

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA



FACULTE DES SCIENCES AGRO-VETERINAIRES ET BIOLOGIQUES  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MEMOIRE DE PROJET DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION  
DU DIPLOME DE MASTER EN SCIENCES DE LA NATURE  
ET DE LA VIE

Spécialité :

BIOSIGNALISATION CELLULAIRE ET MOLECULAIRE,  
IMMUNOLOGIE

THEME

**L'étude des Caractéristiques cliniques et  
sérologiques du lupus érythémateux systémique  
rénale**

Présenté par

**M<sup>elle</sup> BOUAM mira**

Soutenue le : 15/12/2013

Devant le jury composé de :

<b>M<sup>me</sup> FAIDI H.</b>	<b>MAA</b>	<b>USDB</b>	<b>Présidente</b>
<b>M<sup>me</sup> CHAKHMA A.</b>	<b>MAA</b>	<b>USDB</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>M<sup>me</sup> BIREM Z.</b>	<b>MAA</b>	<b>USDB</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>M<sup>me</sup> SAADI L.</b>	<b>MCB</b>	<b>USDB</b>	<b>Promotrice</b>

**Promotion : 2011-2012**

## DEDICACES

***Je remercie ALLAH***

*Le Tout Puissant, Le Miséricordieux pour m'avoir donné la santé et la force de réaliser ce travail.*

*" Telle est la grâce d'ALLAH qu'Il la donne à qui veut. Et ALLAH est le détenteur de l'énorme grâce."*

***Je dédie ce travail :***

***A mon père***

*Les mots me manquent pour exprimer mes sentiments et toute la richesse de la langue de Molière reste muette devant vous. Vous nous avez fait confiance, vous avez cru en nous et vous n'avez jamais hésité à faire des sacrifices pour nous. Vous nous avez appris l'honneur, la simplicité, la persévérance, l'amour de la science, et maintes autres valeurs aussi nobles les unes que les autres. Vous avez toute mon admiration et ma gratitude. Merci à vous pour cet amour. Qu'ALLAH puisse vous apporter santé, bonheur, prospérité et longévité. Ce modeste travail est le vôtre.*

***A ma mère***

*O mère, la simple pensée vers vous remplit mon cœur de bien être et de joie.*

*Femme de cœur, vous n'êtes que générosité, douceur, amour, gaieté, respect, pardon...*

*Vous nous avez appris l'amour et le respect du travail bien fait.*

*Votre courage n'a d'égale que votre générosité. Je vous demande pardon pour chaque larme versée et chaque inquiétude ressentie. Qu'ALLAH puisse vous apporter santé, bonheur, prospérité et longévité.*

*Je t'aime énormément.*

*A la mémoire de ma sœur, Fatima aicha*

*Une lumière s'est éteinte; que ton âme repose en paix, qu'ALLAH t'accorde le paradis.*

*A mes frères Hani & Abdou et ma sœur sarah : l'union, la complicité et la joie de vivre qui ont toujours existé dans notre famille m'ont galvanisé dans la bonne réalisation de ce modeste travail. Avançons ensemble dans l'union, tel est le souhait de notre père.*

*A mes chères copines sœurs Hanane, Ouahiba, Sabrina ; Mina & Selma mes douces et adorables copines qui m'ont accompagné durant mon chemin universitaire, pour votre sincérité et soutien inconditionnel.*

*A mes amis : nadia, sarah, Sabrina, Hamida, Selma, wissam, krimo, medi, alilou, chouké, malik, billel, bassito. Sans oublié mes chers amis de BCM M2, aami SAID et Mr TOUATI et à tous ceux dont les noms n'ont pas été cités...*

*Merci pour votre soutient, car chacun de vous d'une manière ou d'une autre a été bénéfique pour ma personne. Je vous souhaite une bonne continuation et tous les mérites dans l'avenir.*

**Mira**

## Remerciements

*Mes plus vifs remerciements et ma gratitude à ma promotrice ; Mme SAADI Leila, maitre de conférences au département de biologie, pour ses efforts, son orientation, ses précieux conseils et son soutien.*

*Je tiens à remercier particulièrement les membres de jury :*

*M<sup>me</sup> ., Maitre assistante au département de biologie, d'avoir fait l'honneur de présider le jury examinant ce travail.*

*Mes vifs remerciements également M<sup>me</sup> CHAKHMA A., maitre assistante Maitre assistante au département de biologie, ainsi que M<sup>me</sup> BIREM Z., Maitre assistante au département de biologie, d'avoir accepté de juger ce modeste travail.*

*Nos remerciements s'adressent au Professeur HADDOUM, chef service de la néphrologie du CHU NEFFISSA HAMOUD HUSSEIN DAY ALGER ainsi que tout le personnel : Dr ZAIDI, Dr BOUGRIDA, Dr SMRANI, Dr REGHAS, Pr BENHALIMA, chef de service d'immunologie au niveau du C.H.U MUSTAPHA Pacha, Pr DJENOUHAT, chef service d'immunologie au niveau de l'institut pasteur de m'avoir accueillie chaleureusement et mis à ma disposition tous les moyens nécessaires à la mise en œuvre de ce travail.*

*A Tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail, que DIEU vous récompense pour le service rendu.*

L'atteinte rénale est fréquente au cours du lupus érythémateux systémique et conditionne le pronostic fonctionnel et vital des malades. Notre travail porte sur l'étude immunologique, biologique et histologique du lupus érythémateux systémique rénale. Nous avons analysé les caractéristiques cliniques et le profil des autoanticorps de 38 patients Algériens atteints d'une néphropathie lupique.

Les anticorps antinucléaires (AAN) ont été recherchés par la technique d'immunofluorescence indirecte sur Lignée cellulaire épithéliale humaine: type 2, les anti antigènes nucléaires extractibles (anti-ENA) par la technique d'Elisa et les anti-ADNn par technique d'immunofluorescence indirecte sur crithidia luciliae.

L'âge moyen de nos malades était de 33,07 ans et le sex-ratio F/M de 6,6. Les jeunes femmes âgées de 31 à 42 ans sont les principales touchées. Les atteintes hématologiques (60,15%), rhumatologiques (63,15%), cardiaque (21,05%) et neurologique (10,52%) ont été les manifestations cliniques initiales les plus fréquentes. La protéinurie est présente chez la totalité des patients, associée à une hypertension artérielle et syndrome d'œdème des membres inférieure. Les glomérulonéphrites prolifératives sont les plus sévères. Sur le plan immunopathologique, les Anticorps AntiNucléaires étaient positifs dans 89,47% des cas.

**Mots-clés** : Atteinte rénale, lupus érythémateux systémique, anticorps antinucléaires, immunofluorescence.

### **Summary**

The renal attack is frequent during the systemic lupus erythematosus and it conditions functional and vital prognosis for the patients. Our work focuses on immunological, biological and histological study of systemic erythematosus lupus renal. We analyzed the clinical characteristics and the autoantibodies of 38 Algerian patients attacked by lupic nephrothay (Lupus nephritis).

The antinuclear antibodies (AAN) were searched by indirect immunofluorescence on Human epithelial cell line : type 2 technique, the extractable nuclear antibodies (anti-ENA) by Elisa technique and the anti DNAn with the indirect immunofluorescence technique on crithidia luciliae. The average age of our patients was 33,07 year and the sex –ratio F/M 6,6. The main affected were the old young women from 31 to 42%. The hematological attacks (60,15%) rheumatological (63,15%), cardiac (21,05%) and neurological (10,52%) they were the most frequented clinical manifestations. The proteinuria is present in the totality of patients, associated with an arterial hypertension and edema syndrome of the lower limb. The proliferative glomerulonephritis are the most severe. On the immunopathological plan, the antinuclear antibodies were positives in 89,47% case.

### **Keyword:**

Renal attack, the systematic erythematosus lupus, antinuclear antibodies, immunofluorescence.

### ملخص

يتكرر الفشل الكلوي خلال النظامية الحمامية الذئبية حيث يحدث إنذارات وظيفية و حيوية للمريض. دراستنا تركز على الدراسة المناعية، الحيوية و النسيجية للذئبة الحمامية الجهازية. حيث قمنا بتحليل الخصائص السريرية كذلك الأجسام المضادة ل 38 مريضاً جزئياً مصابون بالتهاب الكلية الذئبية .

لقد تم البحث عن الأجسام المضادة للنواة أو الأضداد الذاتية بتقنية الوسم المناعي الغير مباشرة على إلتهاب الكبد 2، أما بالنسبة للمستخلص النووي للأجسام المضادة ( أو( ENA ):تم البحث عليه بتقنية الأليزا، و أخيراً أضداد الحمض النووي الريبسي بتقنية الوسم المناعي الغير مباشرة على الخشف الشعرورية متوسط عمر المرضى قُدر ب 33,07 سنة و نسبة الجنسين ذال ب 6,6 أما الضحايا الرئيسيين كن من النساء اللاتي يتراوح عمرهن بين 31 إلى 42 سنة. الإصابة في الدم قدرت ب (60,15%) و المفصلية ب (63,15%) و القلبية ب (21,05%) و العصبية ب(10,52%) ، بحيث شكّلت الحالات السريرية الأكثر ترددا. البيلة البروتينية حاضرة عند المرضى كلهم، و هي مرتبطة مع الضغط الشرياني و. السفلى للأعضاء الوذمة عوارض و يعتبر إلتهاب كبيبات الكلى التكاثري الحالة الأشدّ حدة. على الصعيد المناعي ، تحصلنا على نتيجة إيجابية. حالة 89,47% في للنواة المضادة للأجسام

الكلمات المفتاحية الفشل: الكلوي, الذئبة الحمامية النظامية ، الأجسام المضادة للنواة، تقنية الوسم المناعي.

# Liste de figures

Le lupus érythémateux disséminé est une affection auto-immune systémique et spontanément grave (Karras, 2012). L'atteinte rénale est l'une des manifestations les plus fréquentes et les plus graves du lupus érythémateux systémique conditionnant en grande partie le pronostic (Béji et *al.*, 2005). Cette néphrite lupique peut évoluer par poussées qu'il faut traiter le plus tôt possible, voir prévenir. Son diagnostic est donc essentiel, ainsi que la surveillance du rein (Ségalen, 2011). Elle est caractérisée par la production d'une grande variété d'auto anticorps lors d'une réponse immunitaire dirigée, en majorité, contre les composants de la chromatine libérées au cours de l'apoptose observée dans cette pathologie.

L'importance des anticorps anti-acide désoxyribonucléique natif dans le diagnostic, le suivi de l'activité du lupus et le développement des glomérulonéphrites lupique a été bien établi (Schett et *al.*, 2002 ; Grootsholten et *al.*, 2003).

La prise en charge des maladies auto-immunes par le biologiste a bénéficié d'une meilleure compréhension de l'immunopathologie de ces affections et de l'évolution des techniques de recherche et de dosage des auto-anticorps (Plebani, 2009).

Afin d'approfondir nos connaissances sur cette affection, nous nous sommes proposé de :

- déterminer les signes immunologique, biologique et histologique de la néphropathie lupique chez des patients algériens.
- rechercher les caractéristiques cliniques et le profil des auto-anticorps anti nucléaires afin d'établir les corrélations entre ces auto-anticorps et les principaux signes cliniques de la néphropathie lupique.

Dans ce mémoire, après une introduction, nous rapportons dans un premier chapitre, les principales données bibliographiques concernant les différentes manifestations cliniques, biologique, histologique, immunologique et surtout la physiopathologie du lupus.

Nous exposons le matériel et les différentes techniques utilisées dans le deuxième chapitre. L'ensemble des résultats obtenus sont rapportés et discutés dans le troisième chapitre et sont suivis par la conclusion et les références bibliographiques.

L'objectif de notre travail est :

- ❖ Une analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, immunologiques, histologiques de la néphropathie lupique dans notre série.
- ❖ Déterminer et classer le profil des autoanticorps antinucléaires.
- ❖ d'établir les corrélations entre ces auto-anticorps et les principaux signes cliniques de la néphropathie lupique.

Notre étude est réalisée au niveau du service de néphrologie du C.H.U. Hussein Dey Alger Hôpital NAFFISSA HAMOUD et au laboratoire d'immunologie de C.H.U MUSTAPHA et l'institut Pasteur.

## **II.1.MATERIEL**

### **II.1.1. Patients**

38 patients lupiques ont fait l'objet d'une étude rétrospective. Ces patients sont diagnostiqués et suivis entre mois d'octobre 2012 et mois de mai 2013 dans le service hospitalier spécialisé de néphrologie au CHU de Parnet-Alger. Tous les patients sont des algériens et répondent aux critères de lupus établis par le collège américain de rhumatologie.

Afin de comparer les manifestations cliniques, biologiques et immunologiques ainsi que l'évolution de la maladie chez les deux sexes, une fiche médicale est établie pour chaque patient. Cette fiche comporte les différentes manifestations cliniques de la maladie, les antécédents personnels et familiaux, l'âge de début de la maladie, le bilan d'auto-immunité, l'état d'activité de la maladie et le traitement associé. La ponction biopsie rénale est pratiquée chez tous les patients.

### **II.1.2. Appareillage et réactifs**

Afin de réaliser le suivi, une gamme de réactifs et une série d'appareil sont utilisés Appareillage et réactifs (voir annexe).

## **II.2.METHODE**

### **II.2.1.Echantillons**

L'étude est réalisée avec du sérum humain comme échantillon. Les sérums contaminés par des agents microbiens, contenant des particules visibles, hémolysés et lipémiques sont écartés.

Après prélèvement, le sérum est séparé du culot (Figure 8) et conservé à température ambiante à -20°C.

### **II.2.2. Immunofluorescence indirecte sur Hep-2 :**

#### **II.2.2.1. Principe du test**

Dans la technique d'immunofluorescence indirecte, les échantillons sont incubés avec l'antigène fixé sur la lame et les anticorps non liés sont éliminés au lavage. Le substrat est incubé avec un conjugué fluorescéine spécifique et le réactif non lié est ensuite éliminé au lavage. A l'aide de microscope fluorescent, les échantillons ayant une réaction positive aux auto-anticorps afficheront une fluorescence vert pomme qui correspond aux zones de la cellule ou du noyau où l'anticorps s'est lié (Gonzalez et *al.*, 1966 ; Wiik, 1976).

#### **II.2.2.2. Préparation du test**

- Nous amenons tous les réactifs et échantillons à la température ambiante (20-26°C) et nous les mélangeons avant leur utilisation (Figure 9).
- Nous diluons le concentré du tampon phosphate salin PBS (1 :40): en ajoutant le contenu de la bouteille de concentré PBS à 975 ml d'eau distillée ou déionisée et bien mélanger. Le tampon PBS est utilisé pour diluer les échantillons des patients et comme tampon de lavage. Le tampon dilué peut être conservé jusqu'à 4 semaines à une température comprise entre 2 et 8°C.
- Dépistage initial : nous diluons les sérums des patients 1 :40 avec la solution tampon PBS diluée (en ajoutant 50 ou 25 µl de sérum à 1.95 ou 975 ml de solution tampon PBS).

-Titrage : nous diluons en série en double à partir de la dilution de dépistage initiale pour tous les sérums positifs en utilisant la solution tampon PBS (1 :80, 1 :160, ... 1 :2560).

### **II.2.2.3 Exécution du test**

-Préparation de la lame substrat : nous laissons la lame atteindre la température ambiante avant de la retirer de sa pochette. La lame est étiquetée à l'aide d'un crayon et placée dans une chambre humide adéquate.

- Nous ajoutons une goutte (20 à 25  $\mu$ l) du contrôle positif non dilué et du contrôle négatif respectivement sur les puits 1 et 2.

-Nous ajoutons une goutte (20 à 25  $\mu$ l) du sérum du patient sur les puits restants.

-Incubation de la lame substrat : la lame est incubée pendant  $30\pm 5$  minutes dans une chambre humide (un essuie-tout humide placé à plat au fond d'un récipient de plastique ou de verre fermé permet de maintenir les conditions d'humidité appropriées). Nous évitons le dessèchement du substrat pendant la procédure d'analyse.

-Lavage de la lame substrat : après l'incubation, nous utilisons une pissette de plastique ou une pipette pour éliminer le sérum en rinçant délicatement avec la solution tampon PBS diluée.

-Nous orientons la lame et le flot de solution tampon PBS de façon à minimiser le débordement des échantillons entre les puits.

- Nous éliminons l'excès de la solution tampon PBS en secouant la lame.

-Addition du conjugué fluorescent : ajoutons (20 – 25  $\mu$ l) du conjugué fluorescent sur chaque puits de la lame, replacée dans la chambre humide et incubée pendant  $30\pm 5$  minutes.

- Lavage de la lame substrat répété en 3 fois avec PBS.

- Montage de la lame substrat (Figure 10) la lecture est faite à l'aide d'un microscope à fluorescence (Figure 11).

**II.2.3. Technique d'ELISA ENA profil****II.2.3.1. Principe du test**

Chaque puits à l'intérieur d'une barrette de 8 puits est tapissé avec l'un des antigènes suivants : SSA/Ro (60 et 52 KD), SSB/La, Sm, Sm/RNP, Scl-70, Jo-1. Les auto-anticorps présent dans le sérum du patient reconnaissent les antigènes et se lient durant la première incubation. Après avoir rincé les puits, un anticorps de chèvre anti-IgG humain purifié par affinité et conjugué à la peroxydase est disposé. Au cours de l'incubation, le conjugué enzymatique se lie aux auto-anticorps humains capturés. L'excès de conjugué marqué non accroché est éliminé par lavage. Le conjugué accroché est visualisé en utilisant du 3, 3', 5,5-tétraméthylbenzidine (TMB). En présence de peroxydase, on obtient une coloration bleue qui vire au jaune après l'ajout de l'acide phosphorique pour arrêter la réaction. L'intensité de la couleur produite dépend de la concentration dans l'échantillon d'IgG spécifique de l'antigène.

**II.2.3.2. Préparation du test**

-Tous les réactifs et sérums sont portés à la température ambiante (20-26°C) et sont mélangés avant leur utilisation.

-La totalité de la solution de lavage (25ml) est diluée avec 975 ml d'eau distillée. La solution de tampon diluée reste stable une semaine à 2-8°C.

-les sérums des patients sont dilués dans le diluant (PBS dilué) (5µl du sérum dans 500µl du PBS dilué). Les sérums sont utilisés dans les 8 heures qui suivent leur dilution.

**II.2.3.3 Exécution du test**

C'est en utilisant le Système de traitement automatisé d'ELISA la DS2 (Dynex-Magellan Biosciences), Conçu comme un automate autonome (walk-away), exigeant l'exécution des paramètres avec un bas débit. Le système dispose d'un logiciel convivial qui gère de l'échantillon primaire au résultat final après des séries d'incubation, lavage et distribution du réactif. La DS2 inclut un lecteur code à barre tubes et réactifs connectable à l'informatique centrale qui permettent la Lecture automatique des données (Figure 12). Cela permet d'éliminer les variations qui se

produisent avec les processus manuels et assurer les analyses.

#### **II.2.4. l'immunofluorescence sur crithidia luciliae :**

##### **II.2.4.1. Principe du test**

Dans la technique par immunofluorescence indirecte sur crithidia luciliae, les échantillons sont incubés avec l'antigène fixé sur la lame et les anticorps non liés sont éliminés au lavage. Le substrat est incubé avec un conjugué fluorescéine spécifique et le réactif non lié est ensuite éliminé au lavage. Lorsqu'ils sont vus à l'aide d'un microscope fluorescent, les échantillons ayant une réaction positive aux autoanticorps afficheront une fluorescence vert pomme qui correspond aux zones de la cellule ou des noyaux où l'autoanticorps s'est lié (Aarden et *al.*, 1975 ; Crowe et Kusher, 1977 ; Tan et *al.*, 1982).

##### **II.2.4.2. Préparation du test**

- Nous amenons tous les réactifs et échantillons à la température ambiante (20-26°C) et nous les mélangeons avant leur utilisation.
- Nous diluons le concentré du tampon phosphate salin PBS (1 :40): en ajoutant le contenu de la bouteille de concentré PBS à 975 ml d'eau distillée ou déionisée et bien mélanger. Le tampon PBS est utilisé pour diluer les échantillons des patients et comme tampon de lavage. Le tampon dilué peut être conservé jusqu'à 4 semaines à une température comprise entre 2 et 8°C.
- Dépistage initial : nous diluons les sérums des patients 1 :10 avec la solution tampon PBS diluée (en ajoutant 100 µl de sérum à 900 µl de solution tampon PBS).
- Titrage : nous diluons en série en double à partir de la dilution de dépistage initiale pour tous les sérums positifs en utilisant la solution tampon PBS (1 :20, 1 :40, ... 1 :640).

##### **II.2.4.3- Exécution du test :**

-Préparation de la lame substrat : nous laissons la lame atteindre la température ambiante avant de la retirer de sa pochette. La lame est étiquetée à l'aide d'un crayon et placée dans une chambre humide adéquate.

- Nous ajoutons une goutte (20 à 25  $\mu$ l) du contrôle positif non dilué et du contrôle négatif respectivement sur les puits 1 et 2.

-Nous ajoutons une goutte (20 à 25  $\mu$ l) du sérum du patient sur les puits restants.

-Incubation de la lame substrat : la lame est incubée pendant  $30\pm 5$  minutes dans une chambre humide (un essuie-tout humide placé à plat au fond d'un récipient de plastique ou de verre fermé permet de maintenir les conditions d'humidité appropriées). Nous évitons le dessèchement du substrat pendant la procédure d'analyse.

-Lavage de la lame substrat : après l'incubation, nous utilisons une pissette de plastique ou une pipette pour éliminer le sérum en rinçant délicatement avec la solution tampon PBS diluée.

-Nous orientons la lame et le flot de solution tampon PBS de façon à minimiser le débordement des échantillons entre les puits.

- Nous éliminons l'excès de la solution tampon PBS en secouant la lame.

-Addition du conjugué fluorescent : ajoutons (20 – 25  $\mu$ l) du conjugué fluorescent sur chaque puits de la lame, replacée dans la chambre humide et incubée pendant  $30\pm 5$  minutes.

- Lavage de la lame substrat répété en 3 fois.

- Montage de la lame substrat (Figure 13) la lecture est faite à l'aide d'un microscope a fluorescence.

- Concernant le bilan biologique ainsi que le traitement des biopsies histologiques on s'est basés sur les informations tirées à partir des fiches de renseignement des 38 patients lupiques hospitalisés au niveau du service de néphrologie du C.H.U. Hussein Dey Alger Hôpital NAFFISSA HAMOUD.

# Discussion

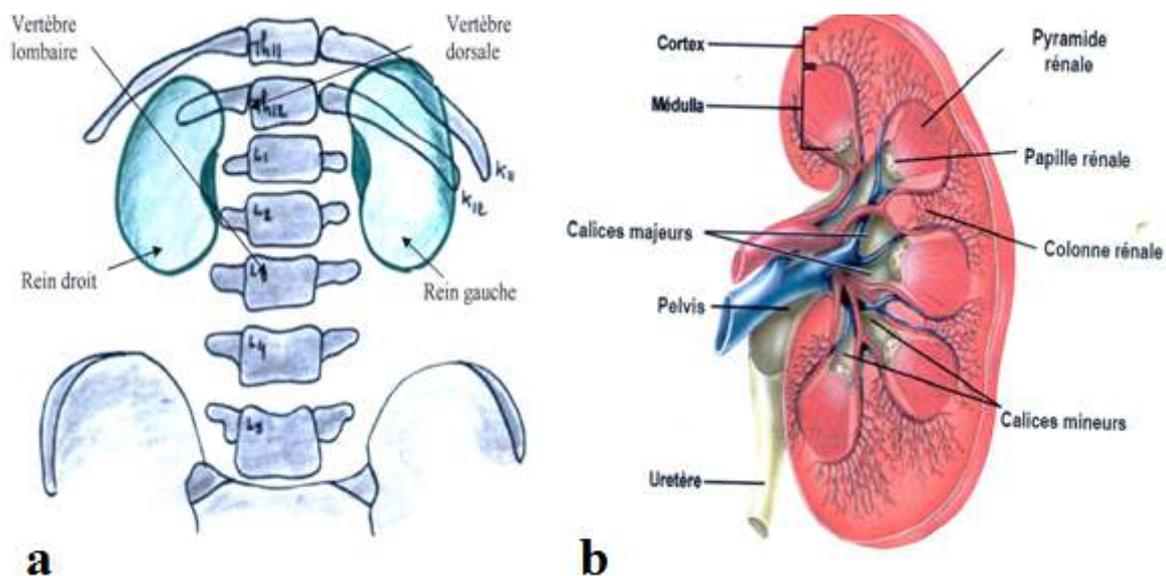
# **Matériels et Méthodes**

## I.1 RAPPELS SUR L'ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DES REINS

### I.1.1 Anatomie des reins

L'homme dispose de deux reins situés de chaque côté de la colonne vertébrale entre la 12<sup>ème</sup> vertèbre et la 13<sup>ème</sup> vertèbre lombaire (figure 1a). Chaque rein a la forme d'un gros haricot de 12 cm de long 6cm de large et 3cm d'épaisseur environ et pèse 150g (Henry et Sebe, 2008). Sur la face médiane se trouve le hile rénal au niveau duquel entrent ou sortent les vaisseaux sanguins, lymphatiques et les nerfs (Tortora et Grabowski, 1994).

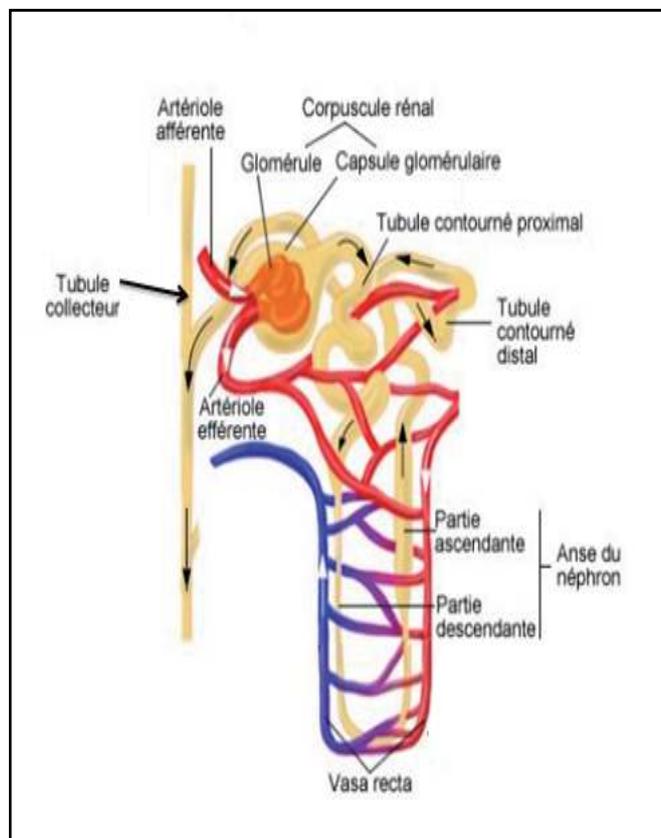
Une coupe frontale d'un rein révèle trois structures (Chaffanjon, 2007), la capsule, le cortex rénal de couleur pale et la medullaire de couleur plus foncée dans laquelle on distingue des pyramides rénaux. Chaque pyramide rénal avec la portion du cortex qui la recouvre forme un lobe rénal (Godin-Riuot, 2008). Plus près du hile rénal se trouve le pelvis rénal ou bassinnet qui se ramifie à l'intérieur du rein en calices rénaux. Ces calices reçoivent l'urine formée dans le cortex et la médulla. Cette urine se déverse ensuite dans le bassinnet puis s'écoule dans l'urètre jusqu'à la vessie (figure 1b).



**Figure 1 : Vue thoraco-lombaire (a) et coupe frontale du rein (b) (Chaffanjon, 2007 ; Godin-Riuot, 2008).**

### I.1.2. Structure des reins

Chaque rein est constitué d'un million de minuscules canaux juxtaposés appelés néphrons. Chaque néphron comprend un glomérule et un tubule (Koolman et Roehm, 2005). Le corpuscule rénal est constitué d'un glomérule entouré d'une capsule rénale ou capsule de Bowman. Cette capsule s'ouvre sur le tubule rénal où l'on distingue trois parties : le tubule contourné proximal, l'anse rénale et le tubule contourné distal. Chaque tubule rénal rejoint un tubule collecteur par lequel l'urine transitera jusqu'au calice rénal (figure 2).

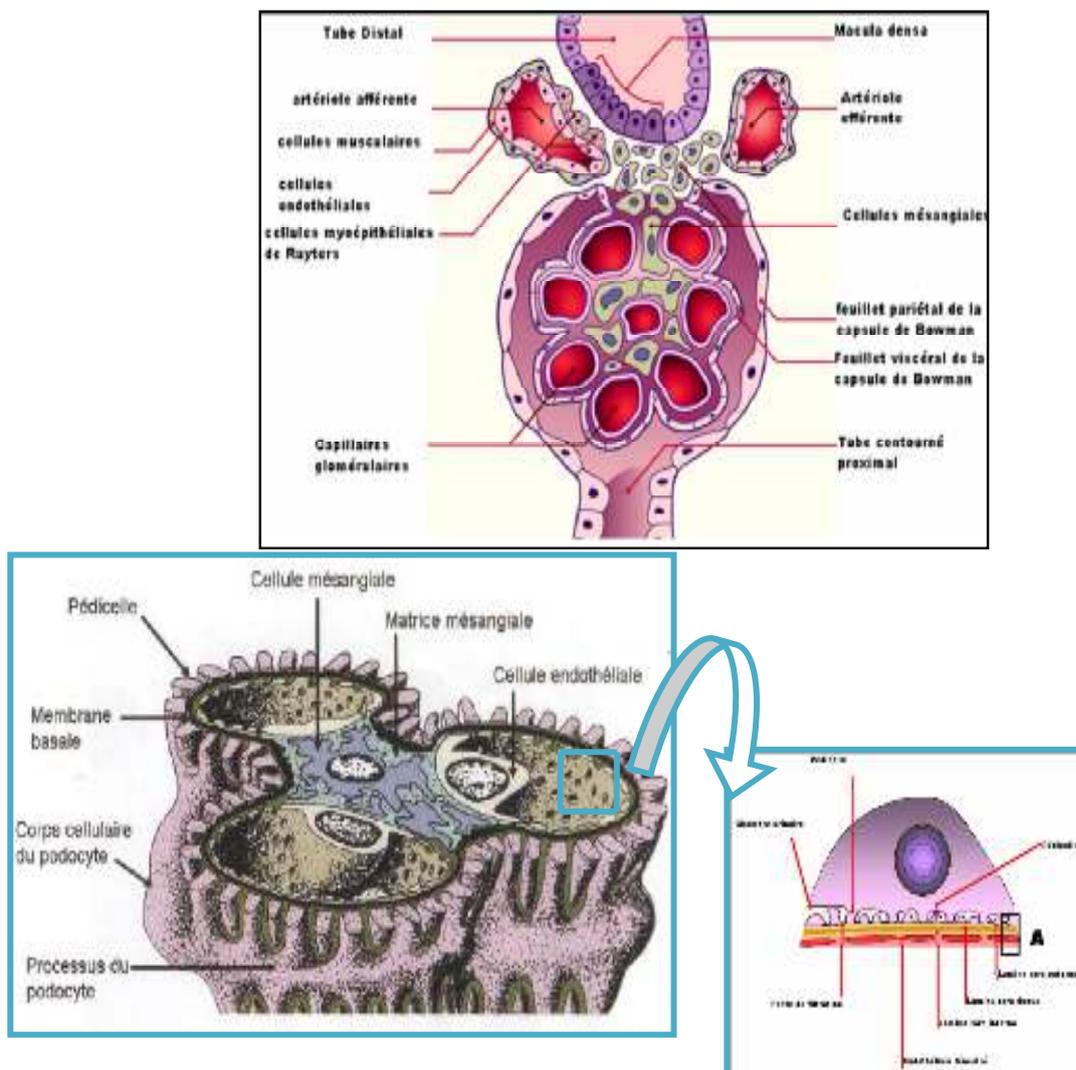


**Figure 2: Structure d'un néphron (Sansone, 2011).**

Le glomérule (figure 3) est composé de deux pôles ; un pôle vasculaire et un pôle urinaire. La barrière de filtration se situe entre eux (Henry, 2008). Le peloton capillaire comprenant les artères glomérulaires afférentes et efférentes et leurs ramifications. L'ensemble forme le glomérule vasculaire. L'artériole afférente va se ramifier en anses capillaires de type fenêtré dont l'axe est occupé par le mésangium.

Les cellules mésangiales jouent le rôle de phagocytose et de soutien du peloton capillaire (Chakroun, 2008 ; Henry, 2010).

A l'extérieur du glomérule, entre ces deux artérioles, se trouve les cellules du Lacis ainsi qu'un segment du tube urinaire, le tube contourné distale. Ces différents éléments, au niveau du pôle vasculaire, forment l'appareil juxtaglomérulaire qui est impliqué dans la régulation de la pression sanguine artérielle, via la synthèse de la rénine (Henry, 2010). La chambre de filtration, limitée par la capsule de Bowman, présente deux feuillets: le feuillet pariétal, fait d'un épithélium pavimenteux simple, se continue avec l'épithélium du début du tube contourné proximal. Le feuillet viscéral est constitué d'une couche discontinue de cellules émettant de nombreux prolongements cytoplasmiques, appelées podocytes (Chakroun, 2008).



**Figure 3 : Structure d'un lobule glomérulaire rénal (Nochy et al., 2007; Callard, 2008).**

Le tubule est formé de trois segments. Le tube proximal fait suite au corpuscule et est constitué par une partie contournée suivie par une partie droite. Il est limité par un épithélium prismatique simple doté d'une bordure en brosse (Chakroun, 2008). L'Anse de Henlé est composée d'une branche descendante épaisse, d'un segment grêle revêtu d'un épithélium pavimenteux simple et d'une branche ascendante épaisse est bordée de cellules cubiques basses (Chakroun, 2008). Le tube distal est formé par une partie droite suivie par une partie contournée. C'est un tube flexueux composé de petites cellules cubiques avec des surfaces libres lisses. Le tube collecteur reçoit les segments distaux des néphrons (Blanchard, 2006).

### **I.1.3. Physiologie des reins**

L'osmorégulation entre les différents compartiments de l'organisme est principalement effectuée par le système urinaire (Durand *et al.*, 2006). Les structures rénales sont adaptées à des fonctions principales.

-Une fonction exocrine correspond à la filtration glomérulaire aboutissant à la formation d'un ultrafiltrat qui est l'urine primitive, à la réabsorption d'eau, des électrolytes et des substances organiques et à l'excrétion tubulaire de ce qui est étranger à l'organisme par les cellules des tubes.

- Une fonction endocrine présentée par le système rénine-angiotensine, l'érythropoïétine, synthétisée par les cellules endothéliales des capillaires péri tubulaires du cortex et de la médullaire externe, les prostaglandines synthétisées dans le cortex et la médullaire et 1,25 dihydrocholécalférol, enzyme des cellules tubulaires proximales (Vrtovsniak et Friedlander, 1996 ; Durand *et al.*, 2006 ; Chakroun, 2008).

## I.2. GENERALITES SUR LA NEPHROPATHIE LUPIQUE

Le lupus érythémateux disséminé est une maladie inflammatoire chronique d'étiologie inconnue dotée d'un grand polymorphisme clinique. Cette maladie est caractérisée par un déploiement d'auto anticorps (Meyer, 2005) dont certains ont un rôle pathogène direct (Ghedira et *al.*, 2002). Le lupus peut être responsable d'une atteinte cutanée, articulaire, rénale, hématologique ou neurologique dont la sévérité est variable d'un patient à l'autre (Meyer, 2005). Le diagnostic du lupus repose sur les critères de l'Association Américaine de Rhumatologie (Karras, 2012) (voir annexe 1).

Dans une analyse rétrospective récente (Seligman et *al.*, 2001), il apparaît que la néphropathie lupique est bien plus fréquente dans les populations asiatiques (70 %) que hispaniques et noires (40–50 %) ou caucasiennes (20 %) (Karras et Martinez, 2005).

### I.2.1. Facteurs de risque

Le déterminisme du lupus érythémateux disséminé fait intervenir de nombreux facteurs génétiques, endocriniens, immunologiques et environnementaux (Meyer et Kahn, 2000).

#### I.2.1.1. Facteurs génétiques

Le lupus érythémateux systémique (LES) est beaucoup plus fréquent au sein des familles déjà atteintes selon un profil de transmission non mendélienne (Gregersen. 1993). De nombreuses études publiées ces dernières années (Crow, 2008 ; Alexandre, 2012) ont confirmé le rôle important de certains facteurs génétiques portant sur des gènes de régulation de l'immunité tels :

- les polymorphismes des antigènes des leucocytes humains,
- le polymorphisme des gènes liés à l'interféron alpha (Preble et *al.*, 1982).
- le polymorphisme du facteur de régulation de l'interféron 5 associé à des modifications cellulaires concernant l'apoptose ou la régulation du cycle cellulaire qui peuvent favoriser la survenue d'un LES (Graham et *al.*, 2006).

- les gènes de protéines du complément, comme ceux des fractions C2 et C4 et C1q,
- les récepteurs d'immunoglobulines ou des récepteurs de type Toll,
- les molécules d'adhésion cellulaire ou les molécules impliquées dans l'activation lymphocytaire (Karras, 2012).

### **I.2.1.2. Facteurs immunologiques**

Plusieurs pistes étiologiques ont été évoquées à l'origine de l'auto-immunité du LES, impliquant à la fois :

- Un défaut d'élimination des débris cellulaires générés lors de l'apoptose (Rahman et Isenberg, 2008),
- Une modification des auto-antigènes générés lors de ce processus (Rieux-Laucat, 2006),
- Une activation anormale des cellules dendritiques et des cellules T par cet afflux d'auto-antigènes et surtout une production importante d'auto-anticorps par des lymphocytes B stimulés de façon excessive (Rahman et Isenberg, 2008),
- Une hyperproduction d'interféron et d'IL10 et de CD40L (Co-activateur) (Blanco, 2004).

### **I.2.1.3. Facteurs environnementaux et endocriniens**

Les facteurs environnementaux et endocriniens sont présentés par :

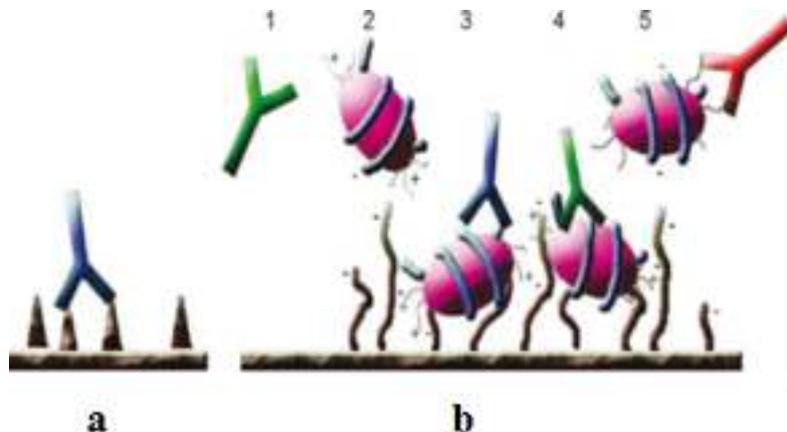
- Les antigènes bactériens ou viraux (Rahman et Isenberg, 2008),
- Les rayons ultraviolets.
- les médicaments tels que l'hydralazine, l'isoniazide, la procainamide (Quartier et Prieur, 2003).
- Les œstrogènes et la progestérone (Karras, 2012).

### I.2.2. Physiopathologie

Les mécanismes impliqués dans la genèse des lésions histologiques rénales restent aujourd'hui encore l'objet de controverses (Kewalramani et Singh, 2002 ; Karras et Martinez, 2005). 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 intrarénaux de complexes-immuns circulants, essentiellement glomérulaires ;
- l'attaque rénale par des autoanticorps reconnaissant des antigènes rénaux ou des antigènes circulants qui se sont fixés sur les parois glomérulaires ou vasculaires,
- les microthromboses vasculaires résultant de la présence d'anticorps antiphospholipides.

Dans les deux premiers mécanismes, l'inflammation intrarénale 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. 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 (Sabbaga et *al.*,1990 ; Karras et Martinez, 2005) ou reconnaissant des nucléosomes fixés sur la membrane glomérulaire (Kramers et *al.*,1994 ; Karras et Martinez, 2005) (figure 4).



**Figure 4 : Rôle pathogène des auto-anticorps dans la néphrite lupique.**

### **I.2.2.1. Autoanticorps impliqués au cours du lupus**

Les anticorps anti-nucléaires sont des autoanticorps dirigés contre les constituants du noyau cellulaire recherchés dès qu'une maladie autoimmune non spécifique d'organe est suspectée. La technique de référence est l'immunofluorescence indirecte sur cellules HEp2 (human epithelioma cells type 2). (Bingham et *al.*, 2004 ; Humbel. 2003 ; Magdelaine et *al.*, 2006 ; Masson et *al.*, 2006).

L'inventaire des AC d'un LES débute systématiquement par le dépistage et le titrage de l'ensemble des AAN sur cellules Hep-2. Cet examen est très sensible au LES, car il est positif dans plus de 95 % des cas. À l'inverse, l'absence d'AAN ne peut exclure un LES, car une apparition tardive peut survenir dans 1 à 5% des cas (Youinou et Renaudineau, 2006). Après leur diagnostic et leur titrage, différentes techniques d'identification peuvent être effectuées (immunodiffusion radiale, techniques immunoenzymatiques, immunotransferts...), qui précisent leur spécificité et permettent leur dosage (Bingham et *al.*, 2004 ; Humbel. 2003 ; Magdelaine et *al.*, 2006 ; Masson et *al.*, 2006).

### **Les anticorps anti-ADN**

Les anticorps anti-acide désoxyribonucléique sont considérés comme le marqueur sérique le plus important de cette pathologie. Ils se conjuguent avec l'antigène correspondant formant des complexes immuns qui activent la voie classique du complément se déposent sur les tissus où ils sont révélés par immunofluorescence (Quartier et Prieur, 2003).

Ainsi les Ac anti-nucléosome, les Ac anti-ADN double brin et les Ac anti-histones peuvent être recherchés. Il faut cependant noter que les Ac anti-histones sont retrouvés au cours de nombreuses pathologies et donc leur intérêt diagnostique est faible. En revanche, les Ac anti-nucléosome sont également un marqueur du LES (Amoura et *al.*, 1997).

### **Les anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (ENA)**

La recherche des anticorps anti-ENA fait partie du bilan complémentaire lorsque la recherche des anticorps anti-nucléaires (AAN) est positive. Les anticorps anti-ENA constituent des marqueurs diagnostiques des maladies systémiques non spécifiques d'organe. Il en a été décrit au moins une centaine dont six sont suffisamment fréquents pour être les seuls recherchés en routine : anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Sm, anti-RNP, anti-Scl-70 et anti-Jo-1. (Chevailler et *al.*, 2006).

Les anticorps anti-Sm sont spécifiques du LES. Les anticorps anti-RNP (Ribonucléoprotéines) et anti-SSA (La), anti-SSB (Ro) sont parfois retrouvés dans le LES, mais sont plus caractéristiques des connectivites mixtes. (Quartier et Prieur, 2003).

### **Complément sérique**

L'Hypocomplémentémie est une des caractéristiques principales du LES sa présence est indispensable au diagnostic. Les poussées lupiques s'accompagnent d'une diminution du complément hémolytique total (CH50) ou des ses fractions C1q, C3 ou C4 qui est habituellement associée à une atteinte rénale grave. (Bader-Meunier et *al.*, 2003 ; Meyer. 2005).

### **Les nouveaux marqueurs de la néphropathie Lupique**

Dans le flot des nouveaux examens proposés pour caractériser un LED, la palme revient aux Ac anti-C1 q et aux Ac anti- $\alpha$  actinine. En effet, tous les deux signifient que le LED est actif et ils sont volontiers associés à des complications rénales (Renaudineau et *al.*, 2006 ; Trouw et *al.*, 2004).

#### **1.2.2.2 La clairance physiologique des corps apoptotiques perturbée au cours du LES**

Depuis la démonstration initiale de Rosen en 1994, montrant que des auto-anticorps lupiques reconnaissent des antigènes présents à la surface de kératinocytes apoptotiques (Casciola-Rosen et *al.*, 1994), de nombreux travaux sont venus renforcer l'idée que les cellules apoptotiques étaient la source des auto-

antigènes induisant la production d'auto-anticorps chez des sujets génétiquement prédisposés.

Au cours du LES, il existerait des anomalies de l'apoptose et une diminution des capacités des monocytes/macrophages à assurer la clairance des corps apoptotiques qui contiennent des quantités importantes d'auto-antigènes nucléaires, tels que de l'ADN sous forme de nucléosomes, des particules Ro et La, des particules de ribonucléoprotéines riches en Uridine (U-RNPs) (Okabe et *al.*, 2005).

il est apparu que le nucléosome et non l'ADN natif était le principal auto-antigène du LES, attesté par l'apparition initiale dans le sérum d'anticorps anti-nucléosomes, suivie par celle des anticorps anti-ADN et anti-histones (Berdn J.H et *al.*, 1999).

Ce processus commence par le clivage par des endonucléases les doubles brins d'ADN, qui produit des nucléosomes libres. Après fragmentation du noyau, ces nucléosomes sont transportés vers des petits corps/vésicules apoptotiques à la surface de la membrane cellulaire, et sont reconnus par différents récepteurs sur les cellules phagocytaires spécialisées, telles que les macrophages, qui sont responsables de l'élimination rapide et efficace des cellules apoptotiques (Savill et *al.*, 2002).

Une élimination déficiente ou insuffisante des cellules apoptotiques entraîne la persistance prolongée des auto-antigènes nucléaires qui sont modifiés durant l'apoptose par différents mécanismes tels que le clivage par des caspases et le granzyme B, ou par (dé)phosphorylation ou ubiquitinylation et deviennent plus immunogènes et des cibles pour une réponse auto-immune (Utz et Anderson, 1998; Rosen et Casciola-Rosen, 1999) avec apparition d'autoanticorps spécifiques (Karras. 2012).

### **1.2.2.3 Implication des cellules dendritiques au cours du LES**

Les cellules dendritiques (CD) sont des cellules présentatrices de l'antigène professionnelles qui initient les réponses immunitaires ou provoquent et maintiennent la tolérance aux antigènes du « soi » ou auto-antigènes.

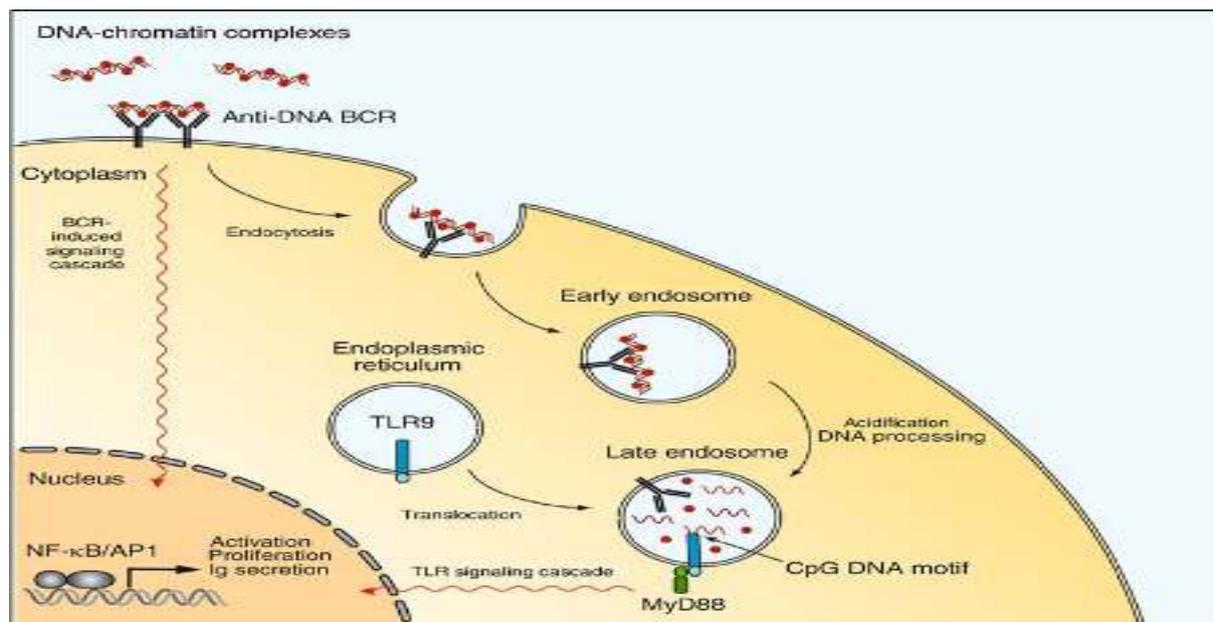
Blanco et *al.*, (2001) montrant qu'il est possible d'induire la différenciation de monocytes d'individus normaux en CD en présence de sérum de patients lupiques. Les CD « lupiques » générées présentent les caractéristiques de CD avec une augmentation de l'expression de molécules de classe II du CMH, de CD80, CD83 et CD86. Le facteur soluble induisant cette différenciation a été identifié et se révèle être l'IFN $\alpha$ . Il a également été montré que les pCD CD11c-CD123+, source majeure d'IFN $\alpha$ , sont recrutées de manière préférentielle au niveau des lésions cutanées de patients atteints de LES (Blomberg et *al.*, 2001 ; Gill et *all.*, 2002).

Les Toll-like récepteurs (TLRs) jouent également un rôle important dans la maturation et l'induction de l'IFN $\alpha$  par les CD. Plusieurs protéines participent à la signalisation via les TLRs dont MyD88, IRAK1, IRAK4, TIRAP (TIR-domain-containing adaptor protein), et TRAF-6. Différents TLRs ont été impliqués dans le phénomène du LES en particulier. Les TLR9 sont présents dans les pCD ainsi que les lymphocytes B. Un modèle d'activation d'une cellule B auto-réactive faisant intervenir TLR 9 et la transmission de son signal par MyD88 est proposé sur la Figure 5 (Rahman et Isenberg, 2006).

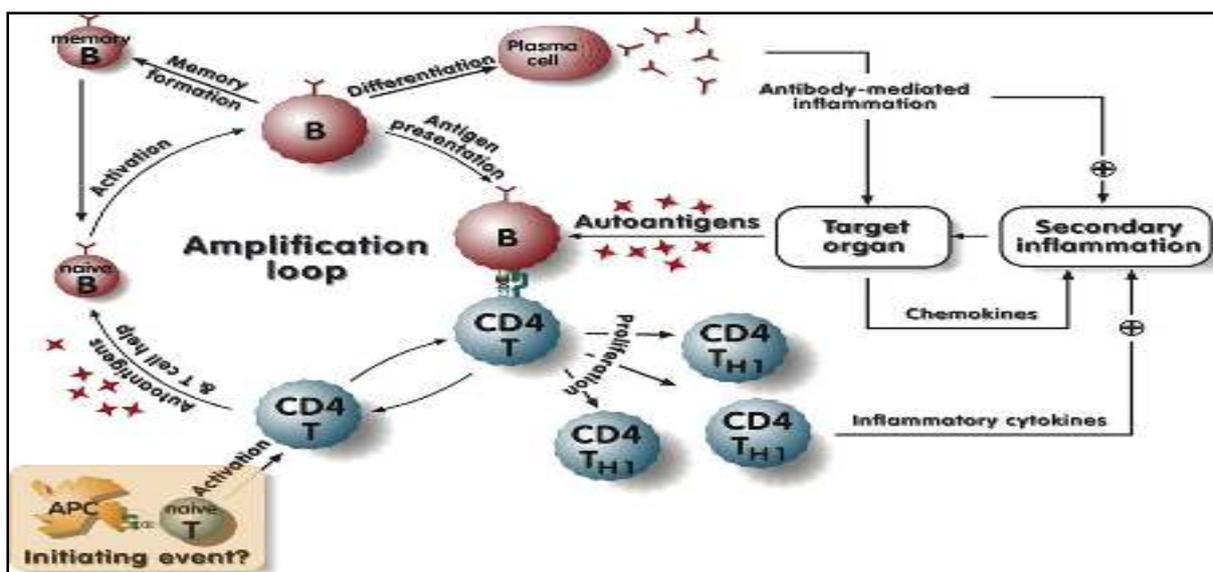
#### **I.2.2.4 Les lymphocytes B**

l'augmentation du nombre de plasmoblastes circulants est corrélée avec l'activité de la maladie lupique (Jacobi et *al.*, 2003), et aussi le taux élevés d'auto-anticorps dirigés contre divers antigènes nucléaires. Par ailleurs, les lymphocytes B des patients lupiques en poussée sont hyperactivés avec une augmentation de l'expression de différentes molécules de costimulation telles que CD154 (CD40L), CD80 et CD86.

L'implication du couple CD40-CD154 est essentielle dans l'activation thymo-dépendante des lymphocytes B. Le fait que les lymphocytes T des patients lupiques expriment également le CD40 et son ligand suggère la possibilité d'une boucle d'amplification permettant l'expansion et la différenciation sélective de plasmocytes capables de produire des auto-anticorps favorisée par certaines cytokines connues pour leur action sur les cellules B, telles que l'IL-6 et l'IL-10 (Park et *al.*, 1998). Ce rôle multiple des lymphocytes B dans le LES est illustré par la Figure 6 (Christensen et *al.*, 2007).



**Figure 5 :** Modèle d'activation d'une cellule B auto-réactive faisant intervenir TLR9



**Figure 6 :** Les multiples rôles du lymphocyte B dans la physiopathologie du LES

### I.2.2.5 Les lymphocytes T :

Le rôle des lymphocytes T s'exerce à de multiples niveaux : ils aident les lymphocytes B à produire des auto-anticorps potentiellement pathogènes pour le rein, ils régulent la réponse des cellules B et des cellules dendritiques, ils exercent une fonction effectrice directe dans les organes atteints par leur effet cytotoxique, ou en favorisant le recrutement et l'activation des cellules tueuses naturelles (NK) ou des macrophages (Hoffman, 2004). Ces lymphocytes ont en commun d'avoir

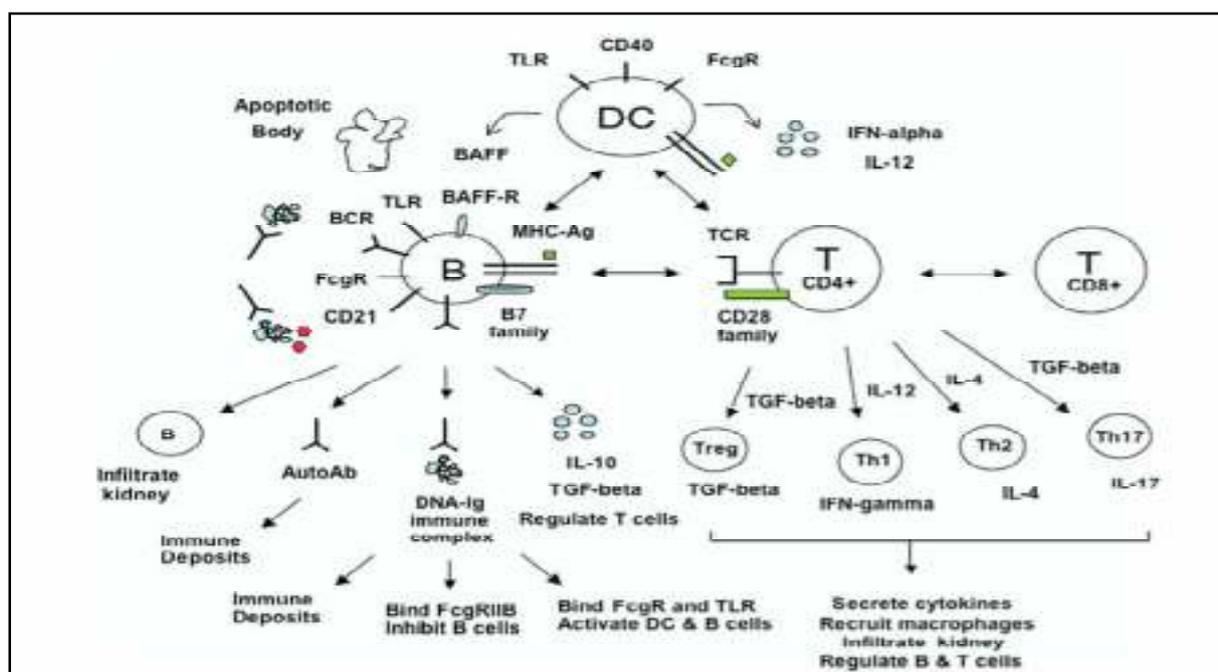
perdu leur tolérance aux antigènes du soi, ce qui est une caractéristique majeure de la maladie lupique.

### I.2.2.5.1 Lymphocytes T lupiques et perte de tolérance :

Différents mécanismes ont été décrits, chez l'homme et la souris :

- La « mise à jour » d'épitopes cryptiques, normalement enfouis au sein de particules nucléoprotéiques, qui vont être présentés par les cellules B ou les CD aux lymphocytes T auxiliaires.
- Ces clones T auto-réactifs produisent de l'IFN $\gamma$  en grandes quantités et des cytokines de type TH2, qui sont capables de stimuler les lymphocytes B pour produire des auto-anticorps.
- Une surexpression de certaines molécules de costimulation telles que CD154, ICOS, les  $\beta$ 2 intégrines CD11a/CD18 (LFA1) et CD11c/CD18.
- Une augmentation de l'expression des récepteurs Fc $\gamma$ .
- Une production d'IL-2 diminuée.
- Une hyperexpression de perforine (Foster. 2007).

La Figure 7 propose une synthèse des différents rôles joués par les cellules B, T et les cellules dendritiques dans la physiopathologie du LES (Foster. 2007).



**Figure 7 : Les différentes fonctions des cellules B, T et des cellules dendritiques au cours de la physiopathologie du LES.**

**I.2.3. Manifestations cliniques et biologiques**

L'atteinte rénale au cours du lupus érythémateux disséminé est parfois inaugurale, survient le plus souvent dans les deux premières années de la maladie. Elle touche simultanément les deux reins et souvent associée à une poussée extra-rénale (Chauveau, 2002).

Plusieurs tableaux cliniques peuvent être rencontrés lors de la néphropathie lupique :

- Le syndrome de néphropathie glomérulaire chronique associée à des degrés divers : une protéinurie non néphrotique (entre 0,5 et 3 g/24 h), une hématurie microscopique, une insuffisance rénale initialement modeste et une hypertension artérielle (plus rarement).

- Le syndrome néphrotique peut se rencontrer avec un syndrome œdémateux ou épisode thromboembolique révélateur, conduisant à mettre en évidence une protéinurie massive (> 3 g/24h) et une hypoalbuminémie (< 30 g/l).

- \* L'insuffisance rénale et l'hématurie microscopique sont inconstantes.

- \* Parfois syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP), avec dégradation de la fonction rénale en quelques jours, microhématurie et protéinurie le plus souvent modeste (1 à 3g/24h) (Karras. 2012).

- \* Autres modes de présentation sont 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), et le syndrome pneumorénal (avec GNRP et hémorragie intra-alvéolaire).

On observe aussi ;

- \* Anticorps antinucléaires, anticorps anti ADN natifs recherchés par immunofluorescence.

- \* Anti antigènes nucléaires solubles ; tels que l'anti Sm, anti-SSA, anti-SSB, anti-RNP.

- \*Hypocomplémentémie : Diminution de CH50 et de C1q, C3, C4.

- \* une leucopénie soit par neutropénie et /ou lymphopénie (Blanco. 2004).

### I.2.4. Traitement physiopathologique

Il a comme objectif de lutter contre les différentes composantes des désordres immunologiques prouvés, ou présumés présents.

#### **- Corticoïdes.**

##### **Prednisone (Cortancyl ®) ou prednisolone (Solupred ®)**

- Dose d'attaque: 1 mg/kg/j (adulte) à 2,5 mg/kg/j (jeune enfant);

- Durée: 6 à 8 semaines.

- Entretien: réduire les doses par paliers jusqu'à 20-30 mg/j. Prise quotidienne unique ou prise alternée un jour sur deux dès que possible, afin d'éviter **l'hypercorticisme**.

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens.** Mieux tolérés mais moins actifs. Effets secondaires surtout gastriques (associer Gaviscon, Maalox).

#### **- Antipaludéens de synthèse (Plaquénil):**

Parfois employés. Surveiller la tolérance oculaire.

- **Echanges plasmatiques (plasmaphèreses).** Procédure lourde et minutieuse, tentée dans les glomérulonéphrites rapidement progressives. Comme pour les dialyses, son emploi nécessite la maîtrise des circuits extracorporels. Le coût élevé est compensé par l'espoir de pouvoir retarder, de façon parfois durable, le recours à l'épuration extrarénale de suppléance.

#### **- Immunodépresseurs**

Agents alkylants: cyclophosphamide (Endoxan): 1 à 2 mg/kg/j;

Antimétabolites: azathioprine (Imurel): 2 à 3 mg/kg;

Ciclosporine (Fourcade, 2006).

# SOMMAIRE

<b>Introduction</b> .....	1
<b>I.1 RAPPELS SUR L'ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DES REINS</b> .....	3
I.1.1 Anatomie des reins.....	3
I.1.2 Structure des reins.....	4
I.1.3 Physiologie des reins .....	6
<b>I.2. GENERALITES SUR LA NEPHROPATHIE LUPIQUE</b>	
I.2.1 Facteurs de risque.....	7
I.2.1.1 Facteurs génétiques.....	7
I.2.1.2 Facteurs immunologiques.....	8
I.2.1.3 Facteurs environnementaux et endocriniens.....	8
I.2.2 Physiopathologie.....	9
I.2.2.1. Autoanticorps impliqués au cours du lupus_ .....	10
I.2.2.2 La clairance physiologique des corps apoptotiques perturbée au cours du LES .....	11
I.2.2.3 Implication des cellules dendritiques au cours du LES.....	12
I.2.2.4 Les lymphocytes B.....	13
I.2.2.5 Les lymphocytes T.....	14
I.2.2.5.1 Lymphocytes T lupiques et perte de tolérance.....	15

I.2.3 Manifestations cliniques et biologiques.....16

I.2.4.Traitement physiopathologique.....17

## **II. MATERIEL ET METHODES**

II.1Matériels.....18

II.2Méthodes.....19

## **III. RESULTATS ET DISCUSSION**

III.1Résultats.....24

III.2Discussion.....34

**CONCLUSION.....39**

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## **ANNEXES**

### III.2. Discussion

Ce travail est basé sur des études rétrospective, immunologique, biologique et histologique avec le panel auto anticorps anti nucléaire, anti DNAn, anti ENA, anti C3, anti C4, chez un nombre de patients atteints du LES avec manifestations rénales, recueillis au sein du service de néphrologie de CHU Naffisa Hamoud HUSSEIN DEY ALGER sur une période allant de octobre 2012 à Mai 2013.

Dans notre série, nous avons inclus tous les patients présentant une glomérulonéphrite lupique. Nous analysons les différentes manifestations cliniques rencontrées chez nos patients et nous les comparons avec les données de la littérature.

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

**Selon le sexe**, l'analyse de nos résultats est en accord avec ceux rapportés par la littérature. Plusieurs auteurs ont montré que cette maladie est plus fréquente chez les femmes et moins fréquente chez les hommes, avec un sex-ratio: 9F/1H (Amoura et Piette, 1998 ; Meyer et *al.*, 2000 ; Korganow et *al.*, 2002 ; Hachulla, 2006 ; Renaudineau et *al.*, 2008). ROBLOT et *al.*, en (2004) montrent que la néphropathie est plus fréquente chez les femmes avec un rapport sex-ratio: 10F/1H.

Des chercheurs en Médecine Interne ont réalisé un travail sur le lupus chez 03 hommes, ils ont remarqué que le lupus est une maladie auto-immune touchant avec prédilection les femmes (9 fois sur 10), sa survenue chez l'homme reste rare, mais l'atteinte est plus sévère (Lahlou et *al.*, 2007).

La prédominance de la maladie dans le sexe féminin et la modulation des manifestations cliniques en fonction du sexe suggèrent l'intervention d'un facteur hormonal. En faveur du rôle délétère des estrogènes, les poussées lupiques sont déclenchées par la grossesse, le péri et le post-partum, ainsi que par la pilule estroprogestative (Othmani et *al.*, 2002).

**Selon l'âge**, l'analyse des résultats obtenus en fonction de l'âge montre un pic atteignant les personnes jeunes âgées de 19 à 42 ans, qui sont conformes à ceux de la littérature parmi eux ;

Selon Korganow et *al.* (2002), cette maladie survient chez les sujets jeunes de 20 à 40 ans. Hachulla (2006) a montré que la maladie débute à tout âge, mais le plus souvent entre 20 et 30 ans.

La moyenne d'âge d'apparition du lupus dans notre série est de 33,07 ans, ces résultats sont en accord avec ceux obtenus lors d'une étude effectuée par Ennasri (2011) montre que l'âge moyen est voisin de 33 ans, Othmani et *al.* (2002) 31,16 ans.

**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. Dans les séries comparatives, certaines manifestations sont significativement plus fréquentes chez les patients lupiques et elles sont considérées comme des signes révélateurs de la néphropathie glomérulaire tel que : la protéinurie dans 100% des cas chez toutes les séries étudiées (Karras, 2005 ; Elouardighi, 2010).

Nous avons également constaté que la protéinurie moyenne dans notre série est de 3,44 g/24 heures avec des extrêmes de 0,5 et 9,13 g/24 heures. Ces résultats semblent similaires avec les études de Othmani et *al.* (2002) sur Seize patients ayant une néphropathie évolutive la protéinurie moyenne était de 3,2 g/24 heures avec des extrêmes de 0,7 et 8 g/24 heures).

L'hématurie représente 39,47% des cas dans notre série. Par contre l'étude de Chauveau (2011) a démontré que l'hématurie au cours de l'atteinte rénale du LES représenta 80 % des cas.

Concernant l'hypertension artérielle qui est notée dans notre série avec un pourcentage de 47,36%. L'étude de Chauveau (2011) a démontré que l'HTA au cours de l'atteinte rénale du LES représenta 20 à 50% des cas.

La découverte d'une anémie à la numération formule sanguine est habituelle. Elle est notée dans notre travail dans 60,15 % des cas : une fréquence significativement plus importante que dans la série nord-américaine 18 % des cas (Tan et *al.*, 1982).

Comme le confirme notre étude, l'atteinte articulaire, fréquente au cours du LES, est souvent inaugurale. Néanmoins, de véritables arthrites, notées chez 63,15% de nos patients, avec un syndrome des membres inférieurs notés chez 23,68% sont plus fréquentes en Europe où elles sont observées dans 71 % des cas au stade initial de la maladie (Bujan et *al.*, 2003).

Les manifestations cardiaques sont le plus souvent des épanchements péricardique et pleural, notée chez 21,05 % de nos malades, a une fréquence variable selon les séries de 14 à 31 % des cas (Ghedira et *al.*, 2002 ; Louzir et *al.*, 2003 ; Tan et *al.*, 1982 ; Malaviya et *al.*, 1997 ; Molina et *al.*, 1997)

La faible fréquence des manifestations neuropsychiatriques dans notre série qui est observée a 10,52%, par rapport aux séries de la littérature où elles sont observées dans 25 à 60 % des cas (Cervera et *al.*, 1993 ; Malaviya et *al.*, 1997 ; Meyer, 1997 ; West, 1996) confirme qu'il s'agit de complications tardives observées au terme d'un suivi de plusieurs années.

**Sur le plan histologique**, les résultats de notre étude rejoignent ceux des différents auteurs, et ils sont très proche de ceux de la série de Houssaini et *al* (2008) qui sont retrouvés également que la glomérulonéphrite lupique proliférative diffuse (classe IV) représente la classe la plus fréquente avec plus de la moitié des cas (63,9%), et elle est de 52,63% dans notre série, suivie de la classe III puis de la classe V. Cependant les classes I, II, et VI restent peu fréquentes dans les différentes études (El ouardighi, 2010).

Nous accordons une attention particulière pour la classe IV, puisqu'elle représente la classe la plus fréquente, C'est dans cette forme que l'on observe les aspects histologiques les plus caractéristiques.

**Pour l'analyse en IF**, et depuis l'utilisation de substrats de plus en plus sensibles comme les cellules Hep 2, les FAN sont quasi-constants : 99 % chez les Nord-américains (Tan et *al.*, 1982), 98 % en Inde (Malaviya et *al.*, 1997), 96 % dans les études européennes et brésiliennes (Cervera et *al.*, 1993 ; Chahade et *al.*, 1995) et 89,47 % dans notre étude.

Sibilia en (2009) a montré que le signe immunologique le plus fréquent est l'AC anti-ADN natif qui est pratiquement spécifique du LES exprimé chez 50 à 80% des cas, ces résultats semblent similaires avec d'autres études (Jallouli et *al.*, 2008) avec un pourcentage de 69,2% ; nos résultats avec 73,68 %.

L'anti-Sm, est représenté par 77% chez les patients lupiques de la série d'Elouardighi (2010), 20 % dans la série de Humbel (2002), et de 39,2% dans la série de Jallouli (2009). Cette dernière fréquence se rapproche des résultats obtenus dans notre étude (47,68%). Des études anciennes Anderson et *al* (1962) montrent que l'anti-Ro/SSA, l'anti SSB sont exprimés chez 15 à 50%. Ces résultats semblent similaires avec d'autres études récentes Humbel (2002) (20%), notre série le SSA à 28,94% et le SSB à 23,68%. Par ailleurs, nous avons relevé une fréquence de détection des AC Anti-RNP à 7,89%, contre 32,1% en Tunisie (Haddouk, 2004).

La corrélation établie avec la néphropathie lupique, plus prononcée lorsque la présence des antinucléosomes est couplée à une hypocomplémentémie conforte leur incrimination dans la physiopathologie des lésions rénales, certains modèles pathogéniques suggèrent l'intervention de ces Ac dans l'activation du complément par interaction au niveau de la membrane basale glomérulaire avec leurs cibles libérées par excès d'apoptose cellulaire (Amoura et *al.*, 1994 ; Min et *al.*, 2002).

Les résultats de notre étude confirment le polymorphisme clinique de la maladie lupique et sa grande similitude avec les autres régions du monde. Les manifestations cliniques associent en général des atteintes cutanéoparticulaires, rénales, cardiovasculaires, pleuropulmonaires et neurologiques avec quelques petites différences selon le pays étudié (Haddouk et *al.*, 2005). Ils sont en accord avec ceux des différents auteurs, et ils sont très proches de ceux de la série de (Ghedira et *al.*, 2002 ; Louzir et *al.*, 2003) qui ont démontrés une fréquence élevée des DNAn a 98% dont la spécificité pour le LES est mieux définie.

Dans notre étude, les DNAn sont présents chez 73,68 % des malades et les corrélations que nous avons établies avec l'activité de la maladie et l'atteinte rénale sont retrouvées dans de nombreuses études (Al Mekaimi et *al.*, 1997 ; Isenberg et *al.*, 1997).

La fréquence des Ac anti-ENA varie au cours du LES, selon la technique utilisée mais aussi selon l'origine ethnique des malades (Meyer, 1999), Estimée a 50% pour l'anti Sm qui est spécifique pour la maladie (Meyer. 1997 ; Isenberg et *all.*, 1997). La fréquence des anti-SSA et anti SSB varie entre 20 à 60 % selon les séries (Ghedira et *al.*, 2002 ; Louzir et *al.*, 2003) ils ont une forte valeur prédictive pour le diagnostic du LES, (Peene et *al.*, 2002). Les anti-RNP ont été retrouvés chez 8% de nos patients mais aucune corrélation significative n'a été établie avec les

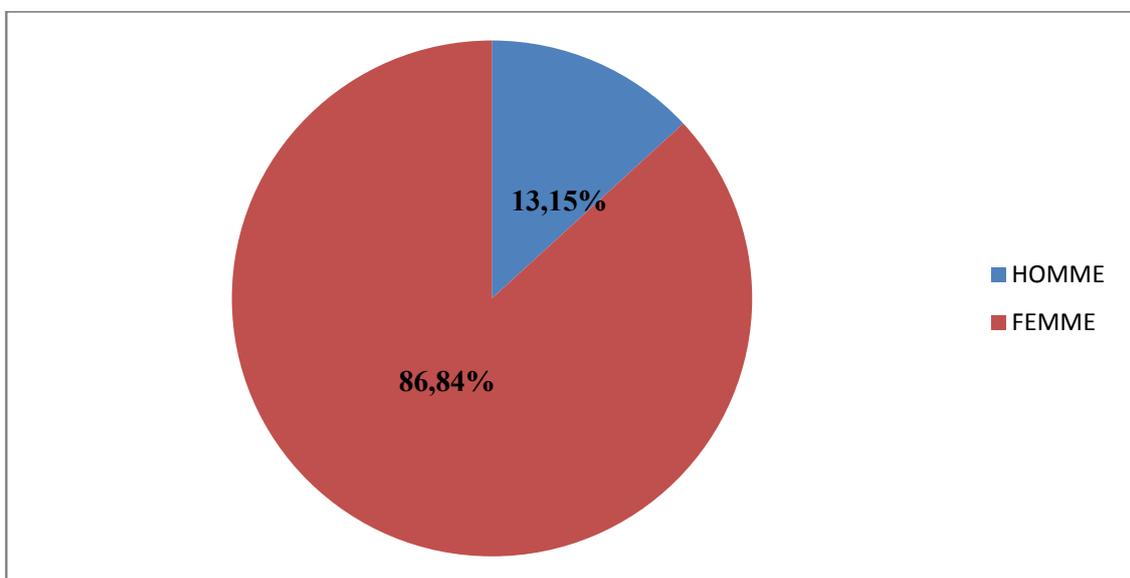
manifestations cliniques alors que certains travaux ont étroitement corrélié cet auto-Ac avec le phénomène de Raynaud (Haddouk et *al.*, 2005).

### III.1 Résultats

38 cas de LES avec manifestations rénales sont diagnostiqués entre octobre 2012 et mai 2013 au service néphrologie C.H.U NAFFISSA HAMOUD Hussein Dey Alger.

#### III.1.1. Répartition des patients selon le sexe

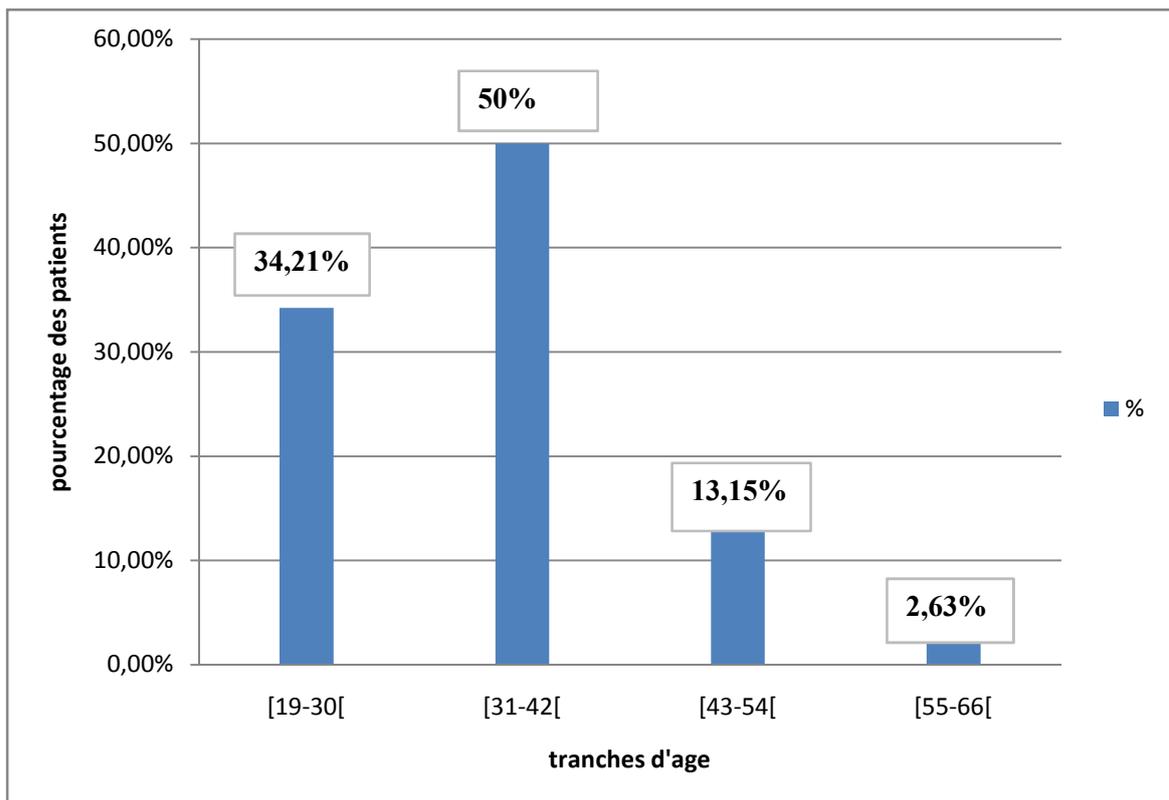
L'atteinte rénale du LES touche les deux sexes. Notre série comprend 33 femmes et 5 hommes avec un sexe ratio F / H est de 6,6.



**Figure 14** : Répartition des glomérulonéphrites lupiques selon le sexe.

#### III.1.2. Répartition selon l'âge

Le LES touche électivement l'adulte jeune avec des extrêmes de 19 et 57 ans, avec une moyenne d'âge de 33,07 ans ( $\pm$  9,64 ans). La forme pédiatrique n'est pas rencontrée dans notre série et la forme du sujet âgé est rare.



**Figure 15** : Répartition des glomérulonéphrites lupiques selon l'âge.

La figure 15 montre que la quasi-totalité de nos patients (37 sur 38 cas) soit 97,5% sont âgés de moins de 55 ans.

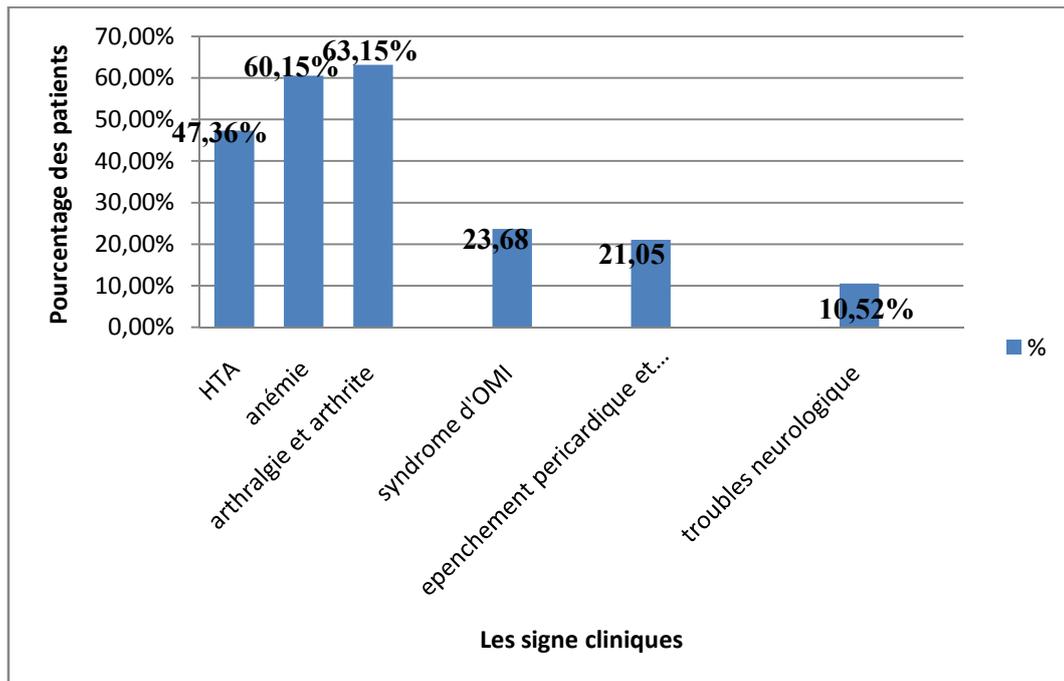
Le pic le plus élevé représente des patients âgés entre 31 à 42 ans (chez 19 sur 38 cas) avec un pourcentage de 50 %.

- En deuxième position nous avons 13 sur 38 cas des patients âgés entre 19 à 30 ans avec un pourcentage de 34,21 %.
- Et la troisième position représente 5 sur 38 patients atteints de glomérulonéphrite lupique entre 43 et 54 ans avec un pourcentage de 13,15 %.

Et plus de 55 ans représente la population la moins touchée 1 sur 38 cas avec un pourcentage de 2,63 %.

### III.1.3. Répartition selon les signes cliniques

Les individus atteints de glomérulonéphrite lupique expriment des signes cliniques, comme l'hypertension artérielle, anémie, arthralgie et arthrite, syndrome d'œdème des membres inférieurs, épanchement péricardique et pleurale et troubles neurologique (figure 16).

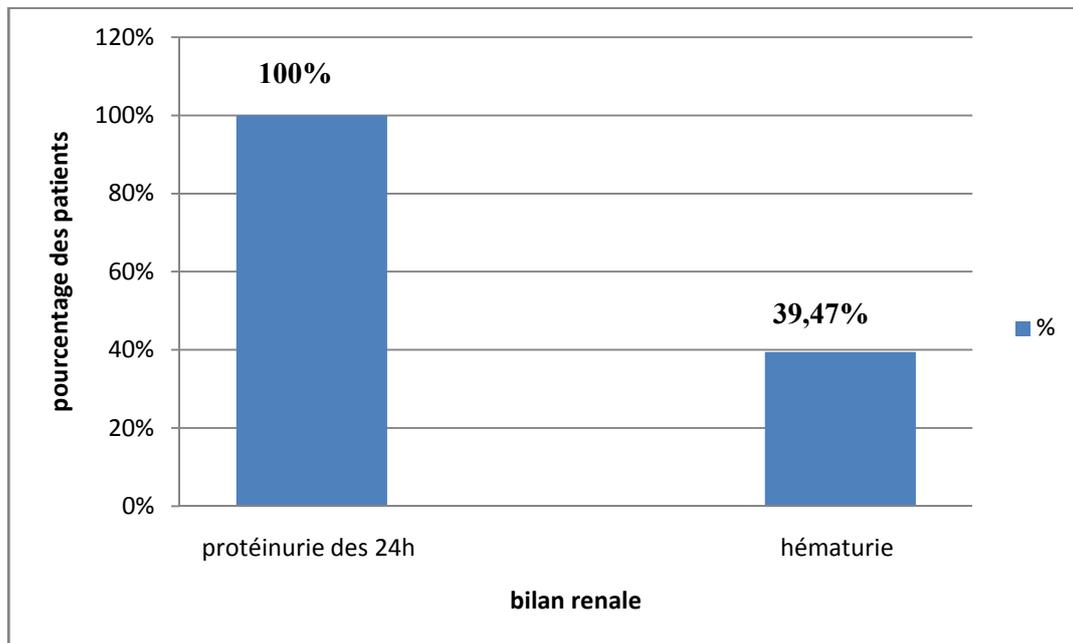


**Figure 16: Répartition des glomérulonéphrites lupiques selon les signes cliniques.**

Notre histogramme montre que le signe le plus fréquent dans nos résultats est celui de l'arthrite et arthralgie puis l'anémie qui est présente chez la plupart des patients atteints de glomérulonéphrite lupique avec un pourcentage de 63,15 et 60,15%. L'hypertension artérielle vient en deuxième position chez 18 patients avec un pourcentage de 47,36 %.

Le syndrome d'œdème des membres inférieure OMI et l'épanchement péricardique et pleural sont retrouvés avec des fréquences 23,68 et 21,05% respectivement chez 9 et 8 patients. Les troubles neurologiques sont les signes qui représentent les plus faibles fréquences, retrouvés chez 4 patients, avec un pourcentage de 10,52%.

### III.1.4. Répartition selon le bilan rénal

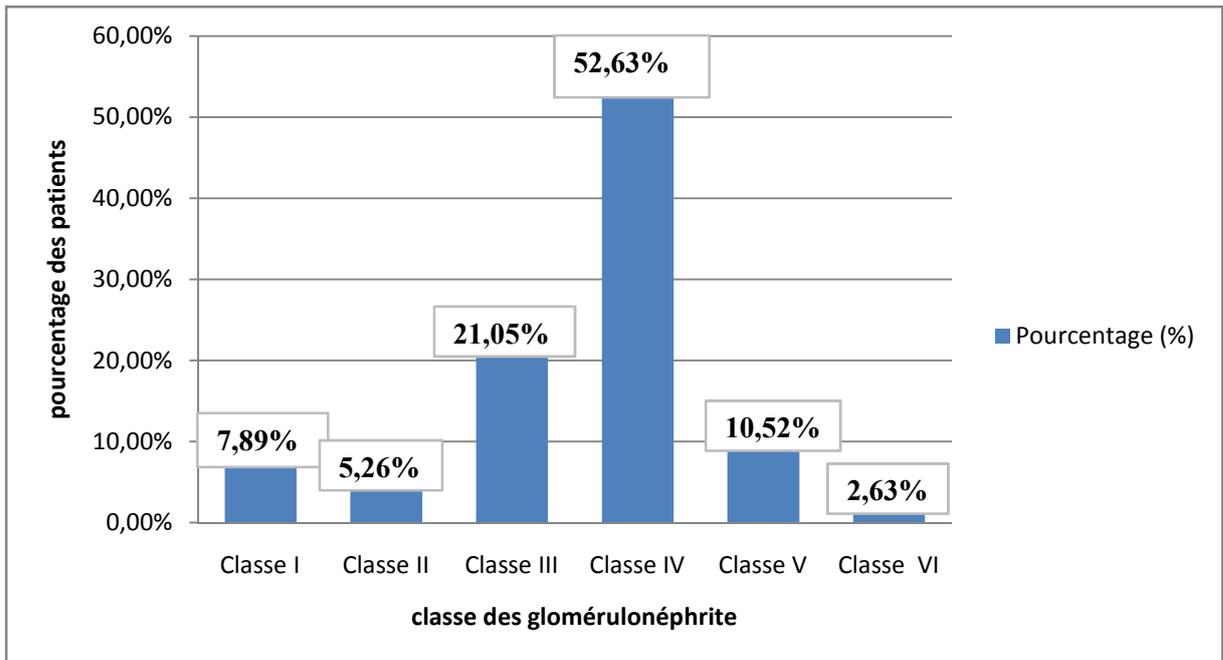


**Figure 17: Répartition des glomérulonéphrites lupiques selon le bilan rénal.**

D'après les résultats de la figure 17, la protéinurie est présente chez tous les patients atteints de glomérulonéphrite lupique avec un pourcentage de 100% et elle est massive (néphrotique > 3g/24h) dans 31,57 % des cas. L'hématurie représente de faibles fréquences, retrouvés chez 15 patients, avec un pourcentage de 39,47%.

### III.1.5. Répartition selon la classe histologique

La classification histologique est réalisée sur 38 cas présentant le LES avec atteinte rénale. La classification utilisée est celle de la Société internationale de néphrologie / Société de pathologie rénale (ISN /RPS) 2003 (voir annexe 3) qui permet de classer les GN lupiques dans l'une des six classes.

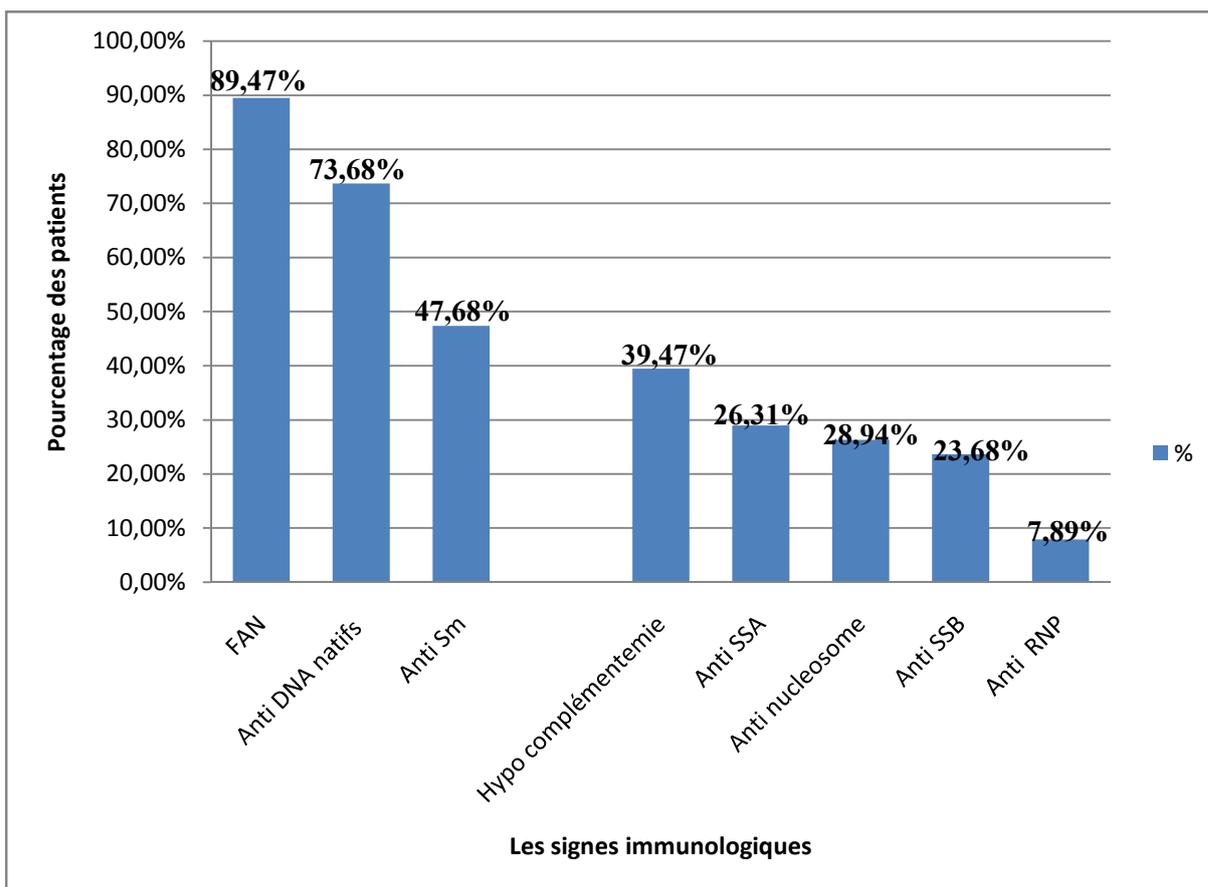


**Figure 18 : Répartition des glomérulonéphrites lupiques selon la classe histologique.**

Les résultats présentés par la figure 18 et le tableau V de l'annexe 3 montrent que les glomérulonéphrites prolifératives sont les plus fréquentes. La forme proliférative diffuse (classe IV) prédomine les autres classes avec un pourcentage de 52,63 %. La classe III vient en deuxième position dans 8 sur 38 des cas avec un pourcentage de 21,05%. Enfin la classe V dans 4 sur 38 des cas avec un pourcentage de 10,52%. Les néphropathies classe I, classe VI et la classe II sont beaucoup plus rares avec des pourcentages de 7,89 %, 2,63% et 5,26 %.

#### **III.1.6. Répartition selon les auto anticorps**

Les principales anomalies immunologiques que nous avons observées au cours de LES avec manifestations rénales sont représentés dans la figure 19.



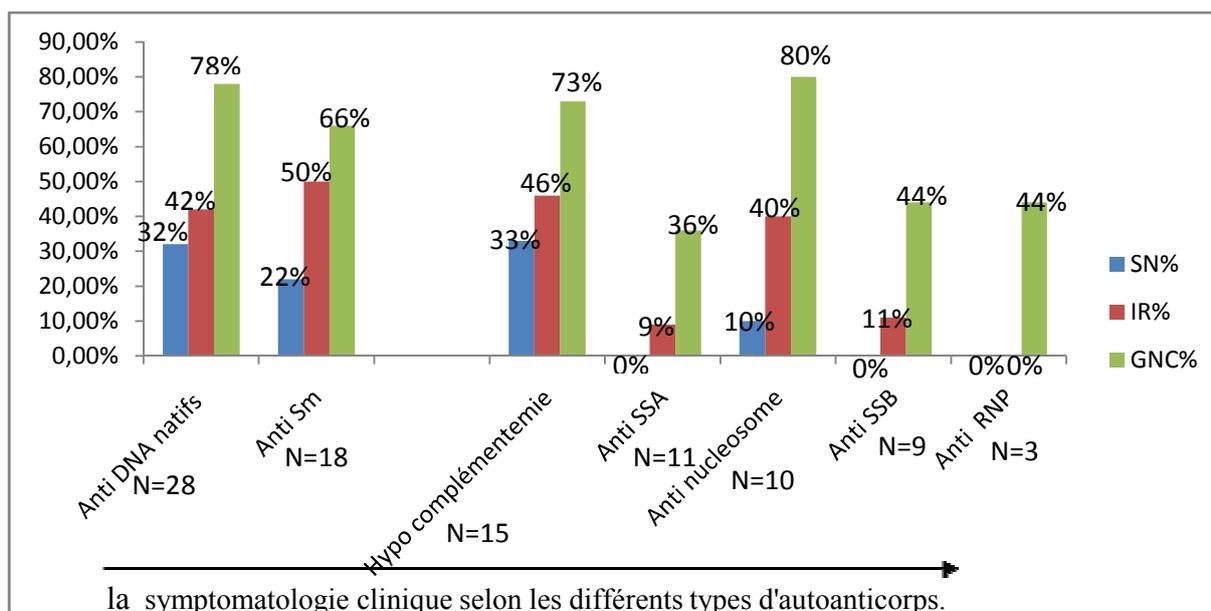
**Figure 19** : Répartition des glomérulonéphrites lupiques selon les auto anticorps.

À l'exception de quatre cas, tous les malades ont des Facteurs Anti Nucléaire positifs (FAN) avec un aspect le plus souvent moucheté (52,63 %) ou homogène (36,84 %) (Tableau VII, annexe 3). Les anticorps anti-ADNn sont les auto-Ac les plus fréquemment retrouvés dans 73,68 % des cas. Concernant les Anti-Antigènes Nucléaires Extractibles (anti-ENA), les anti-Smith (Sm) sont classés en deuxième position avec une fréquence de 47,68%. L'hypocomplémentémie de C3 et C4 vient en troisième position retrouvée chez 39,47 % des patients.

Les Anti nucléosomes sont retrouvés chez 10 patients avec une fréquence de 26,31%. L'auto anticorps Anti-SSA et Anti-SSB sont notés respectivement chez 28,94% et 23,68% des cas, et Anti-RNP qui est exprimé chez 7,89% des cas.

### III.1.7. Corrélations entre auto-anticorps et les principaux signes cliniques

En confrontant les données clinicobiologiques et immunologique, nous notons que les tableaux cliniques sont variables et polymorphes, même au sein de même type d'autoanticorps.



**Figure 20 : Répartition selon les corrélations entre les auto anticorps et les principaux signes cliniques.**

La figure 20 et le tableau IX de l'annexe 3 montrent que la symptomatologie clinique recherchée comporte tous les tableaux cliniques y sont présents dans la classe des auto anticorps anti ADN natifs, anti Sm et dans l'hypocomplémentémie.

Aussi, l'insuffisance rénale est beaucoup plus fréquente dans l'anti Sm (50%), l'hypocomplémentémie (46%), les anti DNA natifs (42%) suivi par les anti nucléosome (40%), et elle est absente dans les anti RNP, elle est moins fréquente dans les anti SSB (11%), et encore moins dans les anti SSA (9%).

Le syndrome néphrotique est plus fréquent dans l'hypocomplémentémie (33%) et les anti DNA natifs (32%) que dans les autres classes d'auto anticorps ; anti Sm (22%), anti nucléosome (10%). Il est absent dans les antis SSA, anti SSB et anti RNP.

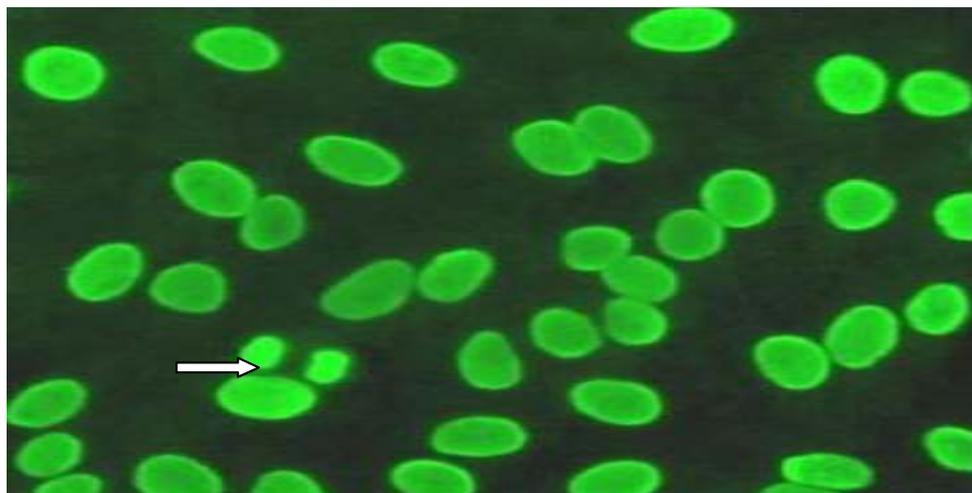
Par contre le syndrome de GNC, est observé pratiquement dans toutes les classes auto anticorps. Il est plus fréquent dans les anti nucléosome (80%) suivi par les anti DNANatifs (78%), l'hypocomplémentémie (73%), les anti Sm (66%). Le syndrome de GNC est moins fréquent dans les anti SSB/anti RNP (44%) et les anti SSA (36%).

### III.1.8. Etude immunopatologique

Nous avons étudié les aspects immunologiques des différentes lésions glomérulaires qui sont très hétérogènes d'un patient à l'autre. La lecture est faite avec un microscope équipé en épifluorescence au grossissement minimum de 400 qui permet de déterminer l'aspect et le titre en anticorps. La fluorescence classiquement répertoriée en aspect homogène, moucheté, et plus rarement nucléolaire ou uniquement localisée sur l'appareil mitotique.

L'immunofluorescence sur cellules HEp-2 constitue actuellement la méthode de référence de dépistage des anticorps antinucléaires. Néanmoins, les images de la fluorescence nucléaire ne sont pas spécifiques : plusieurs anticorps peuvent donner des images similaires. De plus, l'association de plusieurs anticorps antinucléaires peut modifier ou masquer leur aspect caractéristique. Cependant, ces images permettent le plus souvent le choix des techniques pour parvenir à l'identification des anticorps antinucléaires.

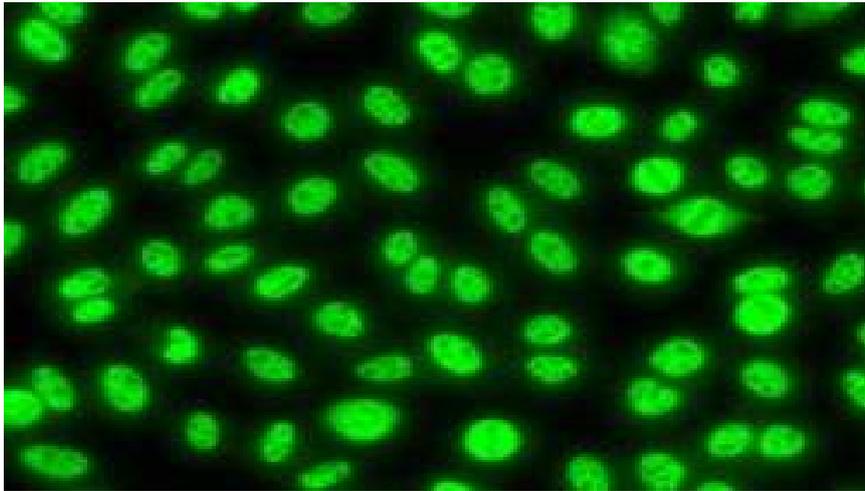
#### - Aspect homogène



**Figure 21** : Aspect nucléaire homogène sur cellules Hep-2. Gr : X 400 (Photo originale).

Aspect homogène avec une cellule en mitose flèche blanche. Cet aspect est défini par une fluorescence uniforme des noyaux de toutes les cellules. Les noyaux des cellules en mitose sont plus fortement marqués. Cet aspect s'observe principalement avec les anticorps dirigés contre l'acide désoxyribonucléique (ADN) et contre les protéines associées à la chromatine : anticorps anti-histones et anti-nucléosomes.

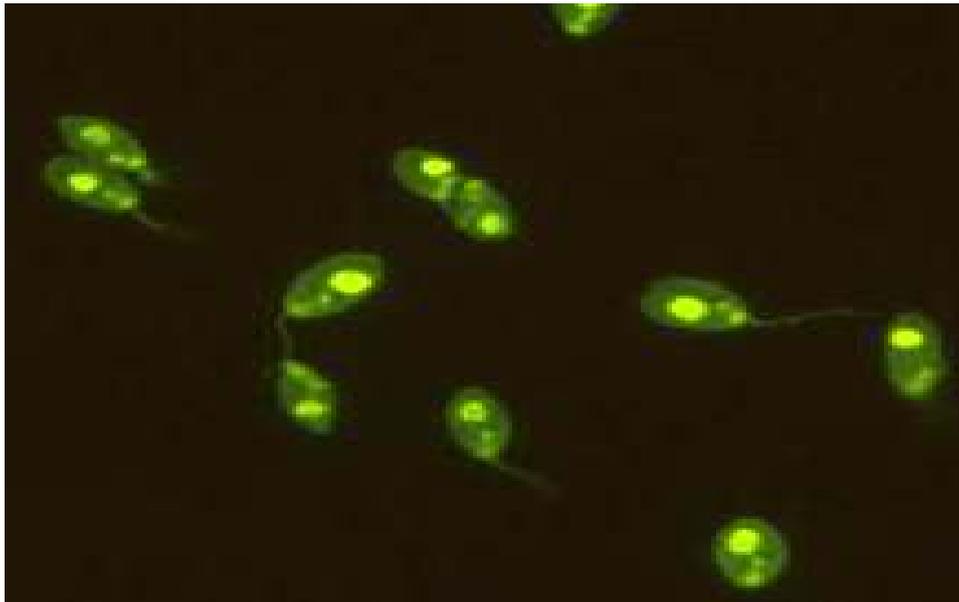
- Aspect moucheté



**Figure 22** : Aspect nucléaire moucheté sur cellules Hep-2. Gr : X 400 (photo originale).

Aspect moucheté ou les lacunes sont vides et le contour est fluorescent. Un marquage fin, régulier dans les noyaux des cellules, les nucléoles sont négatifs. En fonction de cette fluorescence les antigènes probablement présents sont soit les Sm, SSA, SSB, Scl-70, RNP ou Jo-1.

- La fluorescence sur crithidia luciliae :



**Figure 23** : Détection des anticorps anti DNAn par immunofluorescence indirecte sur crithidia luciliae (**Photo originale**).

Les autoanticorps anti DNAn sont fixés au kinétoplaste du trypanosome. Seule la fluorescence du kinétoplaste est considérée positive, le plus souvent homogène. La fluorescence du noyau ou celle de la base du flagelle ne sont pas liées aux anticorps anti-ADNn et ne doivent ni être confondues avec celle du kinetoplaste, ni prises en compte dans l'interprétation.

#### Interprétation des résultats de la DS2 d'ELIZA

Résultat ENA µg/ml	Interprétation
< 10	Négatif
10-15	Douteux
>15	Positif

Les patients qui présentent des valeurs au dessus de 10 µg/ml sont considérés négatifs et pour ceux qui présentent des valeurs qui varié entre 10-15 µg/ml sont des résultats douteux donc il est souhaitable de leurs refaire le dosage au même titre et en série en double pour confirmer le résultat. Et si on a une valeur supérieure à 15 µg/ml on parle d'une réaction positive pour un ou plusieurs autoanticorps ce qui suggère certaines maladies qui doivent être confirmées par conditions cliniques.

# Résultats

La néphropathie lupique est une complication tellement sévère du lupus d'où l'importance de la dépister systématiquement en recherchant des signes évocateurs tels la présence d'une protéinurie ou des facteurs antinucléaire chez tout patient lupique. Elle présente jusqu'à ce jour une pathologie fréquente dans notre pays et une cause majeure de mortalité de la maladie.

Notre étude confirme le polymorphisme clinique du lupus érythémateux systémique en Algérie. Sa grande similitude avec les grandes séries de la littérature et sa gravité en raison d'une atteinte rénale relativement précoce. Il est maintenant clair que la maladie prédomine en grand partie les femmes entre 19 à 42 ans en présentant plusieurs signes cliniques tels les atteintes hématologiques (60,15%), rhumatologiques (63,15%), cardiaque (21,05%) et neurologique (10,52%). La protéinurie est présente chez la totalité des patients, associée à une hypertension artérielle chez 18 cas et syndrome d'œdème des membres inférieure retrouvées chez 9 cas, et une hématurie dans 15 cas. Les anti-ADNn, les anti-Sm, les anti-SSA, les anti nucleosome, les anti-SSB et les anti-RNP dans respectivement 73,68, 47,68, 28,94, 26,31, 23,68, 7,89 % des cas, associés parfois a une hypocomplémentémie.

Depuis quelques années, plusieurs autoanticorps ont été qualifiés d'indices de l'atteinte rénale. Cependant la fréquence particulièrement élevée des anticorps anti-Sm et anti-ADNn au moment du diagnostic est corrélé avec la néphropathie lupique et l'activité de la maladie.

L'immunofluorescence sur cellules Hep-2 constitue actuellement la méthode de référence de dépistage des anticorps antinucléaires. Néanmoins, l'association de plusieurs anticorps antinucléaires peut modifier ou masquer leur aspect caractéristique. Cependant, ces images permettent le plus souvent le choix des techniques à mettre en œuvre secondairement pour parvenir à l'identification des anticorps antinucléaires.

De nouvelles approches, fondées sur une réflexion immunologique, sont liées à l'identification de cibles impliquées dans l'immunopathologie du lupus et comprennent des inhibiteurs de l'interféron  $\alpha$ , du complément ou des lymphocytes B. Plusieurs thérapeutiques sont en cours d'études comme La vaccination peptidique avec des fragments d'autoanticorps ou d'autoantigènes ou avec l'anti- CD40, ces nouveaux traitements sont en développement chez l'homme.

# Conclusion

**Aarden LA., De Groot ER., Feltkamp Te. 1975:** Immunology of DNA. III Crithidia luciliae, a simple substrate for the detection of anti-dsDNA with immunofluorescence techniques. *Ann. NY Acad. Sci.*, **254**: 505-515.

**Al Mekaimi A., Malaviya AN., Serebour F., et al. 1997:** Serological characteristics of systemic lupus erythematosus from a hospital-based rheumatology clinic in Kuwait. *Lupus.*, **6**: 74–668.

**Amoura Z., Chabre H., Koutouzov S., Lotton C., Cabrespines A., Bach JF., et al. 1994:** Nucleosome-restricted antibodies are detected before anti-dsDNA and/or antihistone antibodies in serum of MRL-Mp lpr/lpr and +/+ mice, and are present in kidney eluates of lupus mice with proteinuria. *Arthritis Rheum.*, **37** (11):8–1684.

**Amoura Z., Koutouzov S., Chabre H., et al. 2000:** Presence of antinucleosome autoantibodies in a restricted set of connective tissue diseases. Antinucleosome antibodies of the IgG3 subclass are markers of renal pathogenicity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **43**:76–84.

**AMOURA Z., PIETTE JC. 1998 :** Lupus érythémateux systémique. *Encycl Méd Chir* (Elsevier, Paris), 5-0260, 1998, 3 p.

**ANDERSON JR., GRAY KG., BECK JS. 1962:** Precipitating auto-antibodies in the connective tissue diseases. **21**: 360.

**Appel GB., Pirani CL., and D'Agati V. 1994:** Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus, *J Am Soc Nephrol*, 8025223, 515-1499.

**Bader-Meunier B., Quartier P., Deschênes G., Cochat P., Haddad E., Koné-Paut I., Leblanc T., Prieur AM., Salomon R., Bodemer C., Lévy M. 2003:** pour le groupe français d'étude du lupus érythémateux disséminé de l'enfant. *Archives de pédiatrie.*, **10** :147–157.

**Béji B., Kaaroud H., Ben Moussa F., Abderrahim E., Goucha R., Ben Hamida F., Hedri H., ElYounsi F., Ben Abdallah T., Kheder A., Ben Maiz H. 2005:** Néphropathie lupique : à propos de 211 cas. *La revue de médecine interne.*, **26**: 8–12.

**Berden JH., Licht R., van Bruggen MC., and Tax W.J. 1999:** Role of nucleosomes for induction and glomerular binding of autoantibodies in lupus nephritis, *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 10456260, 299-306.

**Bingham SJ., Buch MH., Kerr MA., Emery P. 2004:** Induction of antinuclear antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and leflunomide. *Arthritis Rheum.* **50** (12): 4072-4073.

**Blanco P., Palucka AK., Gill M., Pascual V., and Banchereau J. 2001:** Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus, *Science*, 11711679, 3-1540.

**Blomberg S., Eloranta ML., Cederblad B., Nordlin K., Alm GV., and Ronnblom L. 2001:** Presence of cutaneous interferon-alpha producing cells in patients with systemic lupus erythematosus, *Lupus.* 11480846, 90-484.

**Bujan S., Ordi-Ros J., Paredes J., et al. 2003:** Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. *Ann Rheu Dis.*, **62**: 65-859.

**Casciola-Rosen LA., Anhalt G., Rosen A.1994:** Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med.*, **179**: 30-1317.

**Cervera R., Khamashta MA., Font J., Sebastiani GD., Gil A., Lavilla P., et al. 1993:** Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *The European Working Party on systemic lupus erythematosus. Medicine.*, **72**: 24-113.

**Cervera R., Khamashta MA., Font J., Sebastiani GD., Gil A., Lavilla P., et al. 2003 :** Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine.*, **82**: 299–308.

**CHAUVEAU D. 2002 :** Atteinte des reins au cours du Lupus Erythémateux Systémique, Néphrologie et Immunologie Clinique CHU Rangueil, Toulouse, Centre de Compétences «Maladies auto-immunes » de Midi-Pyrénées, paris. 29p .

**Chaffanjon P. 2008 :** rein et vaisseau. Université Joseph Fourier-Grenoble, p19.

Site

net :

[http://umvf.biomedicale.univparis5.fr/wiki/docvideo/Grenoble\\_0708/CHAFFANJON\\_philip](http://umvf.biomedicale.univparis5.fr/wiki/docvideo/Grenoble_0708/CHAFFANJON_philip)

**Chahade WH., Sato EL., Moura JE., Costallat LTL., Andrate LEC. 1995:** Systemic lupus erythematosus in Sao Paulo/Brazil: a clinical and laboratory overview. *Lupus.*, **4**: 3-100.

**Chevallier A., Beauvillain C., Carrère F. 2006 :** Dépistage des anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles. *Rev Fr Lab.*, **36** (384): 59-70.

**Christensen SR and Shlomchik MJ. 2007:** Regulation of lupus-related autoantibody production and clinical disease by Toll-like receptors, *Semin Immunol.* 17276080, 11-23.

**Couzi L., Merville P., Deminiere C., Moreau J.F., Combe C., Pellegrin J.L., Viallard J.F. and Blanco P. 2007:** Predominance of CD8+ T lymphocytes among periglomerular infiltrating cells and link to the prognosis of class III and class IV lupus nephritis, *Arthritis Rheum.* 17599764, 70-2362.

**Croquefer S., Renaudineau Y., Jousse S., Gueguen P., Ansart S., Saraux A., et al. 2005 :** The ananti-alpha-actinin test completes ananti-DNA determination in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci*; 1050: 5-170.

**Crow MK. 2008:** Collaboration, genetic associations, and lupus erythematosus. *N Engl J Med.* **358**(9): 61-956.

**Crowe W., Kusher I. 1977:** An immunofluorescent method using *Crithidia luciliae* to detect antibodies to double-stranded DNA. *Arthritis and Rheumatism.*, **20**: 811-814.

**D'Agati VD., Appel GB., Estes D., Knowles DM., 2nd and Pirani CL. 1986:** Monoclonal antibody identification of infiltrating mononuclear leukocytes in lupus nephritis, *Kidney Int.* 3537453, 573-81.

**Daugas E., Nochy D., Huong DL., Duhaut P., Beaufile H., Caudwell V., Bariety J., Piette J.C., and Hill G. 2002:** Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus, *J Am Soc Nephrol.* 11752020, 42-52.

**EL OUARDIGHI L. 2010 :** la néphropathie lupique (a propos de 34 cas), thèse doctorat, Maroc, 111p.

**Foster MH. 2007 :** T cells and B cells in lupus nephritis, *Semin Nephrol.* 17336688, 47-58.

**Fournel S., Muller S. 2000:** Les auto-anticorps dans le lupus. *Méd Thér.*, **6**: 537-46.

**Ghedira I., Sakly W., Jeddi M. 2002 :** Caractéristiques cliniques et sérologiques du lupus érythémateux systémique : à propos de 128 cas. *Pathol Biol.*, **50**: 18-24.

**Gill MA., Blanco P., Arce E., Pascual V., Banchereau J., and Palucka AK. 2002:** Blood dendritic cells and DC-protins in systemic lupus erythematosus, *Hum Immunol.* 12480261, 80-1172.

**Godin-Riuot D. 2009 :** physiologie rénale. Chapitre 1 : équilibre hydrique et régulation de l'osmolarite du liquide extracellulaire, Université joseph fournier. 1-8.

**Gonzalez E., and Rothfied N. 1966:** Immunoglobulin class and pattern of nuclear fluorescence in systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine.*, **274**: 1333-1338.

**Graham RR., Kozyrev SV., Baechler EC., Reddy MV., Plenge RM., Bauer JW., Ortmann WA., Koeth T., Gonzalez Escribano MF., Pons-Estel B., Petri M., Daly M., Gregersen PK., Martin J., Altshuler D., Behrens TW. and Alarcon-Riquelme ME. 2006:** A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus, *Nat Genet.* 16642019, 5-550.

**Gregersen PK. 1993:** Discordance for autoimmunity in monozygotic twins. Are "identical" twins really identical, *Arthritis Rheum.* 8216411, 92-1185.

**Grootscholten C., Van Bruggen MCJ., Van der Pijl JW., de Jong EMGJ., Ligtenberg G., Derksen R., et al. 2003:** Deposition of nucleosomal antigens (histones and DNA) in the epidermal basement membrane in human lupus nephritis. *Arthritis Rheum.*, **48**: 62-1355.

**HACHULLA E. 2006 :** lupus érythémateux systémique. Service de Médecine Interne, Centre de références Maladies Systémiques et Auto-immunes Rares. Hôpital Claude Huriez, CHRU Lille.

**HADDOUK S., BENAYED M., BAKLOUTI S., HACHICHA J., BAHLOUL Z., MASMOUDI H. 2005:** Autoanticorps dans le lupus érythémateux systémique : profil et corrélations cliniques, Laboratoire d'immunologie, CHU Habib-Bourguiba de Sfax, Service de rhumatologie, Service de néphrologie, Service de médecine interne, CHU Hédi-Chaker de Sfax 3029 Sfax, *Tunisie.*, **53**: 311–317.

**Henry N., Sèbe P. 2008 :** Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. *Elsevier Masson SAS, Néphrologie.*, **18**: 1-3.

**Hill GS., Delahousse M., Nochy D., Mandet C., and Bariety J. 2001:** Proteinuria and tubulointerstitial lesions in lupus nephritis, *Kidney Int.* 11703608, 903-1893.

**Hoffman RW. 2004:** T cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus, *Clin Immunol*, 15380523, 4-13.

**Houssaini TS., Benabdallah L., Arrayhani M., AmarMAR Y., Rhou H., Ouzeddoun N., Bayahia R., Benamar L. 2008:** Forme initiale et évolution de la glomérulonéphrite extramembraneuse lupique pure . *Service de néphrologie, CHU Ibn Sina, MA-10000 Rabat, Maroc.*, **37**: 563-559.

**Humbel RL. 2003 :** Stratégie d'étude des anticorps anti-nucléaires. *Biotribune.*, **7**: 18-19.

**Isenberg DA., Garton M., Reichlin W., Reichlin M. 1997:** Long term follow-up of autoantibody profiles in black female lupus patients and clinical comparison with Caucasian and Asian patients. *Br J Rheumatol.*, **36**: 33-229.

**Jacobi AM., Odendahl M., Reiter K., Bruns A., Burmester GR., Radbruch A., Valet G., Lipsky PE., and Dorner T. 2003,** Correlation between circulating CD27<sup>high</sup> plasma cells

## Références bibliographiques

---

and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum*, 12746906, 42-1332.

**Jallouli M., Frigui M., Marzouk S., Maaloul I., Kaddour N., Bahloul Z. 2008:** Complications infectieuses au cours du lupus érythémateux systémique : étude de 146 patients, *a Service de médecine interne ; Service de maladies infectieuses, CHU Hédi-Chaker de Sfax, route El Aïn Km 0,5, 3029 Sfax, Tunisie.*, **29**: 626- 631.

**Karras A., Martinez F. 2005:** Rein et lupus ; données récentes, *Services de néphrologie et de transplantation rénale, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, Paris.*, **72**: 162 – 167.

**Karras A. 2012 :** Atteinte rénale du lupus érythémateux disséminé. *Hôpital Européen Georges-Pompidou, service de néphrologie, 75015 Paris, France.*, **41**: 260–266.

**Kewalramani R., Singh AK. 2002:** Immunopathogenesis of lupus and lupus nephritis: recent insights. *Cur Op Nephrol Hypertens.*, **11**: 7-273.

**Koolman J., Roehm KH. 2005:** Color atlas of biochemistry, ThiemeNew York, 322-331.

**Korganow AS., Martin T., Pasquali JL. 2002 :** Cours de lupus érythémateux systémique. Immunologie Clinique.

**Kramers C., Hylkema NM., Van Bruggen MCJ., Van de Lagemaat R., Dijkman HB., Assmann KJ., et al. 1994:** Anti-nucleosome antibodies complexed to nucleosome antigens show anti-DAN reactivity and bind to rat glomerular basement membrane in vivo. *J Clin Invest.*, **94**: 77-568.

**Louzir B., Othmani S., Ben Abdelhafidh N. 2003 :** Groupe d'étude du lupus érythémateux systémique en Tunisie. Le lupus érythémateux systémique en Tunisie. Etude multicentrique nationale. À propos de 295 observations. *Rev Med Interne.*, **24**: 768–74.

**Magdelaine C., Vigneron C., Degenne D. 2006 :** Aspects des anticorps antinucléaires sur les cellules HEp-2. *Rev Fr Lab.* **36** (384): 33-41.

**Malaviya AN, Chandrasekaren AN, Kumar A, Shamar PN. 1997:** Systemic lupus erythematosus in India. *Lupus.*, **6**: 7-690.

**Marc M. 2000 :** Immunogénétique du lupus chez l'homme. *Méd Thér.*, **6**: 8-522.

**Masson C., Bouvard B., Houitte R., Petit Le Manach A., Hoppé E., Audran M. 2006 :** Intérêt clinique des anticorps antinucléaires : l'attente du rhumatologue au cours des maladies systémiques. *Rev Fr Lab.*, **36** (384): 71-76.

**Meyer O. 1997 :** Lupus érythémateux aigu disséminé. Diagnostic, évolution, principes du traitement. *Rev Prat.*, **47**: 31-821.

**Meyer O. 1999 :** Biologie du lupus érythémateux systémique. *Rev Rhum.*, **66**: 75–80.

**Meyer.O. 2005 :** Lupus érythémateux systémique. *EMC-Rhumatologie Orthopédie.*, **2**: 1–32.

**Meyer O., Kahn MF. 2000 :** Lupus érythémateux systémique. In: Kahn MF, Peltier A, Meyer O, Piette JC, editors. Maladies et syndromes systémiques. Paris: Flammarion Médecine Sciences. 131- 396.

**Min DJ., Kim SJ., Park SH., et al. 2002:** Antinucleosome antibody: significance in lupus patients lacking antidouble-stranded DNA antibody. *Clin Exp Rheumatol.*, **20**: 8-13.

**Molina JF., Molina J., Garcia C., Gharavi AE., Wilson WA., Espinoza LR. 1997:** Ethnic differences in the clinical expression of systemic lupus erythematosus. A comparative between African-American and Latin American. *Lupus.*, **6**: 7-63.

**Okabe Y., Kawane K., Akira S., Taniguchi T., and Nagata S. 2005:** Toll-like receptor-independent gene induction program activated by mammalian DNA escaped from apoptotic DNA degradation, *J Exp Med.* 16301743, 9-1333.

**Othmani S., Louzir B., Bahri F., Bahri M.,Bahri M., Ben Abdelhafidh N., Ben Dridi M., Ben Hassine L., Bouslama K., Boussema F., Cheour I., Cherif O., Haddad A., Hammami S., Hamza M., Jemni L., Kammoun MR., Ketari S., Khalfallah N., Khalfaoui M., Ksontini I., Laatar A., Mahjoub S., Mokhtar I., M'rad S., Nouira R., Rokbani L., Sellami S., Tougourti MN., Zakraoui L. 2002:** Lupus systémique chez 24 hommes tunisiens : analyse clinicobiologique et évolutive, *la revue de médecine interne ELSEVIER, Tunisie.*, **23**: 983–990.

**Park YB., Lee SK., Kim DS., Lee J., Lee CH., and Song CH. 1998:** Elevated interleukin-10 levels correlated with disease activity in systemic lupus erythematosus, *Clin Exp Rheumatol.* 9631750, 2838.

**Petri M. 2002:** Epidemiology of systemic lupus erythematosus.*Best Pract Res Clin Rheumatol.*, **16**: 58-847.

**Plebani M., Pittoni M., Celadin M., Bernardi D., Mion MM. 2009 :** Recent advances in diagnostic technologies for autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.*, **8**: 43-238.

**Preble OT., Black RJ., Friedman RM., Klippel JH., and Vilcek J. 1982:** Systemic lupus erythematosus: presence in human serum of an unusual acid-labile leukocyte interferon, *Science*. 6176024, 31-429.

**Quartier.P, Prieur A.-M. 2003 :** Lupus érythémateux systémique.*Archives de pédiatrie.*, **10**: 367–373.

**Rahman AH., and Eisenberg RA. 2006:** The role of toll-like receptors in systemic lupus erythematosus, *Springer Semin Immunopathol*. 17047954, 43-131.

**Rahman A, Isenberg DA. 2008:** Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.*, **358**(9): 39-929.

**Renaudineau Y., Croquefer S., Jousse S., Renaudineau E., Devauchelle V., Guéguen P., et al. 2006 :** Association of alpha-actinin-binding anti-double-stranded DNA antibodies with lupus nephritis. *Arthritis Rheum.*, **54**: 32-2523.

**Renaudineau Y., Deocharan B., Jousse S., Renaudineau E., Putterman C., Youinou P. 2007:** Anti-alpha-actinin antibodies: a new marker of lupus nephritis. *Autoimmun Rev.*, **6**: 8-464.

**Renaudineau Y., Renaudineau E., Le meur Y., Chauveau A., Youinou P. 2008:** intérêt des nouveaux examens sérologiques pour la néphropathie lupique. *Immbio.*, **23**(3): 137-142.

**Sabbaga J., Pankewycz OG., Luft V., Schwartz RS., Madaio MP. 1990:** Cross-reactivity distinguishes serum and nephritogenic anti-DNA antibodies in human lupus from their natural counterparts in normal serum. *J Autoimmun.*, **3**: 35-215.

**Schett G, Smole J, Zimmermann C, Hiesberger H, Fournel S, Muller S, et al. 2002:** The autoimmune response to chromatin antigens in systemic lupus erythematosus: auto-antibodies against histones H1 are a highly specific marker for SLE associated with increased disease activity. *Lupus.*, **11**: 15-704.

**Seligman VA., Suarez C., Lum R., Inda SE., Lin D., Li H., et al. 2001:** The Fc gamma receptor IIIA-158F allele is a major risk factor for the development of lupus nephritis among Caucasians but not Caucasians. *Arthritis Rheum.*, **44**: 25-618.

**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 et biologie spécialisée.*, **26**, 113—117.

**Sibilia J. 2006 :** Le traitement du lupus érythémateux systémique en 2006, Service de rhumatologie, hôpital de Hautepierre, *CHU de Strasbourg, 1,67098 Strasbourg cedex, France.*, **73**: 977–984.

**Subra JF., Druet P., Fournie GJ. 2000 :** Physiopathologie des maladies lupiques. *Méd Thér.*, **6**: 36-529.

**Tan EM., et al. 1982:** The 1982 Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatism.*, **25**: 1271-1277.

**Tan EM., Cohen AS., Fries JF., Masi AT., Mc Shane DJ., Rothfield NF., et al. 1982:** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, **25**: 7-1271.

**Tortora GJ et Grabowski SR. 1994 :** Principes d'anatomies et de physiologie. DeBoeck université. 921-931.

**Van Bavel CC., van der Vlag J., and Berden JH. 2007:** Glomerular binding of anti-dsDNA autoantibodies: the dispute resolved, *Kidney Int.* 17387307, 1-600.

**Vlachoyiannopoulos PG., Karassa FB., Karakostas KX., Drosos AA., Moutsopoulos HM. 1993 :** Systemic lupus erythematosus in Greece. Clinical features, evolution and outcome: a descriptive analysis of 292 patients. *Lupus.* **2**: 12-303.

**Weening JJ., D'Agati VD., Schwartz MM., Seshan SV., Alpers CE., Appel GB., Balow JE., Bruijn JA., Cook T., Ferrario F., Fogo AB., Ginzler EM., Hebert L., Hill G., Hill P., Jennette JC., Kong NC., Lesavre P., Lockshin M., Looi LM., Makino H., Moura LA., and Nagata M. 2004:** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited, *J Am Soc Nephrol.* 14747370, 50-241.

**West SG. 1996:** Lupus and the central nervous system. *Curr Opinion Rheum.*, **8**: 14-408.

## *Références bibliographiques*

---

**Wiik A. 1976:** Antinuclear factors in sera from healthy blood donors. *Acta Path Microbiology Scand.*, **82**: 215-220.

**Youinou P., Renaudineau Y. 2006:** Stratégie d'étude des anticorps antinucléaires. *Med Ther.*, **12**: 7-160.

**Annexes 1 :**

**-Critères ACR (1997) pour le lupus érythémateux disséminé (Karras. 2012).**

Le diagnostic est confirmé en cas de quatre atteintes.

Signes cutaneomuqueux :

- \_ Érythème malaire ;
- \_ Lupus discoïde ;
- \_ Photosensibilité ;
- \_ Ulcérations orales.

Signes systémiques :

- \_ Arthrite ;
- \_ Pleurésie ou péricardite ;
- \_ Protéinurie ou cylindres hématiques urinaires ;
- \_ Crises comitiales ou psychose sans autre cause.

Signes biologiques :

- \_ anémie hémolytique, leucopénie, lymphopénie ou Thrombopénie ;
- \_ Présence d'Ac anti-nucléaires ;
- \_ Présence d'Ac anti-ADN natif, Ac anti-Sm, Ac antiphospholipide ou anticoagulant circulant.

**Annexes 2 :**

**Appareillage et réactifs :**

1/ Centrifugeuses.

8/ Embouts.

2/ Congélateur (-20 ou -80°C).

9/ Micropipettes réglable.

3/ Vortex.

10/ Eau désionisée ou distillée.

4/ Pissette en plastique.

11/ Tubes à essai pour préparer les dilutions de sérum.

5/ Portoirs de tubes.

12/ Papier absorbant ou serviettes en papier.

7/ Tubes secs.

13/ Chambre d'incubation.

15/ Chronomètre de laboratoire.

14/ Gants jetables.

**Matériels nécessaire :**

**A - pour la technique d'immunofluorescence indirecte sur Hep-2**

1/ 12 puits sur lames HEP-2.

9/ micropipettes pouvant distribuer un volume de 15 à 1000µl.

2/ 15 ml conjugué anti IgG FITC humain.

10/ eau distillée ou déionisée.

3/ 0.5 ml contrôle positif ANA titrable.

11/ pissettes ou pipettes pasteur.

4/ 0.5 ml contrôle négatif.

12/ chambre humide.

5/ 25 ml concentré de PBS.

13/ récipient de 1l (pour diluer le PBS).

6/ 7 ml de milieu de montage.

14/ bocal coplin.

7/ 20 lamelles couvre-objet.

8/ 20 lames de 12 puits recouverts de cellules HEP-2.

15/ microscope à fluorescence avec excitatrice de 495 nm et filtre interférentiel de 515 nm.

**Contenu du coffret :**

1/ lame Hep-2 (cellule épithéliale humaine ; 12 puits/lames ou 6 puits/lames, avec dessiccateur.

2/ conjugué anti IgG –FITC humain (chèvre), fluorescéine marquée dans du tampon contenant du bleu Evans et 0.09% d'azide de sodium, 15 ml.

3/ contrôle positif ANA titrable, 1 flacon de solution tampon contenant 0.09% d'azide de sodium et du sérum humain prédilué contenant des auto-anticorps anti-Hep-2, 0.5 ml.

4/ contrôle négatif, 1 flacon de solution tampon contenant 0.09 % d'azide de sodium et du sérum humain prédilué ne contenant aucun auto-anticorps anti-Hep-2, 0.5 ml.

5/ concentré de PBS (40x), suffisant pour 2000 ml.

6/ milieu de montage, 0.09 % d'azide de sodium, 7 ml.

7/ lamelles couvre-objet.

**B pour la technique d'ELIZA :**

**Matériels fourni :**

- 1 plaque microtitration ELIZA ENA 6 (12-1×8 puits), avec support.
- 1 1,2 ml contrôle ELIZA négatif pré-dilué.
- 1 1,2 ml contrôle ELIZA faiblement positif ENA 6 pré-dilué.
- 1 1,2 ml contrôle ELIZA fortement positif ENA 6 pré-dilué.
- 1 50 ml diluant HRP pour échantillons.
- 1 25 ml tampon de lavage HRP concentré 40×.
- 1 10 ml conjugué anti-IgG humaines de chèvre.
- 1 10 ml substrat TMB.
- 1 10 ml solution d'arrêt HRP (acide sulfurique 0,344M).

**C- pour la technique crithidia luciliae :**

**Matériels nécessaire :**

1/ 6puits sur lames dsDNA Crithidia luciliae.

2/ 4 ml conjugué anti-IgG FITC humain.

3/ 0.5 ml ADN double brin positive.

4/ 0.5 ml contrôle négatif des systèmes IFA.

5/ 25 ml concentré de PBS (40x).

6/ 7 ml de milieu de montage.

7/ 10 lamelles couvre-objet.

8/ micropipettes pouvant distribuer un volume de 15 à 1000µl.

9/ eau distillés ou déionisée.

10/ pissettes ou pipettes pasteur.

11/ chambre humide.

12/ récipient de 1l (pour diluer le PBS).

13/ bocal coplin.

14/ microscope à fluorescence avec excitation de 495 nm et filtre interférentiel de 515 nm.

**Condition de conservation des réactifs:**

- 1- Conserver tous les réactifs du coffret entre 2-8°C. Ne pas congeler. Les réactifs sont stables jusqu'à la date limite d'utilisation dans des conditions de stockage et d'utilisation conformes.
- 2- Les puits non utilisés devront être remis dans l'emballage en aluminium avec le dessiccant, bien refermé et stocké à 2-8°C.
- 3- La solution de tampon diluée reste stable une semaine à 2-8°C.

**L'échantillon :**



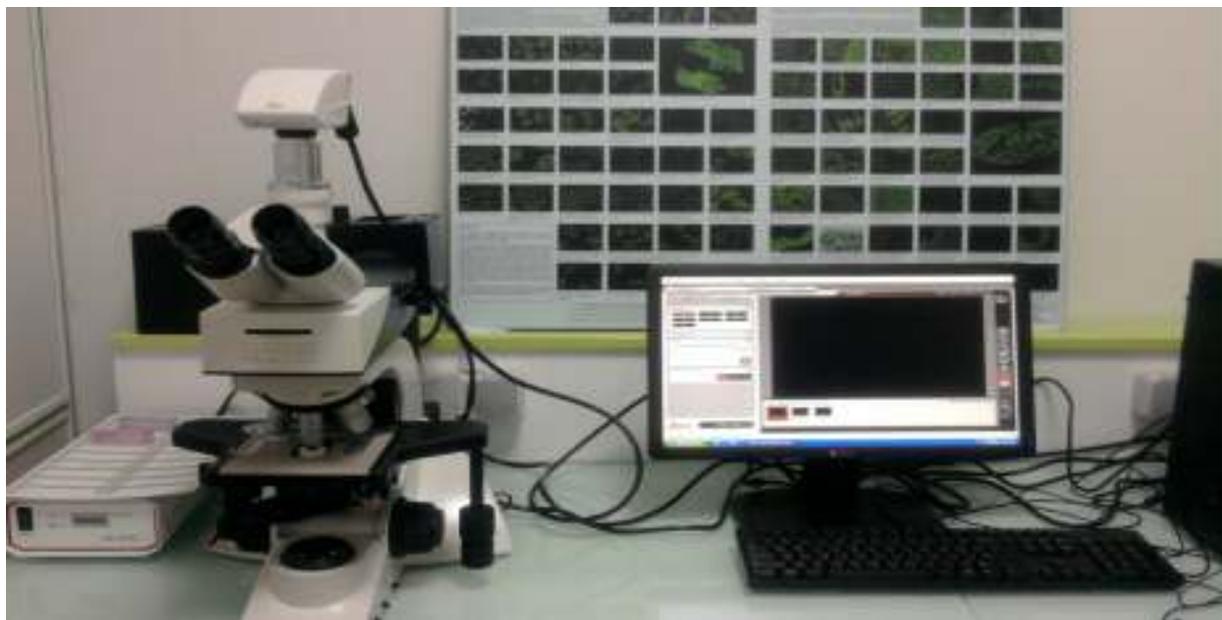
**Figure 8 :** récupération du sérum après centrifugation



**Figure 9 :** vortexer les sérums avant l'utilisation a l'aide d'un vortex



**Figure 10** : les lames de Hep2



**Figure 11** : microscope a fluorescence relié a un outil informatique



**Figure 12 :** la DS2 d'ELIZA relié a un ordinateur



**Figure 13 :** la lame crithidia luciliae.

### **Annexes 3:**

#### **Classification ISN/RPS 2006 des glomérulonéphrites lupiques :**

Les lésions glomérulaires permettent la classification *ISN /RPS 2003* qui est actuellement la plus utilisée, elle permet de classer les GN lupiques dans l'une des six catégories majeures, de faire la part entre lésions chroniques et lésions actives, de déterminer les index d'activité et de chronicité de la maladie rénale.

- \_ Classe I : glomérules normaux en microscopie optique mais dépôts mésangiaux en immunofluorescence.
  - \_ Classe II : glomérules avec prolifération mésangiale et dépôts mésangiaux en immunofluorescence.
  - \_ Classe III : moins de 50 % des glomérules sont atteints :
    - \_ Classe III (A) : lésions actives ;
    - \_ Classe III (C) : lésions chroniques ;
    - \_ Classe III (A/C) : lésions actives et chroniques.
  - \_ Classe IV : plus de 50 % des glomérules sont atteints :
    - \_ Classe IV-S (A) : lésions segmentaires actives ;
    - \_ Classe IV-S (C) : lésions segmentaires chroniques ;
    - \_ Classe IV-S (A/C) : lésions segmentaires actives et chroniques ;
    - \_ Classe IV-G (A) : lésions globales actives ;
    - \_ Classe IV-G (C) : lésions globales chroniques ;
    - \_ Classe IV-G (A/C) lésions globales actives et chroniques.
  - \_ Classe V : glomérulonéphrite extramembraneuse.
  - \_ Classe VI : glomérulosclérose avancée (> 90 % des glomérules détruits).
- (Karras. 2012).

### **Répartition de la population :**

**Tableau I :** Répartition des glomérulonéphrites lupiques selon le sexe.

Sexe	Effectif (n= 38)	Pourcentage (%)
Homme	5	13,15
Femme	33	86,84
Total	38	100

**Tableau II:** Répartition des glomérulonéphrites lupiques selon l'âge.

Age	Effectif (n= 38)	Pourcentage (%)
[19-30[	13	34,21
[31-42[	19	50
[43-54[	5	13,15
[55-66[	1	2,63
Total	38	100

**Tableau III:** Répartition des glomérulonéphrites lupiques selon les signes cliniques.

Signes cliniques	Effectif (n=38)	Pourcentage (%)
HTA	18	47,36
Anémie	23	60,52
arthralgie et arthrite	24	63,15
syndrome d'OMI	7	23,68
épanchement péricardique et pleurale	8	21,05
troubles neurologique	4	10,52

**Tableau IV:** Répartition des glomérulonéphrites selon le bilan rénale.

Bilan rénale	Effectif (n=38)	Pourcentage (%)
protéinurie	38	100
hématurie	15	39,47

**Tableau V:** Répartition des glomérulonéphrites lupiques selon la classe histologique.

Classes	Effectif	Pourcentage (%)
Classe I	3	7,89
Classe II	2	5,26
Classe III	8	21,05
Classe IV	20	52,63

Classe V	4	10,52
Classe VI	1	2,63
Total	38	100

**Tableau VI:** Répartition des glomérulonéphrites lupiques selon les signes immunologiques.

Signes immunologiques	Effectif (n=38)	Pourcentage (%)
FAN	34	89,47
Anti DNA natifs	28	73,68
Anti Sm	18	47,36
Hypo complémentémie	15	39,47
Anti SSA	11	28,94
Anti nucléosome	10	26,31
Anti SSB	9	23,68
Anti-RNP	3	7,89

**Tableau VII :** Répartition des autoanticorps antinucléaire selon l'aspect de la fluorescence.

Aspect de la fluorescence	Effectif (n=38)	Pourcentage (%)
Homogène	14	36,84
Mouchetée	20	52,63

**Tableau VIII :** répartition selon positivité des AAN.

Les ANN	Effectif (n=38)	Pourcentage (%)
Positive	34	89,47
Négative	4	10,52

**Tableau IX:** répartition selon les corrélations entre les auto anticorps et les principaux signes cliniques.

<b>Auto Ac</b> <b>Clinique</b>	<b>Anti DNAn</b> N =28	<b>Anti Sm</b> N=18	<b>hypocomplémentémie</b> N=15	<b>Anti SSA</b> N=11	<b>Anti nucléosome</b> N =10	<b>Anti SSB</b> N=9	<b>Anti RNP</b> N=3
<b>SN</b>	9 32%	4 22%	5 33%	0%	1 10%	0%	0%
<b>IR</b>	12 42%	9 50%	7 46%	1 9%	4 40%	1 11%	0%
<b>GNC</b>	22 78%	12 66%	11 73%	4 36%	8 80%	4 44%	1 33%

**GNC :** GloméruloNéphrite Chronique, **SN :** Syndrome Néphrotique,  
**IR:** Insuffisance Rénale.

# Annexes

**Anticorps antinucléaire:** Autoanticorps dirigé contre un ou plusieurs éléments du noyau de n'importe quelle cellule de l'organisme qui produit cet anticorps, mais aussi de n'importe quelle cellule n'appartenant pas à cet organisme.

**Anémie :** Diminution du taux d'hémoglobine (pigment des globules rouges assurant le transport de l'oxygène des poumons aux tissus) dans le sang.

**Arthrite :** Toute affection inflammatoire, aiguë ou chronique, qui atteint les articulations.

**Arthralgie :** L'arthralgie est une douleur située au niveau des articulations sans que l'on ne constate de modification de l'apparence extérieure de la jointure.

**Crithidia luciliae :** Un protozoaire flagellé (trypanosome parasite de la mouche) non pathogène à l'homme. Cet organisme à cellule unique possède une mitochondrie géante qui contient une masse fortement condensée d'ADN double brin, connue sous le nom de kinétoplaste, soit exempte d'histones ou d'autres antigènes nucléaires mammaliens. Elle sert de substrat sensible et spécifique pour la détection d'autoanticorps anti ADN double brin.

**Cylindres hématiques :** présence d'hématies dans les sections tubulaires.

**Epanchement pleural :** désigne l'envahissement de la cavité pleurale. C'est une inflammation de la plèvre, la membrane qui tapisse l'intérieur de la paroi thoracique, et enveloppe et protège les poumons.

**LES AUTOANTIGENES NUCLEAIRES :** Les autoanticorps antinucléaires, et par extension les anticytoplastes, ont pour cible des complexes macromoléculaires constitués soit de plusieurs sous-unités protéiques, soit d'un complexe d'acide nucléique, avec une ou plusieurs protéines : citons par exemple les nucléosomes, constitués d'ADN double brin et d'histones [1], certaines protéines enzymes liées à l'ADN, telles que la topo-isomérase I (antigènes Scl 70). D'autres structures

plurimoléculaires sont formées de petits ARN liés à une ou plusieurs protéines. C'est le cas des SNURPS (Small nuclear ribonucleoproteins), il s'agit de complexes ribonucléoprotéiques faits d'un petit ARN riche en uridine sur lesquels sont fixées diverses protéines porteuses des spécificités antigéniques, qui comportent les antigènes Sm et RNP et les SCYRPS (Small cytoplasmic ribonucleoproteins), il s'agit de complexes ribonucléoprotéiques nucléaires, mais surtout cytoplasmiques constitués d'un ARN de petit poids moléculaire, et d'une ou plusieurs protéines fixées sur ces ARN et porteuses des spécificités antigéniques, formes essentiellement des antigènes Ro (SSA) et La (SSB).

**L'épanchement péricardique:** désigne une accumulation de liquide dans le péricarde, l'enveloppe à double paroi qui contient et protège le cœur. Il peut faire suite à une inflammation du péricarde (péricardite).

**Hep-2 :** Ces cellules sont issues de la culture tumorale d'origine humaine (carcinome laryngé). Elles possèdent un noyau de grande taille à plusieurs nucléoles, ce qui améliore la définition des aspects de fluorescence. Leur culture sur lame permet d'obtenir des cellules à différents stades du cycle cellulaire favorisant ainsi la détection des AAN dirigés contre des cibles uniquement présentes à certaines phases du cycle.

**Hématurie :** Emission d'urine contenant du sang.

**Leucopénie :** Diminution du nombre de globules blancs dans le sang en dessous de 4 000 par millimètre cube.

**Lymphopénie :** diminution des lymphocytes sanguins de morphologie normale au-dessous de 4 500 unités par millimètre cube.

**Syndrome d'OMI :** L'œdème des membres inférieurs correspond à une sortie de liquide plasmatique des vaisseaux sanguins dans le tissu interstitiel au niveau des jambes. Il est mis en évidence par une augmentation de volume d'une ou des deux jambes, en totalité ou en partie.

**Thrombopénie** : Affection caractérisée par un nombre de plaquettes sanguines au-dessous de la normale (comprise entre 150 000 et 450 000 par millimètre cube).

**Thrombose** : Phénomène pathologique consistant en la formation d'un thrombus (caillot sanguin) dans une artère ou une veine.

**$\alpha$ -actinine** : est une protéine de 100 kDa se liant à l'actine présente à la surface des cellules mésangiales et sur les podocytes du glomérule rénal. Cette protéine favorise la survenue d'une néphropathie.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AAN:** Anticorps anti-nucléaires.

**AC:** Anticorps.

**Ag:** Antigène.

**ACR:** Collège Américain de la rhumatologie.

**ADN:** Acide désoxyribonucléique.

**Anti-RNP:** Anti-ribonucléoprotéine.

**Anti-Sm:** Anti-Smith.

**Anti-SSA :** Anti antigène du syndrome de Sjogren A.

**Anti-SSB :** Anti antigène du syndrome de Sjogren B.

**ARN:** Acides ribonucléiques.

**CD :** Cellule Dendritique.

**CMH :** Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

**CPA :** Cellule présentatrice d'antigène.

**DNAn:** Acide désoxyribonucléique natif.

**Elisa:** Enzyme linked immunosorbent assay (Dosage immunoenzymatique).

**FAN :** Facteur antinucléaire.

**Hep-2:** Lignée cellulaire épithéliale humaine: type 2.

**HLA :** L'antigène de leucocyte humain.

**HTA :** Hypertension artériel.

**IFN $\alpha$** : Interféron  $\alpha$ .

**IG**: Immunoglobuline.

**IL**: Interleukine.

**IR**: Insuffisance rénale.

**ISN /RPS**: Société internationale de néphrologie / Société de la pathologie rénale.

**LES**: Lupus érythémateux systémique.

**NK**: Natural killer.

**OMS**: Organisation mondiale de la santé.

**PBS** : tampon phosphate salin.

**SAPL**: Syndrome des anticorps antiphospholipides.

**Sm** : Smith l'initial du premier malade.

**SN**: Syndrome Néphrotique.

**TMB** : 3, 3', 5,5'tétraméthylbenzidine.

**TNF**: Tumor necrosis factor.

**TLR**: Toll like Receptor.

**LES**: Lupus érythémateux systémique.

**Th**: T helper.

**TNF- $\alpha$** : Tumor necrosis factor  $\alpha$ .

# Références bibliographiques

