

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



جامعة امحمد بوقرة - بومرداس  
Université M'hamed Bougara Boumerdes  
Faculté des Sciences  
Département de Biologie

## Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et la Vie  
Filière : Biotechnologies  
Spécialité : Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

### Thème :

**Statut immunologique chez des patients porteurs d'une maladie systémique d'atteinte rénale. Expérience du CHU Mustapha Bacha**

Présenté par :

**TABOUKOUYOUT Amira**

Soutenu le 30 Juin 2024 devant le jury composé de :

|                |                             |  |
|----------------|-----------------------------|--|
| Présidente :   | M <sup>me</sup> K. YAHIAOUI | Professeur (FS, UMBB)                  |
| Examineur :    | Mr. A. BENMOULOUD           | Maître de Conférences A (FS, UMBB)     |
| Promotrice :   | M <sup>me</sup> H. ARZOUR   | Professeur (CHU Mustapha Bacha, Alger) |
| Co-promoteur : | Mr. T. HAMADOUCHE           | Maître de Conférences B (FS, UMBB)     |

Année universitaire 2023/2024

## **Remerciements**

*Avant toute chose, je remercie Dieu le tout puissant qui m'a donné la volonté, le courage et surtout la patience, pour pouvoir achever ce document.*

*J'exprime ma profonde gratitude, mon grand respect et mes sincères reconnaissances à ma promotrice, **Mme le Pr. Hind ARZOUR**, Service de Néphrologie, CHU Mustapha Bacha, pour son encadrement.*

*Je souhaite particulièrement remercier mon co-promoteur, **Mr. le Dr. Tarik HAMADOUCHE**, Faculté des Sciences, UMBB Boumerdes, pour son aide, son soutien, sa disponibilité et ses encouragements.*

*Mes remerciements s'adressent aux membres du jury qui ont bien voulu accepter de juger ce modeste travail :*

***Mme le Pr. Karima YAHIAOUI**, qui m'a fait l'honneur de présider le jury.*

***Mr. le Dr. Abdelouafi BENMOULOUD**, qui a accepté d'examiner ce travail.*

*J'adresse mes remerciements à **Mme LEILA**, qui m'a beaucoup aidée durant ma période de stage, et toutes les personnes qui ont contribué au succès de mon stage et qui m'ont aidée lors de la rédaction de ce mémoire.*

*Je remercie mes **enseignants de Boumerdès**, qui ont contribué de près ou de loin à ma formation. Qu'ils trouvent à travers ces quelques lignes l'expression de ma reconnaissance.*

## *Dédicaces*

*A l'âme de mon père qui n'a pas pu voir mon travail*

*Même si je n'ai jamais eu la chance de te connaître, ta mémoire a toujours été présente dans mon cœur et dans mes pensées. Ce travail est dédié à toi, avec l'espoir que tu sois fier de ce que j'ai accompli.*

*A celle qui a sacrifié sa vie pour éclairer mon chemin*

*Ma chère maman*

*Ton amour et tes sacrifices m'ont permis de surmonter les défis et de réaliser mes rêves. Ce mémoire est dédié à toi, en témoignage de ma gratitude éternelle et de mon amour infini.*

*A ma famille,*

*« Ma grand-mère Meriem, mon frère Kamel et mes sœurs Zineb et Amina qui a toujours été à mes côtés, mes chers oncles et tantes »*

*Votre soutien et votre amour inconditionnels m'ont permis de traverser les moments les plus difficiles et de réussir dans mes études. Chaque encouragement et chaque mot de réconfort ont été une source de motivation précieuse.*

## LISTE DES ABREVIATIONS

|                  |  |
|------------------|--|
| AAN              | Anticorps Anti-Nucléaires  |
| ADCC             | <i>Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity</i>   |
| ADN              | Acide DésoxyriboNucléique  |
| AH               | Anse de Henlé  |
| APL              | Anticorps anti-PhosphoLipides  |
| APS              | AntiPaludéens de Synthèse  |
| ARN              | Acide RiboNucléique  |
| Bcl-2            | <i>B-cell lymphoma 2</i>   |
| BCR              | <i>B Cell Receptor</i>   |
| β2GPI            | <i>Beta 2 GlycoProtein I</i>   |
| C3, C4           | Complément 3, Complément 4   |
| Ca <sup>2+</sup> | Ion calcium  |
| CD4, ...         | <i>Cluster of Diffecrenciation 4, ...</i>  |
| CMH              | Complexe Majeur d'Histocompatibilité   |
| CREST            | Calcinose, phénomène de Raynaud, dysfonctionnement œsophagien, Slérodactylie et Télangiectasie |
| CRP              | <i>C Reactive Protein</i>  |
| °C               | Degré Celsius  |
| DFG              | Débit de Filtration Glomérulaire   |
| DNA              | <i>DeoxyriboNucleic Acid</i>   |
| DO               | Densité Optique  |
| dsDNA            | <i>double strand DeoxyriboNucleic Acid</i>   |
| ECBU             | Examen CytoBactériologique des Urines  |
| ELISA            | <i>Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay</i>  |
| ENA              | <i>Extractable Nuclear Antigen</i>   |
| EPO              | Erythropoïétine  |
| FAN              | Facteurs Anti-Nucléaires   |
| Fc               | Fragment cristallin  |
| FNS              | Formule de Numération Sanguine   |
| GNL              | GloméruloNéphrite Lupique  |
| H <sup>+</sup>   | Ion hydron (Cation hydrogène)  |
| HEp-2            | <i>Human Epithelioma pharynx cell line type 2</i>  |
| Hg               | Mercure  |
| HTA              | HyperTension Artérielle  |
| IF               | ImmunoFluorescence   |
| IFI              | ImmunoFluorescence Indirecte   |
| IgA, ...         | Immunoglobuline A, ...   |
| IL-2             | Interleukine-2   |
| IR               | Insuffisance Rénale  |
| IRA              | Insuffisance rénale aiguë  |
| IRC              | Insuffisance Rénale Chronique  |
| ISN/RPS          | <i>International Society of Nephrology/Renal Pathology Society</i>                             |
| K <sup>+</sup>   | Ion potassium  |
| kDa              | kiloDalton   |
| LB               | Lymphocyte B   |
| LED              | Lupus Erythémateux Disséminé   |
| LES              | Lupus Erythémateux Systémique  |

|                 |  |
|-----------------|--|
| LT              | Lymphocyte T                           |
| MAI             | Maladie Auto-Immune                    |
| µl              | microlitre                             |
| ME              | Microscopie Electronique               |
| mg              | milligramme                            |
| mm              | millimètre                             |
| MO              | Microscopie Optique                    |
| NH <sup>+</sup> | Ion ammonium                           |
| NK              | <i>Natural Killer</i>                  |
| NOR             | <i>Nucleolus Organizer Region</i>      |
| PA              | Pression Artérielle                    |
| PBR             | Ponction Biopsie Rénale                |
| PBS             | <i>Phosphate-Buffered Saline</i>       |
| pH              | potentiel Hydrogène                    |
| PM              | Polymyosite                            |
| RNP             | RiboNucléoProtéines                    |
| SAPL            | Syndrome Anti-PhosphoLipides           |
| ScS             | Sclérodremie Systémique                |
| SGS             | Syndrome de Gougerot-Sjögren           |
| snRNP           | <i>small nuclear RiboNucleoProtein</i> |
| TC              | Tube Collecteur                        |
| TCD             | Tube Contourné Distal                  |
| TCP             | Tube Contourné Proximal                |
| TCR             | <i>T Cell Receptor</i>                 |
| TNF             | <i>Tumor Necrosis Factor</i>           |
| tpm             | tours par minute                       |
| VS              | Vitesse de Sédimentation               |
| WR              | réaction de Waller-Rose                |

## LISTE DES TABLEAUX

| <b>Tableau</b> | <b>Titre</b>   | <b>Page</b> |
|----------------|--|-------------|
| <b>I</b>       | Classification ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) des glomérulonéphrites lupiques | 13          |
| <b>II</b>      | Aspects principaux décrits pour la fluorescence du noyau   | 24          |

## LISTE DES FIGURES

| <b>Figure</b> | <b>Titre</b>  | <b>Page</b> |
|---------------|---|-------------|
| <b>1</b>      | Anatomie rénale chez l'homme, représentant la position et l'organisation de l'appareil excréteur dans l'organisme, la coupe longitudinale du rein, l'anatomie rénale et le détail du lobe rénal | 2           |
| <b>2</b>      | Action de l'EPO naturelle   | 4           |
| <b>3</b>      | Maladies auto-immunes systémiques   | 6           |
| <b>4</b>      | Exemples de mécanismes lésionnels auto-anticorps dépendants   | 11          |
| <b>5</b>      | Mécanisme de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps  | 11          |
| <b>6</b>      | Aspects de la fluorescence observable sous microscope à fluorescence par la technique d'immunofluorescence indirecte (IFI)  | 18          |
| <b>7</b>      | Démarche diagnostique en aval des différents aspects de fluorescence nucléaire sur cellules Hep2  | 23          |
| <b>8</b>      | Principe du test immuno-enzymatique de type ELISA indirecte   | 26          |
| <b>9</b>      | Répartition des patients de notre cohorte selon le sexe   | 27          |
| <b>10</b>     | Répartition des patients de notre cohorte selon l'âge   | 28          |
| <b>11</b>     | Répartition des patients de notre cohorte selon la maladie systémique   | 32          |
| <b>12</b>     | Répartition des patients de notre cohorte selon la durée de leur maladie systémique   | 32          |
| <b>13</b>     | Répartition des glomérulonéphrites lupiques de notre cohorte selon le type histologique   | 34          |
| <b>14</b>     | Répartition des patients de notre cohorte ayant un lupus érythémateux systémique selon leur titre en anticorps anti-nucléaires (AAN)  | 36          |

## SOMMAIRE

|  |    |
|--|----|
| <b>INTRODUCTION</b>  | 1  |
| <b>RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE</b>   | 2  |
| <b>I. Reins</b>  | 2  |
| <b>I.1. Anatomie du rein</b>   | 2  |
| <b>I.2. Fonctions des reins</b>  | 4  |
| <b>I.3. Physiologie rénale</b>   | 4  |
| <b>II. Système immunitaire et maladies auto-immunes</b>                              | 5  |
| <b>III. Maladies systémiques</b>   | 5  |
| <b>III.1. Définition</b>   | 5  |
| <b>III.2. Classification des maladies auto-immunes systémiques</b>                   | 6  |
| <b>III.3. Facteurs de risque</b>   | 7  |
| <b>IV. Maladies auto-immunes systémiques et reins</b>                                | 7  |
| <b>V. Impact des reins sur les maladies systémiques</b>                              | 8  |
| <b>VI. Mécanismes immunologiques impliqués dans les maladies systémiques rénales</b> | 9  |
| <b>VI.1. Mécanismes de tolérance</b>   | 9  |
| <b>VI.2. Lésions tissulaires d'origine auto-immune et leurs mécanismes</b>           | 10 |
| <b>VII. Atteintes rénales au cours des maladies systémiques</b>                      | 12 |
| <b>VIII. Diagnostic</b>  | 15 |
| <b>VIII.1. Ponction biopsie rénale</b>   | 15 |
| <b>VIII.2. Diagnostic biologique</b>   | 15 |
| <b>VIII.3. Bilan inflammatoire</b>   | 16 |
| <b>VIII.4. Bilan immunologique</b>   | 16 |
| <b>IX. Traitements</b>   | 20 |
| <b>IX.1. Lupus érythémateux systémique</b>   | 20 |
| <b>IX.2. Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS)</b>                                      | 20 |
| <b>IX.3. Sclérodémie systémique</b>  | 20 |

|  |    |
|--|----|
| <b>MATERIEL ET METHODES</b>  | 22 |
| <b>I.</b> Etude épidémiologique  | 22 |
| <b>II.</b> Patients  | 22 |
| <b>III.</b> Recherche des anticorps anti-nucléaires (AAN)                              | 22 |
| <b>IV.</b> Identification des cibles antigéniques                                      | 24 |
| <b>IV.1.</b> Anticorps anti-DNA  | 24 |
| <b>IV.2.</b> Anticorps anti-ENA ( <i>anti-Extractable Nuclear Antigen</i> )            | 25 |
| <b>V.</b> Analyses statistiques  | 26 |
| <b>RESULTATS ET DISCUSSION</b>   | 27 |
| <b>I.</b> Caractéristiques générales des patients                                      | 27 |
| <b>I.1.</b> Répartition des patients selon le sexe                                     | 27 |
| <b>I.2.</b> Répartition des patients selon l'âge                                       | 27 |
| <b>I.3.</b> Répartition des patients selon leurs antécédents (personnels ou familiaux) | 29 |
| <b>I.3.1.</b> Antécédents personnels   | 29 |
| <b>I.3.2.</b> Antécédents familiaux  | 30 |
| <b>II.</b> Caractéristiques des patients selon la maladie systémique d'atteinte rénale | 31 |
| <b>II.1.</b> Répartition des patients selon la maladie systémique diagnostiquée        | 31 |
| <b>II.2.</b> Répartition des patients selon la durée de leur maladie systémique        | 32 |
| <b>II.3.</b> Répartition des patients selon les résultats de la biopsie rénale         | 33 |
| <b>II.4.</b> Répartition des patients selon leurs bilans biologique et immunitaire     | 34 |
| <b>II.5.</b> Répartition des patients selon le dosage des anticorps anti-nucléaires    | 35 |
| <b>CONCLUSION</b>  | 37 |
| <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>   | 38 |

# **INTRODUCTION**

L'auto-immunité est la rupture des mécanismes de tolérance au soi, entraînant une action pathogène du système immunitaire contre les composants naturels de l'organisme, ce qui conduit à l'apparition de maladies auto-immunes (MAI). Ces pathologies chroniques ont une origine multifactorielle (immunitaire, génétique, hormonale ou exogène) et représentent la troisième cause de mortalité dans les pays développés (**Subra, 2004; Giorgetta, 2022**).

Les maladies auto-immunes (MAI) représentent pourtant un groupe hétérogène de pathologies inflammatoires, se manifestant par des signes cliniques très variés. Elles peuvent néanmoins être schématiquement divisées en maladies auto-immunes spécifiques d'organes et non spécifiques d'organes (**Bonnotte, 2010**).

La plupart des MAI systémiques sont caractérisées par la présence d'auto-anticorps, dont la valeur diagnostique est variable étant donné qu'ils peuvent avoir un rôle pathogène. Certains de ces autoanticorps possèdent également une valeur pronostique et thérapeutique, comme l'illustrent, par exemple, les anticorps anti-ADN natifs fréquemment associés aux formes sévères de lupus avec atteinte rénale et qui fait qu'ils sont d'ailleurs utilisés pour le suivi de cette maladie, puisque les recherches immunologiques en néphrologie constituent un problème clinique courant devant un patient présentant soit des manifestations rénales (protéinurie, hématurie), soit des signes extra-rénaux (purpura, arthralgie) (**Poteil-Noble et Touraine, 1986; Caquet 2008**).

Dans le présent travail, nous avons réalisé, au niveau du Service de Néphrologie du Centre Hospitalo-Universitaire Mustapha Bacha, une étude rétrospective sur des patients porteurs de maladies systémique d'atteinte rénale, avec l'objectif principal de déterminer les caractéristiques clinico-biologiques, et particulièrement immunologiques, chez un échantillon de patients porteurs de maladies systémiques, l'utilisation de techniques spécifiques permettant la détection et l'identification des auto-anticorps associés à ces maladies.

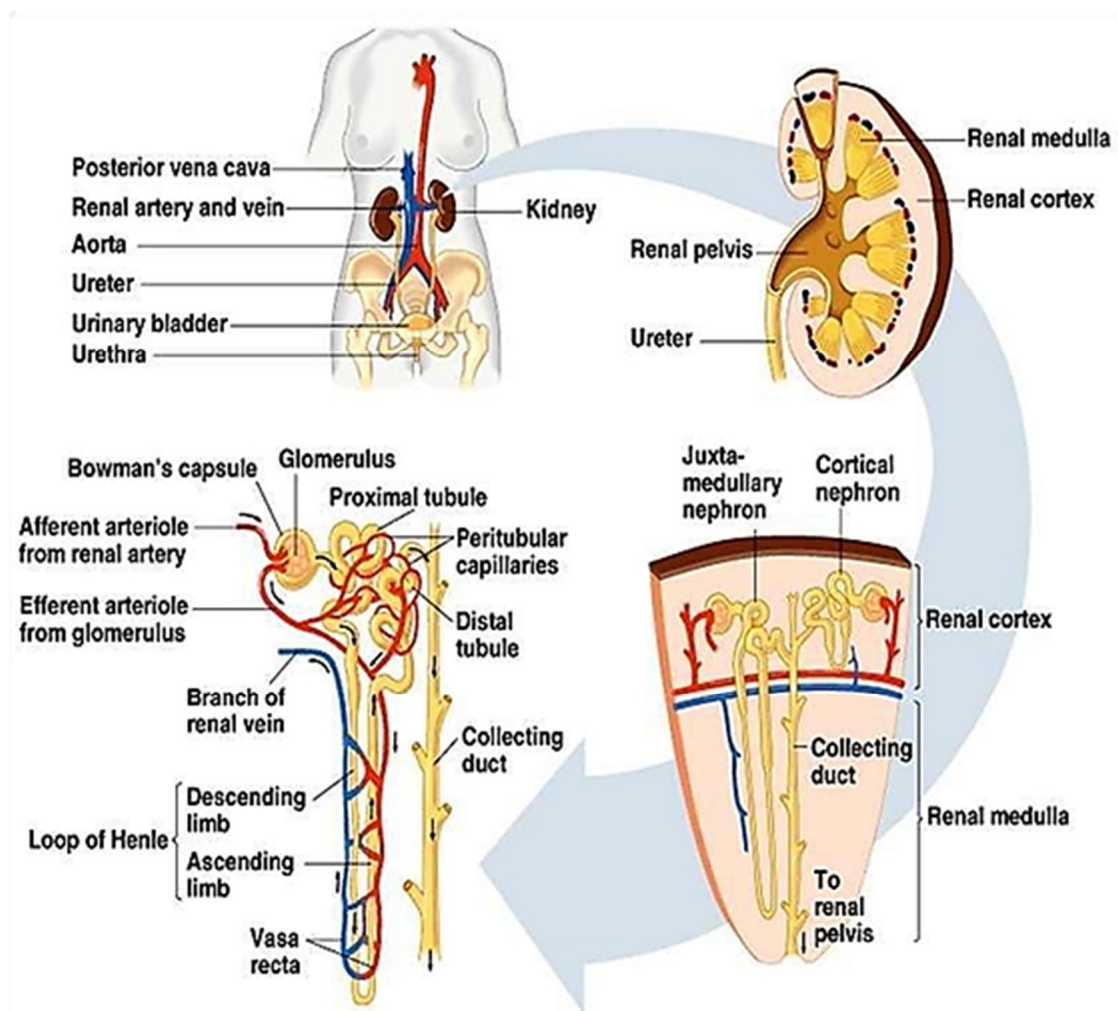
# **RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE**

## I. Reins

### I.1. Anatomie du rein

Le rein a la forme d'un haricot, est de couleur rouge-brun et apparaît ferme à la palpation. Il présente deux faces convexes : une face ventro-latérale et une face dorso-médiale, ainsi que deux extrémités ou pôles : l'une, supérieure et l'autre inférieure. Il mesure 12 centimètres de long sur 6 centimètres de large, a une épaisseur de 3 centimètres et un poids de 150 grammes. Chez l'adulte, le rein a un aspect uniforme et lisse, tandis que chez l'enfant il montre une surface multilobée (Olmer, 2007).

Les reins sont localisés au sein du rétro-péritoine, dans la partie postérieure de la cavité abdominale, de part et d'autre de la colonne vertébrale. Le bord interne des reins présente une cavité, appelée sinus rénal, dans laquelle passent les vaisseaux sanguins, les nerfs et l'uretère (Figure 1) (Bessaguet et Desmoulière, 2020).



**Figure 1.** Anatomie rénale chez l'homme, représentant la position et l'organisation de l'appareil excréteur dans l'organisme, la coupe longitudinale du rein, l'anatomie rénale et le détail du lobe rénal (Preminger, 2024).

Le rein droit est situé plus bas que le gauche : le sommet du rein droit est à T11-T12, avec sa base à L3, alors que le rein gauche a son sommet à T11 et sa base à L2-L3 (**Lacour et Belon, 2015**).

La coupe frontale d'un rein permet de distinguer deux régions principales : une capsule fibreuse lisse et un parenchyme rénal, composé d'une partie corticale externe et d'une partie médullaire interne (**Figure 1**) :

- **Capsule fibreuse** : Elle contient quelques fibres élastiques et musculaires lisses unies au parenchyme sous-jacent par quelques trabécules ténus, ce qui facilite son détachement. Elle tapisse aussi le sinus rénal et se continue avec les calices mineurs (**Kamina, 2009**).
- **Parenchyme rénal**
  - **Cortex** : D'aspect brun rouge et granuleux, le cortex se prolonge entre les pyramides pour constituer les colonnes rénales. Il comprend trois parties :
    - Une zone externe ou périphérique, contenant des corpuscules rénaux, et les tubules contournés.
    - Une zone interne ou cortex juxtamédullaire, contenant des corpuscules rénaux, des tubules contournés, des tubules collecteurs et des vaisseaux arqués.
    - Des colonnes rénales, où circulent les artères et les veines inter lobaires (**Kamina, 2009**).
  - **Médulla** : Elle est constituée d'une série de tissus pâles et striés :
    - Des pyramides rénales, séparées entre elles par des colonnes rénales, chaque pyramide présentant un sommet interne. Chaque rein possède 5 à 11 pyramides.
    - Une papille rénale, qui est une base externe. Elle contient les anses du néphron, les tubules collecteurs, les conduits papillaires et les vaisseaux droits.
    - Des lobes et lobules rénaux : Le rein est formé d'environ 7 à 13 lobes, chaque lobe étant défini par une pyramide rénale et la portion de cortex qui lui est associée. Le lobule rénal est une subdivision du cortex limitée par des artères inter-lobulaires. Chaque lobule est formé de deux parties : une partie radiée centrale, constituée par le prolongement des stries radiaires de la médulla, et une partie contournée périphérique, composée des corpuscules rénaux et des tubules contournés (**Kamina, 2009; Lacour et Belon, 2015**).

Le néphron est l'unité structurale du rein. Le nombre total de néphrons dans chaque rein se situe entre 800.000 et 1.5 millions. Chaque néphron est constitué d'un glomérule, d'un tube contourné proximal (TCP), d'une anse de Henlé (AH), d'un tube contourné distal (TCD) et d'un tube collecteur (TC) (**Figure 1**). C'est donc une partie de l'unité fonctionnelle du rein (**Bessaguet et Desmoulière, 2020**).

## I.2. Fonctions des reins

Le rein possède plusieurs fonctions, dont celle de filtrage : Il élimine les déchets (urée et créatinine) transportés par le sang et les excrète dans l'urine, et il maintient constante la quantité d'eau et de sels minéraux de l'organisme (sodium et potassium), en ajustant leur élimination urinaire (Bessaguet et Desmoulière, 2020).

Le rein a aussi une fonction endocrinienne, produisant des hormones, mais également des vitamines indispensables à certaines fonctions : l'érythropoïétine stimule ainsi la production de globules rouges par la moelle osseuse, la rénine et l'angiotensine régulent la tension artérielle, et le maintien de la qualité des os se fait grâce à la production de la forme active de la vitamine D (Figure 2) (Lacour et Belon, 2015).

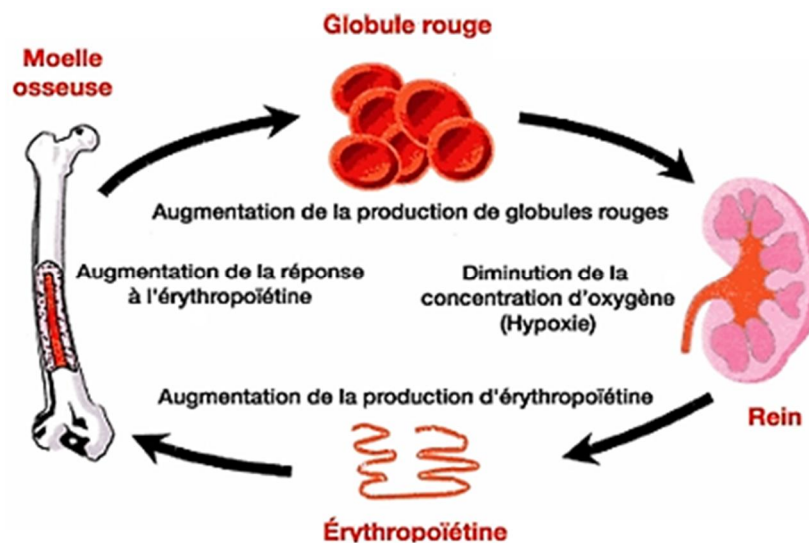


Figure 2. Action de l'EPO naturelle (Molinier *et al.*, 2011).

La fonction endocrinienne du rein s'illustre par (Moulin et Peraldi, 2016) :

- Sécrétion de rénine : Cette enzyme a un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle (PA).
- Sécrétion d'érythropoïétine (EPO) : Il s'agit d'une glycoprotéine (facteur de croissance) qui agit sur la moelle osseuse pour produire suffisamment de globules rouges pour transporter l'oxygène dans l'organisme.
- Sécrétion de calcitriol : C'est la forme active de la vitamine D, qui permet l'absorption du calcium par l'intestin et sa fixation dans les os, afin de garantir leur bon état et leur robustesse.

## I.3. Physiologie rénale

- **Filtration glomérulaire**

La filtration glomérulaire est un mécanisme passif, durant lequel le sang est filtré par un phénomène osmotique à travers la paroi vasculaire et la capsule de Bowman. C'est une

filtration peu sélective où tous les éléments plasmatiques, l'eau et les substances dissoutes (hormis les éléments des composants sanguins et les grosses molécules) diffusent pour former l'urine primitive (ou filtrat glomérulaire). Le débit de filtration glomérulaire (DFG) dépend alors de la perméabilité de la barrière de filtration glomérulaire et de la différence entre les pressions hydrostatiques et oncotiques dans le capillaire glomérulaire et dans la chambre urinaire. Le DFG est ainsi un indicateur majeur du bon fonctionnement rénal, le débit urinaire du glomérule étant d'environ 180 litres par jour (**Gueutin et al., 2012; Bessaguet et Desmoulière, 2020**).

- **Réabsorption tubulaire**

La réabsorption tubulaire est un processus passif et actif, pendant laquelle la réabsorption de la quasi-totalité de l'urine primitive se fait à différents niveaux du néphron. Elle est par ailleurs sélective, puisque les tubes rénaux récupèrent des substances essentielles et laissent les produits de déchets (**Delanaye et al., 2020**).

- **Sécrétion tubulaire**

La sécrétion tubulaire est un mécanisme de transport actif qui utilise des transporteurs spécifiques, les capillaires péri-tubulaires, vers la lumière du tubule rénal. Lors de la sécrétion tubulaire, les substances quittent les capillaires pré-tubulaires pour rentrer dans le filtrat tubulaire. Elle concerne surtout les ions  $K^+$ ,  $H^+$  et  $NH^+$ , ainsi que la créatinine et les médicaments (notamment les antibiotiques) (**Fournaux, 2020**).

## **II. Système immunitaire et maladies auto-immunes**

Le système immunitaire possède des mécanismes effecteurs très puissants qui peuvent éliminer une grande variété d'agents pathogènes. Au début de l'étude de l'immunité, il était pourtant apparu évident que ces réponses immunitaires, si elles se retournaient contre l'hôte, pouvaient causer de graves lésions tissulaires. Lorsque des réactions aux tissus du "soi" se produisent et sont mal régulées, elles provoquent en effet une variété de syndromes chroniques appelés maladies auto-immunes. Ces réponses auto-immunes ressemblent aux réponses immunitaires normales aux agents pathogènes spécifiquement activés par des antigènes, mais dans ce cas des auto-antigènes donnent naissance à des cellules effectrices auto-réactives et à des anticorps, appelés auto-anticorps, dirigés contre l'auto-antigène. L'auto-immunité est ainsi un dysfonctionnement où le système immunitaire attaque les propres tissus de l'organisme, produisant des anticorps contre eux, ce qui aboutit à une perte de tolérance envers ses propres antigènes, déclenchée par plusieurs facteurs combinés (**Subra, 2004**).

## **III. Maladies systémiques**

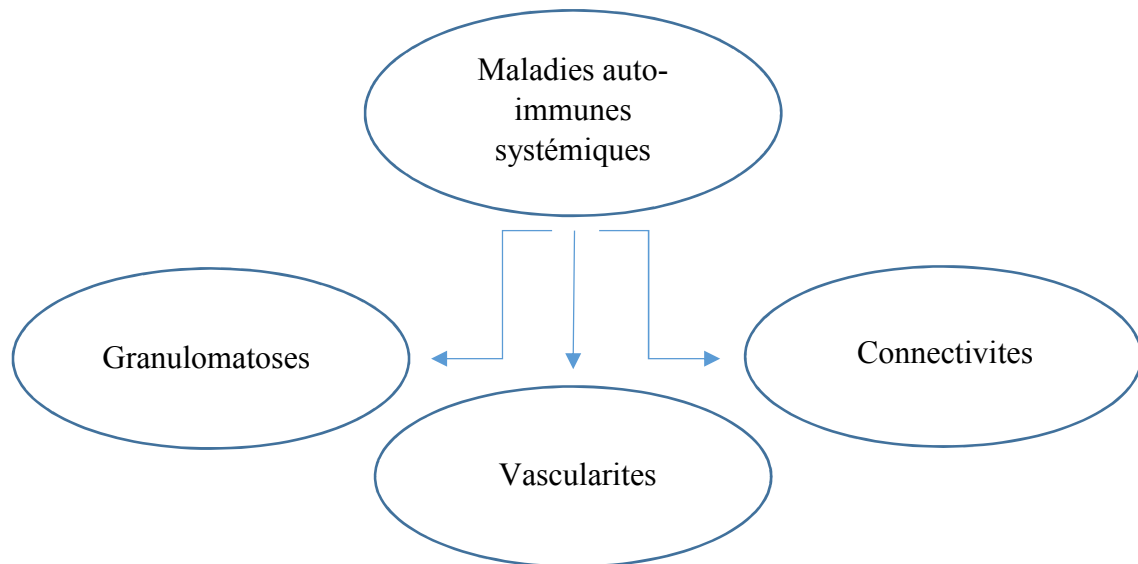
### **III.1. Définition**

Les maladies systémiques, aussi connues sous le nom de maladies auto-immunes systémiques, sont des affections complexes et souvent chroniques qui affectent plusieurs organes et tissus. Elles sont liées à une dysfonction du système immunitaire, qui se retourne contre les propres organes qu'il devrait défendre (**Giorgetta, 2022**).

Les principales maladies systémiques incluent le lupus érythémateux disséminé (LED), la sclérodermie, le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), la connectivite mixte et la vascularite à IgA (Purpura rhumatoïde).

### III.2. Classification des maladies auto-immunes systémiques

Les maladies auto-immunes systémiques sont généralement classées en trois groupes : les vascularites, les connectivites et les granulomatoses (**Figure 3**), les connectivites étant les plus fréquentes parmi ces maladies (**Gabay et So, 2013; Lounici et al., 2015**).



**Figure 3.** Maladies auto-immunes systémiques (**Gabay et So, 2013**).

- **Connectivites systémiques**

Les connectivites, anciennement désignées sous le terme de collagénoses, représentent un ensemble de troubles auto-immuns caractérisés par une atteinte du collagène ou du tissu conjonctif, affectant plusieurs organes. Leurs symptômes et manifestations cliniques varient selon le type de maladie, mais peuvent inclure des éruptions cutanées, des difficultés respiratoires, des douleurs articulaires, des troubles gastro-intestinaux et des atteintes neurologiques. Parmi les principales connectivites, on distingue la polyarthrite rhumatoïde, le lupus systémique et la sclérodermie systémique (**Gabay et So, 2013**).

- **Vascularites systémiques**

Les vascularites sont un groupe varié de troubles caractérisés par une inflammation des parois des vaisseaux sanguins artériels, veineux et/ou capillaires, généralement due à une réaction auto-immune. Elles peuvent survenir de manière secondaire, étant associées à diverses maladies telles que les infections, les réactions allergiques, les médicaments, les néoplasmes, ... ou primitive, lorsque le vaisseau lui-même est directement ciblé par la maladie (**Kurts et al., 2013**).

- **Granulomatoses systémiques**

Les granulomatoses constituent un ensemble de maladies caractérisées par la présence de lésions histologiques appelées granulomes, qui se forment à partir d'amas de cellules inflammatoires. Ces granulomes peuvent être déclenchés par divers microorganismes pathogènes tels que les mycobactéries, les virus, les champignons et les parasites. Les granulomatoses systémiques peuvent avoir une origine infectieuse ou non infectieuse et peuvent affecter différents organes et systèmes du corps, notamment les poumons, les reins, le système nerveux central et les vaisseaux sanguins (**Gabay et So, 2013**).

### III.3. Facteurs de risque

Les maladies systémiques peuvent être déclenchées ou influencées par divers facteurs, dont on pourrait citer quelques-uns principaux associés au déclenchement ou à l'aggravation des maladies systémiques (**Mirousse, 2022; Reinhart, 2023**) :

- **Prédisposition génétique** : La génétique est considérée comme l'un des facteurs pouvant provoquer certaines maladies auto-immunes, certains individus possédant des gènes qui les rendent plus susceptibles de développer ces affections.
- **Virus et infections** : Certains individus étant génétiquement plus susceptibles de développer une maladie auto-immune, cette dernière peut être provoquée par un élément déclencheur tel qu'une infection virale ou une infection tissulaire.
- **Facteurs environnementaux et mode de vie** : Des variables environnementales et comportementales, comme le tabagisme, les habitudes alimentaires, l'exposition à la pollution atmosphérique et aux produits chimiques, peuvent jouer un rôle majeur dans le développement des maladies auto-immunes.
- **Stress** : Les premières poussées surviennent souvent lorsque les personnes concernées sont fortement sollicitées sur le plan professionnel ou privé, faisant que le stress est considéré comme un autre facteur d'apparition de maladies auto-immunes.
- **Facteurs hormonaux** : Les déséquilibres hormonaux semblent influencer la progression des maladies auto-immunes, notamment ceux associées aux œstrogènes et qui joueraient un rôle dans de nombreuses maladies auto-immunes, comme cela a été observé durant la grossesse ou le cycle menstruel.

## IV. Maladies auto-immunes systémiques et reins

L'atteinte rénale dans les maladies systémiques est complexe. Les mécanismes auto-immuns impliqués peuvent se manifester de diverses manières, affectant différentes structures rénales telles que les glomérules, les tubules ou les vaisseaux sanguins (**Cojocar et al., 2010**).

L'auto-immunité, lorsqu'elle entraîne des lésions rénales, se caractérise par un dysfonctionnement du système immunitaire, qui perd alors sa capacité à reconnaître les cellules de l'organe comme faisant partie du "soi", les traitant plutôt comme des éléments étrangers. Lors de la perte de cette capacité, certains antigènes sont ciblés par le système immunitaire, ce qui entraîne des dommages aux tissus rénaux et peut produire diverses maladies auto-immunes, notamment le lupus érythémateux systémique ou la glomérulonéphrite. Ces affections peuvent

alors générer divers dommages, lesquels conduisent à leur tour à des complications graves, dont une insuffisance rénale chez le malade (**Gorenjak, 2009**).

Dans la plupart des cas, les auto-antigènes sont non rénaux et ne deviennent des cibles rénales qu'en raison des propriétés physiologiques de la fonction permselective à haut débit et haute pression du glomérule. Les auto-antigènes circulants peuvent en effet être déposés dans les glomérules dans le cadre de complexes immuns circulants ou devenir des antigènes cibles "ensemencés" grâce à leurs propriétés physico-chimiques qui les fixent facilement au glomérule (**Preminger, 2022**).

De plus, la néphropathie inflammatoire dans le contexte de l'auto-immunité survient parce que le rein est ciblé par des réponses effectrices. Les effecteurs de l'auto-immunité dans le rein sont nombreux, mais, le plus souvent, la maladie est déclenchée soit par un dépôt d'anticorps, soit par une infiltration de cellules immunitaires. Une fois les anticorps déposés, leurs régions Fc (Fragment cristallin) exposées activent et recrutent des cellules inflammatoires et initient l'activation du complément. Ce processus conduit alors à une infiltration cellulaire supplémentaire et à la sécrétion de médiateurs inflammatoires par les cellules infiltrantes et endogènes (**O'Brien, 2023**).

Les cellules infiltrantes, qui comprennent les neutrophiles, les lymphocytes T et les macrophages, de même que les plaquettes, sécrètent également des médiateurs solubles et interagissent directement avec les cellules rénales et entre elles pour perpétuer le processus pathologique. Dans le rein, la réponse locale des cellules résidentes joue par ailleurs un rôle important dans la détermination de la sévérité de l'inflammation, certains événements, s'ils sont graves, pouvant entraîner une fibrose et une défaillance des organes (**Chandrasekar, 2023**).

L'intensité et la sévérité de l'inflammation sont également influencées par des facteurs génétiques, plusieurs façons d'impliquer les reins pouvant être envisagées. Parmi ces possibilités, le tissu rénal peut contenir des auto-antigènes. De plus, le rein peut être affecté par des mécanismes médiés par les anticorps dans lesquels les auto-antigènes sont situés à l'extérieur du rein. Le dépôt des complexes immuns résultants dans le rein déclenche par la suite des événements endommageant les tissus (par exemple, la néphrite lupique). Enfin, les antigènes et les anticorps ne sont ni dérivés ni déposés dans les reins, mais l'interaction des anticorps avec des antigènes ou avec des cellules porteuses d'antigènes peut entraîner une maladie (**Gorenjak, 2009**).

## V. Impact des reins sur les maladies systémiques

Les reins maintiennent l'homéostasie, et lorsqu'ils sont affectés par des maladies systémiques, comme les maladies auto-immunes, leur dysfonctionnement peut avoir des impacts majeurs sur tout l'organisme.

- **Insuffisance rénale**

L'insuffisance rénale (IR) est une affection sévère marquée par une diminution de la capacité des reins à filtrer correctement le sang. Cette pathologie peut être aiguë (insuffisance rénale aiguë, IRA), lorsque le dysfonctionnement est transitoire et réversible, ou chronique (insuffisance rénale chronique, IRC), lorsque la destruction est irréversible et perdure depuis plus de trois mois, quoique que ses stades varient de légers troubles fonctionnels à une incapacité rénale quasi-totale. Selon la gravité et le stade de la maladie, le traitement peut alors

nécessiter une dialyse ou une transplantation rénale (**Bagshaw et Bellomo, 2007; Jungers et al., 2011**).

La définition de l'insuffisance rénale reste toutefois biologique, se traduisant par une augmentation de l'urée et de la créatinine dans le sang. Les atteintes rénales peuvent alors être classées selon leurs caractéristiques histologiques en différentes néphropathies : Les néphropathies glomérulaires, qui impliquent des lésions au niveau des glomérules, les néphropathies tubulo-interstitielles, qui sont caractérisées par des dommages situés principalement dans l'espace interstitiel et les tubules rénaux, et, enfin, les néphropathies vasculaires, qui concernent les lésions affectant les artères des reins (**Quérin et Valiquette, 2000; Joly, 2008**).

- **Hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle, ou hypertension, se caractérise par une pression sanguine anormalement élevée dans les artères, une pression sanguine normale étant généralement considérée comme étant inférieure à 120/80 mm Hg. L'hypertension peut affecter les reins de diverses façons en provoquant des dommages aux vaisseaux sanguins rénaux, en créant une insuffisance rénale ou en générant une protéinurie (**Quérin et Valiquette, 2000; Niang et al., 2015**).

- **Protéinurie**

La protéinurie est la présence excessive de protéines dans l'urine. Dans les conditions normales, les reins filtrent le sang et ne permettent qu'à une très petite quantité de protéines de passer dans l'urine. Lorsqu'il y a une quantité importante de protéines dans l'urine supérieure à 150 mg/jour, cela peut indiquer un dommage ou un dysfonctionnement rénal. La détection de la protéinurie se fait alors généralement par un test de bandelette urinaire ou une analyse d'urine (**Isaza et al., 2012**).

## **VI. Mécanismes immunologiques impliqués dans les maladies systémiques rénales**

### **VI.1. Mécanismes de tolérance**

Différents mécanismes de tolérance permettent au système immunitaire de se protéger contre les clones auto-réactifs, de les éliminer ou de les inactiver, de même que plusieurs d'entre eux participent à l'établissement de cette tolérance centrale (dans le thymus ou la moelle osseuse) ou périphérique (ganglions, tissus).

On individualise en effet deux types de tolérance :

- La **tolérance centrale**, qui s'appuie sur la délétion clonale et la réédition du BCR, aboutissant à la mort cellulaire des LT et LB ayant un TCR ou un BCR non fonctionnel (sélection positive) ou reconnaissant les auto-antigènes avec une trop forte affinité (sélection négative) (**Oppezzo et Dighiero, 2004**). Cette double sélection est donc nécessaire pour créer des cellules T matures restreintes au CMH et auto-tolérantes, tandis que le reste est par contre éliminé ou inactivé. Les lymphocytes T matures quittent alors le thymus pour aller coloniser les organes lymphoïdes secondaires, parmi lesquels des clones auto-réactifs ayant échappé à la

sélection négative centrale et nécessitant donc la mise en jeu de mécanismes de régulation périphériques pour les contrôler (**Delpoux, 2014**).

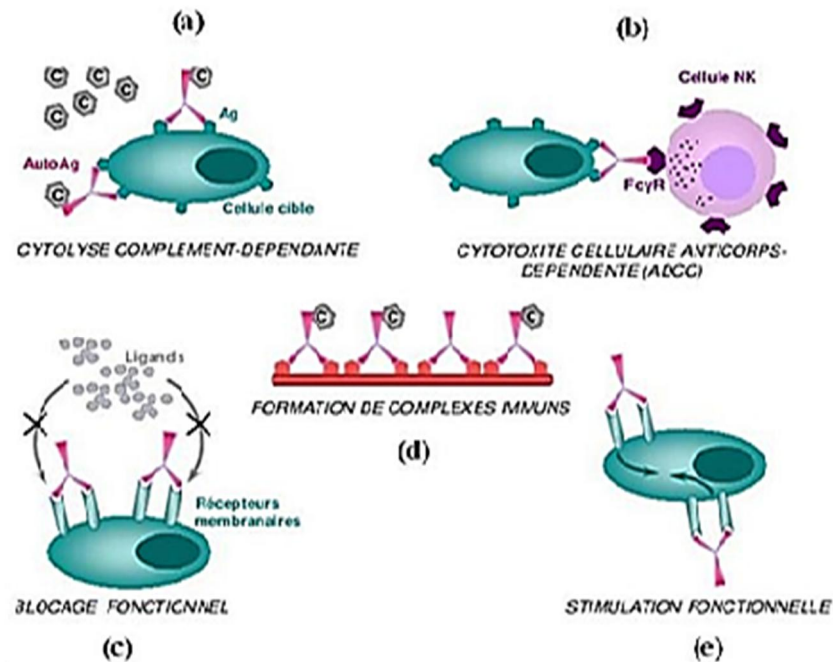
- Quatre mécanismes principaux de **tolérance périphérique** de lymphocytes ont ainsi été décrits : l'anergie, l'ignorance, l'apoptose induite par l'activation et la suppression. L'anergie assure la tolérance en permettant un état de non-réponse spécifique. Un LT est alors rendu anergique par une stimulation antigénique non accompagnée des signaux de co-stimulation délivrés par certaines molécules membranaires des cellules présentatrices d'antigène (**Nocturne, 2015**). L'ignorance, forme de tolérance périphérique vis-à-vis de certains antigènes, est liée au fait qu'ils sont invisibles pour le système immunitaire : C'est ce que l'on appelle l'ignorance immunologique. Le mécanisme de tolérance périphérique se produit parce que les lymphocytes T CD4 (qui, en raison de leur activité auxiliaire, sont nécessaires au déclenchement de la plupart des réponses immunitaires) ne reconnaissent les antigènes que s'ils sont présents en association avec des molécules du CMH. Des mécanismes plus efficaces de tolérance périphérique interviennent également par la délétion par apoptose de cellules auto-réactives. Deux signaux sont alors nécessaires pour activer les lymphocytes T CD4 et pour déclencher une réponse immunitaire spécifique. Le premier est transmis par le récepteur T spécifique de l'antigène et le deuxième est un signal non spécifique de co-stimulation, généralement transmis à la suite de la liaison de CD28 (à la surface du lymphocyte T) à une des molécules de la famille de B7 (CD80 ou CD86 à la surface de la cellule stimulante). Si le lymphocyte T reçoit les deux signaux, il est activé, pouvant proliférer et produire des cytokines. L'apoptose induite par l'activation, mécanisme nécessaire pour limiter la prolifération des LT activés, implique des protéines pro-apoptotiques (Fas). Il peut alors y avoir des réactions d'auto-immunité si les protéines pro-apoptotiques (Fas) ou anti-apoptotiques (Bcl-2) sont mutées, entraînant une accumulation des LT dont certains peuvent muter, produisant un lymphome (**Taupin, 2017**).

## VI.2. Lésions tissulaires d'origine auto-immune et leurs mécanismes

Les mécanismes effecteurs de l'auto-immunité peuvent faire intervenir l'immunité cellulaire et/ou l'immunité humorale. Les auto-anticorps, les cellules T cytotoxiques et d'autres effecteurs cellulaires ou moléculaires recrutés par les cellules auto-immunes, constituent les mécanismes lésionnels au cours des maladies auto-immunes.

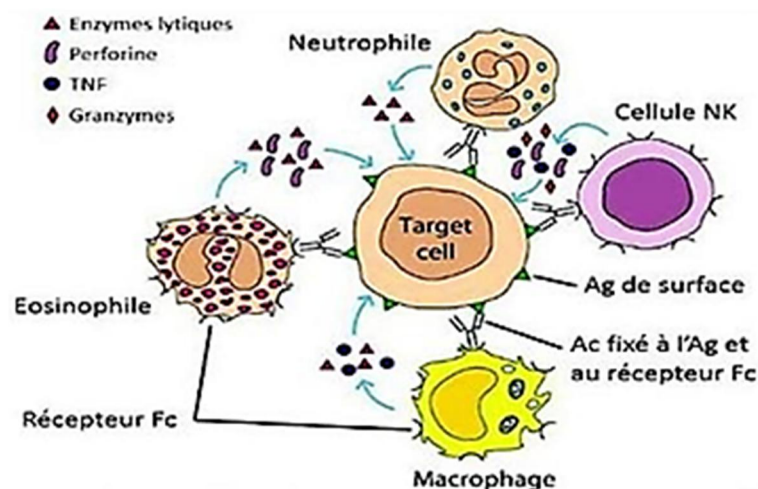
La preuve la plus éloquente du caractère pathogène des auto-anticorps est la capacité de transférer la maladie par le sérum des sujets ayant une maladie auto-immune. Cette démonstration peut être faite, soit chez l'animal par le transfert passif du sérum à des animaux normaux, soit chez l'homme, par transfert trans-placentaire des auto-anticorps de classe G de la mère atteinte au fœtus. Ainsi, des maladies auto-immunes, telles que la myasthénie néonatale (**Gardnerova et al., 1997**), l'hyperthyroïdie (**Hollingsworth et Mabry, 1976**) ou le pemphigus vulgaire (**Anhalt et al., 1982**) peuvent apparaître suite au transfert d'auto-anticorps de la mère à son fœtus.

Les mécanismes par lesquels les auto-anticorps induisent des lésions cellulaires ou tissulaires sont divers, mais cinq d'entre eux peuvent être mis en jeu (**Figure 4**) :



**Figure 4.** Exemples de mécanismes lésionnels auto-anticorps dépendants (Mouquet *et al.*, 2005).

- Cytolyse de la cellule cible : C'est le cas des anémies hémolytiques, où les anticorps anti-inflammatoires fixés à la surface des érythrocytes activent le complément via la voie classique, ce qui aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire C5b9 qui forme des pores dans la membrane du globule rouge et induit la lyse cellulaire (Figure 4) (Mouquet *et al.*, 2005).
- La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC, *Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*) : Elle constitue un autre mécanisme lésionnel de cytolysse directe, exercée par des cellules mononuclées, en particulier les cellules NK (Figure 4 et 5). Ce mécanisme interviendrait dans la destruction des cardiocytes au cours des myocardites (Anand *et al.*, 1983).



**Figure 5.** Mécanisme de la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (Kindt *et al.*, 2007).

- Blocage des molécules ou des sites de fixation des effecteurs : Certains auto-anticorps ont la capacité de se lier à des récepteurs membranaires et d'en modifier l'expression ou les fonctions biologiques. La myasthénie en fournit l'illustration la plus éloquent du blocage par des auto-anticorps qui modulent l'expression membranaire du récepteur de l'acétylcholine, ce qui altère la transmission neuromusculaire qui caractérise d'ailleurs la maladie (**Figure 4**) (**Eymard et Chillet, 1997**).
- Formation de complexes immuns : La formation de dépôts des complexes immuns conduit à l'activation du complément, à la libération d'anaphylatoxines, au recrutement et à l'activation des polynucléaires neutrophiles qui participent aux lésions inflammatoires. Les glomérulonéphrites observées au cours du lupus érythémateux disséminé (LED) en constituent un bon modèle où les auto-anticorps se fixent à leurs cibles, notamment l'ADN et les constituants du nucléosome, conduisant à l'altération de la membrane basale glomérulaire suite au recrutement de polynucléaires neutrophiles qui sécrètent des enzymes digérant la membrane basale (**Figure 4**) (**Clough, 1992**).
- Stimulation et modification fonctionnelle : Des auto-anticorps sont capables de pénétrer à l'intérieur d'une cellule vivante, d'atteindre leurs cibles antigéniques, par exemple nucléaires, et ainsi de modifier les fonctions cellulaires. C'est le cas des anti-anticorps RNP (anti-anticorps ribonucléoprotéides) et anti-ADN produits au cours du lupus érythémateux disséminé (LED), qui participent au dysfonctionnement de certaines catégories cellulaires, et donc de certains organes (**Figure 4**) (**Alarcon-Segvia et al., 1996**).

## VII. Atteintes rénales au cours des maladies systémiques

Plusieurs variétés de maladies du système affectent fréquemment ou occasionnellement le rein, parmi lesquelles nous citerons le lupus érythémateux systémique et la sclérodermie, le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), la connectivite mixte et la vascularite à IgA (Purpura rhumatoïde).

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune qui peut affecter de nombreux organes, notamment la peau, les articulations, le système nerveux central et les reins (**Kaul et al., 2016**). Il est caractérisé par la production d'anticorps inhabituels qui peuvent attaquer les propres tissus et organes du patient. L'atteinte rénale est l'une des complications les plus graves au cours du lupus érythémateux systémique. En cas d'atteinte rénale, des anticorps et des composants du complément sont habituellement présents dans les reins. L'atteinte rénale du lupus érythémateux systémique peut être à l'origine de toute une série d'anomalies, allant de la protéinurie asymptomatique ou de l'hématurie microscopique avec une fonction rénale normale jusqu'au syndrome néphrotique grave ou à l'insuffisance rénale. La nature de la maladie rénale provoquée par le lupus érythémateux systémique est pourtant très variable d'un patient à l'autre et peut résulter de divers processus pathologiques. Il peut s'agir d'une lésion glomérulaire, vasculaire et de lésions tubulo-interstitielles et, dans certains cas, d'une thrombose vasculaire rénale (**Imran et al., 2016**).

On distingue ainsi plusieurs types de glomérulonéphrites lupiques (**Tableau I**) :

**Tableau I.** Classification ISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) des glomérulonéphrites lupiques (**Weening *et al.*, 2004**).

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>Classe I</b>   | <b>Glomérulonéphrite lupique (GNL) mésangiale minimale</b><br>Glomérules optiquement normaux, accumulation mésangiale d'immuns complexes détectés en immunofluorescence (IF)  |
| <b>Classe II</b>  | <b>GNL mésangiale proliférative</b><br>Hyper cellularité mésangiale pure avec présence de dépôts immuns mésangiaux en IF<br>Quelques dépôts isolés sous-endothéliaux peuvent être visibles en IF/ME (microscopie électronique) mais pas en MO (microscopie optique)   |
| <b>Classe III</b> | <b>GNL focale</b><br>Glomérulonéphrite avec prolifération extra capillaire intéressant < 50 % des glomérules, avec dépôts immuns sous-endothéliaux, avec ou sans altérations mésangiales  |
| Classe III (A)    | Lésions actives associées   |
| Classe III (A/C)  | Lésions actives et chroniques associées   |
| Classe III (C)    | Lésions chroniques inactives avec des glomérules scléreux cicatriciels  |
| <b>Classe IV</b>  | <b>GNL diffuse</b><br>Glomérulonéphrite avec prolifération endo ou extra capillaire intéressant ≥ 50 % des glomérules avec des dépôts immuns diffus sous-endothéliaux avec ou sans altérations mésangiales. On distingue les atteintes diffuses segmentaires (IV-S) ou globales (IV-G) quand ≥ 50 % des glomérules atteints ont respectivement des lésions touchant un segment (S) ou la globalité (G) du flocculus glomérulaires |
| Classe IV-S (A)   | Lésions actives de la GNL segmentaire diffuse   |
| Classe IV-G (A)   | Lésions actives de la GNL globale diffus  |
| Classe IV-S (A/C) | Lésions actives et chroniques associées dans la GNL segmentaire diffuse   |
| Classe IV-G (A/C) | Lésions actives et chroniques associées dans la GNL globale diffuse.  |
| Classe IV-S (C)   | Lésions chroniques inactives (avec sclérose glomérulaire) de la GNL segmentaire diffuse   |
| Classe IV-G (C)   | Lésions chroniques inactives (avec sclérose glomérulaire) de la GNL globale diffuse   |
| <b>Classe V</b>   | <b>GNL extramembraneuse</b><br>Dépôts d'immuns complexes sous-épithéliaux globaux ou segmentaires<br>Ce type de GNL peut être associé à une prolifération endo ou extra-capillaire ; on parle alors d'une combinaison V-III ou V-IV   |
| <b>Classe VI</b>  | <b>GNL scléreuse avancée</b><br>Plus de 90 % des glomérules sont scléreux   |

- Classe I ou glomérulonéphrite lupique mésangiale minimale : Caractérisée par une accumulation mésangiale de complexes immuns identifiés en immunofluorescence (IF) et/ou en microscopie électronique sans anomalie, visible aussi en microscopie optique (**Raimbourg et Daugas, 2019**).
- Classe II ou glomérulonéphrite lupique mésangiale : Définie par une hypercellularité mésangiale, quel que soit son degré (au moins trois cellules mésangiales par aire mésangiale), en plus des dépôts immuns mésangiaux, observés en IF et/ou microscopie électronique. De très rares dépôts immuns sont admis au niveau des capillaires périphériques en IF, mais leur identification en microscopie optique conduirait au diagnostic d'une classe III ou IV active (**Bader-Meunier *et al.*, 2003**).
- Classe III ou glomérulonéphrite lupique focale : Elle implique que moins de 50% des glomérules présentent des lésions extra-mésangiales actives et/ou chroniques. Les lésions actives sont des lésions de prolifération endocapillaire et/ou extra-

capillaire segmentaire (intéressant moins de la moitié de la chambre glomérulaire) ou de nécrose capillaire, ou encore des dépôts immuns endocapillaires (*wireloops*). Les lésions chroniques sont des cicatrices fibrotiques des lésions actives. Sur le compte-rendu d'anatomopathologie doivent être mentionnées les proportions de glomérules affectés par des lésions actives et chroniques (de même que la présence de lésions tubulo-interstitielles et vasculaires) (**Weening et al., 2004**).

- Classe IV ou glomérulonéphrite lupique diffuse : Elle est définie comme une néphropathie lupique diffuse avec des lésions extra-mésangiales actives et/ou chroniques intégrant 50% des glomérules ou plus. Les lésions actives ou chroniques (les mêmes que définies ci-dessus pour la définition de la classe III) peuvent être segmentaires ou globales selon qu'elles intéressent respectivement moins ou plus de la moitié du glomérule. Cette classe IV est sous-divisée en classe IV-S lorsque plus de 50% des glomérules présentent des lésions segmentaires, et en classe IV-G quand plus de la moitié des glomérules ont des lésions dites "globales" (**Bader-Meunier et al., 2003**).
- Classe V ou glomérulonéphrite lupique extra-membraneuse : Elle est définie par la présence de dépôts extra-membraneux granuleux continus segmentaires ou globaux, souvent associés à des dépôts immuns mésangiaux. N'importe quel degré d'hypercellularité mésangiale peut être présent au sein d'une classe V. Un diagnostic combiné de classe III ou IV et de classe V est possible, à condition que les dépôts extra-membraneux occupent plus de 50% de la surface glomérulaire dans plus de 50% des glomérules (**Bader-Meunier et al., 2003**).
- Classe VI ou sclérose glomérulaire avancée : Elle désigne les biopsies comprenant plus de 90% de glomérulo-sclérose globale pour laquelle il existe suffisamment d'arguments cliniques ou paracliniques permettant d'affirmer que la sclérose est en rapport avec une atteinte rénale du lupus (**Weening et al., 2004**).

La sclérodermie systémique ou sclérose systémique est une maladie de cause relativement inconnue, mais caractérisée par des lésions diffuses du tissu conjonctif et des atteintes vasculaires viscérales. Les altérations typiques comportent un épaississement de la peau et des lésions artériolaires associées, siégeant à des degrés variables dans les poumons, le cœur, le tube digestif et les reins. Parmi toutes ces localisations viscérales, l'atteinte rénale est l'une des plus fréquentes. Elle peut être suspectée grâce à un bilan clinique et biologique, à la recherche d'une protéinurie, d'une hypertension artérielle et d'une insuffisance rénale. Par ponction et biopsie rénale, les patients qui ont une atteinte rénale clinique et/ou biologique, peuvent montrer deux formes, l'une explosive et fatale, l'autre mineure, infra-clinique, remarquablement tolérée mais pouvant se décompenser à tout instant sous l'influence de divers facteurs ou spontanément. L'atteinte anatomique est fréquente, exclusivement vasculaire et caractérisée essentiellement par une prolifération de l'intima des artères inter-lobulaires et pré-glomérulaires. L'atteinte rénale de la sclérodermie est un facteur de mauvais pronostic. Son traitement purement symptomatique repose en particulier sur le contrôle strict de l'hypertension artérielle (**Chelghoum, 2003**).

La connectivite mixte (ou syndrome de Sharp), décrite initialement par G.C. Sharp *et al.* (**Sharp et al., 1972**), est une maladie inflammatoire chronique qui se manifeste par des symptômes très variables d'une personne à l'autre et qui peut toucher tous les organes. Ses principales manifestations sont des douleurs articulaires et musculaires, un gonflement des mains et des doigts et une grande fatigue. Dans certains cas, d'autres organes peuvent aussi être touchés (**Harb et al., 2004**). Les connectivites rassemblent un certain nombre de syndromes dont l'étiopathogénie n'est que partiellement comprise, mais dont le point commun réside en

une atteinte inflammatoire auto-immune d'un ou de plusieurs organes. Elle est caractérisée par un taux élevé d'auto-anticorps dirigés contre des constituants du noyau cellulaire (**Coughlin et al., 2013**).

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), exocrinopathie auto-immune inflammatoire chronique de cause inconnue, est souvent caractérisé par l'association d'une kérato-conjonctivite et par une diminution de la sécrétion des glandes lacrymales, déterminant une xérophtalmie, et par une réduction de la sécrétion des glandes salivaires, responsable d'une xérostomie, d'où la dénomination de syndrome sec. L'électrophorèse des protéines sériques montre une hyper-gamma-globulinémie polyclonale, alors que le bilan immunologique objective une positivité des AAN (**Attia et al., 2010**). Le SGS est divisé en primaire ou secondaire, ce dernier étant associé aux collagénoses, telle qu'un LES, une connectivite mixte, une sclérodémie ou une polymyosite-dermatomyosite (**Carvajal et al., 2015**).

## VIII. Diagnostic

### VIII.1. Ponction biopsie rénale

La ponction biopsie rénale (PBR) est un examen incontournable dans le diagnostic histologique de la plupart des maladies rénales parenchymateuses. Ses résultats guident le traitement étiologique, aident à établir un pronostic rénal et permettent de mieux définir les mécanismes physiopathologiques des atteintes rénales. Elle permet l'identification précise des lésions rénales et leur classification nosologique, l'appréciation des signes d'activité et de gravité et l'évaluation de l'importance des lésions chroniques. Les techniques de microscopie optique et d'immunofluorescence doivent ainsi être systématiquement réalisées pour parvenir au diagnostic histologique (**Heng et al., 2005; Mhamedi et al., 2018**).

### VIII.2. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de l'insuffisance rénale s'appuie sur un certain nombre de paramètres et dosages (**Boislève, 2004; Tsinalis et Binet, 2006; Joly, 2008; Isaza et al., 2012; Kamel et al., 2013**) :

- Créatinine sérique : La créatinine est un déchet produit par les muscles et filtré par les reins. Un taux élevé de créatinine dans le sang peut indiquer une insuffisance rénale.
- Débit de filtration glomérulaire (DFG) : Le DFG permet d'estimer la quantité de sang que les reins filtrent par minute. Un DFG bas indique une diminution de la fonction rénale.
- Electrolytes sanguins : Ils comprennent le sodium, le potassium, le calcium, et le phosphate, dont des déséquilibres peuvent indiquer des problèmes rénaux.
- Albumine sérique : L'albumine est une protéine produite par le foie, mais des niveaux bas peuvent indiquer une maladie rénale chronique.
- Protéinurie : La présence de protéines dans l'urine peut indiquer des lésions rénales.
- Micro-albuminurie : C'est la détection de petites quantités d'albumine dans l'urine, signe précoce de maladie rénale, surtout chez les diabétiques.
- Analyse d'urine : L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) permet de détecter des infections, des hématuries (sang dans l'urine) et d'autres anomalies.
- Clairance de la créatinine : Elle mesure la quantité de créatinine excrétée dans l'urine pendant 24 heures, permettant d'estimer le DFG.

- pH urinaire : Il mesure l'acidité ou l'alcalinité de l'urine, utiles pour diagnostiquer certains types de calculs rénaux.

### VIII.3. Bilan inflammatoire

La réalisation de divers examens biologiques est courante afin de rechercher un syndrome inflammatoire (Meyer, 2003; Boislève, 2004) :

- Vitesse de sédimentation (VS) : C'est un test qui mesure le taux de sédimentation ou chute libre des hématies. La vitesse de sédimentation est élevée au cours des poussées dans 80 à 100% des cas. Elle revient pourtant à la normale en période de rémission, mais peut rester augmentée du fait d'une hyper-gamma-globulinémie persistante ou d'une insuffisance rénale chronique.
- Hémogramme (Formule de Numération Sanguine, FNS) : C'est un examen biologique permettant de comptabiliser les éléments sanguins, pouvant alors mettre en évidence une anémie, une leucopénie modérée ou une thrombopénie.
- Dosage de la Protéine Réactive C (CRP, *C Reactive Protein*) : L'inflammation lupique est caractérisée par une production faible de certaines protéines de la phase aiguë de l'inflammation, telles que la CRP. En effet, en période de poussée évolutive, la CRP augmente peu, bien que les sujets lupiques aient la capacité de produire de grandes quantités de CRP en cas de stimulus bactérien, par exemple.

### VIII.4. Bilan immunologique

Le bilan immunologique comporte principalement la recherche des paramètres du complément (C3, C4, CH50), des anticorps anti-phospholipides (IgG, IgM anti-cardiolipine, IgG, IgM anti-B2GPI) et des anticorps anti-nucléaires.

- Pour ce qui concerne le complément, une hypo-complémentémie est signalée chez 40 à 60% des maladies lupiques, pouvant résulter soit d'un déficit congénital, partiel ou complet, soit d'une consommation par des complexes immuns ou une cryoglobuline. Elle se traduit par une chute du CH50, du C3 et du C4 (Meyer, 2003).
- **Anticorps anti-phospholipides (APL)**

Les anticorps anti-phospholipides (APL) constituent une famille d'auto-anticorps hétérogènes puisqu'ils n'ont en commun que de reconnaître un ou plusieurs phospholipides. Ils sont détectés dans différents tests de laboratoire et classés selon leur méthode de détection, à savoir un test fonctionnel d'une activité anticoagulante dans le sérum des patients au départ atteints de lupus érythémateux, d'où un terme initial d'anticoagulant de type lupique des anticorps de type IgG, IgM ou IgA détectés par des tests immuno-enzymatiques (tels que ELISA, *Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*) avec un antigène cardiolipidique. Les anti-phospholipides ne réagissent pas uniquement avec les phospholipides mais nécessitent la présence d'un co-facteur et reconnaissent un complexe formé de phospholipides et d'une composante protéique. Les co-facteurs les plus fréquemment cités sont la bêta 2 glycoprotéine I ( $\beta$ 2GPI) et la prothrombine (Godeau et Piette, 2008).

Les APL sont fortement associés à des événements thrombotiques récurrents, générant le syndrome anti-phospholipides (SAPL). Si le SAPL apparaît au cours d'un lupus érythémateux systémique (LES), ou moins communément au cours d'autres pathologies

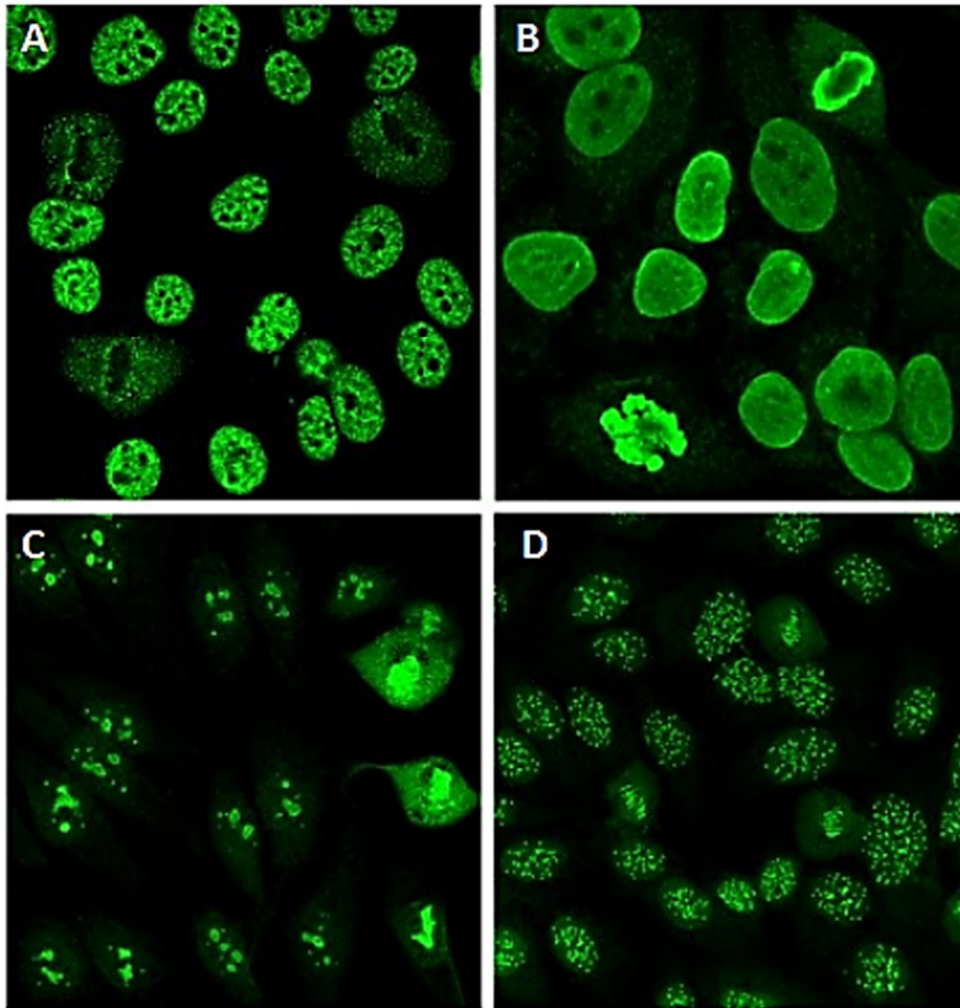
auto-immunes, il est défini comme secondaire, mais si aucune maladie sous-jacente n'a pu être diagnostiquée, il est qualifié de primitif (**Korganow et al., 2002**).

- **Anticorps anti-nucléaires**

Le mécanisme de formation des auto-anticorps est encore loin d'être résolu, puisque plusieurs hypothèses s'affrontent. Tout d'abord, l'auto-antigène peut reproduire la structure d'un antigène extérieur (mimétisme moléculaire). Ensuite, l'auto-antigène peut plutôt être modifié, ce qui le rend immunogène (en étant hypométhylé, par exemple). Enfin, des auto-antigènes peuvent être anormalement exposés au système immunitaire à cause d'une déficience de la clairance des corps apoptotiques. Il en résulte alors 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 (**Crow, 2008**).

Les auto-anticorps sont dirigés contre des épitopes d'antigènes du soi, en général monomorphiques et souvent conservés entre plusieurs espèces animales. On peut les identifier à l'aide de cellules ou de tissus humains ou animaux, plus rarement en utilisant des antigènes purifiés ou recombinants. Par exemple, les facteurs rhumatoïdes dirigés contre des épitopes de la région Fc des IgG, peuvent être détectés par des réactions d'agglutination utilisant comme antigène des IgG (réaction de Waller-Rose (WR) ou test au latex), alors que les anticorps anti-nucléaires sont détectables par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupes de foie ou de rein de rat, ou sur frottis de leucocytes humains. En revanche, les anticorps anti-DNA natifs sont détectés en pratique clinique par immuno-précipitation d'ADN radioactif (test de Farr) (**Korganow et al., 2002**).

- Facteurs anti-nucléaires : Les anticorps anti-nucléaires (AAN), parfois également appelés "facteurs anti-nucléaires" (FAN) sont des immunoglobulines dirigées contre des composants autologues du noyau et du cytoplasme. Décrite pour la première fois en 1948, l'identification des anticorps anti-nucléaires a été à la base du diagnostic des troubles auto-immuns du tissu conjonctif, notamment le lupus érythémateux disséminé (LES). Les anticorps anti-nucléaires appartiennent à la grande famille des auto-anticorps, pouvant être dirigés contre toute structure du noyau (acides nucléiques, protéines ou complexes formés des deux), mais seul un nombre très limité d'entre eux a une réelle valeur diagnostique et/ou pronostique, voire encore un intérêt dans la prise en charge thérapeutique des patients. La recherche d'AAN commence par un dépistage, suivi d'une analyse pour identifier tout ou une partie des antigènes reconnus. L'immunofluorescence indirecte (IFI) est la technique de choix qui permet d'orienter la caractérisation du type d'auto-anticorps présent dans le sérum en fonction de l'aspect d'immunofluorescence observé : les images de fluorescence nucléaire périphérique correspondent généralement à des anti-ADN, de fluorescence nucléaire homogène à des auto-anticorps dirigés contre des nucléoprotéines nucléosomes (histones), et de fluorescence mouchetée à des antigènes nucléaires solubles (**Figure 6**). Les anticorps anti-ADN natifs sont pourtant les seuls recherchés en pratique courante, avec une fréquence de 54 à 79% dans le lupus érythémateux disséminé (LES) et une excellente spécificité (**Lassoued et al., 2005**).



**Figure 6.** Aspects de la fluorescence lors de la recherche d'AAN par IFI sur cellules Hep2. A, Moucheté; B, Homogène; C, Nucléolaire; D, Centromérique (Lounici *et al.*, 2015).

- Anticorps anti-ADN natif : Les anticorps anti-ADN natif, connus sous le nom d'anticorps anti-ADN double brin (anti-dsDNA), sont des auto-anticorps caractéristiques de certaines maladies auto-immunes, notamment le lupus érythémateux systémique (LES). Ces anticorps ciblent spécifiquement l'ADN double brin présent dans les cellules de l'organisme. Les anticorps anti-dsDNA jouent un rôle crucial dans la pathogenèse des maladies systémiques. Lorsqu'ils se lient à l'ADN double brin, ils forment des complexes immuns qui peuvent se déposer dans divers tissus et organes, notamment les reins, les articulations, et la peau. Ces dépôts entraînent une inflammation et des lésions tissulaires via l'activation du système du complément et le recrutement des cellules inflammatoires. Cette cascade inflammatoire est responsable de nombreux symptômes du LES, comme la néphrite lupique (inflammation des reins), les éruptions cutanées et les douleurs articulaires. La détection des anticorps anti-dsDNA est effectuée par des tests immunologiques spécifiques, tels que le test ELISA ou le test de Farr. Leur présence et leur niveau dans le sang sont souvent corrélés avec l'activité de la maladie, faisant de ces anticorps non seulement un outil diagnostique, mais aussi un marqueur de suivi pour évaluer la réponse au traitement et la progression de la maladie (Goetz, 2005).

- Anticorps anti-histones : Les anticorps anti-histones sont un type d'auto-anticorps qui ciblent les histones, protéines basiques associées à l'ADN dans le noyau des cellules eucaryotes. Ces anticorps sont souvent présents dans diverses maladies auto-immunes et leur détection est réalisée par des tests immunologiques, tels que le test ELISA. Le processus de leur production peut être déclenché par divers mécanismes, notamment les dommages et la mort cellulaire qui libèrent des histones dans l'espace extracellulaire, les modifications post-traductionnelles des histones (comme l'acétylation ou la méthylation) qui changent leur structure et les rendent immunogènes, ainsi que des facteurs génétiques et environnementaux, tels que les infections ou l'exposition à certains médicaments, qui favorisent la production de ces anticorps (**Lassoued et al., 2005**).
- Anticorps anti-Sm : Les anticorps anti-Sm sont des auto-anticorps spécifiques ciblant des protéines du complexe small nuclear ribonucleoprotein (snRNP), principalement les protéines Sm, qui jouent un rôle crucial dans l'épissage de l'ARN messenger. Ils sont particulièrement associés au lupus érythémateux systémique (LES) et sont présents chez environ 20-30 % des patients atteints de cette maladie. La présence d'anticorps anti-Sm est considérée comme hautement spécifique du LES, ce qui signifie qu'ils sont rarement trouvés dans d'autres maladies auto-immunes. La détection des anticorps anti-Sm se fait généralement par des tests immunologiques, tels que l'immunofluorescence indirecte et les tests ELISA (**Lassoued et al., 2005**).
- Anticorps anti-nucléosomes : Certains auto-anticorps reconnaissent les structures formées par l'ADN et les histones, c'est-à-dire les nucléosomes. Ils sont dirigés exclusivement contre les nucléosomes ou les sous-complexes nucléosomiques et possèdent une faible réactivité envers les histones et l'ADN. Des anticorps anti-nucléosomes sont ainsi détectés chez environ 85 % des patients lupiques (**Dueymes et al., 2007**).
- Anticorps anti-Scl-70 : Les anticorps anti-Scl-70 ou anti-topoisomérase I ont été découverts chez des patients atteints de sclérodermie. L'antigène cible a été identifié comme étant l'ADN topoisomérase I qui, sous sa forme native, a un poids moléculaire de 100 kDa avec un produit de dégradation de 70 kDa. La topoisomérase I est une protéine associée à la matrice nucléaire dans le nucléoplasme, localisée également dans le nucléole et dans les régions d'organisation du nucléole (NOR). La fonction de la topoisomérase I est de relaxer ou décompacter la chromatine faite d'ADN de sa structure super-enroulée en une structure détendue. Cette relaxation permet aux ARN polymérases d'accéder aux séquences à transcrire, ce qui correspond au début de la transcription. L'antigène paraît donc jouer un rôle important dans la réplication de l'ADN. Les anticorps anti-topoisomérase I sont plutôt de type IgG et IgA (**Hildebrandt et al., 1990**) et sont très rarement retrouvés chez des patients avec une autre connectivite ou chez des sujets sains. Ils sont associés au syndrome de CREST (Calcinose, phénomène de Raynaud, dysfonctionnement œsophagien, Sclérodactylie et Tétrangiectasie) qui est la forme cutanée limitée de la sclérodermie systémique (**Renaudineau et YOUNIOUN, 2006**).

## IX. Traitements

### IX.1. Lupus érythémateux systémique

L'efficacité thérapeutique a profondément modifié le cours évolutif des maladies systémiques, et tout particulièrement la maladie lupique, faisant que la prise en charge du lupus érythémateux systémique (LES) se fixe plusieurs objectifs en fonction du facteur temps, c'est-à-dire à court, moyen et long terme (**Lipsker et Sibilia, 2013**). Les principaux traitements disponibles consistent alors en :

- **Immunosuppresseurs** : Ils sont utilisés pour obtenir un meilleur contrôle d'un LES résistant aux glucocorticoïdes et/ou pour permettre une épargne corticoïde chez les patients cortico-dépendants ou ayant des effets indésirables dus à l'utilisation corticoïdes. Ils peuvent également être utilisés pour diminuer le risque de rechute (**Lipsker et Sibilia, 2013**).
- **Corticoïdes** : Les corticoïdes associés à l'hydroxy-chloroquine constituent aujourd'hui encore la pierre angulaire du traitement du LES. Dans les formes sévères, particulièrement en cas de néphropathie glomérulaire proliférative, le cyclophosphamide ou le mycofénoate mofétil sont utilisés en phase d'induction, alors que le mycofénoate mofétil ou l'azathioprine sont utilisés pour le maintien de la rémission (**Hachulla, 2011**).
- **Rituximab** : Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique qui cible l'antigène CD20 à la surface des lymphocytes B. C'est une alternative thérapeutique dans les cas de LES réfractaires à un traitement associant corticoïdes et immunosuppresseurs avec une atteinte rénale proliférative, les atteintes graves du système nerveux central et les atteintes cutanées sévères (**Bussone et al., 2009**).

### IX.2. Syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS)

Le traitement du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) vise principalement à soulager les symptômes de sécheresse et à gérer les manifestations systémiques de la maladie. Les traitements symptomatiques de la sécheresse sont réalisés à base de collyres et larmes artificielles (pour moduler les symptômes de sécheresse oculaire) et de salives artificielles (pour soulager la sécheresse buccale). L'utilisation de corticostéroïdes vise à réduire l'inflammation et les symptômes systémiques, alors que des immunosuppresseurs sont utilisés pour diminuer les symptômes et contrôler les manifestations plus sévères, et des immunomodulateurs sont prescrits pour réguler la réponse immunitaire et réduire l'impact des symptômes (**Hatron, 2010; Rossier et al., 2011**).

### IX.3. Sclérodémie systémique

Les traitements spécifiques de la sclérodémie systémique comprennent (**Zuber et al., 2006; Allanore, 2022**) :

- **Corticothérapie par voie générale** : Elle a été proposée dans le traitement de la maladie dès les années 1950 comme traitement de référence, qui s'avère d'ailleurs efficace dans la plupart des cas, même si son effet est purement suspensif. Les études contrôlées montrent, néanmoins, le bénéfice sous traitement à court terme mais aussi

dans certains travaux à long terme, même si dans ce dernier cas, celui-ci il est moins évident. La corticothérapie permet ainsi la régression des lésions granulomateuses en bloquant la production d'IL2, d'interféron et de TNF, notamment. Nous pourrions alors citer pour exemple la prednisone.

- **Antipaludéens de synthèse (APS)** : Ils sont surtout utilisés en cas d'atteinte cutanée extensive, non accessible à un traitement local, induisant une diminution de la présentation antigénique via la modification du pH intra-lysosomal. C'est par exemple le cas des molécules chloroquine et hydroxychloroquine.
- **Immunosuppresseurs et biothérapies** : Nous pourrions énumérer le méthotrexate, utilisé à faible dose hebdomadaire (10 à 15 mg), efficace comme traitement d'épargne cortisonique et donc le mécanisme d'action fait qu'il génère une augmentation la production d'adénosine et une diminution de la sécrétion de TNF, quoique son efficacité soit plus lente que les corticoïdes (2 à 6 mois). L'azathioprine a une efficacité similaire au méthotrexate, ses contre-indications incluant néanmoins le déficit en thiopurine-méthyl-transférase, une hépatopathie, l'allaitement, ce qui nécessite alors une surveillance biologique. Le cyclophosphamide est, quant à lui, utilisé dans les cas graves, notamment les localisations neurologiques ou cardiaques réfractaires, en raison de ses effets secondaires graves possibles. Au titre des biothérapies, nous pourrions citer celle anti-TNF, avec prescription de l'infliximab, par exemple.

# **PATIENTS ET METHODES**

## I. Etude épidémiologique

Notre étude s'est déroulée au niveau du Service de Néphrologie, sis au Centre Hospitalo-Universitaire Mustapha Bacha d'Alger, pendant une durée de trois mois (de Mars à Juin 2024). Ce travail est une étude rétrospective qui a porté sur 35 patients, dont les dossiers médicaux ont montré qu'ils étaient porteurs de maladies systémiques d'atteinte rénale.

Les variables étudiées comprenaient principalement des informations sur le sexe, l'âge, les symptômes, les antécédents personnels et familiaux, le bilan biologique, le statut immunologique, de même que la confirmation du diagnostic et le résultat de la biopsie pour chaque patient, ces données étant disponibles pour tous les malades.

## II. Patients

Les patients retenus dans notre étude étaient tous porteurs de maladies systémiques d'atteinte rénale, représentant une cohorte de 35 patients au total, individualisés par 31 malades de sexe féminin et 4 patients de sexe masculin, et dont l'âge au moment de l'étude était compris entre 12 et 60 ans.

Les signes biologiques retenus étaient spécifiques (présence d'auto-anticorps, protéinurie et résultat de la biopsie) et non spécifiques (dosages de la C Reactive Protein (CRP), de l'urée et de la créatinine, ainsi que la formule de numération sanguine).

Le sang des patients a été prélevé sur tube sec puis centrifugé à 4.000 tpm pendant 2 minutes, en vue d'en recueillir le sérum, puis acheminés au laboratoire et mis au réfrigérateur pour y être conservés à une température de +4°C.

Une ponction ou biopsie rénale a été pratiquée chez tous les patients, examen médical qui a été réalisé après repérage échographique par voie transcutanée sous anesthésie locale. Tous les prélèvements obtenus ont alors fait l'objet d'une étude histologique conventionnelle par microscopie optique (Observation ultra-structurale, pour détecter des anomalies au niveau cellulaire et subcellulaire) par immunofluorescence (Détection de dépôts d'immunoglobulines ou de complément) par le même anatomopathologiste. Dans le contexte du lupus érythémateux systémique (LES), la biopsie permet ainsi de classer les lésions rénales et d'adapter le traitement.

## III. Recherche des anticorps anti-nucléaires (AAN)

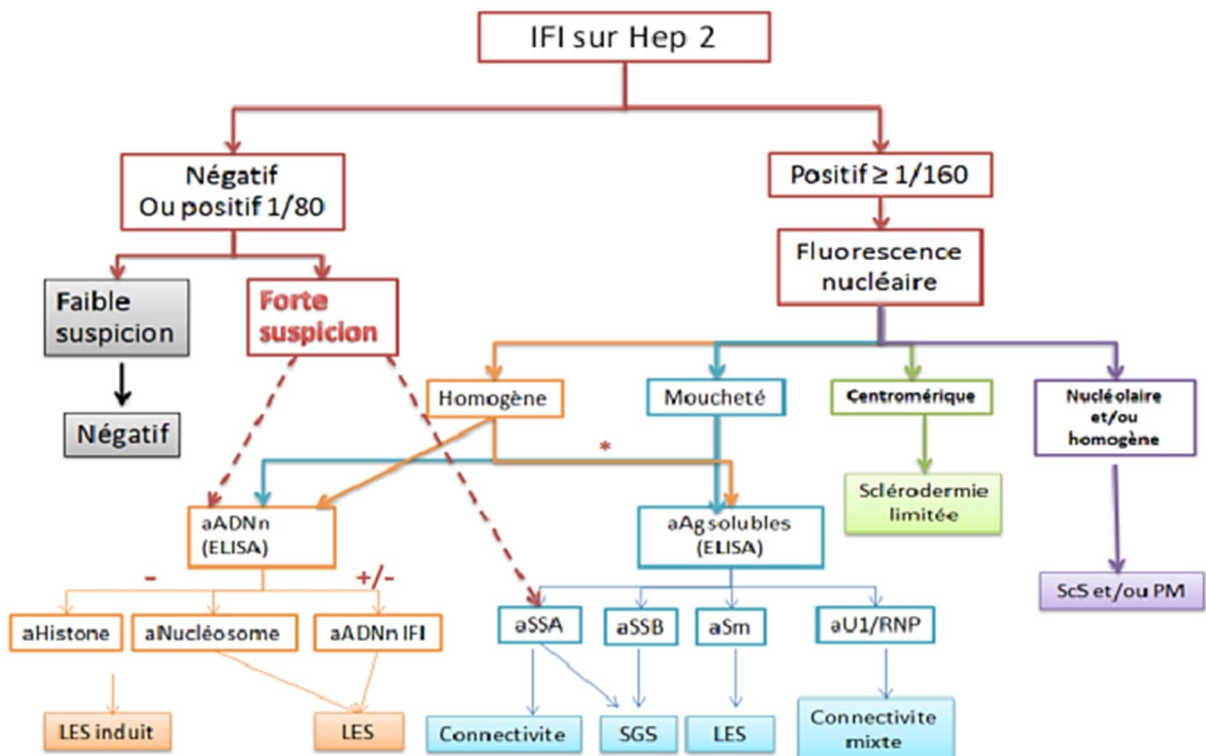
Le dépistage des auto-anticorps a été réalisé par la méthode d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules Hep-2 (**Howard, 1993; Belmondo et Hue, 2017**).

- **Principe**

La technique d'immunofluorescence est une technique basée sur la réaction antigène/anticorps, son objectif étant dans notre cas de vérifier la présence ou non des anticorps anti-nucléaires (AAN) dans les sérums testés. Les anticorps anti-nucléaires du sérum (Facteurs anti-nucléaires (FAN), anti-ADN, anti-nucléosomes, anti-histones et anti-ARN) se lient aux antigènes correspondants présents dans les cellules Hep-2. Les complexes antigènes-anticorps résultants sont détectés par l'ajout d'un anticorps anti-

immunoglobuline humaine marqué à la fluorescéine (conjugué) et visualisés à l'aide d'un microscope à fluorescence (**Howard, 1993; Belmondo et Hue, 2017**).

Une étape d'identification est ensuite réalisée sur les sérums qui se sont révélés positifs lors de l'étape de dépistage, visant à identifier la cible antigénique des AAN (**Figure 7**). Les cellules HEp-2 (*Human Epithelioma pharynx cell line type 2*) utilisées pour la réalisation de l'immunofluorescence indirecte (IFI) sont dérivées d'une lignée tumorale de cellules épithéliales humaines. Ces cellules possèdent de gros noyaux et de gros nucléoles, permettant ainsi une bonne visualisation des structures nucléaires reconnues par les anticorps du patient. De plus, ces cellules étant tumorales, elles ont la spécificité d'une division continue, offrant donc l'avantage de présenter de multiples mitoses. Par ailleurs, leur origine humaine fait qu'il n'y a pas de risque de présence d'anticorps anti-espèces (**Belmondo et Hue, 2017**).



**Figure 7.** Démarche diagnostique en aval des différents aspects de fluorescence nucléaire sur cellules Hep2. a, anti; ELISA, Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay; LES, Lupus Erythémateux Systémique; SGS, Syndrome de Gougerot Sjögren; ScS, Sclérodémie Systémique; PM, Polymyosite; +/-, positif ou négatif; -, négatif; \*, en cas de présence d'un titre élevé (à partir de 1/640 à notre niveau) de l'aspect moucheté ou homogène, toutes les cibles antigéniques disponibles en routine (aADNn et aAg solubles) sont recherchées (**Lounici et al., 2015**).

- **Mode opératoire**

- **1<sup>ère</sup> étape : Dilution du sérum**

Diluer le sérum à tester au 1/80<sup>ème</sup> dans le tampon PBS (Phosphate-Buffered Saline) (10 µl du sérum + 790 µl de PBS)

- **2<sup>ème</sup> étape : Incubation des échantillons**  
Choisir les lames et les contrôles spécifiques pour chaque lame (selon le type de l'anticorps recherché) et mettre les contrôles positif et négatif dans les deux premiers puits des lames.  
Pipeter 30 µl de chaque échantillon dilué dans les puits respectifs de la microplaque.  
Incuber pendant 30 minutes à température ambiante (18-25°C) dans une chambre humide.
- **3<sup>ème</sup> étape : 1<sup>er</sup> lavage**  
Laver les plaques 3 fois avec le tampon de lavage dilué PBS pour éliminer l'excès de solution en tapant la plaque retournée sur du papier absorbant.
- **4<sup>ème</sup> étape : Addition du conjugué**  
Pipeter 20 µl de conjugué enzymatique (anticorps anti-IgG humaines marqué) dans chaque puits puis incuber 30 minutes à température ambiante (18-25°C).
- **5<sup>ème</sup> étape : 2<sup>ème</sup> lavage**  
Laver les plaques 3 fois avec le tampon de lavage dilué PBS et le bleu d'Evans (utilisé pour la coloration de contraste pour réduire la fluorescence de fond non spécifique) et incuber pendant 7 minutes.
- **6<sup>ème</sup> étape : Séchage**  
Sécher les lames avec du papier absorbant.  
Mettre le glycérol pour la fixation de la lame, puis la lamelle sur la lame.
- **7<sup>ème</sup> étape : Lecture**  
C'est l'étape d'évaluation à l'aide d'une analyse visuelle des lames sous microscope à fluorescence et interprétation des résultats. Le résultat obtenu est représenté sous forme d'aspects de la fluorescence (**Tableau II**).

**Tableau II.** Aspects principaux décrits pour la fluorescence du noyau (**Goetz, 2005**).

| Aspect de fluorescence | Spécificité évoquée                                   |
|------------------------|---|
| Homogène               | Anticorps anti-ADN, anti-histones ou anti-nucléosomes |
| Mouchetée              | Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles          |
| Nucléolaire            | Anticorps anti-antigènes                              |
| Centromérique          | Anticorps anti-antigènes                              |

#### IV. Identification des cibles antigéniques

##### IV.1. Anticorps anti-DNA

- **Principe**

La recherche d'anticorps anti-DNA est réalisée par immunofluorescence indirecte (IFI) sur *Crithidia luciliae* (hémo-flagellé fixé). Cet organisme à cellule unique possède une mitochondrie géante (kinétoplaste) qui contient une masse fortement condensée d'ADN double brin circulaire. Le sérum est mis en contact avec ce substrat et les anticorps anti-

DNA fixés au niveau de l'ADN du kinétoplaste sont ensuite révélés par un conjugué anti-IgG humain marqué à la fluorescéine (**Losito *et al.*, 1979; Lakos *et al.*, 2016**).

- **Mode opératoire**

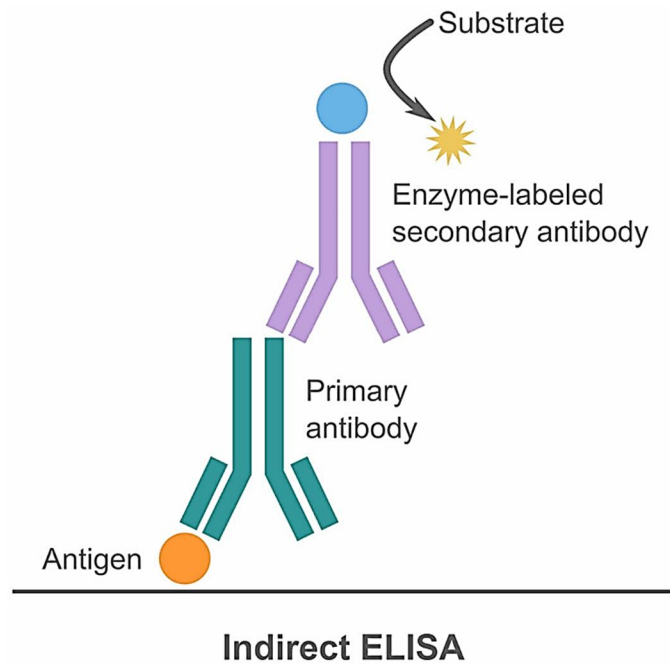
- Diluer l'échantillon au 1/10<sup>ème</sup>, ainsi que les témoins positif et négatif.
- Déposer une goutte du témoin positif et une autre du témoin négatif dans les puits 1 et 2 des lames, ainsi que 30 µl des échantillons dilués dans les autres puits.
- Incuber les lames pendant 30 minutes dans des boîtes de Pétri à température ambiante.
- Rincer à l'eau physiologique, mettre les lames dans les boîtes et les immerger d'eau physiologique pendant 10 minutes.
- Eliminer l'excès d'eau physiologique et sécher le pourtour des puits avec du papier buvard.
- Couvrir chaque puits d'une goutte de conjugué (25 µl) et le mettre immédiatement dans les boîtes de Pétri pour conserver l'humidité.
- Incuber les lames pendant 10 minutes à l'obscurité.
- Laver les lames.
- Sécher le pourtour des puits et déposer une goutte de glycérol dans chaque puits.
- Déposer les lamelles sur les lames en évitant la formation de bulles d'air.
- La lecture se fait sous microscope à fluorescence dans une chambre noire, en déterminant et en enregistrant l'aspect de la fluorescence.

#### IV.2. Anticorps anti-ENA (*anti-Extractable Nuclear Antigen*)

- **Principe**

La recherche des anticorps anti-ENA (*anti-Extractable Nuclear Antigen*) s'est faite par la technique ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*), méthode immuno-enzymatique de détection qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps (**Engvall et Perlmann, 1971; Lounici *et al.*, 2015**).

Dans notre étude nous avons utilisé la technique ELISA indirecte pour identifier les anticorps anti-antigènes solubles ENA (SSA, SSB, Sm, RNP, ...). Dans ce procédé, les anticorps à doser réagissent dans un premier temps avec l'antigène immobilisé, puis, dans un deuxième temps, la quantité d'anticorps fixée sur l'antigène en excès est mesurée à l'aide d'un deuxième anticorps conjugué à une enzyme (**Figure 8**). L'activité enzymatique, et donc la coloration du substrat chromogénique spécifique de l'enzyme, est le reflet de la quantité et aussi de l'affinité des anticorps à doser (**Johanet et Ballot, 2005**).



**Figure 8.** Principe du test immuno-enzymatique de type ELISA indirecte (Meszaros, 2022).

- **Mode opératoire**

- Porter tous les réactifs et les échantillons à température ambiante (20-25°C) avant utilisation.
- Distribuer 100 µl de chacun des contrôles ELISA, des calibrateurs de A à E et négatif après dilution et de sérums dilués des patients dans les puits de la plaque.
- Recouvrir les micro-puits et laisser incuber 30 minutes à température ambiante.
- Laver 3 fois avec la solution de lavage, puis retourner la plaque en la tapotant sur du papier absorbant pour la sécher.
- Ajouter 100 µl de conjugué (anti-IgG humain, couplé à une enzyme) dans chaque puits, recouvrir avec les barrettes et incuber pendant 30 minutes.
- Laver la plaque avec la solution de lavage et sécher.
- Ajouter 100 µl de substrat d'enzyme dans chaque puits.
- Laisser incuber à l'obscurité pendant 30 minutes.
- Ajouter 100 µl de solution stop dans chaque puits.
- Tapoter délicatement la plaque pour bien mélanger le contenu des puits.
- Lire la densité optique (DO) de chaque puits à 450 nm à l'aide d'un spectromètre dans l'heure qui suit l'arrêt de la réaction.

## V. Analyses statistiques

Les données ont été saisies sur Microsoft Office Excel 2007. Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant le logiciel SPSS statistics (version 22.0).

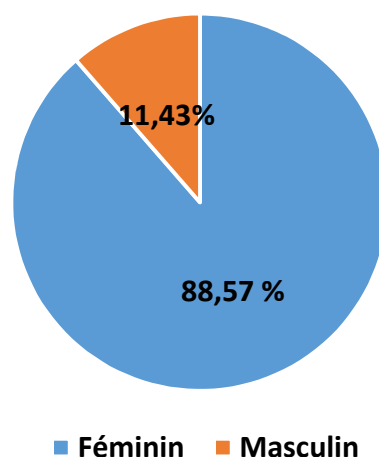
## **RESULTATS ET DISCUSSION**

## I. Caractéristiques générales des patients

### I.1. Répartition des patients selon le sexe

Notre série de patients regroupait 35 malades, parmi lesquels 31 (soit 88,57 %) étaient des femmes et 4 (soit 11,43 %) seulement des hommes (**Figure 9**), soit une très nette prédominance féminine avec un ratio femmes/hommes de 7,75.

#### Répartition des patients selon le sexe

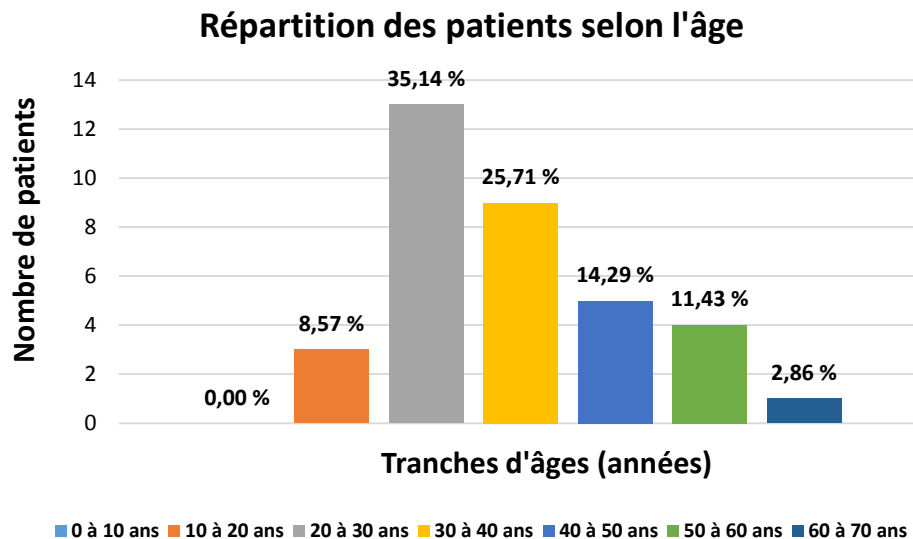


**Figure 9.** Répartition des patients de notre cohorte selon le sexe.

Ces résultats ne sont pas si surprenants, sachant que les maladies systémiques, dont le lupus érythémateux, sont des affections qui touchent surtout les femmes en âge de procréer (15-45 ans), quoique les hommes, les enfants et les adolescents puissent également le développer (**Korganow *et al.*, 2002; Lipsker et Sibilia, 2013**).

### I.2. Répartition des patients selon l'âge

Nous avons observé que 35,14 % et 25,71 % des individus de notre série, tous sexes confondus, avaient un âge compris entre 20 et 30 ans et entre 30 et 40 ans, respectivement, constituant de fait les deux tranches d'âges les plus fortement représentées (60,85 % pour ces 2 tranches d'âges combinées), un âge assez jeune, où d'ailleurs en finalité quasiment 7 patients sur 10 avaient moins de 40 ans si l'on y rajoute les tranches d'âges plus jeunes (8,57 % pour les malades adolescents ayant de 10 à 20 ans) (**Figure 10**), en accord avec les données connues pour ces maladies (**Korganow *et al.*, 2002; Reinhart, 2023**).



**Figure 10.** Répartition des patients de notre cohorte selon l'âge.

Au-delà, ce sont pourtant aussi 14,29 %, 11,43 % et 2,86 % des patients qui étaient concernés pour les tranches plus âgées de 40 à 50 ans, de 50 à 60 ans et de 60 à 70 ans, respectivement (**Figure 10**).

Nous noterons par ailleurs que la tranche d'âges inférieurs à 10 ans, enfants, n'était pas représentée dans notre cohorte (**Figure 10**).

Il faut toutefois traiter ces chiffres avec précaution lorsqu'on les ramène au contexte de la maladie qui affecte les patients. En effet, ces âges représentent les âges des malades au moment de leur hospitalisation, mais ne traduisent en aucune manière l'âge de début de leur maladie (qui est certainement bien inférieure pour une bonne partie d'entre eux).

Ces âges ne sauraient également représenter le moment où la maladie s'est déclarée chez les patients, tant le diagnostic clinique ou biologique n'a certainement pas pu être posé aussi facilement en raison de l'errance que ces individus ont parfois du subir avant de se retrouver face à des médecins qui les ont correctement auscultés et qui disposaient des moyens nécessaires pour poser une étiquette clinique sur la maladie qui les affectait.

Ce sont aussi parfois des patients qui ne finissent par consulter que lorsque les troubles qui les affectent deviennent remarquables ou handicapants, signifiant que l'apparence initialement bénigne de leur maladie a pu masquer et empêcher une suspicion et un diagnostic adéquats plus précoces.

Entre le moment où la maladie s'est réellement déclarée, celle-ci a évolué (de plus, souvent sans être traitée) et il s'est donc écoulé une période variable, d'un patient à l'autre, avant qu'un diagnostic clinico-biologique ait pu être posé.

Par ailleurs, le peu de cas de sexe masculin n'autorise pas de réaliser une comparaison dépendamment de l'âge et du sexe, quoique les 4 patients masculins (âgés de 12, 25, 39 et 55 ans) et à un degré beaucoup plus évident pour les malades de sexe féminin ne semble pas montrer de différence liée au sexe pour ce qui concerne l'âge des patients quant à la maladie qui les affecte.

Il serait toutefois utile et nécessaire d'enrichir notre cohorte par un nombre plus important de cas, notamment de sexe masculin, pour statuer sur ces observations en vue de les confirmer ou de les infirmer. Ces résultats auraient alors une valeur statistique dont la significativité pourrait faire foi.

Il n'en demeure pas moins que ces résultats permettent d'individualiser des tranches d'âges plus à risque d'observation de cas de maladies systémiques d'atteinte rénale, et que les stratégies d'exploration, qu'elles soient cliniques ou biologiquement documentées, devraient être développées afin d'en permettre un diagnostic plus précoce, gage d'une meilleure prise en charge des patients.

### **I.3. Répartition des patients selon leurs antécédents (personnels ou familiaux)**

#### **I.3.1. Antécédents personnels**

Un certain nombre d'antécédents médicaux ont été caractérisés et diagnostiqués chez les patients de notre cohorte, certains ayant un lien plus ou moins évident avec les pathologies qui les affectaient (c'est-à-dire une atteinte rénale et une maladie systémique), et d'autres bien plus discutables. Nous avons donc choisi de ne retenir que les antécédents personnels qui nous paraissaient pertinents et qui étaient suffisamment documentés dans le dossier clinique des malades.

De manière assez remarquable, chez 10 des patients de notre cohorte (soit près d'1 malade sur 3) avait été décrit un lupus érythémateux systémique/disséminé (LES/LED), diagnostiqué au titre d'antécédent personnel. Cela soulève ainsi le point assez particulier de concomitance de ce trait clinique avec l'atteinte rénale dont souffraient les patients : il pourrait en effet s'agir d'un lupus érythémateux qui avait été caractérisé (d'ailleurs bien plus facilement, en raison de ses manifestations), alors que les patients présentaient déjà une atteinte rénale (qui, elle, ne s'est manifestée que plus tard, en raison de l'insuffisance rénale initiale légère ou modérée), ne permettant finalement de poser que plus tard un diagnostic de maladie systémique d'atteinte rénale une fois l'insuffisance rénale clairement installée ; ou alors ces conditions cliniques (insuffisance rénale et lupus érythémateux) pourraient parfois fortuitement être présents chez certains patients, mais ensuite agir de concert sur le développement de l'état de santé des malades.

Cette remarque mérite être soulevée, car il pourrait subsister un biais dans le recrutement des malades. En effet, ces patients sont suivis au sein d'un service de Néphrologie et ils présentent effectivement une maladie systémique d'atteinte rénale, mais, on ne peut pas exclure qu'une maladie systémique puisse se développer plus tard durant l'évolution de l'insuffisance rénale des patients, de même que des individus puisse présenter un lupus érythémateux (diagnostiqué bien plus volontiers au niveau de services d'autres spécialités médicales : dermatologie ou immunologie, notamment) alors qu'une atteinte rénale n'a pas encore été suspectée, caractérisée ou diagnostiquée.

De toutes les manières, cela renforce la nécessité de mettre en place, voire de perdurer, des consultations pluridisciplinaires à même de permettre des explorations cliniques précises et attentives, que des analyses paracliniques pourraient ainsi compléter pour confirmer ou orienter le diagnostic initialement suspecté ou soulevé.

Nous ne saurions passer sous silence les antécédents personnels d'hypertension artérielle (HTA) décrits pour 14 patients et de diabète pour 4 patients, tant ces deux conditions s'inscrivent comme des étiologies prépondérantes de l'IRC, soulignant encore une fois qu'une hypertension artérielle et une glycémie élevée résultant d'un diabète non contrôlé sont les principales causes pouvant endommager les petits vaisseaux sanguins situés dans les filtres des reins et ainsi entraîner leur dysfonctionnement (**Couser *et al.*, 2011; Spatola *et al.*, 2018**), soulignant néanmoins qu'ils participent à la genèse de l'insuffisance rénale et non à celle à l'installation de la maladie systémique.

Des troubles osseux ont été décrits ou pouvaient être suspectés chez 3 patients, plutôt en lien avec des troubles minéralo-osseux/phosphocalciques liés à l'insuffisance rénale (**Rottembourg, 2011; Kamel *et al.*, 2013**), attendu qu'ont été décrits pour ces malades des fractures ou des tassements de vertèbres, laissant suspecter une fragilité osseuse, qui pourrait néanmoins n'avoir aucun rapport avec l'atteinte rénale dont ils souffrent.

Le même argument, fortuit ou lié, pourrait être évoqué pour 3 des patients de notre cohorte qui présentaient une hypothyroïdie, que l'on pourrait rapprocher des maladies de la thyroïde et des glandes parathyroïdes et du contexte des troubles phosphocalciques observés chez les insuffisants rénaux (**Evenepoel *et al.*, 2016**), quoique ces atteintes de la thyroïde sont par elles-mêmes fréquentes dans notre pays et ne sauraient constituer un antécédent personnel pertinent.

Enfin, d'autres antécédents beaucoup plus ponctuels ont été décrits chez nos patients, sans lien évident avec l'insuffisance rénale ou les maladies systémiques, par exemple des lésions pulmonaires chez un patient et des adénofibromes mammaires et kystes ovariens chez deux patientes.

### **I.3.2. Antécédents familiaux**

Les antécédents familiaux décrits ou documentés dans les dossiers des malades ne peuvent que renforcer l'étiologie des atteintes cliniques objets de notre étude, voire souligner leur importance en tant que facteurs de risque. Elles renforcent surtout l'aspect héréditaire et génétique que pourraient jouer ces facteurs sur la genèse de leur maladie, tout en identifiant ces patients comme personnes à risque.

Nous retiendrons par exemple que parmi les 35 patients de notre cohorte, 12 avaient des parents (proches ou éloignés) souffrant d'atteintes rénales, voire d'insuffisance rénale et sous dialyse, 4 avaient des parents ayant développé un lupus érythémateux, alors qu'en sus 3 autres avaient déjà développés des lésions cutanées et des œdèmes, 16 avaient des proches souffrant d'hypertension artérielle, et 8 comptaient parmi les membres de leur famille des individus diabétiques.

Ces observations soulignent ainsi l'importance que pourrait avoir l'hérédité et les facteurs génétiques dans les maladies que nous avons étudiées, autant que pour toutes ces affections que nous avons décrites précédemment comme antécédents personnels/familiaux. Elles suggèrent également que l'interrogatoire réalisé par le médecin traitant permet d'identifier des facteurs de risque, autant que des individus à risque, ouvrant éventuellement la voie à l'élargissement des explorations pour d'autres membres de la famille, pour savoir s'ils sont également porteurs des mêmes atteintes (et ainsi les prendre en charge), ou s'ils pourraient les

développer (et ainsi les surveiller ou les en prémunir), voire tout simplement pour les rassurer quant à leur état de santé.

## II. Caractéristiques des patients selon la maladie systémique d'atteinte rénale

### II.1. Répartition des patients selon la maladie systémique diagnostiquée

Nous ne nous attarderons pas sur les symptômes cliniques évoqués et caractérisés, qui relèvent bien plus des compétences avérées du médecin traitant et du spécialiste, et qui ont conduit à la suspicion puis à l'établissement des diagnostics cités ci-après.

Ces diagnostics s'appuyaient toutefois sur un ensemble d'arguments cliniques, représentés par la symptomatologie observée chez le malade, autant que biologiques, à travers les analyses que nous décrirons plus loin.

Il faut ainsi noter que, du fait de leur caractère systémique, les maladies systémiques peuvent affecter plusieurs organes différents, faisant qu'un large éventail de symptômes peuvent être présents et alerter le clinicien sur la nature de la maladie qui les affecte, de même que ces symptômes peuvent apparaître seulement à un certain moment de l'évolution de la maladie.

Certains symptômes, communs, ont d'ailleurs été notés, parmi lesquels : une asthénie, des fièvres prolongées, un amaigrissement, des arthrites, des articulations gonflées ou douloureuses, une anémie, des œdèmes au niveau des pieds, des jambes ou des mains, des éruptions cutanées, des érythroses faciales, des lésions érythémateuses, une photosensibilité, une perte de cheveux, un phénomène de Raynaud (doigts qui deviennent blancs), des ulcérations buccales ou nasales, ... symptômes qui étaient en partie présents chez la plupart des patients de notre cohorte.

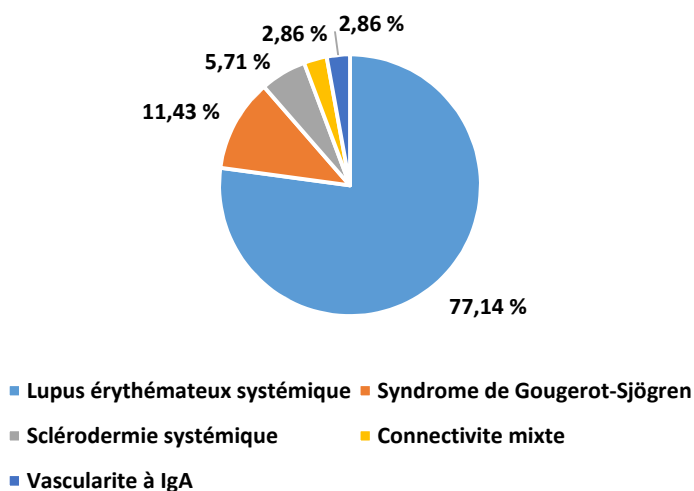
Les patients retenus dans notre étude étaient tous porteurs de maladies systémiques d'atteinte rénale, permettant néanmoins d'individualiser une forte disparité dans les maladies systémiques diagnostiquées, puisque la grande majorité d'entre eux avaient un lupus érythémateux systémique (LES)/glomérulonéphrite lupique (GNL) (avec 27 malades, soit 77,14 %) (**Figure 11**).

Les autres maladies systémiques diagnostiquées étaient représentées par le syndrome de Gougerot-Sjögren (avec 4 patients, soit 11,43 %) et la sclérodermie systémique (avec 2 cas, soit 5,71 %), alors qu'un seul malade (soit 2,86 %) présentait une vascularite à IgA (Purpura rhumatoïde) et un autre une connectivite mixte (soit 2,86 %) (**Figure 11**).

Il faut par ailleurs noter qu'un patient présentait une insuffisance rénale aiguë (IRA) sur un syndrome de chevauchement incluant une sclérodermie et un lupus érythémateux, tous deux systémiques.

Il apparaissait ainsi clairement que le lupus érythémateux systémique prédominait largement parmi les maladies systémiques identifiées chez les malades de notre cohorte.

## Répartition des patients selon la maladie systémique

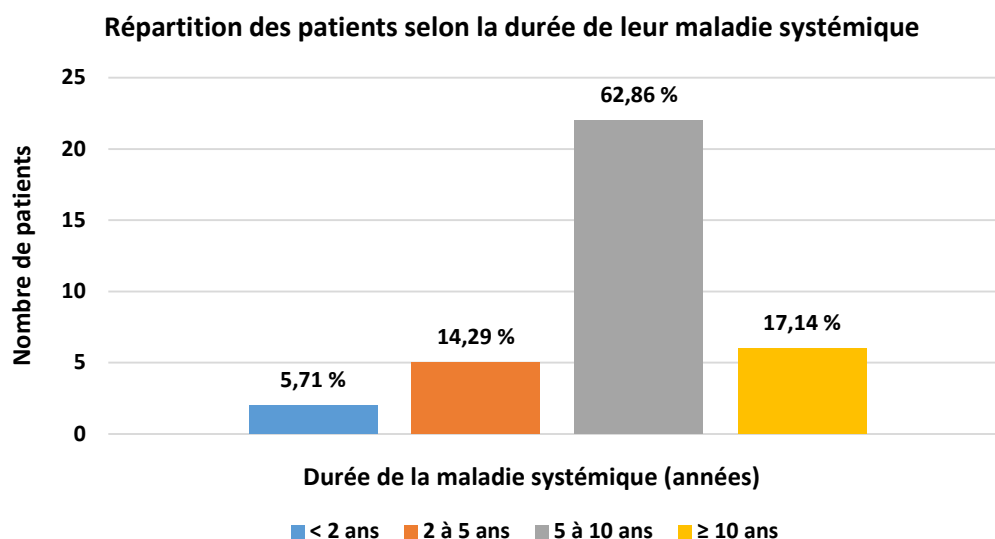


**Figure 11.** Répartition des patients de notre cohorte selon la maladie systémique.

## II.2. Répartition des patients selon la durée de leur maladie systémique

Les patients atteints de maladie systémique d'atteinte rénale de notre cohorte subissaient leur maladie depuis des durées assez variables, s'étendant de 1 an, pour les plus récents, jusqu'à près de 13 ans, pour les plus anciens.

Ainsi, 2 patients de notre panel (soit 5,71 %) s'étaient vus diagnostiqués avec une maladie systémique depuis moins de 2 ans (plus précisément 1 année), 5 (soit 14,29 %) avaient une maladie systémique depuis 2 à 5 ans, 22 (soit 62,86 %) développaient leur maladie systémique sur une durée de 5 à 10 ans, et enfin 6 (soit 17,14 %) voyaient évoluer leur maladie systémique depuis au moins 10 ans (**Figure 12**).



**Figure 12.** Répartition des patients de notre cohorte selon la durée de leur maladie systémique.

Une durée d'évolution de la maladie systémique de 5 à 10 ans semblait donc être la durée la plus fréquemment observée chez les patients de notre cohorte, représentant ainsi une durée d'évolution de la maladie relativement moyenne, comparativement aux autres patients de notre série. S'il fallait toutefois répartir nos patients selon qu'ils aient une ancienneté de leur maladie d'au moins 5 ans, ce sont pourtant 8 patients sur 10 qui souffraient de leur affection, seuls 2 malades sur 10 ne la développant que depuis moins de 5 ans et seulement 2 depuis moins de 2 ans.

Il faut également noter que nous n'avons pas caractérisé de corrélation évidente entre l'âge du malade et la durée d'évolution de sa maladie systémique, une durée courte pouvant être observée chez un patient en âge plus avancé qu'un adolescent qui, lui, a vu évoluer sa maladie depuis plus longtemps, par exemple.

Ainsi, les deux durées d'évolution les plus courtes (1 année) de leur maladie systémique étaient d'ailleurs celles de femmes âgées de 40 ans et 59 ans, respectivement, alors que les deux durées d'évolution les plus longues (13 ans) de leur maladie systémique étaient également celles de deux femmes âgées de 41 ans et 60 ans, respectivement.

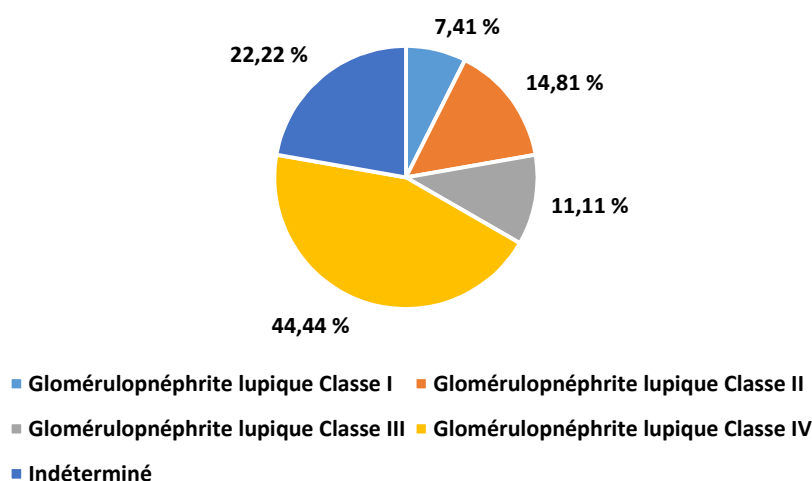
Des analyses plus précises et plus poussées seraient donc nécessaires pour essayer d'établir une corrélation pertinente entre durée de la maladie et âge d'apparition de la maladie systémique, encore que la forte variabilité qu'on s'attendrait à observer pourrait aussi dépendre d'une multitude de facteurs personnels et familiaux, tout autant que déclencheurs et protecteurs, auxquels seraient confrontés les patients.

### **II.3. Répartition des patients selon les résultats de la biopsie rénale**

Une biopsie rénale sous anesthésie locale a quasi-systématiquement été réalisée chez les patients de notre cohorte, à visée diagnostique (pour déterminer surtout le type histologique de glomérulonéphrite lupique), mais aussi dans le cadre du dépistage des complications rénales que peut provoquer le lupus.

Les résultats de biopsie ont ainsi permis de confirmer le diagnostic de maladie systémique, de poser une étiquette clinique sur un diagnostic initial suspecté ou évoqué, de même que délimiter le type/classe de glomérulonéphrite lupique, montrant par exemple que, sur les 27 patients atteints de lupus érythémateux systémique, la plupart étaient de la classe IV (12 patients, soit 44,44 %), voire I, II ou III (avec respectivement 2, 4 et 3 cas, représentant des pourcentages respectifs de 7,41 %, 14,81 % et 11,11 %) (**Figure 13**).

## Répartition des glomérulonéphrites lupiques selon le type



**Figure 13.** Répartition des glomérulonéphrites lupiques de notre cohorte selon le type histologique.

Nous avons pu noter que les types les plus sévères d'atteinte des glomérules (V et VI) n'étaient pas rencontrés dans notre cohorte, quand bien même l'atteinte était assez sévère chez un nombre important de nos patients (type IV surtout), de même que pour 6 patients (soit 22,22 %), le type de glomérulonéphrite lupique n'ait pas pu être renseigné ou déterminé (**Figure 13**).

#### II.4. Répartition des patients selon leurs bilans biologique et immunitaire

L'examen clinique et une anamnèse sont des examens fondamentaux qui permettent d'évoquer, de suspecter et de suggérer une affection, mais ils doivent être complétés par des analyses biologiques, notamment une exploration de la fonction immunitaire dans le contexte particulier des maladies systémiques d'atteinte rénale.

On peut ainsi catégoriser les analyses biologiques qui ont été réalisées pour les patients de notre cohorte en 3 types :

- Un "bilan biologique", comprenant des dosages et analyses classiques, en relation avec l'état de santé général du patient, mais également liés aux atteintes rénales qui les affectaient. Ce sont alors principalement : Formule de numération sanguine (FNS) et estimation du taux d'hémoglobine, dosages d'albumine, d'urée, de créatinine, mesure de la clairance et du débit de filtration glomérulaire (DFG), dosage des ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , ... qui ont été réalisés pour la plupart des malades dans le cadre du suivi de leur insuffisance rénale.
- Un "bilan immunitaire", pour explorer la fonction immunitaire des patients, comprenant par exemple des dosages d'immunoglobuline (IgG, IgA et IgM, principalement) et du complément (C3 et C4, surtout), ... qui ont été conduits pour les malades de notre cohorte, notamment pour évaluer le fonctionnement adéquat du système immunitaire et mettre en évidence d'éventuelles inflammations (non spécifiques) qui pourraient orienter vers la sévérité des atteintes, d'allergies, ...

- Un bilan immunitaire plus spécifique dans le contexte des maladies systémiques, que l'on a dénommé "bilan d'auto-immunité", dont le but principal était de rechercher des auto-anticorps (principalement les anticorps anti-nucléaires, anti-DNA, anti-nucléosomes, anti-histones, anti-RNP, anti-SSA, anti-SSB, ...) qui ont été quasi-systématiquement prescrits et réalisés pour l'ensemble des malades de notre série.

D'ailleurs, nous nous attarderons ci-après particulièrement sur la recherche de ces anticorps chez nos malades atteints de maladies systémiques, en nous intéressant spécifiquement au dosage des anticorps anti-nucléaires (AAN).

## II.5. Répartition des patients selon le dosage des anticorps anti-nucléaires (AAN)

Le diagnostic des maladies systémiques est établi sur un faisceau d'arguments cliniques (qui sont représentés par les symptômes du patient), mais également biologiques, les analyses réalisées sur le sérum obtenus des prélèvements sanguins mettant en évidence des anticorps plus ou moins spécifiques de la maladie (anti-nucléaires, anti-DNA, anti-nucléosomes, anti-histones, ...) permettant de confirmer et conforter le diagnostic clinique, voire préciser et orienter ce dernier.

Dans le cadre de nos analyses immunologiques, nous avons ainsi pu mettre en évidence la présence d'anticorps anti-nucléaires (AAN) (également appelés FAN, pour facteurs anti-nucléaires) chez tous les patients de notre cohorte ayant développé un lupus érythémateux systémique.

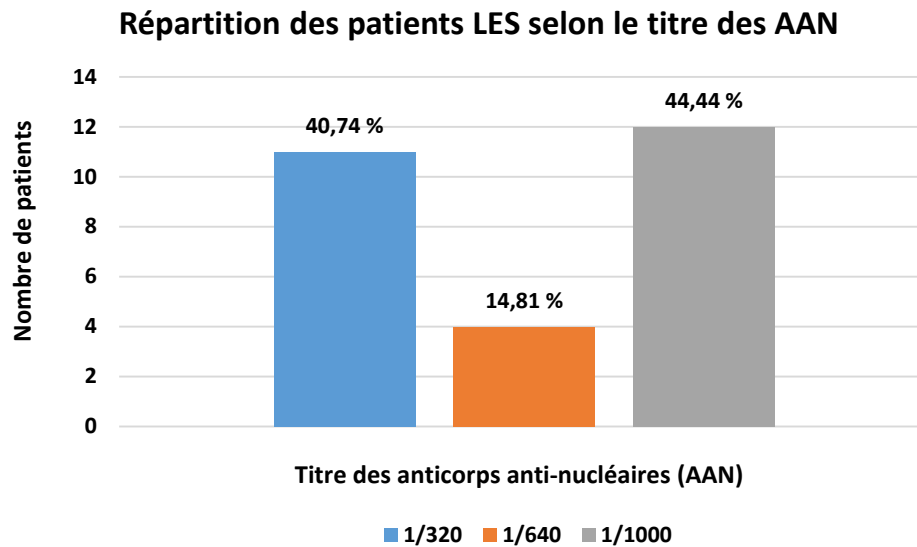
Les dosages réalisés ont pourtant permis de caractériser des titres d'AAN variables, s'étalant de 1/320 à plus de 1/1.000, par la technique d'immunofluorescence indirecte (IFI). Nous les avons alors catégorisés en 3 groupes principaux : titres significatifs (1/320), titres élevés (1/640) et titres très élevés (1/1.000 ou plus).

D'après les résultats de dépistage que nous avons obtenus, nous avons ainsi pu observer que 40,74 % des malades de notre cohorte et présentant un lupus érythémateux systémique (soit 11 cas) avaient un titre significatif d'AAN (1/320), 14,81 % (soit 4 patients) un titre élevé (1/640) et 44,44 % (soit 12 malades) un titre très élevé ( $\geq 1/1.000$ ) (**Figure 14**).

Nous avons ainsi pu constater que les valeurs de titres des AAN les plus fréquemment retrouvées étaient soit significatives ou très élevées, une valeur élevée étant moins rencontrée chez nos malades.

Ce résultat serait quelque peu inhabituel, en ce sens qu'on pourrait s'attendre à trouver plutôt la présence d'auto-anticorps chez les patients avec un seul pic correspondant à une catégorie particulière, voire éventuellement aussi une répartition ou bien homogène, ou alors régulièrement croissante/décroissante des valeurs de titres des AAN.

Une telle répartition bimodale suggérerait alors que les anticorps anti-nucléaires étaient soit présents en grande quantité, signant alors une réaction auto-immunitaire toujours aussi intense en relation avec la maladie systémique, soit en quantité beaucoup moins importante, pouvant suggérer une "adaptation" du système immunitaire aux auto-antigènes.



**Figure 14.** Répartition des patients de notre cohorte ayant un lupus érythémateux systémique selon leur titre en anticorps anti-nucléaires (AAN).

Il n'en demeure pas moins que les maladies auto-immunes se manifestent souvent par des poussées, ce qui pourrait en partie expliquer ces résultats, étant donné que sur l'ensemble des patients de notre cohorte, certains pouvaient être en phase de poussée, alors que d'autres non, ce qui expliquerait les titres d'AAN qui ont été obtenus (très élevés ou, au contraire, peu élevés).

Par ailleurs, nous avons essayé d'établir une relation entre la durée d'évolution de la maladie systémique, l'âge d'apparition de la maladie et le titre des AAN, en vue de mettre en évidence un lien potentiel entre le taux d'auto-anticorps et la durée d'évolutivité de la maladie systémique, ou entre le taux d'anticorps et l'âge d'apparition de la maladie auto-immune, sans pour autant réussir à corrélérer positivement ou négativement ces paramètres.

Une analyse plus attentive et détaillée pourrait alors être envisagée en caractérisant plus précisément l'état du malade lors de la réalisation des dosages d'auto-anticorps, paramètre dont l'impact pourrait paraître important pour la détermination d'éventuelles corrélations intéressantes.

# **CONCLUSION**

L'atteinte rénale dans les maladies systémiques est une manifestation fréquente et sévère, impactant de manière significative le pronostic fonctionnel et vital des patients. Notre étude rétrospective portant sur le statut immunologique des patients atteints de maladies systémiques avec atteinte rénale a fourni un précieux aperçu sur les caractéristiques immunologiques et cliniques de ces patients.

L'étude des 35 patients, atteints de néphropathie systémique et issus du Service de Néphrologie au CHU Mustapha Bacha, a montré que 89% d'entre eux étaient des femmes, ce qui concorde avec la prédominance féminine rapportée dans la littérature.

La néphropathie systémique dans notre série se caractérisait par une fréquence et une sévérité du tableau clinique et biologique, mais les traitements prescrits permettaient fort heureusement de l'atténuer et d'obtenir ainsi une amélioration significative de l'état immunologique chez ces patients atteints de maladies systémiques avec atteinte rénale.

Les résultats obtenus ont permis de souligner toute l'utilité de la ponction biopsie rénale dans les maladies systémiques pour générer un diagnostic précis.

L'étude de la production d'anticorps spécifiques, tels que les anticorps antinucléaires (AAN), chez les individus atteints de ces maladies a confirmé leur présence chez tous les patients examinés.

Dans le contexte de notre étude, et comme perspectives à ce travail, il serait alors intéressant de fournir et de développer :

- ✓ Un dépistage précoce des maladies systémiques.
- ✓ Un contrôle régulier du bilan rénal et immunologique chez les patients atteints de maladies systémiques.
- ✓ Une sensibilisation accrue contre les maladies systémiques et leurs impacts rénaux.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- Alarcon-Segovia D, Llorente L, Ruiz-Arguelles A. (1996) The penetration of autoantibodies into cells may induce tolerance to self by apoptosis of autoreactive lymphocytes and cause autoimmune disease by dysregulation and/or cell damage. *Journal of Autoimmunity* **9**: 295-300.
- Allanore Y. (2022) Sclérodémie systémique: Traitement. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Appareil Locomoteur*. [14-245-A-12]. DOI: 10.1016/S0246-0521(22)46595-8.
- Anand IS, Ganguly NK, Khanna AK, Chakravarti RN, wahi PL. (1983) Pathogenesis of immune-mediated carditis in monkeys. *Advances in Myocardiology* **4**: 215-226.
- Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA. (1982) Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *The New England Journal of Medicine* **306**: 1189-1196.
- Attia S, Attig C, Hamzaoui A, Harzallah O, Kairallah M, Mahjoub S, Njim L, Zachama A. (2010) Le syndrome de Goujerot-Sjögren juvénile. A propos de 3 cas. *Archives de Pédiatrie* **17**: 1531-1534.
- 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) Le lupus érythémateux disséminé de l'enfant. *Archives de Pédiatrie* **10**: 147-157.
- Bagshaw SM, Bellomo R. (2007) Early diagnosis of acute kidney injury. *Current Opinion in Critical Care* **13**: 638-644.
- Belmondo T, Hue S. (2017) Autoanticorps antinucléaires: Tests de dépistage par immunofluorescence indirecte sur cellules Hep-2. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Biologie Médicale* **12**: 1-14.
- Bessagnet F, Desmoulière A. (2020) Les reins. *Actualités Pharmaceutiques* **59**: 57-60.
- Boislève JB. (2004) L'essentiel de la biologie médicale. 3<sup>ème</sup> édition, 112 pages.
- Bonnotte B. (2010) Physiopathologie des maladies auto-immunes. *La Revue de Médecine Interne* **31**: S292-S295.
- Bussone G, Hachulla E, Sibilis J, Michel M, Godeau B, Guillevin L, Mouthon L. (2009) Rituximab et traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires systémiques. *La Presse Médicale* **38**: 808-823.
- Caquet R. (2008) Guide infirmier des examens de laboratoire. Ed. Elsevier Masson. 356 pages.
- Carvajal G, Devauchelle Pensec V, Guellec D, Saraux A. (2015) Existe-il des atteintes neurologiques spécifiques du syndrome de Sjögren primitif? *Rhumatismes* **82**: 14-17.
- Chandrasekar T. (2023) Carcinome à cellules rénales. Manuel MSD (Merck Sharp and Dohme). <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/cancers-g%C3%A9nito-urinaires/carcinome-%C3%A0-cellules-r%C3%A9nales> (Consulté en Juin 2024).
- Chelghoum A. (2003) Le rein de la sclérodémie systémique. A propos de 70 cas. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales, Faculté de Médecine, Université Badji Mokhtar de Annaba, Algérie. 147 pages.
- Clough JD. (1992) Role of autoantibodies and immune complexes in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Apheresis* **7**: 151-152.
- Cojocaru M, Cojocaru I, Silosi I, Vrabie C. (2010) Kidney damage in autoimmune diseases. *Journal of Medical Biochemistry (Belgrade)* **29**: 61.

- Coughlin G, Denton C, Handler C, Harvey J, Lynch B, Nihtyanova S, Schreiber B, Sobanski S. (2013) Connectivite mixte (syndrome de Sharp) et hypertension pulmonaire. *La Revue de Médecine Interne* **34**: 45-46.
- Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. (2011). The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney International* **80**: 1258-1270.
- Crow MK. (2008) Collaboration, genetic associations and lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine* **358**: 956-961.
- Delanaye P, Bouquegneau A, Moranne O, Cavalier E. (2020) Comment estimer la filtration glomérulaire dans le contexte de l'adaptation posologique de médicaments ? *Revue Médicale Suisse, 703 Thérapeutique*. DOI: 10.53738/REVMED.2020.16.703.
- Delpoux A. (2014) Rôle de l'autoréactivité sur les capacités suppressives des lymphocytes T CD4+ Foxp3+. Thèse de Doctorat en Immunologie. Université Paris Descartes, Paris, France. 220 pages.
- Dueymes M, Guerrier T, Jousse S, Renaudineau Y, Youinou P. (2007) Anticorps anti- $\alpha$ -actinine et anticorps anti-C1q: Deux nouveaux "marqueurs" pour la glomérulonéphrite lupique. *Immunoanalyse et Biologie Spécialisée* **22**: 195-201.
- Engvall E, Perlmann P. (1971) Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry* **8**: 71-74.
- Evenepoel P, Bover J, Urena Torres P. (2016) Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. *Kidney International* **90**: 1184-1190.
- Eymard B, Chillet P. (1997) Myasthénie autoimmune: Données physiopathologiques récentes. *La Presse Médicale (Paris)* **26**: 872-879.
- Fournaux C. (2020) Insuffisance rénale chronique à l'officine: Prévention et prise en charge. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Faculté de Pharmacie de Marseille, France. 127 pages.
- Gabay C, So A. (2013) Les connectivites une affaire de spécialistes? *Revue Médicale Suisse, 773 Rhumatologie*. DOI: 10.53738/REVMED.2013.9.377.
- Gardnerova M, Eymard B, Morel E, Faltin M, Zajac J, Sadovsky O, Tripon P, Domergue M, Vernet-der Garabedian B, Bach JF. (1997) The fetal/adult acetylcholine receptor antibody ratio in mothers with myasthenia gravis as a marker for transfer of the disease to the newborn. *Neurology* **48**: 50-54.
- Giorgetta J. (2022) Maladie systémique: C'est quoi, liste, rares, graves, cause. Le Journal des Femmes, Santé. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2846802-maladie-systemique-definition-c-est-quoi-liste-cause-rare-grave/> (Consulté en Juin 2024)
- Godeau B, Piette JC. (2008) Médecine interne - Les anticorps antiphospholipides, signification et traitement. *La Presse Médicale* **33**: 944-953.
- Goetz J. (2005) Marqueurs biologiques anciens et modernes du lupus érythémateux systémique. *Revue du Rhumatisme* **72**: 134-141.
- Gorenjak M. (2009) Kidneys and autoimmune disease. *Electronic journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* **20**: 28-32.
- Gueutin V, Deray G, Isnard-Bagnis C. (2012) Physiologie rénale. *Bulletin du Cancer* **99**: 237-49.

- Hachulla E. (2011) Quoi de neuf en médecine interne: Traitements émergents du lupus érythémateux systémique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **138**: S241-S244.
- Harb A, Jeddi M, Guedira I, Chemli J, Korbi S, Yacoubi T. (2004) Connectivite mixte révélée par une méningite lymphocytaire chronique chez un nourrisson. *Archives de Pédiatrie* **11**: 126-129.
- Hatron PY. (2010) Syndrome de Gougerot-Sjögren. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 5-0280.
- Heng AE, Ackoundou-Nguessan C, Gazuy N, Deteix P, Souweine B. (2005) Place de la ponction biopsie rénale dans l'insuffisance rénale aiguë en réanimation. *Réanimation* **14**: 483-490.
- Hildebrandt S, Weiner E, Senecal J, Noell S, Daniels L, Earnshaw WC, Rothfield NF. (1990) The IgG, IgM, and IgA isotypes of anti-topoisomerase I and anticentromere autoantibodies. *Arthritis and Rheumatism* **33**: 724-727.
- Hollingsworth DR, Mabry CC. (1976) Congenital graves disease. Four familial cases with long-term follow-up and perspective. *American Journal of Diseases of Children* **130**: 148-155.
- Howard JC. (1993) Methods in nonradioactive detection. Ed. Appleton & Lange. 342 pages
- Imran TF, Yick F, Verma S, Estiverne C, Ogbonnaya-Odor C, Thiruvarudsothy S, Reddi AS, Kothari N. (2016) Lupus nephritis: An update. *Clinical and Experimental Nephrology* **20**: 1-13.
- Isaza C, De Seigneux S, Martin PY. (2012) Protéinurie: Rappel physiologique et applications pratiques. *Revue Médicale Suisse* **8**: 466-472.
- Johanet C, Ballot E. (2005) Techniques ELISA en auto-immunité. *GEAI l'info Numéro spécial*: 10-12.
- Joly D. (2008) Néphrologie. 3ème édition. Ed. Vernazobres-Gregg. 370 pages.
- Jungers P, Joly D, Man NK. (2011) L'insuffisance rénale chronique. 4ème édition. Ed. Médecine Sciences Publications, Lavoisier. 319 pages
- Kamel S, Druke T, Massy Z. (2013) Troubles minéraux et osseux de la maladie rénale chronique (TMO-MRC). *Revue Francophone des Laboratoires* **43**: 29-43.
- Kamina P. (2009) Anatomie clinique. 5 volumes. Ed. Maloine. 577 pages.
- Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, Ruiz-Irastorza G, Hughes G. (2016) Systemic Lupus Erythematosus. *Nature Reviews, Disease Primers* **2**: 16039.
- Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. (2007) Immunologie. Le cours de Janis Kuby avec questions de révision. 6ème édition traduite. Ed. Dunod. 684 pages.
- Korganow AS, Martin T, Pasquali JL. (2002) Pathologies auto-immunes: Aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement (cours en ligne). [http://immuno-meda.ustrasbg.fr/Cours/Maladies\\_autoimmunes\\_epidemiologie.htm](http://immuno-meda.ustrasbg.fr/Cours/Maladies_autoimmunes_epidemiologie.htm) (Consulté en Juin 2024)
- Kurts C, Panzer U, Anders HJ, Rees AJ. (2013) The immune system and kidney disease: Basic concepts and clinical implications. *Nature Reviews, Immunology* **13**: 738-753.
- Lacour B, Belon JP. (2015) Physiologie. Ed. Elsevier Masson, Paris. 512 pages.

- Lakos G, Gonzalez M, Flaherty D, Bentow C, Ibarra C, Stimson D, Nacario L, Hiemann R, Dervieux T. (2016) Detection of anti-dsDNA antibodies by computer-aided automated immunofluorescence analysis. *Journal of Immunological Methods* **433**: 17-22.
- Lassoued K, Coppo P, Gouilleux-Gruart V. (2005) Place des anticorps nucléaires en pratique clinique. *Réanimation* **14**: 651-656.
- Lipsker D, Sibilis J. (2013) *Lupus érythémateux*. Ed. Elsevier Masson. 316 pages.
- Losito A, Zampi I, Bertotto A, Zucchetti P. (1979) The Crithidia luciliae test in the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *La Ricerca in Clinica e in Laboratorio* **9**: 141-145.
- Lounici Y, Ait Hamoudi H, Berkane I, Bouali-Benhalima M. (2015) Connectivite, syndrome des anti-phospholipides et vascularites à anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles. Diagnostic immunologique. *Batna Journal of Medical Sciences* **2**: 186-189.
- Meszaros E. (2022) An introduction to the different types of ELISA tests. INTEGRA Biosciences (Shanghai). <https://www.integra-biosciences.com/china/en/blog/article/types-of-elisa-tests> (Consulté en Juin 2024).
- Meyer E. (2003) Devant un rhumatisme inflammatoire, quels auto-anticorps demander et quand? *Revue du Rhumatisme* **70**: 803-817.
- Mhamedi SA, Meghraoui H, Benabdelhak M, Bentata Y, Haddiya I. (2018) La ponction biopsie rénale: Indications, complications et résultats. *The Pan African Medical Journal* **31**: 44.
- Mirousse A. (2022) Maladies auto-immunes systémiques. *La Revue de Médecine Interne* **43**: 10541-101544.
- Molinier Y, Rakotonirina H, Salahou A. (2011) TPE SVT sur le thème du dopage. <http://tpe-hay-dopage.over-blog.com/article-i-b-un-exemple-precis-de-dopant-l-epo-92577223.html> (Consulté en Juin 2024).
- Moulin B, Peraldi MN. (2016) *Eléments de physiologie rénale*. In: Collège Universitaire des Enseignants en Néphrologie. Néphrologie. 7ème Edition. Ed. Ellipses, Paris. 521 pages.
- Mouquet H, Gilbert D, Musette P, Tron F, Joly P. (2005) Avancées moléculaires dans la physiopathologie des maladies bulleuses autoimmunes. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* **132**, 231-242.
- Niang A, Pandya S, Niang SE. (2015) *Sauvez vos reins. Guide complet destiné aux malades des reins*. Première édition. Ed. Samarpan kidney Foundation. 268 pages.
- Nocturne G. (2015) *Mécanismes de la lymphomagenèse au cours des maladies auto-immunes: Rôle de la génétique, de l'activité de la maladie et des traitements*. Thèse de Doctorat en Immunologie. Université Paris Sarclay, Paris, France. 287 pages.
- O'Brien F. (2023) Néphrite lupique. Manuel MSD (Merck Sharp and Dohme). <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nito-urinaires/maladies-glom%C3%A9rulaires/n%C3%A9phrite-lupique> (Consulté en Juin 2024).
- Olmer M. (2007) *Vivre avec une maladie des reins. Tome 1. La maladie rénale chronique*. 3ème Edition. Ed. LIEN (Lien Information en Néphrologie), 14-15.
- Oppezzo P, Dighiero G. (2004) Auto anticorps, tolérance et auto-immunité. *Pathologie Biologie (Paris)* **51**: 297-304.
- Pouteil-Noble C, Touraine JL. (1986) Les explorations immunologiques utiles en néphrologie. *La revue du Praticien* **36**: 2659-2668.

- Preminger GM. (2022) Obstruction des voies urinaires. Manuel MSD (Merck Sharp and Dohme). <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-g%C3%A9nitourinaires/uropathie-obstructive/uropathie-obstructive> (Consulté en Juin 2024).
- Preminger GM. (2024) Reins. Manuel MSD (Merck Sharp and Dohme). <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-r%C3%A9naux-et-des-voies-urinaires/biologie-du-rein-et-des-voies-urinaires/reins> (Consulté en Juin 2024).
- Quérin S, Valiquette L. (2000) Physiopathologie des maladies des reins et des voies urinaires. Ed. Maloine DL, Edisem, Paris. 266 pages.
- Raimbourg Q, Daugas E. (2019) Atteintes rénales du lupus. *Néphrologie et Thérapeutique* **15**: 174-189.
- Reinhart B. (2023) Symptômes et diagnostic des maladies auto-immunes. Manuel MSD (Merck Sharp and Dohme). <https://www.ms-gesundheit.ch/fr/immunologie/maladies-auto-immunes-symptomes-et-diagnostic> (Consulté en Juin 2024).
- Rossier V, Bart PA, Spertini F. (2012) Syndrome de Sjögren: Enfin une nouvelle approche de traitement. *Revue Médicale Suisse*, **337** *Allergo-Immunologie*. DOI: 10.53738/REVMED.2012.8.337.
- Rottembourg J. (2011) Troubles du métabolisme phosphocalcique au cours de l'insuffisance rénale chronique: Diagnostic et traitement. *Journal de Pharmacie Clinique* **30**: 235-242.
- Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. (1972) Mixed connective tissue disease - An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nucleat antigen (ENA). *The American Journal of Medicine* **52**: 148-159.
- Spatola L, Finazzi S, Calvetta A, Reggiani F, Morengi E, Santostasi S, Angelini C, Badalamenti S, Mugnai G. (2018) Subjective Global Assessment-Dialysis Malnutrition Score and cardiovascular risk in hemodialysis patients: An observational cohort study. *Journal of Nephrology* **31**: 757-765.
- Subra JF. (2004) Silice et auto-immunité. *Revue Française des Laboratoires* **361**: 23-25.
- Taupin JL. (2017) Physiopathologie de l'auto-immunité. Cours UE d'Immunologie. Faculté de Médecine, Université Denis Diderot, Paris, France. 12 pages
- Tsinalis D, Binet I. (2006) Appréciation de la fonction rénale: Créatinémie, urée et filtration glomérulaire. *Forum Médical Suisse* **6**: 414-419.
- 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, Nagata M. (2004) The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Journal of the American Society of Nephrology* **15**: 241-250.
- Youinou P, Renaudineau Y. (2006) Les nouveaux autoanticorps du syndrome de Gougerot-sjogern primaire. *Immunoanalyse et Biologie Spécialisée* **21**: 158-164.
- Zuber JP, Leimgruber A, Bart PA, Spertini F, Chizzolini C. (2006) Mécanismes pathogéniques de la sclérodermie et leurs conséquences thérapeutiques. 2ème partie: Traitement. *Revue Médicale Suisse*, **62** *Allergo-Immunologie*. DOI: 10.53738/REVMED.2006.2.62.

## المخلص

الأمراض الجهازية هي حالات تؤثر على العديد من الأعضاء والأنسجة، بما في ذلك الكلى. ركز العمل المنجز في هذه الدراسة على مختلف الأمراض الجهازية وتأثيرها على وظائف الكلى، مع تحديد الخصائص المناعية والخصائص السريرية البيولوجية للمرضى الذين تم تحليلهم. من بين هذه الأمراض، وجدنا بشكل رئيسي الذئبة الحمامية الجهازية ومتلازمة غوجروت-شوغرن، ومرض النسيج الضام المختلط وتصلب الجلد الجهازية، مع دراسة السمات الفيزيولوجية المرضية التي يمكن أن تلحق الضرر بالكلى من خلال هذه الأمراض، وخاصة الآليات المناعية والالتهابية. كما تم استعراض استراتيجيات التشخيص، بما في ذلك استخدام المؤشرات الحيوية والخزعة الكلوية، لا سيما في سياق خيارات العلاج المتاحة للمرضى.

**الكلمات الرئيسية:** إصابة الكلى، الأمراض الجهازية، الخزعة الكلوية، الملامح المناعية، الأجسام المضادة النووية.

## Summary

Systemic diseases are conditions that affect several organs and tissues, including the kidneys. The work carried out in this study focused on the various systemic diseases and their impact on renal function, while determining the immunological profile and clinico-biological characteristics of the patients analyzed. Among these diseases, we focused on systemic lupus erythematosus, Gougerot-Sjögren's syndrome, mixed connective tissue disease and systemic scleroderma, while examining the pathophysiological features by which these diseases could damage the kidneys, including immune and inflammatory mechanisms. Diagnostic strategies, including the use of biomarkers and renal biopsy, were also reviewed, particularly in the context of the treatment options available to patients.

**Keywords:** Renal involvement, systemic diseases, renal biopsy, immunological profile, anti-nuclear antibodies.

## Résumé

Les maladies systémiques sont des affections qui touchent plusieurs organes et tissus, y compris les reins. Le travail réalisé à travers cette étude s'est focalisé sur les différentes maladies systémiques et leur impact sur la fonction rénale, tout en déterminant le profil immunologique, ainsi que les caractéristiques clinico-biologiques des patients analysés. Parmi ces maladies, nous avons principalement retrouvé le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la connectivite mixte et la sclérodémie systémique, tout en examinant les caractéristiques pathophysiologiques par lesquels ces maladies pouvaient endommager les reins, notamment les mécanismes immunitaires et inflammatoires. Les stratégies de diagnostic, incluant l'utilisation de biomarqueurs et la biopsie rénale, ont par ailleurs été relevées, particulièrement dans le cadre des options de traitement qui pouvaient être proposées aux malades.

**Mots clés:** Atteinte rénale, maladies systémiques, biopsie rénale, profil immunologique, anticorps anti-nucléaires.