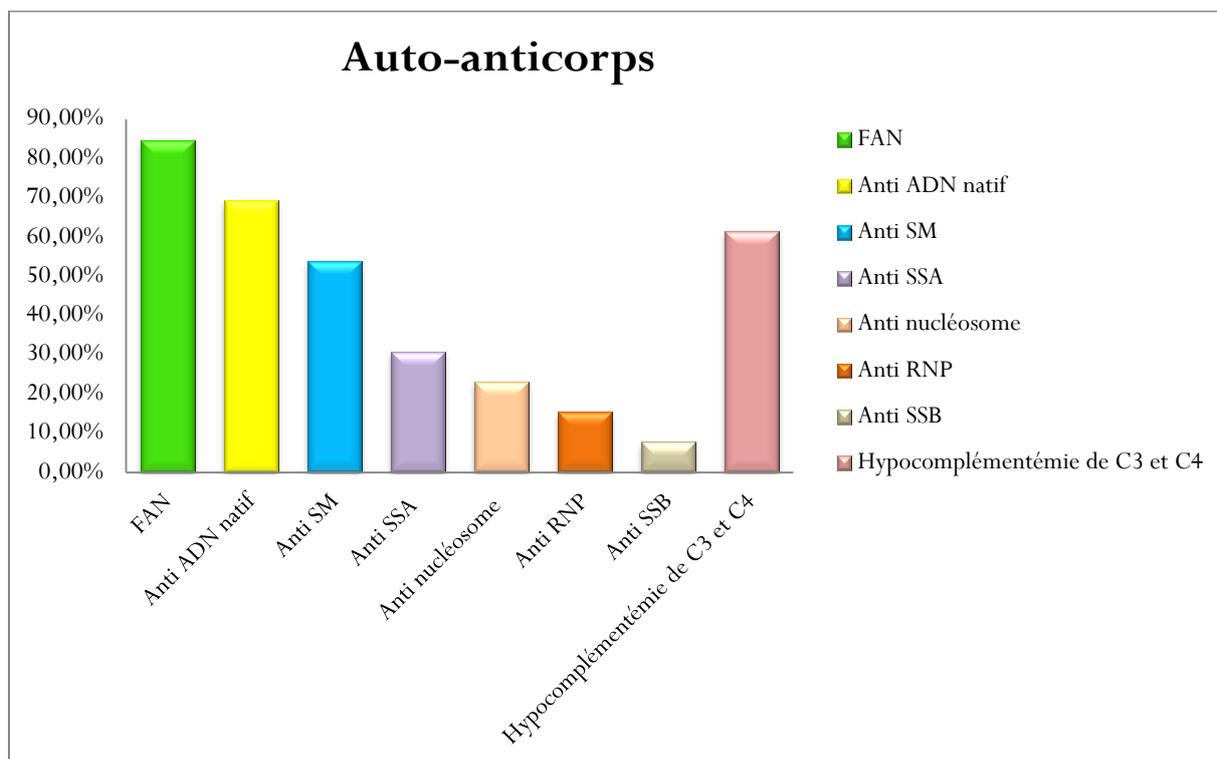


Figure 18 : Répartition des cas selon leur profil immunologique

IV-Discussion

Il s'agit d'une étude rétrospective portée sur 37 patients atteints de la néphropathie lupique, recueillis au sein du service de néphrologie de CHU Mustapha Bacha Alger sur une période allant du janvier 2019 au Septembre 2020.

A travers l'étude clinique, immunologique, et histologique on peut discuter les paramètres suivants :

- **Selon le sexe**, toutes les études menées sur les néphropathies lupiques sont en accord pour souligner la prédominance féminine Moreau et al (2017), qui est logiquement en rapport avec la fréquence féminine du LES.

Cela peut être expliqué par plusieurs facteurs génétiques et hormonaux. Mais bien que les femmes représentent plus de 90% des malades souffrant de LES, ce sont paradoxalement les hommes qui développent souvent une NL plus sévère soit 50% vs 20% pour les femmes (Moreau et al. ,2017).

La prévalence féminine de la néphropathie lupique dans notre série est de 89,18 % en accord avec la prévalence objectivée par Neumann et al (1995) et Béji et al (2005), qui est de fréquence :90,5 %et de 92,4% respectivement et par Baghdali et al (2014) à Alger qui trouvé 92 %.

- **Selon l'âge**, la néphropathie lupique peut se rencontrer à tout âge avec une prévalence nettement plus élevée chez le sujet jeune avant 33 ans (Moreau et al. ,2017). L'âge moyen de nos patients lors du diagnostic de la NL est de 31,77 ans avec des extrêmes de 9 et 57 ans, Il est semblable à l'âge rapporté par Taharboucht et al (2008) et Brugos et al (2006) la moyenne d'âge est 30 et 31,9 ans respectivement.

- **Selon les signes cliniques**, la fréquence des manifestations cliniques et biologiques est variable d'une étude à l'autre. Bien que les manifestations cliniques les plus graves ont tendance à s'associer aux formes histologiques les plus sévères.

Nous avons également trouvés que l'attient rénale est présente chez tout les patients, avec déférentes manifestations tel que : syndrome néphrotique (SN), protéinurie, Hématurie. Concernant l'hypertension artérielle qui est notée dans notre série avec un pourcentage 38,46%. L'étude de Cameron (1999) a démontré que l'HTA au cours de néphropathie lupique représente 20-50% des cas .Les manifestations hématologiques sont multiples, Il s'agit essentiellement d'anémie, de thrombopénie et de leucopénie, dans notre série la fréquence de

la manifestation hématologique est 76,92%. ce qui rejoint les résultats rapportés par Beji et al (2005) dont la fréquence était à 80 %.

Comme le confirme notre étude, l'atteinte articulaire et la dérégulation immunitaire fréquentes au cours du NL, notées chez (53,84%, 84,61%) respectivement de nos patients. Nos data sont proches à ceux de la série Tunisienne dont 62% des cas observés présentent une atteinte articulaire Ghedira et al(2002), et 85 % des cas par Benhmida et al (2011). Pour l'atteinte cutané dans notre série on trouve 69,23% des cas, alors que Béji et al (2005) ont trouvé 76,9%.

- **Selon le bilan rénale**, La néphropathie lupique peut être silencieuse et infraclinique. Lorsqu'elle est symptomatique, elle se traduit dans majorité des cas par une protéinurie et une hématurie microscopique. Une protéinurie est présente à 100% Beji et al (2005) Taharboucht et al(2008) ont retrouvé le même chiffre. Dans notre série, l'hématurie est présente dans 53,84% des cas, nos chiffres sont à peu près similaires à ceux de Beji et al (2005).

- **Sur le plan histologique**, la PBR a été réalisée chez tous nos patients, la lecture a été faite en microscopie optique et IF. Notre analyse histopathologique a confirmé ce que décrit la littérature, savoir que les lésions prolifératives sont les plus fréquemment rencontrées. Une ponction biopsie rénale a été réalisée chez 37 de nos patients, 62,16% des patients avaient une GNL diffuse (classe IV).

La prédominance des classes prolifératives a concerné toutes littérateur, nos chiffres sont proches de ceux retrouvés, surtout par En-Nasri et al (2014) qui trouvé 63,3% et d'autre auteur Brugos et al (2006), Béji et al (2005) et par Baghdali et al (2014).

Selon le Profil immunologique

- **Le complément**, le dosage de la fraction C3 et C4 du complément a été réalisé chez nos patients qui ont été réduits dans 61,53% des cas, alors que Béji et al (2005) ont trouvé une baisse de C3 dans 84,8% des cas et une baisse de C4 dans 75,5% des cas.

- **Les AAN et les Ac anti-ADN**, Les anticorps anti ADN ont été retrouvés chez 69,23 % des patients de notre série, En-Nasri et al (2014) ont trouvé une fréquence de 76 % . Les anticorps antinucléaire ont été retrouvés dans 84,61% des cas se concordant ainsi avec les données de la littérature où ils sont détectés dans 90 à 100% des cas. Nous retrouvons une fréquence presque similaire en Tunisie par En-Nasri et al (2014) ou ils sont présents dans 80,5%.

Dans notre série nous avons faire une recherche des Ac anti-nucléosome chez 3 patients avec un fréquence 23,07%.

- **Autres anticorps solubles**, dans notre étude, nous avons recherché les Ac anti-Sm chez nos patients, les AC ont été présents chez 53,84% des cas, nos résultats sont proches de ceux trouvés par Ghedira *et al* (2002) où ils sont présents dans 55,5%.

Dans notre étude on trouve les Anticorps Anti SSA, Anti RNP et Anti SSB avec des fréquence (30,76 %,15,38%et 7,69%) respectivement . la présence de ces anticorps solubles était plus fréquente chez la population de Ghedira *et al* (2002) dont (64 % , 49% et 33,6%) était observé respectivement.

Conclusion et perspectives

Conclusion

Le Lupus Erythémateux Systémique est une maladie auto-immune non spécifique d'organe, multifactorielle. L'atteinte rénale est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves du LES. Elle présente une cause majeure de mortalité de la maladie lupique.

L'étude rétrospective effectuée sur 37 patients atteints du NL, colligés au service néphrologie, nous a montré que les techniques d'études de la biopsie rénale par microscope optique et immunofluorescence directe reste la méthode de référence pour la détection et classification des lésions histologiques chez des patients ayant un NL. Cette technique est le complément des techniques immunologiques.

Nos résultats d'étude sur la néphropathie lupique en Algérie sont similaires à ceux de la littérature. Il est maintenant clair que la maladie prédomine en grande partie les femmes entre 20 à 40 ans et le bilan immunologique montre une fréquence élevée des anticorps antinucléaires et anti-ADN natifs et une baisse de C3, C4. D'après les résultats de la biopsie rénale, la forme la plus répandue est la forme proliférative classe IV.

Cette étude nécessite d'être poursuivie dans le but d'une meilleure détermination des particularités cliniques et paracliniques de NL selon les tranches d'âge et aussi de faire le lien entre les différentes manifestations cliniques et les classes histologiques ainsi que le type d'auto-anticorps présents.

Références

A

1. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Lupus érythémateux disséminé. Syndrome des antiphospholipides .(2012)., Volume 139, n° 11S, pages A102-A111
2. Antico, A., Platzgummer, S., Bassetti, D., Bizzaro, N., Tozzoli, R., Villalta, D., & Study Group on Autoimmune Diseases of the Italian Society of Laboratory Medicine (SIMeL). (2010). Diagnosing systemic lupus erythematosus: new-generation immunoassays for measurement of anti-dsDNA antibodies are an effective alternative to the Farr technique and the Crithidia luciliae immunofluorescence test. *Lupus*, 19(8), 906-912.
3. Appel, G. B., Contreras, G., Dooley, M. A., Ginzler, E. M., Isenberg, D., Jayne, D., ... & Wofsy, D. (2009). Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(5), 1103-1112.
4. Arnett Jr, F. C. (1997). The genetics of human lupus. *Dubois' lupus erythematosus*, 77.

B

5. Baghdali, F. Y., Arzour, H., Boudrifa, N., Gaouar, A., Haddoum, F., & Kalem, K. (2014). Lésions histologiques rénales au cours du lupus: étude descriptive de 366 patients. *Néphrologie & Thérapeutique*, 10(5), 338..
6. Banchereau, J., & Pascual, V. (2006). Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity*, 25(3), 383-392..
7. Béji, S., Kaaroud, H., Moussa, F. B., Abderrahim, E., Goucha, R., Hamida, F. B., ... & Maiz, H. B. (2005). Néphropathie lupique: à propos de 211 cas. *La Revue de médecine interne*, 26(1), 8-12.
8. Benhmida, M., Chaabouni, Y., Kammoun, K., Yaich, S., Kharrat, M., Jarraya, F., ... & Hachicha, J. (2011). Néphropathie lupique chez l'homme. À propos de 20 cas. *Néphrologie & Thérapeutique*, 5(7), 377-378.
9. Berden JH.(1997).Lupus nephritis.Kidney Int, 52 : 538-558.
10. Blanco, P., Pitard, V., Viallard, J. F., Taupin, J. L., Pellegrin, J. L., & Moreau, J. F. (2005). Increase in activated CD8+ T lymphocytes expressing perforin and granzyme B correlates with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 52(1), 201-211.
11. Bruce Blaus,(2014).Medical galler of Blausen ,ISSN-2002-4436.

12. 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. *Scandinavian journal of immunology*, 64(4), 433-437.

C

13. Cachat, M., Leimgruber, A., & Spertini, F. (2000). Lupus érythémateux disséminé et atteinte rénale. *Médecine et hygiène*, 58(2290), 471-474.
14. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:413-24.
15. Chiewthanakul, P., Sawanyawisuth, K., Foocharoen, C., & Tiamkao, S. (2012). Clinical features and predictive factors in neuropsychiatric lupus. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, 30(1), 55.
16. Chopra, S., Cherian, D., Verghese, P. P., & Jacob, J. J. (2013). Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 17(1), 83..
17. Cojocaru, M., Cojocaru, I. M., Silosi, I., & Vrabie, C. D. (2011). Manifestations of systemic lupus erythematosus. *Maedica*, 6(4), 330.
18. Crow, M. K., Olfieriev, M., & Kirou, K. A. (2015). Targeting of type I interferon in systemic autoimmune diseases. *Translational research*, 165(2), 296-305.
19. Crispin, J. C., Liossis, S. N. C., Kis-Toth, K., Lieberman, L. A., Kyttaris, V. C., Juang, Y. T., & Tsokos, G. C. (2010). Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends in molecular medicine*, 16(2), 47-57.
20. Cross, J., & Jayne, D. (2005). Diagnosis and treatment of kidney disease. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 19(5), 785-798.

D

21. Doreau, A., Belot, A., Bastid, J., Riche, B., Trescol-Biemont, M. C., Ranchin, B., ... & Durieu, I. (2009). Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Nature immunology*, 10(7), 778-785.

E

22. En-Nasri Sana, Fouad Zineb, Fadili Wafaa, Hassani Selma, Amal Said, Essaadouni Lamiaa, Laouad Inass .(2014) la néphropathie lupique : fréquence, formes histologiques et facteurs prédictifs de l'atteinte rénale, *La Tunisie médicale ; Vol 92 (n°10)*

F

23. Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management. *Journal of autoimmunity*, 96, 1-13.
24. Filho Moura, J. P., Peixoto, R. L., Martins, L. G., Melo, S. D. D., Carvalho, L. L. D., Pereira, A. K. F., & Freire, E. A. M. (2014). Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *Anais brasileiros de dermatologia*, 89(1), 118-125.
25. Feng, F., Nyland, J., Banyai, M., Tatum, A., Silverstone, A. E., & Gavalchin, J. (2010). The induction of the lupus phenotype by estrogen is via an estrogen receptor- α -dependent pathway. *Clinical immunology*, 134(2), 226-236.
26. Fournel, S., & Muller, S. (2000). Les auto-anticorps dans le lupus. *Médecine thérapeutique*, 6(7), 537-46.
27. Frostegård, J. (2005). SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *Journal of internal medicine*, 257(6), 485-495.
28. Fujii, Y., Fujii, K., & Tanaka, Y. (2006). Attempt to correct abnormal signal transduction in T lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients. *Autoimmunity Reviews*, 5(2), 143-144.

G

29. Ghedira, I., Sakly, W., & Jeddi, M. (2002). Caractéristiques cliniques et sérologiques du lupus érythémateux systémique: à propos de 128 cas. *Pathologie Biologie*, 50(1), 18-24.
30. Grootsholten, C., van Bruggen, M. C., van der Pijl, J. W., de Jong, E. M., Ligtenberg, G., Derksen, R. H., ... & Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. (2003). Deposition of nucleosomal antigens (histones and DNA) in the epidermal basement membrane in human lupus nephritis. *Arthritis & Rheumatism*, 48(5), 1355-1362.

H

31. HA III, A. U. S. T. I. N. (1986). Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*, 314, 614-619.
32. Hahn, B. H., McMahon, M. A., Wilkinson, A., Wallace, W. D., Daikh, D. I., Fitzgerald, J. D., ... & Ramsey-Goldman, R. (2012). American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis care & research*, 64(6), 797-808.

33. Houssiau, F. A., Vasconcelos, C., D'Cruz, D., Sebastiani, G. D., Garrido, E. D. R., Danieli, M. G., ... & Galeazzi, M. (2002). Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro- Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low- dose versus high- dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis & Rheumatism*, 46(8), 2121-2131.

I

34. Iwata, Y., Furuichi, K., Kaneko, S., & Wada, T. (2011). The role of cytokine in the lupus nephritis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011.

J

35. Jackson, L. W. (2007). Congenital nephrotic syndrome. *Neonatal Network*, 26(1), 47-55.
36. Jadot, V., Krzesinski, J. M., Von Frenckell, C., Bovy, C., & Bouquegneau, A. (2018). La néphropathie lupique: les nouvelles perspectives de traitement. *Néphrologie & Thérapeutique*, 14(1), 1-12.

G

37. Gregersen, J. W., & Jayne, D. R. (2012). B-cell depletion in the treatment of lupus nephritis. *Nature Reviews Nephrology*, 8(9), 505.

K

38. Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. K., Touma, Z., Urowitz, M. B., van Vollenhoven, R., Ruiz-Irastorza, G., & Hughes, G. (2016). Systemic lupus erythematosus. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16039.
39. Karras, A. (2015). La néphropathie lupique: le point en 2014. *La Revue de Médecine Interne*, 36(2), 98-106.
40. Karras, A. (2012). Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé. *La Presse Médicale*, 41(3), 260-266.

M

41. Ma, C., Xia, Y., Yang, Q., & Zhao, Y. (2019). The contribution of macrophages to systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology*, 207, 1-9
42. Manson, J. J. and Rahman, (2006)'Systemic lupus erythematosus', Orphanet J Rare Dis, 1, pp. 6.
43. Mathian, A., Arnaud, L., & Amoura, Z. (2014). Physiopathologie du lupus systémique: le point en 2014. *La Revue de médecine interne*, 35(8), 503-511.
44. Melander, C., Sallée, M., Trolliet, P., Candon, S., Belenfant, X., Daugas, E., ... & Boffa, J. J. (2009). Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects

- long-term renal outcome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(3), 579-587.
45. Meyer, O. (2005). Lupus érythémateux systémique. *EMC-Rhumatologie-Orthopédie*, 2(1), 1-32.
46. Mikou S, 2014 apport de la biopsie renale au cours de la néphropathie lupique ,Maroc
47. Miyara, M., Amoura, Z., Parizot, C., Badoual, C., Dorgham, K., Trad, S., ... & Gorochov, G. (2005). Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. *The Journal of Immunology*, 175(12), 8392-8400.
48. Miyake, K., Akahoshi, M., & Nakashima, H. (2011). Th subset balance in lupus nephritis. *Journal of biomedicine & biotechnology*, 2011, 980286.
49. Molino, C., Fabbian, F., & Longhini, C. (2009). Clinical approach to lupus nephritis: recent advances. *European journal of internal medicine*, 20(5), 447-453
50. Munoz, L. E., Gaip, U. S., Franz, S., Sheriff, A., Voll, R. E., Kalden, J. R., & Herrmann, M. (2005). SLE—a disease of clearance deficiency?. *Rheumatology*, 44(9), 1101-1107.
- N**
51. Neumann, K., Wallace, D. J., Azen, C., Nessim, S., Fichman, M., Metzger, A. L., & Klinenberg, J. R. (1995, August). Lupus in the 1980s: III. Influence of clinical variables, biopsy, and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at a single center. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 25, No. 1, pp.47-57). WB Saunders.
52. variables, biopsy, and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at a single center. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 25, No. 1, pp.47-57). WB Saunders.
53. Niaudet, P. (2005). Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires. *EMC-Pédiatrie*, 2(1), 12-30.
- O**
54. O'Callaghan, C. A. (2006). Manifestations rénales des maladies auto-immunes systémiques: diagnostic et traitement. *Néphrologie & thérapeutique*, 2(3), 140-151.
- P**
55. Pan, L., Lu, M. P., Wang, J. H., Xu, M., & Yang, S. R. (2020). Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World Journal of Pediatrics*, 16(1), 19-30.
56. Perdriger, A., Werner-Leyval, S., & Rollet-Elamrani, K. (2003). Génétique du lupus érythémateux systémique. *Revue du rhumatisme*, 70(3), 210-216.

Q

57. Quartier, P., & Prieur, A. M. (2003). Lupus érythémateux systémique. *Archives de pédiatrie*, 10(4), 367-373.

R

58. Raimbourg, Q., & Daugas, É. (2019). Atteintes rénales du lupus. *Néphrologie & Thérapeutique*, 15(3), 174-189.
59. Ramos, P. S., Brown, E. E., Kimberly, R. P., & Langefeld, C. D. (2010, March). Genetic factors predisposing to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. In *Seminars in nephrology* (Vol. 30, No. 2, pp. 164-176). WB Saunders.
60. Renaudineau, Y., Renaudineau, E., Le Meur, Y., Chauveau, A., & Youinou, P. (2008). Intérêt des nouveaux examens sérologiques pour la néphropathie lupique. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 23(3), 137-142.
61. Rovin, B., Furie, R., Latinis, K., Looney, R. J., Fervenza, F. C., Sanchez-Guerrero, J., ... & Appel, G. (2012). LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*, 64(4), 1215-26.

S

62. Scofield, R. H., & Oates, J. C. (2009). The place of William Osler in the description of systemic lupus erythematosus. *The American journal of the medical sciences*, 338(5), 409-412.
63. Ségalen, I., Renaudineau, Y., Hillion, S., Hanrotel, C., Le Meur, Y., & Youinou, P. (2011). Quels auto-anticorps pour le diagnostic et le suivi de la néphropathie lupique?. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 26(3), 113-117.
64. Shlomchik, M. J., Craft, J. E., & Mamula, M. J. (2001). From T to B and back again: positive feedback in systemic autoimmune disease. *Nature Reviews Immunology*, 1(2), 147-153.
65. Shin, MS, Lee, N., et Kang, I. (2011). Sous-ensembles de cellules T effectrices dans le lupus érythémateux disséminé: mise à jour portant sur les cellules Th17. *Opinion actuelle en rhumatologie* , 23 (5), 444.
66. Smooune A, Moussaoui Y. (2018). Néphropathie lupique , Algérie .

T

67. Taharboucht, R. Guermaz, A. Hatri, F. Kessal, S. Zekri, M. Brouri .(2008). Néphropathie lupique : expérience d'un service de médecine interne, *La Revue de médecine interne*
68. Tahernia, L., Namazi, S., Rezaei, N., & Ziaee, V. (2017). Cytokines in systemic lupus erythematosus: their role in pathogenesis of disease and possible therapeutic opportunities. *Rheumatology Research*, 2(1), 1-9.
69. TRON, F., JACQUOT, S., & GILBERT, D. (2002). Anomalies lymphocytaires B du lupus érythémateux disséminé: Lupus systémique (1re partie). In *Annales de médecine interne (Paris)* (Vol. 153, No. 8, pp. 503-512).
70. Tsokos, G. C., Lo, M. S., Reis, P. C., & Sullivan, K. E. (2016). New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 12(12), 716-730.

V

71. Van Den Born, J., van den Heuvel, L. P., Bakker, M. A., Veerkamp, J. H., Assmann, K. J., Weening, J. J., & Berden, J. H. (1993). Distribution of GBM heparan sulfate proteoglycan core protein and side chains in human glomerular diseases. *Kidney international*, 43(2), 454-463.

W

72. Weening, J. J., D'Agati, V. D., Schwartz, M. M., Seshan, S. V., Alpers, C. E., Appel, G. B., ... & Fogo, A. B. (2004). The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(2), 241-250.

Y

73. Yang, J., Chu, Y., Yang, X., Gao, D., Zhu, L., Yang, X., ... & Li, M. (2009). Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, 60(5), 1472-1483.
74. Yoshimi, R., Ueda, A., Ozato, K., & Ishigatsubo, Y. (2012). Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012.

Les Annexes

Annexe 1

a-Anatomie et physiologie du rein

Les reins sont situés dans l'espace retro péritonéal, légèrement au dessus du niveau de l'ombilic. La longueur approximative du rein est de 6 cm chez le nouveau-né et croît jusqu'à 12 cm chez l'adulte. En moyenne, le rein pèse 24 g chez le nouveau-né et 150 g chez l'adulte (**Jackson, 2007**).

Le rein est constitué de deux couches : la couche externe et la couche interne. La couche externe, ou cortex contient les glomérules. Cette portion comprend aussi les tubules proximaux et distaux, ainsi que les tuyaux collecteurs. Quant à la couche interne, ou medulla, on y retrouve la portion droite des tubules, l'anse de Henle, le vasa recta et les tuyaux collecteurs terminaux.

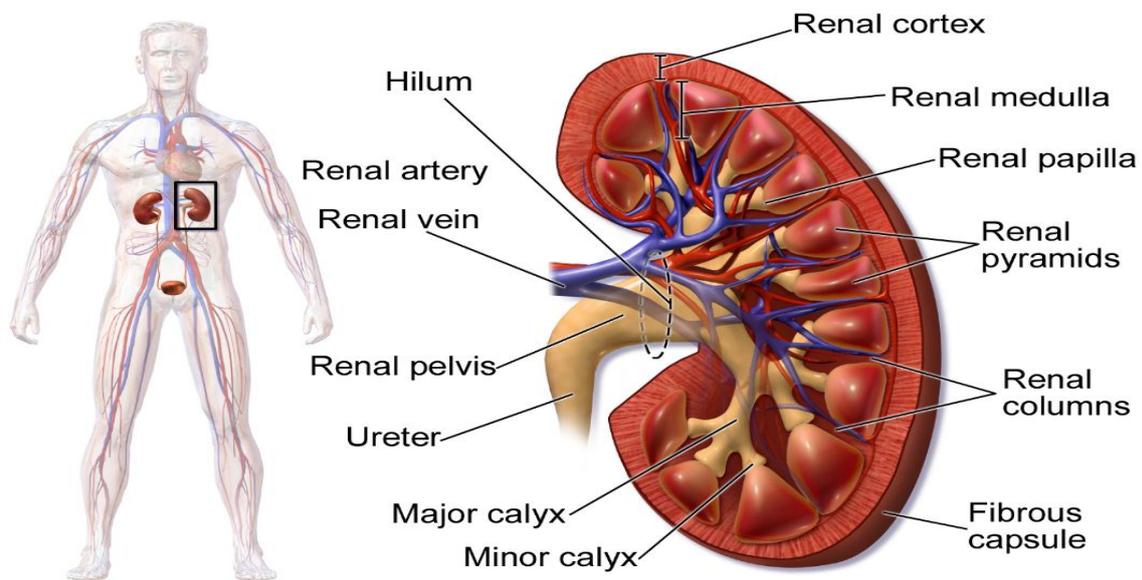


FIGURE 1: Anatomie du rein (**Bruce ,2014**).

Les néphrons constituent l'entité fonctionnelle du rein. Chaque rein contient environ 1 million de néphrons (glomérules et tubules associés). Chez l'humain, la formation des néphrons est complète à la naissance, mais la maturation fonctionnelle, la croissance tubulaire et l'élongation continuent durant la première décennie. Comme aucun néphron ne peut être formé après la naissance, une perte progressive de néphrons peut entraîner une insuffisance rénale. Chez l'adulte, la diminution du nombre initial de néphrons peut être

associée à de l'hypertension qui serait reliée avec de l'hyperfiltration et la sclérose prématurée des unités de néphrons surmenés.

L'organisation des glomérules est constituée de capillaires spécialisés qui servent à la filtration mécanique des reins. Les capillaires glomérulaires sont tapissés de cellules endothéliales et ont un cytoplasme très mince qui contient de nombreux trous ou fenestrations. La membrane basale glomérulaire (GBM) forme une membrane continue entre les cellules endothéliales et mésangiales d'un côté et entre les cellules épithéliales de l'autre côté.

Cette membrane est composée de 3 couches : la lamina densa, la lamina rara interna et la lamina rara externa. De plus, des cellules épithéliales viscérales couvrent les capillaires et les processus pédiculés cytoplasmique. C'est d'ailleurs entre ces processus pédiculés que l'on retrouve les espaces de filtration (**Jackson et al .,2010**).

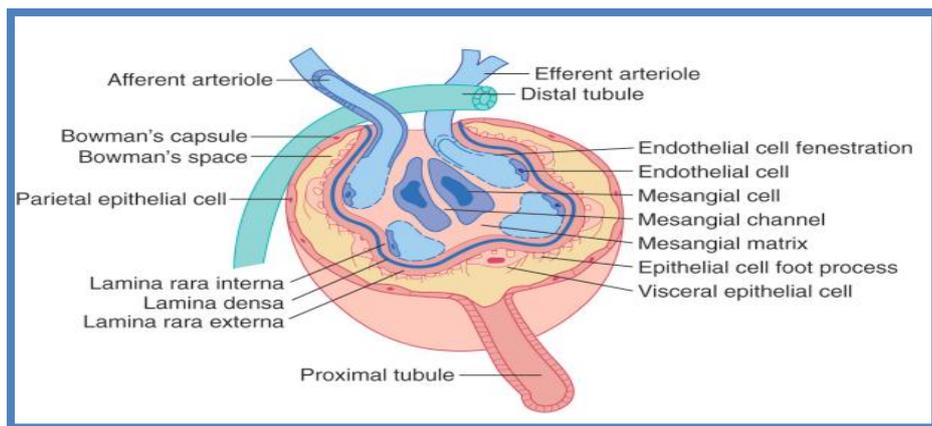


Figure02 : Description schématique du glomérule et de ses structures avoisinantes (**Jackson et al.,2010**).

b- FONCTIONS :

Les reins sont les organes de l'appareil urinaire qui travaillent le plus. Les autres composants de l'appareil urinaire servent principalement au passage ou au stockage de l'urine. Les reins ont, entre autres, les fonctions suivantes :

- Excrétion des déchets et corps étrangers présents dans les urines
- Régulation de différentes propriétés du sang, notamment :

- Composition ionique en régulant les concentrations de plusieurs ions, comme celles du sodium (Na⁺), potassium (K⁺), calcium (Ca²⁺), chlorure (Cl⁻) et du phosphate (HPO₄²⁻).
 - **pH** en excréant les ions hydrogène (H⁺) et en conservant les ions bicarbonate.
 - Osmolarité
 - en régulant séparément la perte d'eau et de solutés dans les urines.
 - **Volume sanguin** la conservation ou l'élimination de l'eau dans les urines permettent d'augmenter ou de diminuer la tension artérielle.
 - **Tension artérielle** en sécrétant la rénine, une enzyme du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) ; la rénine entraîne une augmentation de la tension artérielle.
 - **Taux de glycémie** en faisant la synthèse et en libérant de nouvelles molécules de glucose.
- **Production d'hormones :**
- Calcitriol la forme active de la vitamine D qui aide à réguler les taux de calcium.
 - Érythropoïétine (EPO) qui stimule la production des globules rouges (**Chopra et al.,2006**).

Traitement :

Les traitements proposés dépendent de la sévérité de l'atteinte rénale, évaluée par la clinique, les examens de laboratoire (existence d'une insuffisance rénale, syndrome néphrotique) et la biopsie rénale.

a) Traitement de la néphropathie lupique proliférative :

Le traitement de cette affection est schématiquement décomposé en deux périodes : le traitement d'attaque (permettant la rémission de la maladie) et le traitement d'entretien (visant à diminuer le risque de récurrence) (**figure 4**).

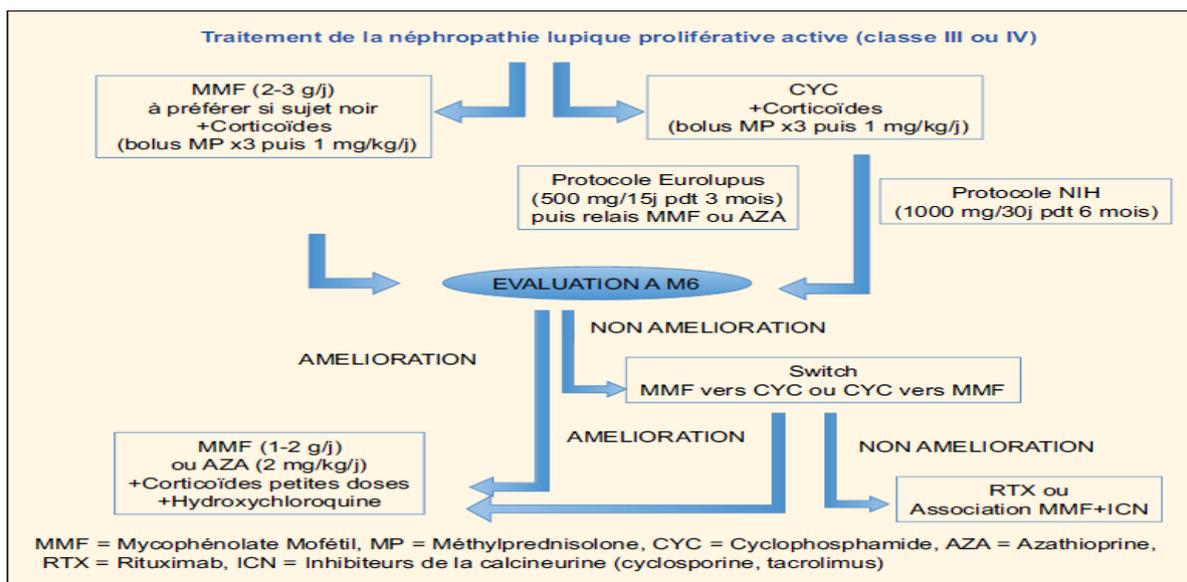


Figure 4 :Prise en charge d'une néphropathie glomérulaire lupique proliférative active (adapté d'après les recommandations de l'ACR)(Hahn BH.,2012).

1)-phase d'attaque : qui dure entre 3 et 6 mois, Les corticoïdes restent la pierre angulaire du traitement d'attaque de la néphropathie lupique. Les protocoles "modernes" de ces dernières années tendent certes à proposer une décroissance plus rapide des stéroïdes dans les premiers mois de traitement, mais aucun essai n'a comparé à ce jour différents schémas d'administration de ces traitement qui génèrent toujours beaucoup d'effets secondaires, notamment au plan métabolique et phosphocalcique.

-Cyclophosphamide

L'adjonction d'un immunosuppresseur est considérée comme incontournable dans les glomérulonéphrites lupiques prolifératives actives (classe III et IV). Les fortes doses de cyclophosphamide proposées par Boumpas et le groupe du NIH(National Institute of Health (HA ,1986). dans les années 1980 (1g/m2/mois pendant 6 mois puis tous les 3 mois pendant 2 ans) ont progressivement été remplacées par un schéma allégé, nommé Eurolupus (Houssiau et al ., 2002).

Ce nouveau schéma d'attaque de la néphropathie lupique, comportant 6 bolus de cyclophosphamide à 500 mg sur une durée de 3 mois, a montré une efficacité comparable au protocole classique, tout en réduisant la dose cumulée de cytotoxiques et en diminuant le risque de gonadotoxicité.

-Mycophénolate Mofétil

L'arrivée néanmoins de nouvelles molécules, et notamment du Mycophénolate Mofétil (MMF), a permis d'envisager un traitement ne comportant plus du tout d'agent cytotoxique. Nous disposons désormais de plusieurs études démontrant que le MMF est au moins équivalent au cyclophosphamide dans cette indication, voire supérieur dans certains groupes ethniques

comme le patient noir ou latinoaméricain (**Appel et al .,2009**). Il doit néanmoins être prescrit à bonnes doses (3 g/ jour), en vérifiant la bonne absorption du produit et en gardant en tête qu'il expose à une toxicité digestive et des risques infectieux non négligeables.

Le cyclophosphamide garde pour l'instant une place dans les néphropathies les plus sévères, avec insuffisance rénale aiguë, notamment chez les patientes ayant déjà procréé et ne cumulant pas des doses élevées de ce produit.

-Rituximab et belimumab

A la lumière des premières séries rétrospectives non contrôlées publiées, le rituximab semblait également assez prometteur dans cette indication (**Melander et al ., 2009**).

L'étude LUNAR a toutefois été assez décevante, montrant que la déplétion lymphocytaire B par rituximab , ajoutée au traitement par corticoïdes et MMF, n'augmentait pas le pourcentage de patientes en rémission de la néphropathie après un an de traitement (**Rovin et al.,2012**). Ce traitement est pour le moment réservé aux formes réfractaires aux autres immunosuppresseurs, en attendant d'autres études avec le rituximab dans le lupus. Quand aux autres biothérapies, notamment le belimumab, nous ne disposons actuellement d'aucune donnée quant à son efficacité dans la néphropathie lupique

Une phase d'entretien : Au décours du traitement d'attaque de la néphropathie et après l'obtention d'une rémission, un relais doit être pris pour une durée d'au minimum 2 à 3 ans, avec un traitement immunosuppresseur dont le but est d'éviter la récurrence de la maladie rénale.

- les médicaments utilisés

Ce traitement comporte habituellement des faibles doses de corticoïdes, de l'hydroxychloroquine mais aussi un agent immunosuppresseur. L'essai EuroLupus a montré que l'azathioprine (à la dose initiale de 2 mg/kg/j) était tout aussi efficace que

l'administration trimestrielle de cyclophosphamide proposée dans le schéma du NIH, avec une bien moindre toxicité au plan ovarien et carcinologique. Quant à la place du MMF dans le traitement d'entretien, elle reste débattue. Dans l'essai européen MAINTAIN, il n'a pas montré d'avantage en comparaison avec l'azathioprine dans la prévention de la rechute.

Par contre la publication récente des résultats de l'étude ALMS suggère que le MMF est légèrement supérieur à l'azathioprine. Cette discordance provient peut-être du fait que cette dernière étude a inclus un nombre plus important de patients non caucasiens, qui pourraient avoir une meilleure réponse au MMF (Houssiau *et al.*, 2002).

-Précautions et durée

Lors du choix de la molécule à utiliser dans le traitement d'entretien, il faut également garder en mémoire le fait que le MMF est un médicament tératogène, et qu'il doit être arrêté avant toute grossesse, contrairement à l'azathioprine qui ne confère pas de risque foetotoxique. Quant à la durée du traitement d'entretien, il n'existe à ce jour aucun essai publié étudiant la durée optimale de prescription de ces molécules, qui comportent malgré tout un risque infectieux au long cours. Une étude française (WIN-lupus), actuellement en cours, répondra peut-être à cette question importante en pratique quotidienne.

b-Les néphropathies lupiques non prolifératives

ne nécessitent en général pas de traitement immunosuppresseur (sauf dans certaines formes sévères cliniquement), mais la poursuite du Plaquenil associée au traitement « néphro-protecteur ».

Le traitement « néphro-protecteur » est prescrit dans toutes les néphropathies lupiques, sévères ou non. Il repose sur des médicaments de la famille des « IEC » (inhibiteurs de l'enzyme de conversion), qui font diminuer la quantité de protéines dans les urines. Ce sont des médicaments de l'hypertension artérielle, mais ils peuvent être prescrits même chez des patients ayant une pression artérielle normale, pour diminuer la pression dans les glomérules et protéger la fonction rénale à long terme.

Biothérapie de la néphropathie lupique :

Compte tenu du rôle central que jouent les lymphocytes B et T dans la physiopathologie du lupus, ils constituent une cible thérapeutique majeure. Les thérapeutiques développées ou en cours de développement dans le lupus visent, soit à dépléter les lymphocytes B, soit à bloquer leur fonctions effectrices, de costimulation ou de survie

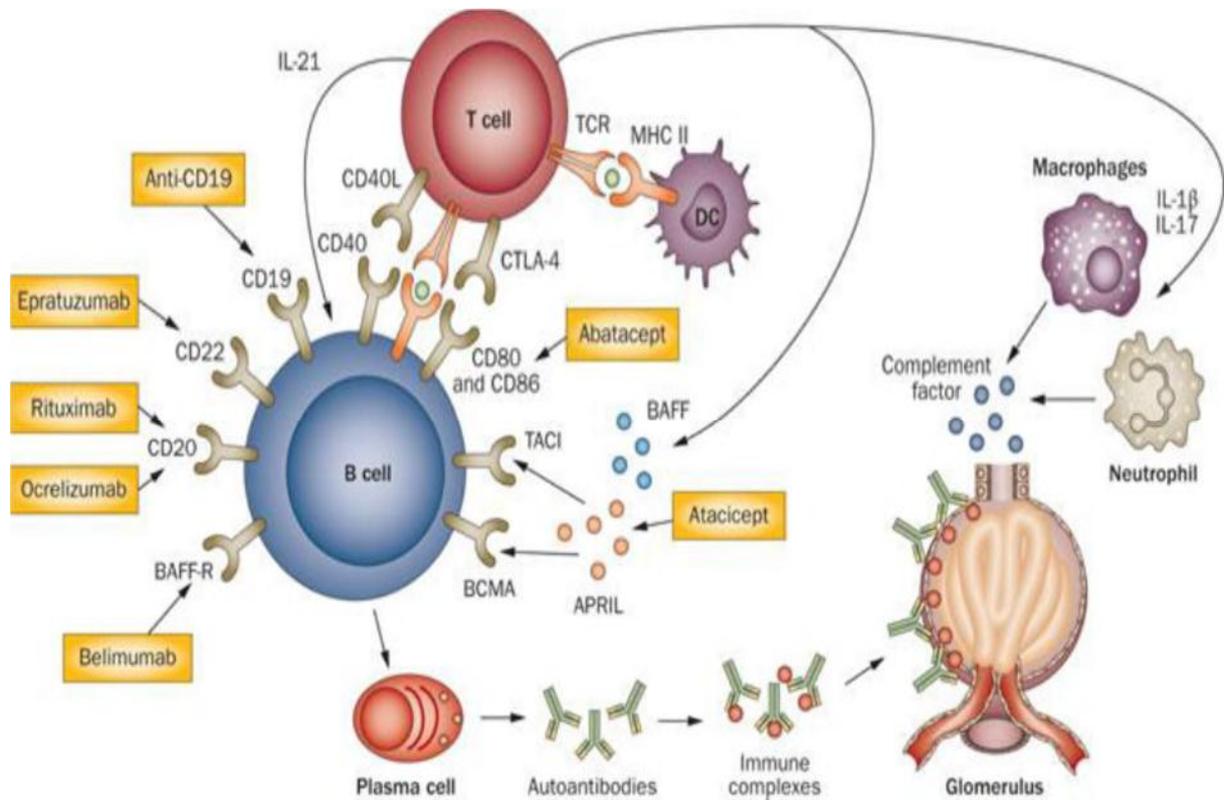
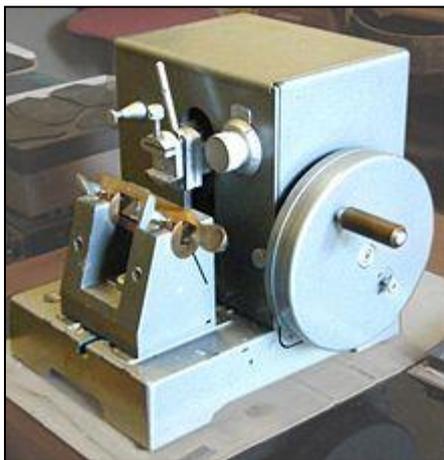


Figure 5 : La biothérapie de la néphropathie lupique (Gregersen *et al.*,2012)

Annexe 2 : Matériel

Matériel utilisé dans l'étude de la PBR par MO	Matériel utilisé dans l'étude de la PBR par IF
<ul style="list-style-type: none">• Lames et lamelle <p>-Les Solution :</p> <ul style="list-style-type: none">• Formol à 10%• L'alcool• Xylène <p>-Les colorants</p> <ul style="list-style-type: none">• Trichrome vert de Masson• Hématoxyline- Eosine <p>- les appareils</p> <p>Microtome</p> <p>Microscope optique</p>	<ul style="list-style-type: none">• Lames et lamelle <p>Les Solution :</p> <ul style="list-style-type: none">• PBS• Acétone• Glycérol <p>- les appareils</p> <ul style="list-style-type: none">• Cryostat• microscope à fluorescence

Les appareille



un microtome



un cryostat



Microscope optique



microscope à fluorescence

Annexe 3: Résultat et discussion

Répartition de la population

Tableaux I : Répartition de la néphropathie lupique selon le sexe

Sexe	Patient	Pourcentage(%)
Homme	4	10.82
Femme	33	89.18
Totale	37	100

Tableau III : Répartition des cas selon la tranche d'âge

Age	Total	femme	Homme	Pourcentage n= 37
<20	4	4	0	10,81%
[20-30]	12	11	1	32,43%
[31-40]	16	14	2	43,24%
[41-50]	3	2	1	8,11%
>51	2	2	0	5,41%

Tableaux III : Répartition de la néphropathie lupique selon histologique

Classes	Patient	Pourcentage(%)
I	3	8.11
II	5	13.51
III	3	8.11
IV	23	62.16
V	3	8.11

Tableaux IV: Répartition selon les signes cliniques

Signe clinique	Patient	Pourcentage (%)
HTA	5	38,46%
Cutané	9	69,23%
hématologique	10	76,92%
immunologique	11	84,61%
Attient rénale	13	100%
articulaire	7	53,84%

Tableaux V: Répartition selon le bilan rénale

Bilan rénale	Patient	Pourcentage (%)
hématurie	7	53.84%
proténuirie	13	100%

Tableaux VI : Répartition selon l'auto anticorps

les auto anticorps	Patient	Pourcentage (%)
FAN	11	84.61%
Anti ADN natif	9	69.23%
Anti SM	7	53.84%
Anti SSA	4	30.76%
Anti nucléosome	3	23.07%
Anti RNP	2	15.38%
Anti SSB	1	7.69%
Hypocomplémentémie de C3etC4	8	61.53%

ملخص

التهاب الكلية الذئبي هو مرض شائع من أخطر أعراض مرض الذئبة الحمامية الحمراء. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد وتيرة التهاب الكلية الذئبي في السكان ودراسة الخصائص الوبائية إحصائية و بيولوجية لمرضى التهاب الكلية الذئبي ; هذه دراسة بأثر رجعي لـ 37 حالة من حالات التهاب الكلية الذئبي التي تم جمعها في خدمة أمراض الكلى بالمركز الاستشفائي الجامعي مصطفى باشا في الجزائر العاصمة.

تم التشخيص بأخذ خزعة الكلى والتي تمت دراستها بتقنية التآلق المناعي والمجاهر الضوئية للتعرف على الفئات النسيجية لالتهاب الكلية الذئبي .

متوسط العمر للفئة التي قمنا بدراستها هو 31.77 سنة محدودة بين 9 و 57 سنة ، وأغلبية للإناث قدرت نسبتهم ب 89.18%. أظهرت الدراسة على المستوى البيولوجي أن الصنف النسيجي أكثر تكرارا هو الصنف الرابع بنسبة 62.16%. وللمظهر المناعي يظهر وجود مضاد نووي تلقائي AAN ومضاد DNA محلي مع انخفاض في المكمل C3 و C4. تساهم العوامل السريرية، البيولوجية ومعطيات التشريح الدقيق في التشخيص المبكر من أجل العلاج وتجنب تطور الحالة إلى القصور الكلوي النهائي .

الكلمة المفتاحية: الذئبة الحمامية الحمراء، التهاب الكلية الذئبي ، خزعة الكلى ، التآلق المناعي ، الجسم المضاد الذاتي.

Abstract

Lupus nephropathy is a common and serious disease of systemic lupus erythematosus. The purpose of this study is to determine the frequency of lupus nephropathy in a population and to study the epidemiological, and biological characteristics of patients with lupus nephropathy. This is a retrospective study of 37 cases of lupus nephropathy collected at the nephrology service of CHU Mustapha Bacha in Algeria.

The diagnosis was made by taking the kidney biopsy which was studied by the immunofluorescence technique and optical microscopes for identification of the histological class. The average age of our study population is 31.77 years with an extreme of 9 to 57 years, and a predominance of women 89.18%. The study on the biological level showed that the histological class more frequent and class IV with a percentage 62.16 % and for the immunological profile shows the presence of auto anti nuclear AAN and anti native DNA ,with a decrease in complement C3 and C4. The combination of clinical-biological signs and histological' contributes to early diagnosis in order to adapt the treatment and prevent progression to ESRD.

Key words : systemic lupus erythematosus, lupus nephropathy, kidney biopsy, immunofluorescence, autoantibody.