

LISTE DES ABREVIATIONS

(P)RR : (pro) renin receptor
AFA: alcool formol acide acétique
b-F GF : basic Fibroblast Growth Factor
CCL CC: chemokine Ligand
CTGF: Connective Tissue Growth Factor
CTGF: Connective Tissue Growth Factor
DFG: débit de filtration glomérulaire
FTI: fibrose tubulo-interstitielle
GEM : Glomérulonéphrite extramembraneuse
GN I : glomérulonéphrite primitive
GN II : glomérulonéphrite secondaire
GNEC : Glomérulonéphrite extra-capillaire
GNMP : Glomérulonéphrite membrano-proliférative
HES : hématoxyline Éosine-safran
HSF : Hyalinose segmentaire et focale
IF: Immunofluorescence
L'IL-1 β : Interleukine-1 β
LGM : lésion glomérulaire minime
MBG: membrane basale glomérulaire
MMP: Matrix Metallo-Proteases
NSS: non statistiquement significative
PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1
PAS : acide périodique de Schiff
PDGF: Platelet Derived Growth Factor
SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone
SS : statistiquement significative
TEM: Transdifférenciation épithélio-mésenchymateuse

TGF- β : Transforming Growth Factor- β

TIMP-1 : Tissue Inhibitor of MetalloProtease-1 AngII : Angiotensine II α -SMA

α :-Smooth Muscle Actin

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α

TPA : Tissue-Plasminogen Activator

UPA : urokinase-Plasminogen Activator

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Morphologie externe du rein droit.....	5
Figure 2 : Anatomie du rein	9
Figure 3 : glomérules normaux, coloration trichrome vert de Masson x200	13
Figure 4 : Dépôt « immun »	14
Figure 5 : fibrose tubulo-interstitielle rénale.....	22
Figure 6 : Inflammation chronique.....	24
Figure 7 : Infiltrat inflammatoire et atrophie tubulaire	25
Figure 8 : biopsie rénale montrant une fibrose interstitielle au trichrome de Masson.....	32
Figure 9 : Remodelage de la matrice interstitielle rénale.....	33
Figure 10 : conséquences de l'activation de la voie alterne du complément.....	38
Figure 11 : Répartition des glomérulopathies avec atteinte tubulo-interstitielle en fonction des années.....	49
Figure 12 : Répartition des lésions tubulo-interstitielles au cours des glomérulopathies en fonction de l'âge.	50
Figure 13 : Prévalence des glomérulopathies avec atteinte tubulo-interstitielle en fonction du sexe.....	51
Figure 14 : Prévalence des glomérulopathies avec atteinte tubulo-interstitielle selon la néphropathie causale	52
Figure 15 : Prévalence des lésions tubule-interstitielles au cours des glomérulopathies	53
Figure 16 : Fibrose interstitielle inflammatoire, atrophie tubulaire, hypertrophie glomérulaire compensatrice. Trichrome de Masson gros x 100	61
Figure 17 : Infiltrat interstitiel nodulaire et fibrose interstitielle discrète lors d'une GEM de type 2. Trichrome de Masson vert lumière. Gros x 100.....	64

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Association entre phytothérapie et infiltrat inflammatoire	53
Tableau II : Association entre phytothérapie et fibrose interstitielle	54
Tableau III: Association entre phytothérapie, et atrophie tubulaire	54
Tableau IV : Association entre Protéinurie, hématurie et infiltrat inflammatoire	55
Tableau V : Association entre protéinurie, hématurie, et fibrose interstitielle .	56
Tableau VI : Association entre protéinurie, hématurie et atrophie tubulaire ...	56
Tableau VII: Lien entre les lésions tubulo-interstitielles et les glomérulopathies primitives.....	57
Tableau VIII: Lien entre les lésions tubulo-interstitielles et les glomérulopathies secondaires	58
Tableau IX : Lien entre les lésions tubulo-interstitielles et la prolifération endocapillaire	59
Tableau X : Lien entre les lésions tubulo-interstitielles et la prolifération extra- capillaire	60
Tableau XI : Lien entre les lésions prolifératives glomérulaires et les atteintes tubulo-interstitielles.....	66
Tableau XII : Impact de la fibrose interstitielle sur la fonction rénale	67

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : Revue de littérature	
I. Rappels	4
I.1. Anatomie rénale	5
I.1.1. Configuration externe	5
I.1.2. Configuration interne	6
II. Fonctions du rein	10
III. Glomérulopathies	11
1. Définition.....	11
2. Ponction biopsie rénale	11
2.1. Microscopie optique	12
2.1.1. Fixation du prélèvement biopsique	12
2.1.2. Coloration des coupes	13
2.1.3. Lésions histologiques	15
2.2. Immunofluorescence sur Matériel congelé	15
2.2.1. Congélation	16
2.2.2. Immunofluorescence directe du tissu congelé	16
IV. Classification des Glomérulopathies.....	17
1. Glomérulopathies primitives	17
1.1. LGM.....	17
1.2. HSF	18
1.3. Glomérulonéphrite proliférative mésangiale	18
1.4. GEM.....	18
1.5. GN à dépôts mésangiaux d'IgA.....	19
1.6. GNMP	20
2. Glomérulopathies secondaires.....	20
V. Mécanisme de la fibrose interstitielle au cours des glomérulopathies	21

1. Définition de la FTI	21
2. Inflammation chronique.....	23
3. Apparition des cellules sécrétrices de la matrice.....	25
3.1. Myofibroblastes	26
4. Accumulation de la matrice extra-cellulaire.....	27
4.1. Synthèse	27
4.2. Dégradation.....	28
4.3. Modification	28
5. Mécanismes de progression et régression de la fibrose	29
5.1. Chimioquinas, cytokines, facteurs de croissance	29
5.2. Régression de la fibrose interstitielle	32
VI. Système rénine angiotensine aldostérone.....	33
1. Angiotensine II et récepteurs	33
2. Aldostérone.....	35
VII. Protéinurie	35
VIII. Activation des facteurs du complément.....	36
IX. Phytothérapie	39
Deuxième partie : Travail Personnel	
Méthodologie	43
I. Cadre et méthodes de l'étude	44
1. Cadre de l'étude.....	44
2. Méthode de l'étude	45
2.1. Type et période de l'étude	45
2.2. Sélection des dossiers	45
2.3. Déroulement de l'étude	46
2.3.1. Collecte des données	46
II. Analyse et traitement des données.....	48
I. Résultats	49
1. Aspects démographiques.....	49

2. Aspects cliniques	51
3. Aspects biologiques.....	51
4. Aspects histologiques.....	52
II. Facteurs cliniques associés aux lésions TI	53
III. Facteurs biologiques associés aux lésions TI.....	55
IV. Relation entre l'atteinte tubulo-interstitielle et le type de glomérulopathie	57
V. Relation entre l'atteinte tubulo-interstitielle et le type de prolifération.....	59
VI. Impact de la fibrose interstitielle sur la fonction rénale.....	61
I. Discussion	62
1. Aspects démographiques.....	62
1.1. L'âge.....	62
1.2. Le genre.....	62
2. Type de glomérulopathies	62
3. Prévalence des lésions tubulo-interstitielles au cours des glomérulopathies..	62
3.1. Fibrose interstitielle.....	62
3.2. Infiltrat inflammatoire	63
3.3. Atrophie tubulaire.....	64
4. Lien entre la phytothérapie et les lésions TI	64
5. Lien entre les facteurs biologiques et les lésions TI	65
5.1. Hématurie	65
5.2. Protéinurie	65
6. Lien entre les lésions histologiques prolifératives et les lésions TI.....	66
7. Impact de la fibrose interstitielle sur la fonction rénale.....	67
II. Limites de l'étude	67
CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	69
BIBLIOGRAPHIE	73
ANNEXES	

INTRODUCTION

L'atteinte tubulo-interstitielle est fréquente au cours des glomérulopathies, et peut prendre différentes formes, notamment l'infiltrat inflammatoire et la fibrose interstitielle, associées souvent à une atrophie tubulaire [42,50].

La prévalence de l'atteinte interstitielle au cours des glomérulopathies est variable selon les types d'atteintes interstitielles et glomérulaires [10].

Une étude menée par **Soumeila** [50] au Maroc a démontré que la prévalence de l'atteinte interstitielle au cours des glomérulopathies est de **26,87%** des cas, dont 3,27% d'infiltrat inflammatoire et 23,6% de fibrose interstitielle.

Les travaux récents ont montré que la présence d'un infiltrat inflammatoire supérieur à **17%** [15] et d'une fibrose interstitielle supérieure à 67% au moment de la biopsie rénale constituaient des facteurs de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale et la dialyse [15,50].

Auparavant, on pensait que l'aggravation de la fonction rénale était surtout due à la gravité de l'atteinte glomérulaire [39,47].

Cependant, **Striker** [51], **Bohle** [4], et plus récemment **Soumeila** [50], ont démontré pour la première fois que la baisse du débit de filtration glomérulaire était corrélée à l'ampleur des lésions interstitielles ainsi que tubulaire [10] et non au degré des lésions glomérulaires [10,50].

Aucun travail n'a été réalisé à notre connaissance au Sénégal pour évaluer le retentissement de la fibrose interstitielle au cours des glomérulopathies sur la fonction rénale. C'est ainsi que nous avons entrepris ce travail avec comme objectifs :

- ✓ Déterminer la fréquence de l'atteinte tubulo- interstitielle au cours des glomérulopathies.
- ✓ Analyser les types de lésions histologiques tubulo-interstitielles,
- ✓ Déterminer l'impact de l'atteinte tubulo-interstitielle sur la fonction rénale au cours des glomérulopathies.

Ce travail sera divisé en deux parties :

- La première partie sera consacrée à la revue de la littérature
- La deuxième partie à notre travail.

RAPPELS

I. Rappels :

I.1. Anatomie rénale :

I.1.1 Configuration externe :

Les reins sont des organes pairs ovoïdes en forme de haricot faisant parti de l'appareil urinaire. Retro-péritonéaux, ils sont appliqués contre la paroi abdominale postérieure de part et d'autre de la colonne vertébrale. Ils sont situés dans les fosses lombaires entre la 12^{ème} vertèbre dorsale et l'espace entre la 3^{ème} et 4^{ème} vertèbre lombaire pour le rein gauche et entre 11^{ème} vertèbre dorsale et 3^{ème} vertèbre lombaire pour le rein droit dans une gaine graisseuse. La loge graisseuse abrite également les surrénales qui coiffent les reins [20,56].

Un rein adulte pèse environ 150 grammes et mesure en moyenne 120 millimètres de long, 60 millimètres de large, 30 millimètres d'épaisseur. Il présente : 2 faces, l'une antérieure et l'autre postérieure lisses ; 2 bords, l'un interne concave comportant le hile qui reçoit le bassinnet et le pédicule (artère et veine rénales) et l'autre externe lisse ; 2 pôles, un supérieur et l'autre inférieur. [20]

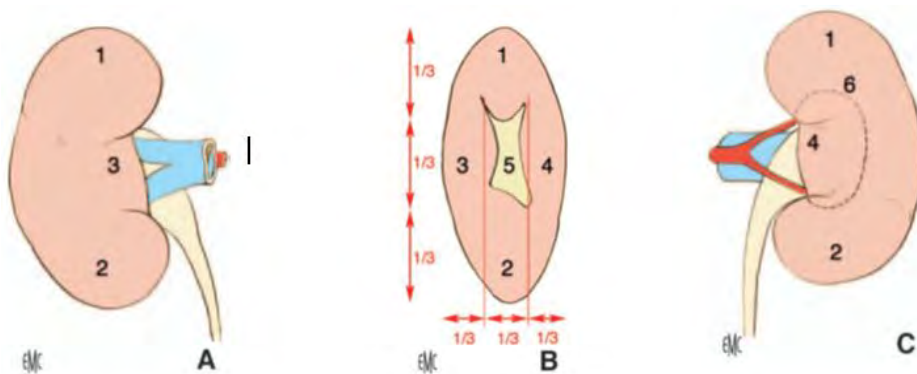


Figure 1 : Morphologie externe du rein droit [20].

A. Face antérieure. B. Bord médial avec le hile rénal. C. Face postérieure, avec projection des limites du sinus rénal.

1. Pôle supérieur ; 2. Pôle inférieur ; 3. Lèvre antérieure du hile ; 4. Lèvre postérieure du hile ; 5. Hile ; 6. Projection du sinus rénal.

I.1.2.Configuration interne [20,56]

a. Macroscopie :

Une coupe longitudinale du rein montre 3 parties : un cortex périphérique, une médullaire centrale et le bassinet.

- Le cortex, est la zone périphérique du parenchyme, en sous capsulaire. Il est de couleur brunâtre, épais de 1cm et comporte une accumulation de points rouge-foncé: *les corpuscules de Malpighi* correspondant aux glomérules.
- La médullaire est la zone centrale du parenchyme, formée par 8 à 10 importantes pyramides : *les pyramides rénales de Malpighi*. Les sommets des pyramides se dirigent vers le centre et pénètrent dans le sinus où elles dessinent le relief des papilles.
- Le bassinet qui est un canal large, devenant fin au niveau de l'uretère qui vient s'aboucher à la vessie. C'est une cavité excrétrice généralement en forme d'entonnoir, dont la partie extra rénale du bassinet apparaît dans le hile en arrière du pédicule.

Le cortex et la médullaire forment le parenchyme rénal qui est entouré d'une capsule fibreuse résistante, se clivant facilement.

b. Microscopie :

Le rein comprend une unité fonctionnelle dénommé néphron au nombre d'un million et assurant les différentes fonctions du rein. Chaque néphron (a) comprend un glomérule (qui assure la filtration de l'ultrafiltration en provenance du plasma), des tubules (proximal, distal, anse de Henlé et collecteur) qui assurent la réabsorption et la sécrétion tubulaire.

b.1-Le glomérule :

La production d'urine commence au niveau du glomérule. Le sang artériel est amené via l'artériole afférente au sein d'un peloton capillaire. Ces capillaires glomérulaires sont entourés d'une capsule, appelée capsule de Bowman (b,d) et reposent sur une armature matricielle, le mésangium.

Ce dernier est composé de cellules mésenchymateuses, les cellules mésangiales et d'une matrice extracellulaire formée de différents types de collagène et de fibronectine. Les cellules mésangiales possèdent des propriétés contractiles qui, en contrôlant l'ouverture des capillaires glomérulaires, permettent de réguler la surface de filtration du glomérule. Le rôle de filtre du glomérule est assuré grâce à une structure tripartite spécialisée. Cette barrière de filtration glomérulaire (c) est composée de : l'endothélium des capillaires glomérulaires, qui est non-jointif et présente des fenestrations de 70nm, la membrane basale entourant les capillaires, constituée de protéines et protéoglycans, fonctionnant comme un tamis et un épithélium spécialisé formé de cellules podocytaires qui étendent des ramifications (pédocelles) délimitant des « fentes épithéliales ». Le filtre ainsi formé empêche le passage des particules de plus de 70 kDa comme les cellules et les grosses molécules telles les protéines, en particulier l'albumine. En conséquence, la présence de protéines et d'albumine dans les urines signe fortement la dysfonction glomérulaire. À l'inverse, le filtre laisse passer librement les molécules de faible poids moléculaire, inférieur à 10 kDa, comme l'eau, les électrolytes, ou les petits peptides. Le passage des particules ayant un poids moléculaire intermédiaire dépend de leur charge. La barrière étant fortement chargée négativement, plus les molécules seront chargées positivement, plus elles pourront passer librement. Le rein en condition physiologique produit environ 180 L d'ultrafiltrat par jour au niveau glomérulaire. Cette valeur correspond au débit de filtration glomérulaire ($DFG=180L/j=120ml/min$), qui est en clinique le meilleur indice de la fonction rénale.

b.2-Les tubules :

L'ultrafiltrat plasmatique quitte ensuite le glomérule pour passer dans le tubule. C'est dans le tubule que cette urine, dite primitive, est concentrée et remaniée afin de former l'urine définitive.

Ces remaniements incluent à la fois des processus de réabsorption et de sécrétion de différentes molécules (eau, glucose, acides aminés, bicarbonates, urée, sels, acides-bases, médicaments) par les cellules épithéliales tubulaires. Le tubule peut être schématiquement décomposé en quatre segments (a) : le tubule proximal (en continuité avec le glomérule), l'anse de Henlé, le tubule distal et le canal collecteur, chacun exerçant une fonction bien particulière dans ces processus de remaniements. Le débit d'urine définitive formée est environ 100 fois inférieur à celui de l'ultrafiltrat produit au niveau glomérulaire, mais ce débit varie selon les besoins de l'organisme afin de maintenir l'équilibre homéostatique. Les canaux collecteurs aboutissent dans le bassinet et l'urine quitte ensuite le rein pour la vessie en passant par les uretères.

b.3 L'interstitium et les capillaires :

L'interstitium est adjacent aux capillaires péritubulaires. Ces capillaires, très nombreux, participent aux échanges entre le sang et l'urine en cours de formation, mais exercent également une fonction nourricière vis-à-vis des cellules rénales. À l'état physiologique, le volume interstitiel est très faible. Il est composé des membranes basales tubulaires (collagène de type IV, laminine...) et de rares cellules résidentes comme des fibroblastes ou des cellules inflammatoires sentinelles permettant de maintenir l'architecture et la trophicité du rein (e,f).

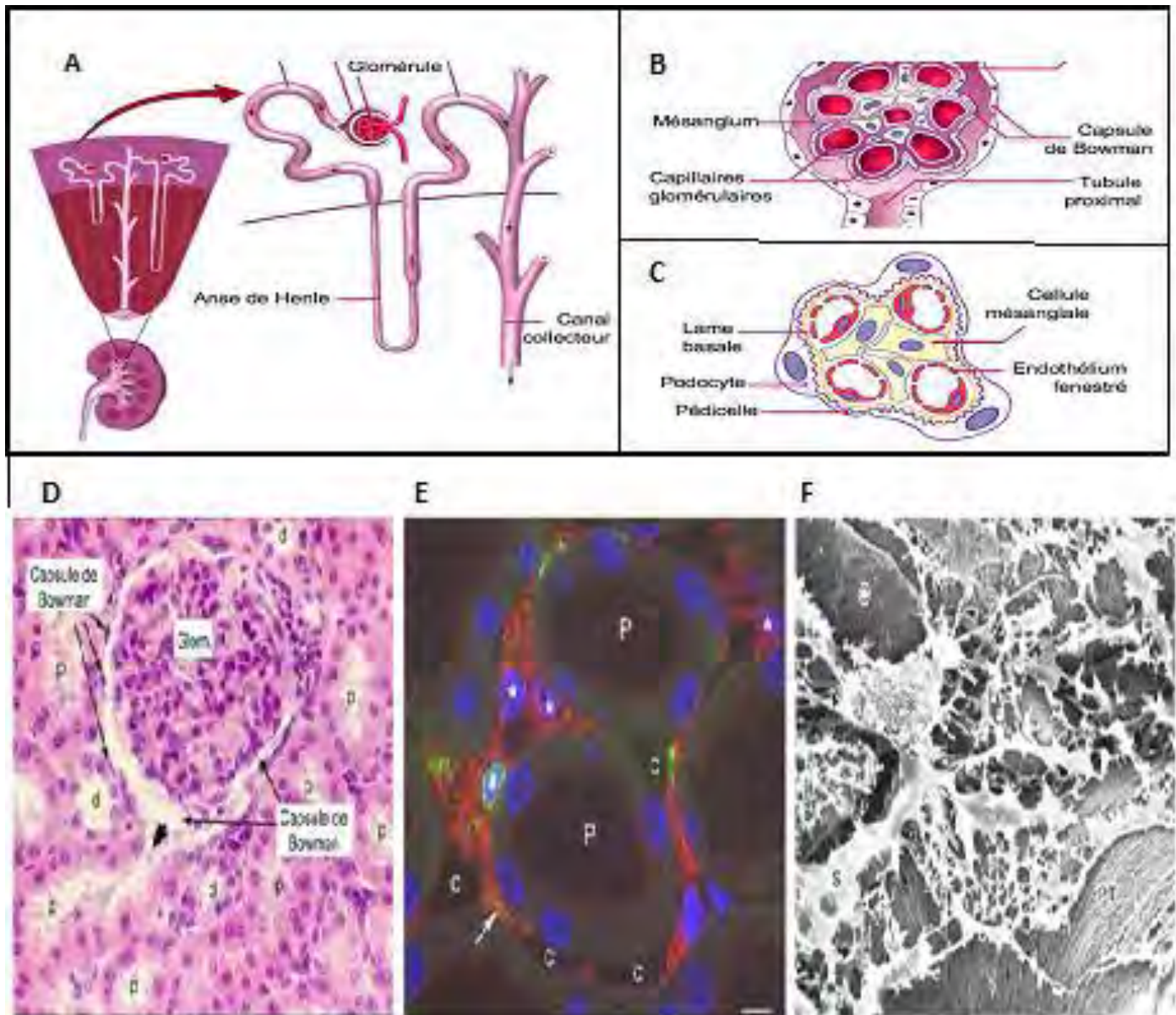


Figure 2 : Anatomie du rein, a) structure du néphron, b) glomérule, c) barrière glomérulaire, d) histologie du parenchyme rénale, e) cellules interstitielle résidente Cellules interstitielles résidentes. Une coupe de rein de souris est analysée par immunofluorescence. L'interstitium est constitué par l'espace présent entre les tubules (P) et les capillaires (c). On y retrouve les fibroblastes (*) et leurs ramifications cytoplasmiques exprimant la 5'-nucléotidase (marquée en rouge) et de rares cellules inflammatoires sentinelles (#) marquées à l'aide d'un anticorps anti-CMH de classe II (en vert).f) Visualisation d'un fibroblaste interstitiel en 3-dimensions.

II. Fonctions du rein :

Le rein assure plusieurs fonctions essentielles pour l'organisme :

- d'une part, il épure l'organisme de ses déchets endogènes (produits du catabolisme : urée, ammoniac) ou exogènes (toxiques, médicaments, pesticides).
- d'autre part, il joue un rôle crucial dans l'homéostasie du milieu intérieur car il assure le maintien de l'équilibre de l'eau et de nombreux ions et solutés (sodium, potassium, calcium, phosphore, protons), ce qui permet, entre autre, le contrôle du pH et de la pression sanguine.
- enfin, le rein exerce un certain nombre de fonctions endocrines. En réponse à l'hypoxie, les cellules rénales produisent de l'érythropoïétine qui stimule la prolifération et la différenciation des érythrocytes au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique ainsi que la synthèse d'hémoglobine. Le rein est également un site de production majeur de la rénine, une enzyme impliquée dans la voie de synthèse de l'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur ; il joue ainsi un rôle important dans la régulation de la pression systémique sanguine. De plus, le rein participe à la régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique en permettant la formation de 1,25 dihydroxy-vitamine D3 par la 1 α -hydroxylase.

Le rein possède de plus une autre fonction endocrine, qu'est la sécrétion de la rénalase, nouvellement découverte, qui est une monoamine oxydase sécrétée, dont l'un des sites de production majeurs est le rein. Elle est responsable en partie de la dégradation des catécholamines circulantes comme la dopamine, l'épinéphrine et la norépinephrine et semble ainsi être impliquée dans le tonus sympathique, le contrôle de la pression et la fonction cardiaque. En conséquence, une diminution ou une perte de la fonction rénale aura un retentissement extrêmement délétère sur de nombreux paramètres physiopathologiques.

III. Glomérulopathies

III.1 Définition

Les néphropathies glomérulaires désignent l'ensemble des manifestations cliniques et paracliniques en rapport avec des lésions histologiques touchant principalement les glomérules [42].

Elles se traduisent cliniquement par deux principaux signes qui sont la protéinurie et l'hématurie. Ces signes peuvent être associés à une hypertension artérielle et ou à une insuffisance rénale. La prédominance de l'un de ces signes et leur allure évolutive permettent de définir différents tableaux cliniques [39]. L'existence d'antécédents familiaux, de signes extra-rénaux associés, et les données de la biopsie rénale, permettent de classer les glomérulopathies en primitives et secondaires [39].

III.2. Ponction biopsie rénale [40] :

Est une Technique de prélèvement d'un fragment cortical ou cortico-médullaire du tissu rénal par ponction, afin de poser le diagnostic histologique de certaines pathologies rénales.

Elle représente l'examen clé du diagnostic des glomérulopathies. Elle est pratiquée sous anesthésie locale au lit du malade après repérage échographique.

Ce geste est contre-indiqué en cas :

- de troubles de la coagulation
- d'HTA non contrôlée
- de rein unique congénital ou fonctionnel (en dehors du rein greffé)
- de reins de taille réduite < 8cm.

En général deux fragments de rein sont examinés par l'anatomopathologiste. Le premier est examiné en microscopie optique après coloration des coupes histologiques par différents colorants.

Le 2ème fragment est étudié en immunofluorescence ce qui permet de détecter par des anticorps la présence de molécules qui se déposent dans le rein (immunoglobulines, fractions du complément). L'étude histologique porte sur le glomérule mais aussi sur les autres secteurs du parenchyme rénal : interstitium, tubes et vaisseaux.

III.2.1. Microscopie optique [40] :

III.2.1.1. Fixation du prélèvement biopsique :

La biopsie rénale a bénéficié en Europe et surtout en France d'un fixateur particulier différent du formol utilisé dans les pays anglo-saxons dont les Etats-Unis. Le formol est un fixateur universel de toutes les biopsies et de toutes les pièces opératoires. Le fixateur le plus utilisé en Europe jusqu'à récemment était le liquide alcoolique de Bouin ou le liquide de Dubosq-Brazil qui permet certaines colorations utiles au diagnostic. Actuellement il est remplacé en France par un fixateur associant au formol de l'alcool et de l'acide acétique (AFA). L'utilité de ces fixateurs est de permettre par le trichrome de Masson (**Fig2**), qui est la coloration d'excellence, de mettre en évidence les dépôts immuns, particularité de la majorité des glomérulonéphrites. La fixation par immersion dans l'AFA est immédiate et se poursuit deux à trois heures. Au-delà de cette période, le fixateur est remplacé par de l'alcool à 70 %. Une des raisons de la préférence des Anglo-Saxons pour le formol est la destruction par le Dubosq-Brazil d'épitopes «accessibles» au marquage. Cela empêche certains immunomarquages nécessaires pour le diagnostic et surtout pour la recherche. Les granulations, des éosinophiles ont aussi disparu avec le Dubosq-Brazil. L'inclusion est actuellement pratiquée dans des automates programmés à la demande. Le milieu d'inclusion est constitué par un mélange de Paraplast1 et de paraffine. L'inclusion est réalisée après passage du prélèvement dans quatre bains d'alcool (15 minutes chacun) et trois bains de toluène ou de xylène (20 minutes chacun).

Des coupes sériées et nombreuses sont faites avec un microtome, d'une épaisseur de 3 microns. Toutes les coupes sont récupérées en déposant cinq par lame, en gardant du matériel pour d'éventuelles techniques ultérieures.

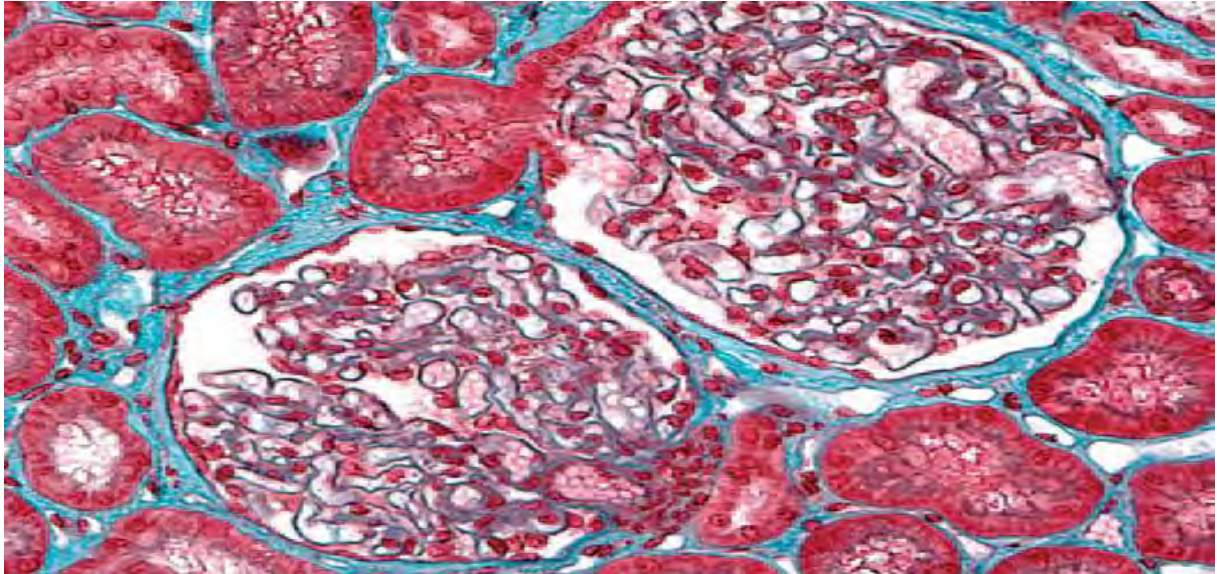


Figure 3 : Glomérules normaux, coloration trichrome vert de Masson x200

III.2.1.2 .Colorations des coupes :

Le trichrome vert (ou bleu) de Masson, les colorations argentiques et l'acide périodique de Schiff (PAS) sont les trois colorations utilisées pour le diagnostic. Le trichrome montre les dépôts immuns en rouge brique (rouge de Mallory), les membranes basales et le mésangium en vert (vert lumière), et en violet les noyaux (hémalum) (**Fig3**). Les colorations argentiques, colorent en marron-noir les matrices comme les membranes basales glomérulaires (MBG), tubulaires ainsi que la matrice mésangiale. L'argentation confirme la prolifération cellulaire endocapillaire avec son aspect en « logettes » des aires mésangiales. Elle montre les modifications des parois avec un aspect en « double contour » sous la forme de deux traits. Pour les dépôts extra membraneux, c'est le matériel matriciel entourant le dépôt qui donne ces aspects de spicules, de massues ou de cratères ou chainettes. L'hémalum-éosine-safran est une coloration de base qui analyse bien les cellules résidentes ou infiltrant le glomérule. Le PAS colore en rose la matrice mésangiale, les MBG et

les bordures en brosse des tubes. Il permet de distinguer les dépôts dits « hyalins » des dépôts fibrinoides. Une coloration par le May-Grunwald-Giemsa peut aider à l'analyse cellulaire. De nombreuses colorations spécifiques peuvent être ajoutées. C'est par exemple celle de l'amylose. Il peut s'agir du Rouge Congo, du cristal violet ou la thioflavine. Les cristaux peuvent nécessiter une lecture complémentaire en lumière polarisée qui visualise la structure et le dessin spécifique des cristaux ou une étude complémentaire en cristallographie sur coupes épaisses. La coloration des graisses (rouge à l'huile, noir Soudan) se fait sur le prélèvement congelé.

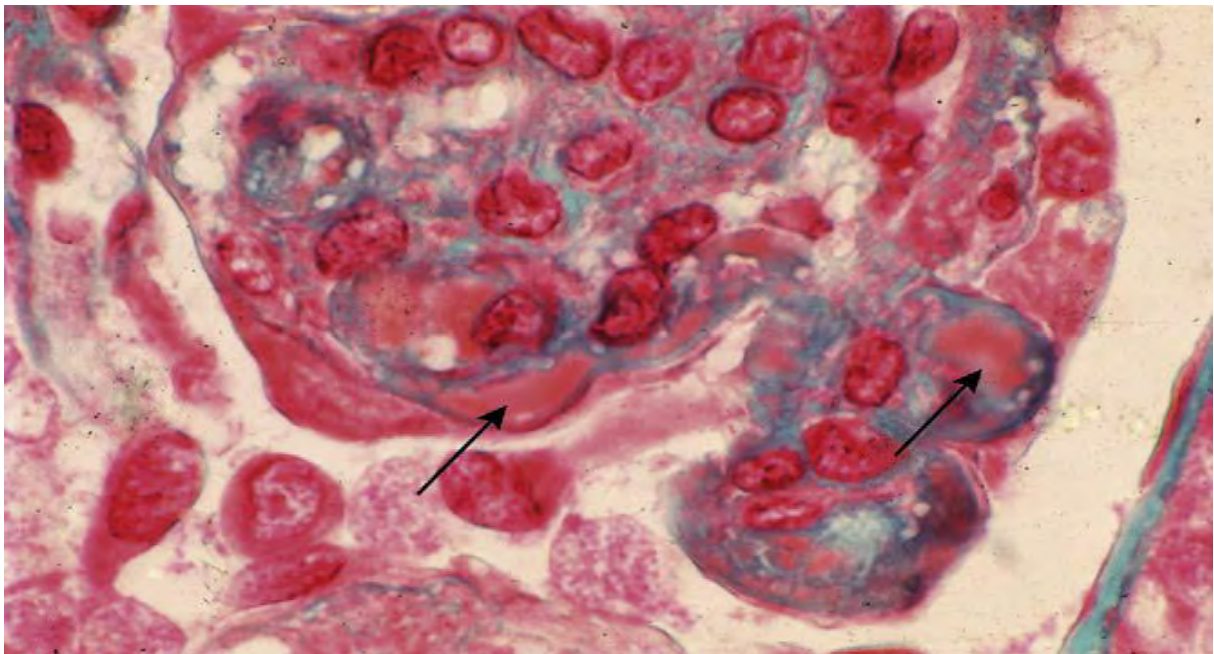


Figure 4 : Dépôt « immun » (flèches) dans deux localisations différentes au sein d'un glomérule, siège de la déposition d'une cryoglobulinémie II. Le dépôt apparaît en rouge brique au trichrome vert, épaississant la paroi sous le podocyte (wire-loop) et plus à droite remplissant une lumière capillaire sous la forme d'un « bouchon » d'immunoglobulines. Trichrome vert x1000 (Immersion à l'huile).

III.2.1.3. Lésions histologiques :

Les lésions histologiques recherchées au sein d'un glomérule sont soit focales, touchant moins de 50% des glomérules analysés, soit diffuses touchant plus de 50 % des glomérules. A l'intérieur d'un glomérule, la lésion est segmentaire, si seulement une partie du glomérule est touchée, ou globale si tout le glomérule est touché. Le terme de prolifération endocapillaire correspond à une hypercellularité du flocculus à laquelle participent les cellules endothéliales, les cellules mésangiales et parfois les cellules inflammatoires circulantes (polynucléaires, cellules mononuclées). Les MBG ont des aspects en «double contour» avec accumulation de dépôts endomembraneux présents aussi dans le mésangium et/ou de dépôts extramembraneux situés sur le versant externe de la paroi. Ces «doubles-contours» colorés par l'argéntation correspondent au glissement de la cellule mésangiale entre la MBG et les cellules endothéliales. Enfin des foyers de nécrose fibrinoïde existent pouvant être associés aux lésions du flocculus ou à des croissants correspondant à une prolifération extracapillaire comblant la chambre urinaire. Ces lésions proviennent entre autres de la prolifération des cellules de la capsule de Bowman. Elles sont appelées glomérulonéphrites nécrosantes focales avec croissants ou glomérulonéphrites extracapillaires pures et sont souvent rencontrées dans le cadre d'une vascularite systémique. Les lésions inflammatoires et fibreuses intéressent les glomérules, les tubes et l'interstitium. Les artères, les tubes et l'interstitium sont aussi le siège de lésions spécifiques.

III.2.2.Immunofluorescence sur matériel congelé :

L'origine immune d'une glomérulopathie est actuellement admise sur la seule constatation du dépôt d'Ig codé posées avec certaines fractions du complément, quand bien même l'antigène est inconnu et non décelé.

Il peut s'agir d'une déposition passive de complexes immuns circulants à travers le filtre glomérulaire ou d'une déposition plus spécifique faisant intervenir certains caractères des complexes comme leur taille, leur avidité ou leur charge. Actuellement, on préfère évoquer un autre mécanisme : celui de complexes immuns formés in situ. Les dépôts immuns seraient secondaires à la liaison in situ d'un anticorps libre circulant sur un antigène glomérulaire.

III.2.2.1.Congélation

Le fragment peut être congelé par immersion rapide dans l'isopentane refroidi par l'azote liquide ou directement dans l'azote liquide. Pour certains il est placé dans du Tissutek, produit qui durcit au contact de l'azote liquide. Lorsque le prélèvement doit être acheminé dans un autre laboratoire, il est transporté dans un tube en plastique au froid avec de la carboglace et est congelé sur place, en évitant les décongélations.

III.2.2.2.Immunofluorescence « directe » du tissu congelé

C'est une technique rapide qui ne demande que deux heures, ce qui est précieux dans certaines pathologies exigeant un résultat et un traitement urgents comme les glomérulonéphrites rapidement progressives. Les coupes faites en série du tissu d'une épaisseur de 2 à 3 microns sont obtenues avec un cryostat. Une « incubation » des anticorps sur les coupes (selon les cas non fixées ou fixées à l'acétone pendant dix minutes) a lieu en atmosphère humide pendant 30 minutes, puis les préparations sont rincées au tampon. Le montage est réalisé à la glycérine tamponnée. Les coupes sont examinées avec un microscope équipé d'une lampe à ultraviolets. Les préparations périssables sont photographiées immédiatement. La fluorescence « vive verte » s'éteint sous les rayons en moins de deux minutes, exigeant de les regarder rapidement et de les conserver à l'abri de la lumière et au froid.

En revanche, le reste du prélèvement congelé est conservé dans l'azote liquide des années, et peut être réutilisé si besoin pour d'autres investigations dans les mêmes conditions.

IV. Classification des glomérulopathies [19,39] :

IV.1.Glomérulopathies primitives

Il s'agit de maladies glomérulaires sans facteur étiologique retrouvé.

Sur le plan clinique, elles sont caractérisées par l'absence de signe extra rénal.

Un bilan étiologique complet sera systématiquement réalisé pour éliminer en particulier une maladie générale (lupus érythémateux, diabète...). Le diagnostic histologique repose sur la biopsie rénale dont les indications sont larges.

IV.1.1.Les lésions glomérulaires minimes (LGM) :

Cette glomérulopathie s'observe surtout chez les enfants de 1 à 8 ans, les adolescents et les adultes jeunes. Le garçon est plus souvent touché que la fille. La maladie se manifeste généralement par un syndrome néphrotique s'exprimant par un syndrome oedémateux d'apparition brutale sans facteur déclenchant. La biologie révèle un syndrome néphrotique souvent intense avec protéinurie supérieure à 10 gr/jour de type glomérulaire sélective. En général le syndrome néphrotique est « pur ». La biopsie rénale n'est pas nécessaire chez l'enfant âgé de 1 à 10 ans sauf en cas d'atypies cliniques ou biologiques (association d'une HTA avec une hématurie microscopique) ou en cas d'évolutions particulières. Chez l'adulte, en dehors de la maladie de Hodgkin, le syndrome néphrotique à LGM est idiopathique. La biopsie rénale est indispensable. Elle ne retrouve aucune lésion en microscopie optique et pas de dépôt en immunofluorescence. En microscopie électronique, une fusion des pieds des podocytes est retrouvée mais cette lésion n'est pas spécifique.

IV.1.2.La hyalinose segmentaire et focale (HSF)

Cette glomérulopathie est le plus souvent primitive, affectant l'enfant comme l'adulte dans la même tranche d'âge que les LGM. Il existe des formes secondaires des HSF en cas d'intoxication à l'héroïne et au cours du SIDA. La HSF peut être le processus cicatriciel de n'importe quelle lésion glomérulaire. Dans ce cas, sa traduction clinique n'est pas un syndrome néphrotique mais plutôt une insuffisance rénale dont le degré dépend de l'étendue des lésions cicatricielles.

La HSF se traduit par un syndrome néphrotique le plus souvent impur (HTA fréquente). La biopsie rénale montre une zone de hyalinose segmentaire et focale avec en son sein des dépôts d'IgM et de composants de la matrice extracellulaire.

IV.1.3.La glomérulonéphrite proliférative mésangiale à IgM :

Cette néphrose est caractérisée par des lésions histologiques mésangiales d'intensité variable. Sa traduction clinique est identique à celles des autres néphroses. L'histologie rénale révèle dans la forme typique une prolifération mésangiale discrète avec une augmentation de la matrice mésangiale en rapport avec des dépôts d'IgM et de C3.

Le traitement repose sur la corticothérapie ou les immunosuppresseurs. Le pronostic rénal est intermédiaire entre celui du syndrome néphrotique à LGM et celui de la HSF.

IV.1.4.Glomérulonéphrite extra-membraneuse primitive

Cette glomérulopathie, principale cause de syndrome néphrotique impur chez l'adulte, est la néphropathie la plus thrombogène. Elle affecte de façon égale les 2 sexes. Il s'agit d'une pathologie de dépôts d'origine immunologique. La biopsie rénale met en évidence des dépôts d'IgG et de C3 en position extra-membraneuse sur le versant sous épithélial sous forme de spicules «spikes »

sans aucune prolifération. A l'IF, les dépôts apparaissent régulièrement granuleux et périphériques et fixent l'IgG de façon prédominante et accessoirement le C3. A cette lésion de base, peuvent s'ajouter d'autres lésions du parenchyme rénal qui sont importantes pour le pronostic : fibrose interstitielle, lésions vasculaires, fibrose glomérulaire...

Les glomérulonéphrites extra-membraneuses sont idiopathiques dans 80% des cas, ce qui exige la pratique d'un bilan complet à la recherche d'une étiologie secondaire présente dans 20% des cas. Parmi les étiologies :

- les maladies générales : lupus érythémateux, sarcoïdose, maladie de Gougerot-Sjögren...
- les cancers
- les médicaments : sels d'or, D-pénicillamine, AINS, IEC à fortes doses , fluconazole.
- les infections : hépatites B et C, syphilis secondaire, parasitoses...

IV.1.5.La glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA

Elle se caractérise par la présence prédominante de dépôts granuleux d'IgA le long des axes mésangiaux. Dans sa forme idiopathique la GN à dépôts mésangiaux d'IgA est classiquement appelée « maladie de Berger ». Ce même aspect se retrouve dans les néphropathies du purpura rhumatoïde. En microscopie optique, dans ces deux affections, l'aspect peut être extrêmement variable allant d'une GN mésangiopathique à une GN endo- et extracapillaire en passant par une GN segmentaire et focale. Le principal signe clinique est l'hématurie microscopique ou macroscopique. L'origine glomérulaire est confirmée par le sédiment urinaire en mettant en évidence des cylindres hématiques. L'hématurie macroscopique peut survenir à l'occasion d'un épisode infectieux de la sphère ORL sans intervalle libre. L'HTA peut être révélatrice de la maladie.

Son association avec l'hématurie est très évocatrice de la maladie de Berger. La fonction rénale peut être normale ou altérée au moment du diagnostic.

IV.1.6. La Glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP)

Elle est caractérisée par l'association d'une prolifération endocapillaire et une augmentation de la matrice mésangiale et d'un épaissement diffus mais souvent irrégulier des parois des capillaires glomérulaires, lui conférant un aspect dédoublé, en « double-contours » en raison d'une interposition mésangiale entre la membrane basale et l'endothélium. Elle se traduit par un syndrome néphrotique impur ou par un syndrome néphritique aigu. La biologie retrouve fréquemment une diminution du complément sérique. Le plus souvent la GNMP est primitive. Il existe des formes secondaires, ce qui justifie un bilan étiologique complet. Une GNMP peut être associée à :

- une maladie générale : lupus érythémateux, cryoglobulinémie essentielle
- des infections bactériennes : endocardites, infections de shunt, suppurations profondes
- des infections virales : hépatites C et B

IV.2. Les glomérulopathies secondaires

Ce sont des glomérulopathies survenant au cours d'affections relevant d'une cause précise. Sur le plan clinique, l'existence de signes extra-rénaux oriente vers une glomérulopathie secondaire

Parmi les causes des glomérulopathies secondaires, nous citons :

✓ Maladies de système :

- Diabète, Lupus érythémateux disséminé, vascularites nécrosantes, purpura rhumatoïde, cryoglobulinémie, amylose

✓ Infections :

- Par le paludisme, bilharziose
- par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C

- par le VIH
- Par le streptocoque, pneumocoque
- D'un shunt atrio-ventriculaire
- ✓ Cancers et hémopathies malignes :
 - Tumeurs solides
 - Myélome multiple, lymphome non hodgknien
 - Gammapathie monoclonale isolée.
- ✓ Médicaments :
 - Anti-inflammatoires non stéroïdiens
 - Lithium
 - Sels d'or
 - D-penicillamine.

V. Mécanisme de la fibrose interstitielle au cours des glomérulopathies.

La majorité des glomérulonéphrites primitives et secondaires sont associées à des lésions inflammatoires actives, et/ou des lésions chroniques fibrosées ou sclérosées comprenant ou pas des atrophies tubulaires. De plus, la fibrose progresse ensuite presque toujours vers le compartiment tubulo-interstitiel [27]. Il y a 40 ans, **Risdon** [47] décrit pour la première fois l'association entre le niveau de dysfonction rénale et le degré de FTI chez des patients atteints de pathologies glomérulaires. Au plan clinique, la présence de FTI est fortement corrélée à une évolution vers l'insuffisance rénale et est ainsi associée à un mauvais pronostic à long terme [37].

V.1.Définition de la FTI : [32,16]

La Fibrose tubulo-interstitielle est un processus dynamique au cours duquel les évènements se mêlent et s'inter-stimulent.

Les lésions histologiques non spécifiques de fibrose associent une destruction de l'architecture rénale avec une raréfaction cellulaire associée à une augmentation des dépôts de matrice extracellulaire. Ceci implique de nombreuses molécules et de nombreux types cellulaires, résidents ou infiltrés. Il est possible de diviser le développement de la FTI en trois phases distinctes : la phase inflammatoire, la phase d'apparition de cellules sécrétrices de matrice et enfin la phase d'accumulation de MEC. En réponse à un stress, les cellules rénales résidentes sont activées et produisent des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines [32]. Ceci induit le recrutement et l'infiltration de cellules inflammatoires (monocytes/macrophages, lymphocytes T...) qui produisent alors des radicaux libres oxygénés ou des cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrosantes [32]. Ce contexte inflammatoire mène à l'apparition d'un nouveau type cellulaire, les myofibroblastes. Les myofibroblastes sont des cellules sécrétrices de matrice et leur apparition entraîne l'accumulation de MEC au niveau interstitiel [33].

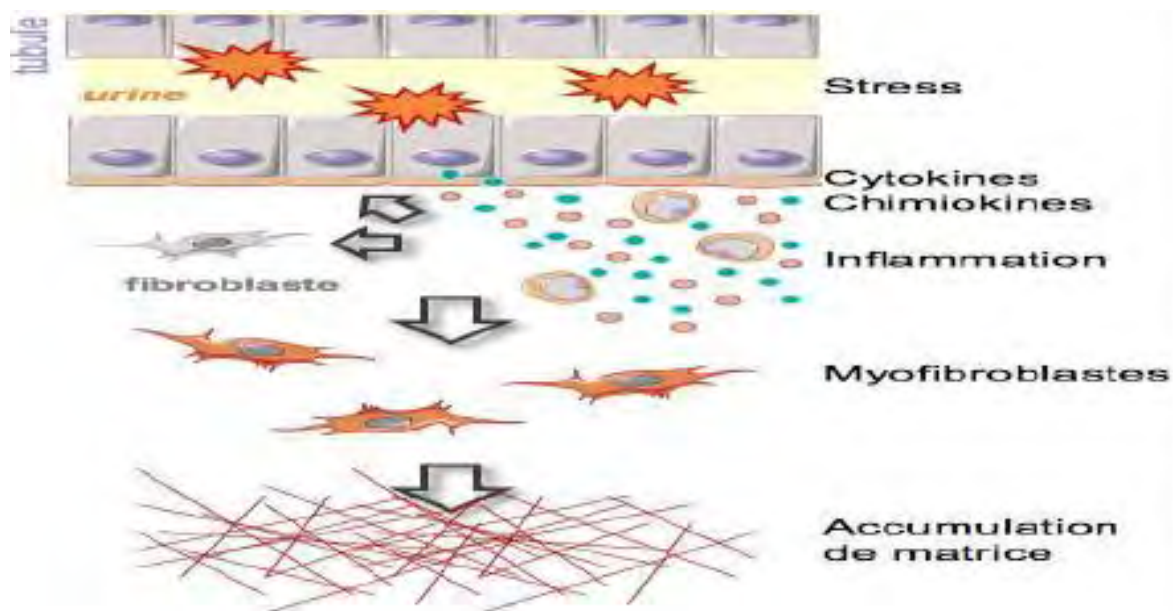


Figure 5 : Fibrose tubulo-interstitielle rénale

V.2. Inflammation chronique

Au cours de l'inflammation chronique, on assiste à une élévation des concentrations plasmatiques de la C-réactive protéine, de cytokines pro inflammatoires, comme le TNF- α (TumorNecrosis Factor- α) ou l'IL-1 β (Interleukine-1 β) et de cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-10 (Interleukine-10), le récepteur soluble au TNF et l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 [27]. Ceci est valable pour les patients atteints de maladies rénales chroniques, avec ou sans dialyse. Il est reconnu qu'une exposition continue à certains stimuli comme l'urémie ou le stress oxydatif conduit à terme à une activation des cellules rénales et ainsi, à la synthèse de diverses molécules pro-inflammatoires [28]. L'inflammation aiguë est caractérisée par une résolution rapide, associée à des réponses vasculaires comme le changement du calibre des vaisseaux, du flux sanguin et de la perméabilité vasculaire, à la formation d'oedèmes et à une infiltration de neutrophiles. Par opposition, l'inflammation chronique est définie par une réaction pouvant persister pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois et pendant laquelle on observe dans le même temps l'inflammation, la destruction du tissu lésé et les processus de réparation. Lors de pathologies chroniques, l'inflammation est associée à une infiltration massive de cellules mononuclées comme les macrophages et les lymphocytes. En effet, l'infiltration de macrophages est une caractéristique commune à la grande majorité des pathologies rénales chroniques et le degré d'infiltration de ces cellules mononuclées est considéré comme étant un facteur prédictif de la progression des néphropathies [13]. La phase inflammatoire implique un certain nombre de processus moléculaires ayant pour but le recrutement et l'activation de ces cellules inflammatoires au site de la lésion.

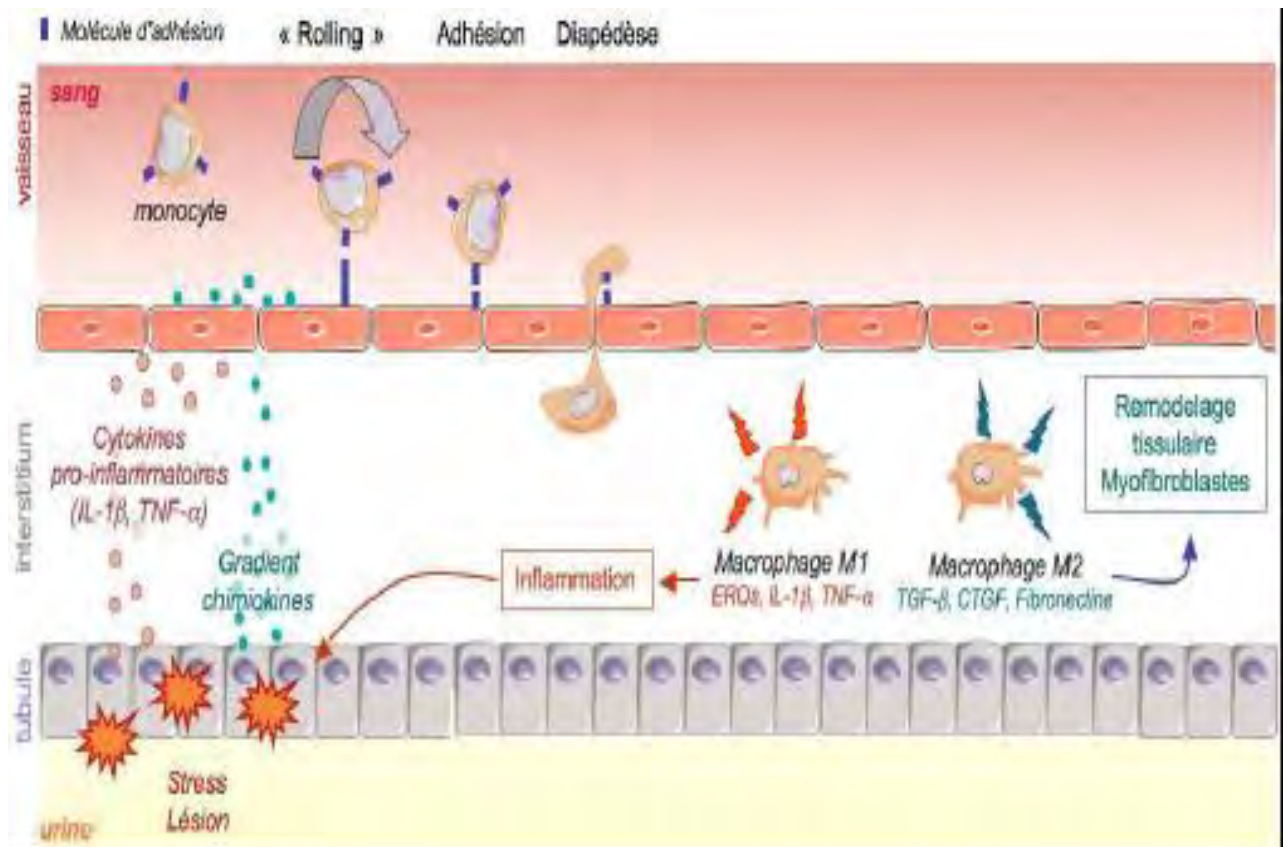


Figure 6 : L'inflammation. Les cellules résidentes rénales lésées synthétisent des cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-1 β ou le TNF- α , qui activent l'endothélium des vaisseaux péritubulaires. Les cellules endothéliales activées surexpriment alors des molécules d'adhésion impliquées dans le recrutement des monocytes sanguins [« rolling », adhésion et diapédèse]. Le flux de migration des monocytes est contrôlé par le gradient chimiotactique. Ce gradient est issu de la synthèse de chimiokines par les cellules résidentes rénales lésées et les cellules endothéliales activées. Les monocytes infiltrés dans l'interstitium se différencient en macrophages de type M1 ou de type M2. Les macrophages M1 synthétisent des Espèces Réactives de l'Oxygène (EROs) et des cytokines pro inflammatoires toxiques pour les cellules épithéliales tubulaires.

Les macrophages M2 synthétisent des cytokines pro-fibrosantes ainsi que des protéines de MEC. Ils participent au remodelage tissulaire et à l'activation de myofibroblastes

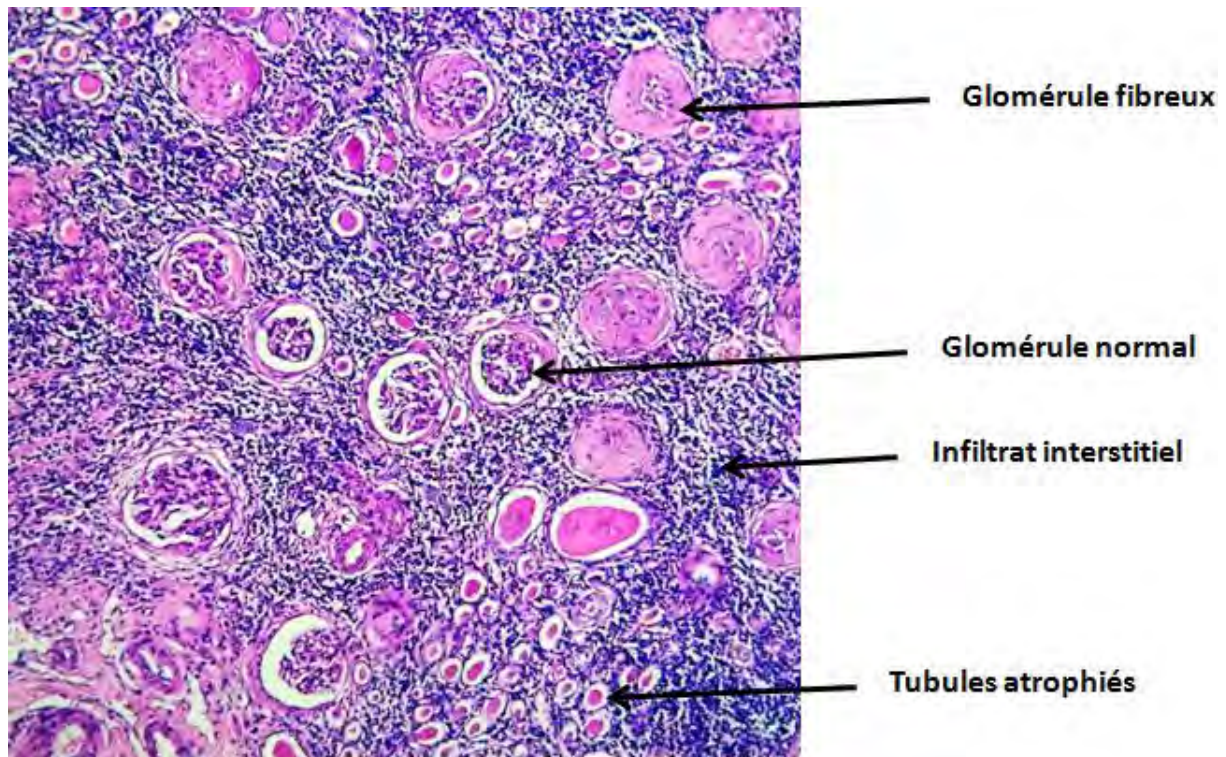


Figure 7 : Infiltrat interstitiel diffus et Atrophies tubulaires
Coloration HES x 100

V.3. Apparition de cellules sécrétrices de matrice

Au cours des glomérulopathies, la protéinurie est abondante, provoquant une saturation du système de dégradation lysosomale de la cellule tubulaire proximale qui exprime alors des chémokines comme le « monocyte chemoattractant protein-1 » (MCP-1), l'ostéopontine qui favorisent l'infiltration de l'interstitium par des cellules mononucléées et secondairement le développement d'une fibrose tubulo-interstitielle [66]. De plus, suite à l'arrivée massive des cellules inflammatoires dans l'interstitium rénal, les cellules résidentes subissent un stress majeur provoqué par la production de molécules toxiques et de cytokines pro-inflammatoires parmi lesquelles nous citons le

TGF- β (Transforming Growth Factor- β) et le CTGF (Connective Tissue Growth Factor).

Ces cytokines peuvent être synthétisées à la fois par les cellules résidentes stressées, mais également par les cellules inflammatoires elles-mêmes [13]. Il s'agit des deux cytokines les plus pro-fibrosantes connues à l'heure actuelle car elles stimulent l'apparition de cellules sécrétrices de matrice, les myofibroblastes.

Nouvellement reconnue l'action profibrosante de l'angiotensine II, qui joue une action inflammatoire et possède une capacité à induire la synthèse de facteurs de croissance, à augmenter le stress oxydant cellulaire et plus généralement à modifier le phénotype des cellules cibles

Son effet profibrosant est médié par le TGF β mis en évidence dans différents modèles expérimentaux comme ceux de la réduction néphronique [3].

V.3.1.Le myofibroblaste : [3]

La fibrose est définie par l'accumulation de matrice extracellulaire au lieu du tissu normal, accumulation qui est à l'origine d'une perte progressive de la fonction de l'organe touché notamment le rein.

La matrice fabriquée en excès (essentiellement constituée de fibres de collagène) y est déposée par des fibroblastes interstitiels activés appelés « myofibroblastes », après une agression de nature par exemple toxique, ou infectieuse, ou encore inflammatoire au sens large.

C'est en 1867 que les myofibroblastes ont été décrits pour la première fois. Ils furent alors appelés « éléments cellulaires contractiles » [8]. Schématiquement, les myofibroblastes sont des fibroblastes activés. Il s'agit en effet de cellules mésenchymateuses au phénotype hybride, entre fibroblaste et cellule musculaire lisse, détectée dans les tissus par l'expression de l'alpha-actine du muscle lisse (α -SMA), marqueur ni très sensible, ni très spécifique, mais dont l'intensité de l'expression dans l'interstitium rénal a une valeur pronostique péjorative.

V.4. Accumulation de matrice extracellulaire

L'accumulation progressive de MEC est un processus dynamique, potentiellement réversible (SN) qui évolue au fil du temps en termes de quantité et de qualité. La matrice extracellulaire acquiert de nouvelles formes surajoutées à sa forme normale, qui s'accumulent dans le rein, subissent des modifications, les rendant ainsi résistantes à la dégradation.

V.4.1. Synthèse

Quels qu'en soient les mécanismes initiateurs, la fibrogenèse rénale est précédée d'un changement phénotypique des cellules résidentes. Cette plasticité cellulaire est appelée transdifférenciation cellulaire, ou encore transformation ou transition épithélio-mésenchymateuse dans le cas des cellules épithéliales (TEM). Ce changement phénotypique bien caractérisé pour la cellule tubulaire proximale a été également observé pour les cellules mésangiales et les cellules épithéliales interstitielles [3,14]. Les mécanismes de la TEM et ses implications dans la fibrogenèse tubulo-interstitielle ont été détaillés par **Boffa et Yang [3,60]**.

Les myofibroblastes sont les principales cellules responsables de l'accumulation de MEC [18]. L'altération de la membrane basale tubulaire par les MMP favoriserait la migration des myofibroblastes devenus capables de synthétiser de la matrice extracellulaire à l'origine de la fibrose interstitielle. [3]

Les phases les plus précoces de la fibrose sont caractérisées par la formation d'un tissu conjonctif matriciel lâche, composé en grande partie de l'accumulation de fibronectine de collagènes fibrillaires de type I et III [30,61]. Ce réseau est assez instable et potentiellement résorbable, sensible à la dégradation.

Puis, au fur et à mesure de la progression de la fibrose, de nouvelles variétés de protéines matricielles apparaissent dans l'interstitium comme des glycoprotéines (thrombospondine, vitronectine...), des protéoglycanes (decorine, perlecan, heparan sulfate...) ou bien encore des protéines constitutives des membranes basales telles que la laminine ou le collagène de type IV [32].

V.4.2. Dégradation

L'homéostasie de la MEC dans un tissu normal résulte d'une balance entre synthèse et dégradation. Lors de la fibrose, l'accumulation de matrice est la conséquence à la fois d'un excès de synthèse et d'une diminution de la dégradation. Le rein normal contient de grandes quantités de protéases impliquées dans la dégradation de la matrice. Parmi ces enzymes, nous retrouvons les gélatinases MMP-2 et MMP-9 (Matrix Metallo-Proteases) ou des sérines protéases comme la plasmine, l'uPA (urokinase-Plasminogen Activator) et le tPA (tissue-Plasminogen Activator) [32]. La plasmine peut, d'une part, dégrader directement les protéines de MEC et d'autre part, activer les MMPs qui, synthétisées sous forme de zymogènes (précurseurs) inactifs, ont besoin d'être clivées pour être actives. Lors de la fibrose rénale, l'expression d'inhibiteurs spécifiques de ces protéases est augmentée, comme PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) qui inhibe tPA et uPA, ou TIMP-1 (Tissue Inhibitor of MetalloProtease-1) qui inhibe l'activité des MMPs [23,32]. Ceci a pour conséquence de réduire le taux de dégradation de la MEC et d'amplifier le phénomène d'accumulation.

V.4.3. Modification

La transglutaminase tissulaire Tg-2 est une enzyme calcium dépendante, catalysant la formation de ponts γ -glutamyl-lysine au niveau des protéines matricielles comme les collagènes, la fibronectine, la laminine ou les protéoglycans [24,49].

Ces modifications post-traductionnelles entraînent une réticulation irréversible des protéines et donc la stabilisation de la MEC la rendant particulièrement résistante à l'action des protéases. L'implication de la Tg-2 dans la progression de la fibrose rénale a été démontrée chez l'animal comme chez l'homme dans différentes pathologies rénales [24,49].

V.5.Mécanisme de progression et de régression de la fibrose interstitielle: [3]

V.5.1. Chimiotiques, cytokines, facteurs de croissance

V.5.1.1.Chimiotiques

Il est intéressant de noter que la plupart des acteurs impliqués dans l'initiation de la fibrose en sont également des facteurs de progression.

Les chimiotiques stimulent le recrutement des leucocytes au site de la lésion, elles sont initiatrices de la fibrose et participent également à l'entretien du processus.

De plus, un certain nombre d'études ont démontré que CCL2/MCP-1 pouvait exercer des effets pro-fibrosants indépendamment de son effet chimiotactique. Par exemple, elle peut directement stimuler la production de TGF- β par les macrophages, modulant donc de manière directe et indirecte la participation de ces cellules à la progression de la fibrose. Cette chimiotique peut également stimuler l'expression d'ICAM-1 par les cellules mésangiales glomérulaires.

V.5.1.2.Médiateurs pro-fibrosants (TGF- β , CTGF, PDGF, FGF-2 et EGF-R)

Le TGF- β et le CTGF, synthétisés lors de la phase inflammatoire par les leucocytes activés ou les cellules épithéliales lésées, sont également sécrétés en grande quantité par les myofibroblastes eux-mêmes, faisant basculer le processus dans un cercle vicieux à l'origine de la propagation et de l'aggravation des lésions.

D'autres cytokines et facteurs de croissance sont également impliqués dans la régulation de la progression de la fibrose, positivement ou négativement. Les facteurs de croissance aggravants les plus connus sont le PDGF (Platelet Derived Growth Factor), le bFGF (basic Fibroblast Growth Factor), ou FGF-2 et la famille de l'EGF. Le système PDGF comprend quatre isoformes (PDGF-A, -B, -C et β) et joue un rôle important dans la réparation tissulaire, l'athérosclérose, la fibrose ou le cancer [17]. Au niveau rénal, sa synthèse est induite par différents stimuli dont l'omniprésent TGF- β et sa stimulation induit principalement la prolifération des cellules mésangiales ou des fibroblastes, ainsi que la production de MEC [18]. Les trois isoformes principalement impliquées dans le développement de la fibrose tubulo-interstitielle rénale sont le PDGF-B, -C et β . Une étude récente a ainsi mis en évidence que, in vitro, la stimulation par le PDGF-C induisait la prolifération de fibroblastes rénaux et la production de chimiokines par ces cellules. De plus, cette étude a montré que le blocage génétique du PDGF-C in vivo, par invalidation génétique ou bien à l'aide d'anticorps neutralisants dans le modèle d'obstruction urétérale unilatérale, permettait de réduire l'expression des chimiokines CCL2/MCP-1 et CCL5/RANTES, diminuant ainsi l'inflammation et le développement de la fibrose [17]. Un autre facteur mitogène important induit par le TGF- β et impliqué dans la progression de la fibrose est le FGF-2 [52]. La surexpression de ce facteur de croissance a été mise en évidence dans un certain nombre de processus de fibrose, au niveau de la peau, du poumon ou du foie. Au niveau du rein, le FGF-2 peut induire, entre autres, la prolifération des cellules mésangiales glomérulaires ou des cellules épithéliales tubulaires et il participe à l'EMT [52]. L'étude de **Strutz** [52] et al a permis de mettre en évidence une augmentation de l'expression de ce facteur dans des biopsies de patients atteints de différentes néphropathies et cette augmentation était associée à la présence de lésions de fibrose [52]. De plus, cette étude a montré que la stimulation de fibroblastes rénaux par le FGF-2 induisait leur prolifération et l'expression d' α -SMA.

Cette stimulation par le FGF-2 n'avait cependant que peu d'effet sur la synthèse de protéines de MEC [52]. De plus en plus de preuves expérimentales suggèrent que l'activation du récepteur à l'EGF [EGF-R] est également une voie importante de la progression des lésions de fibrose rénale, car elle est impliquée dans le processus d'EMT et dans la synthèse de MEC. La stimulation de ce récepteur dépend d'une large famille de ligands incluant l'EGF, le TGF- α [qui, contrairement à ce que son nom suggère, n'appartient pas à la famille du TGF- β], ou encore l'Hb-EGF (Heparin binding-EGF) [29]. Il est connu que l'EGF-R ainsi que ses ligands sont fortement exprimés dans le rein tout le long du néphron. Cependant, ces derniers sont synthétisés sous forme de précurseurs inactifs ancrés dans la membrane plasmique. La stimulation du système nécessite donc le clivage et le relargage de ces facteurs sous forme active grâce à l'induction de protéases spécifiques telles que l'enzyme TACE (Tumor necrosis factor- α Converting Enzyme, ou ADAM17). Des données obtenues in vitro ont permis de mettre en évidence que la stimulation des cellules épithéliales tubulaires (proximales ou du tube collecteur) par l'EGF où l'Hb-EGF induisait une diminution de l'expression de la E-Cadhérine et potentialisait l'effet du TGF- β sur l'EMT et que ce mécanisme était associé à une augmentation de l'expression de Slug (Snail-2) [12]. Ces observations ont été renforcées par des expériences menées in vivo. Il a ainsi été montré dans différents modèles animaux de néphropathies chroniques, que l'invalidation du gène de l'EGF-R ou de l'un de ses ligands, le TGF- α , mais également l'inhibition de la TACE, permettaient de réduire les lésions rénales ainsi que le développement de la FTI [29,55]. Ces résultats confirment donc l'importance fonctionnelle de la voie EGF-R au cours des néphropathies.

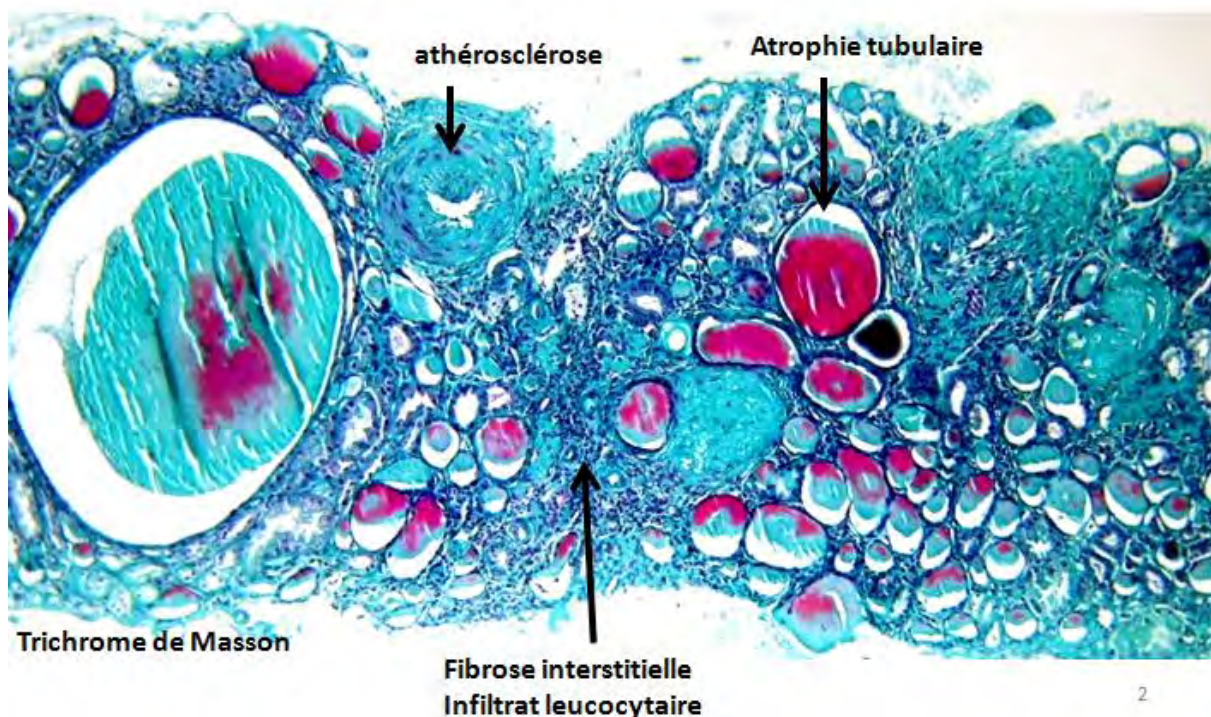


Figure 8 : Biopsie rénale montrant une fibrose interstitielle au trichrome de masson vert lumière x 100

V.5.2. Régression de la fibrose interstitielle

Parmi les traitements prometteurs, soulignons l'efficacité spectaculaire du «Bone Morphogenic Protein-7» (BMP-7) dans différentes néphropathies fibrosantes expérimentales [34, 64, 65]. Cette protéine endogène inhibe la voie de signalisation du TGF β par les SMAD, confirmant ainsi le rôle pathogène central de ce facteur profibrosant. L'administration de BMP-7 recombinant humain améliore les lésions rénales dans un modèle de glomérulonéphrite extracapillaire en inhibant la TEM induite par le TGF β [64,65].

De même, des résultats expérimentaux très encourageants ont été rapportés avec l'administration de l'Hepatocyte Growth Factor (HGF). Ce traitement diminue notablement la progression de la fibrose rénale interstitielle induite par la ligature urétérale chez le rat [61]. Le bénéfice observé s'explique en partie par le blocage de la translocation nucléaire des SMAD-2/3, inhibant ainsi la voie du TGF β et l'activation des myofibroblastes [62,60].

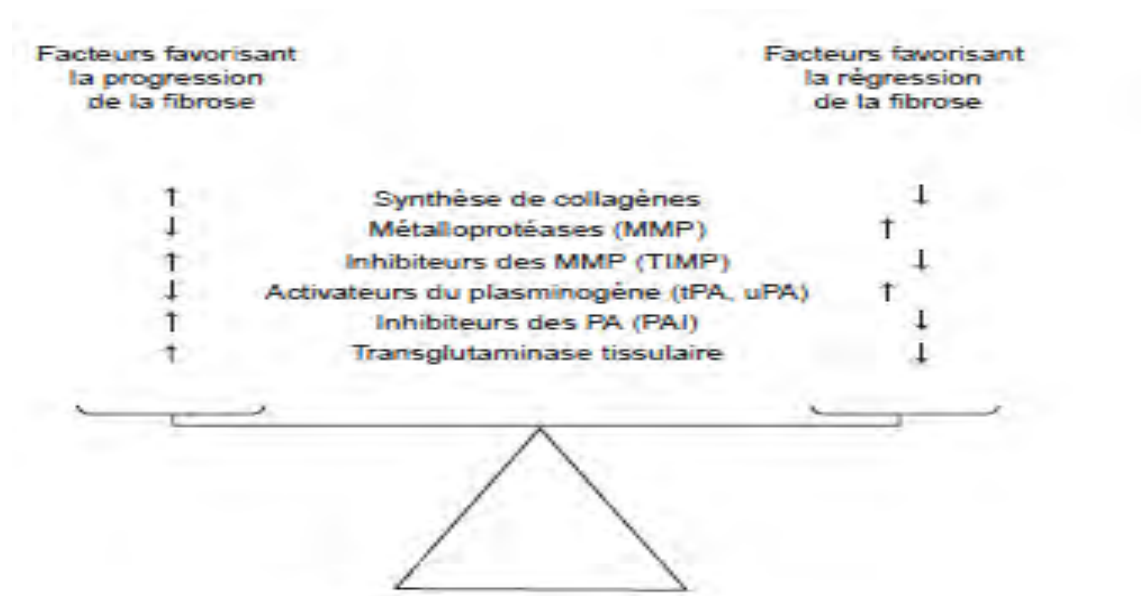


Figure 9: Le remodelage de la matrice dépend d'un équilibre entre les facteurs favorisant la synthèse des protéines de la matrice extracellulaire et ceux responsables de leur dégradation.

VI. Système rénine-angiotensine-aldostérone

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est un système hormonal impliqué dans la régulation de la pression artérielle. Il s'agit d'un système hypertenseur, de par son effet vasoconstricteur et par le contrôle de la volémie au niveau rénal (réabsorption d'eau et de sel). L'angiotensine II (AngII) est le peptide le plus actif de ce système. Classiquement considérée comme un agent vasoactif, l'AngII est désormais reconnue comme une cytokine pro-inflammatoire ayant un rôle à part entière dans la physiopathologie rénale.

VI.1.L'angiotensine II et ses récepteurs

La production d'AngII résulte d'une cascade enzymatique qui peut se résumer simplement ainsi : l'angiotensinogène, le précurseur de l'AngII, est synthétisé de manière constitutive par le foie.

Il est clivé par la rénine, une enzyme produite par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire, afin de générer l'angiotensine I, un intermédiaire inactif. L'angiotensine I est alors clivée à son tour en AngII par l'enzyme de conversion exprimée à la surface des cellules endothéliales pulmonaires. Parallèlement à ce système systémique circulant, il est désormais connu que certains organes, dont le cœur et le rein, contiennent toute la machinerie nécessaire à la production d'AngII. Le système intrarénal local activé joue un rôle crucial dans les mécanismes de progression de la fibrose rénale et cela, indépendamment de tout effet hémodynamique [7,31,48,58]. En effet, l'AngII est un peptide multifonctionnel qui joue sur tous les tableaux de la fibrose :

- elle participe directement à l'inflammation et au chimiotactisme : en stimulant l'expression des molécules d'adhésion VCAM-1 et ICAM-1, en stimulant la synthèse de chimiokines comme CCL2/MCP-1 ou CCL5/RANTES, et en stimulant l'activité NADPH oxydase et donc, la production de radicaux libres oxygénés [33,48,58].
- elle exacerbe l'apparition des myofibroblastes en stimulant l'EMT ainsi que la prolifération et la différenciation fibroblastique [7,33,48].
- enfin, elle joue un rôle important dans l'accumulation de MEC en stimulant la synthèse de collagène I et fibronectine par les myofibroblastes mais également en induisant l'expression de PAI-1 et de TIMP-1 [33,48].

A l'heure actuelle [3,36], les seuls traitements efficaces chez l'Homme pouvant ralentir significativement l'évolution vers l'insuffisance rénale sont des traitements qui inhibent, soit la production d'Ang II (IEC, Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion), soit l'action de l'Ang II sur son récepteur AT1R (ARA2, Antagonistes du Récepteur de type 1 à l'Ang II), voire même plus leur association [3]. Cependant, il est important de noter que l'AngII et ses récepteurs ne sont pas les seuls acteurs du SRAA participant à la progression de la fibrose rénale.

VI.2.L'aldostérone

L'aldostérone est une hormone minéralocorticoïde, synthétisée en réponse à l'AngII par l'aldostérone synthase. Cette hormone est connue principalement pour son rôle en tant que régulateur de la volémie et de la balance sodium/potassium. En effet, grâce à l'activation du récepteur nucléaire aux minéralocorticoïdes, l'aldostérone régule l'expression de différents canaux et pompes au niveau des cellules épithéliales tubulaires et stimule ainsi la réabsorption de sodium et l'excrétion de potassium. En conséquence, l'aldostérone induit une augmentation de la volémie et de la pression sanguine. Cependant, de plus en plus d'études menées in vivo et in vitro ont fait apparaître que l'aldostérone pouvait également moduler l'inflammation et la fibrose rénale. En effet, il a été montré que l'aldostérone exerçait des effets pro-inflammatoires en stimulant l'activité de la NADPH oxydase dans les cellules mésangiales et du facteur de transcription NF- κ B dans les cellules épithéliales tubulaires, entraînant ainsi une augmentation de la production de radicaux libres oxygénés et de l'expression de CCL2/MCP-1 et de l'IL-1 β [31,46]. De plus, l'aldostérone induit l'expression du TGF- β et du CTGF et stimule la croissance et la prolifération des fibroblastes [46]. Enfin, l'aldostérone contribue à l'accumulation de MEC en augmentant la synthèse de collagène et de PAI-1 et en diminuant l'expression des MMPs [46,59].

En conclusion, de plus en plus de preuves montrent que le SRAA est un système central dans la progression de la fibrose rénale et que dans ce système, indépendamment de l'AngII, nous devons aussi désormais compter avec la rénine et l'aldostérone.

VII. Protéinurie

La présence de protéines dans les urines est une situation anormale résultant d'une atteinte de la barrière de filtration glomérulaire qui devient perméable et laisse alors fuir les macromolécules.

Cette protéinurie est un facteur de risque important dans la progression de la fibrose tubulo-interstitielle et de l'évolution vers l'insuffisance rénale, laissant supposer qu'il existe un lien de cause à effet direct entre l'ultrafiltration de protéines au niveau glomérulaire et la fibrogenèse interstitielle [22,52].

VIII. Activation des facteurs du complément

Il existe une autre composante de la protéinurie qui peut léser directement les cellules tubulaires et jouer ainsi un rôle dans la progression de la fibrose : les facteurs du complément. Le système du complément est un élément essentiel du système immunitaire inné car il participe à la défense de l'organisme contre les pathogènes en provoquant la cytolyse et en favorisant l'opsonisation (ou phagocytose facilitée), il joue un rôle dans la clairance des complexes immuns, régule la réponse immunitaire adaptative et il génère des composés pro-inflammatoires, les anaphylatoxines C3a et C5a (**figure 10**). Il est constitué par un ensemble de 30 protéines plasmatiques principalement sécrétées par le foie. Ces protéines sont synthétisées sous forme de pro-enzymes inactives et sont activées en cascade par clivage sous certaines conditions extrêmement précises et selon trois voies différentes : la voie classique (reconnaissance de complexes antigène-anticorps), la voie alterne (reconnaissance de composants bactériens comme le LPS par exemple) et la voie des lectines (reconnaissance des résidus mannose des microorganismes). Comme nous l'avons dit, la présence de protéines dans les urines est corrigée par un phénomène d'endocytose et de dégradation par les cellules épithéliales tubulaires et cela génère en conséquence la production et la sécrétion urinaire d'ammonium. Or l'ammonium peut réagir avec le facteur C3 du complément afin de former du C3-amidé, un composé actif appelé « convertase intrinsèque de la voie alterne ». Une protéinurie importante génère donc de grande quantité de convertase, ce qui entraîne une activation massive et aberrante de la voie alterne menant à la formation du complexe C5b-C9, plus connu sous le nom de complexe d'attaque membranaire

(CAM). Le CAM s'insère dans la membrane plasmique des cellules cibles, ici les cellules épithéliales tubulaires, forme un canal et mène ainsi à la lyse cellulaire [36]. De nombreuses études se sont intéressées au rôle du complément dans la progression de la fibrose rénale. Ainsi, il a été montré que, dans des modèles animaux de néphropathies associées une protéinurie, on observait une augmentation des dépôts de C5b-C9 et de C3 au niveau des cellules tubulaires, que le C5b-C9 et l'anaphylatoxine C3a modulaient l'accumulation des myofibroblastes et que le blocage génétique ou pharmacologique des facteurs du complément permettait de diminuer l'inflammation et le développement de la FTI [36,45,54]. De plus, il a été montré que le C3a pouvait induire l'expression du TGF- β , du collagène I, des chimiokines et le processus d'EMT dans les cellules épithéliales proximales in vitro [54]. Chez l'Homme, des facteurs du complément activé ont été détectés chez des patients atteints de différentes glomérulonéphrites. Ces protéines, et en particulier les protéines du complexe C5b-C9, ont été retrouvées dans l'urine de ces patients, mais il a également été montré qu'il existait une relation spatiale entre le dépôt de C5b-C9 dans les cellules épithéliales tubulaires et les zones d'inflammation tubulo-interstitielle [54,35].

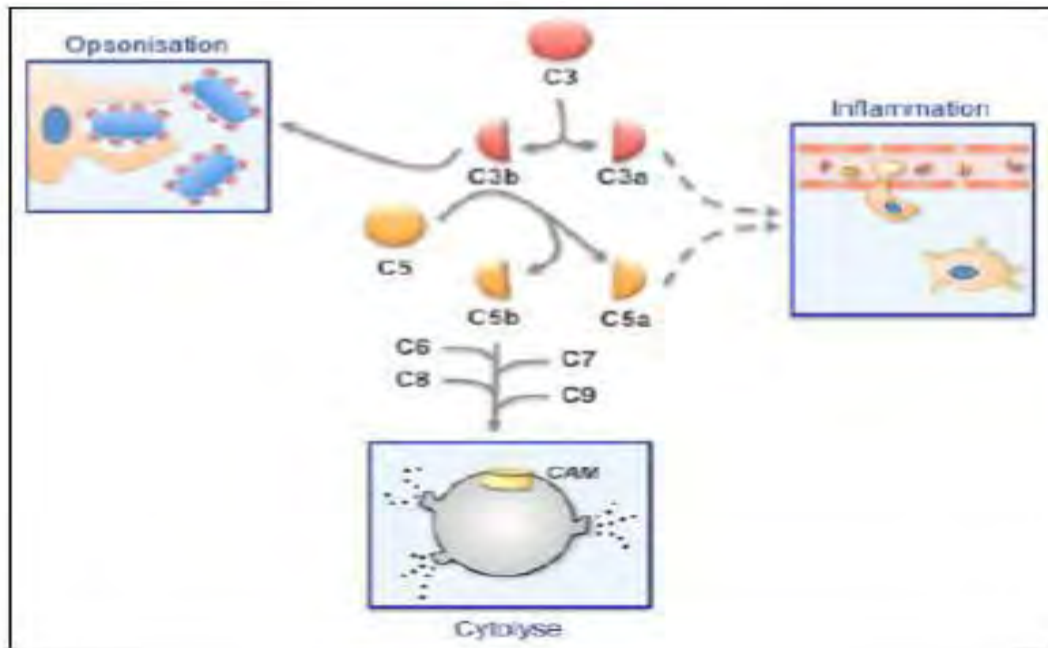


Figure 10 : Les conséquences de l'activation de la voie alterne du complément.

L'opsonisation : le C3b peut interagir avec les surfaces bactériennes et ainsi recouvrir les microorganismes. Ceci facilite la phagocytose par les macrophages qui possèdent des récepteurs aux protéines du complément. L'inflammation : le C3a et le C5a sont des anaphylatoxines qui activent les processus pro-inflammatoires comme l'augmentation de la perméabilité capillaire ou le chimiotactisme. Elles exercent cet effet indirectement, via l'induction du relargage d'histamine par les mastocytes. La cytolysse : le complexe C5b-C9, ou complexe d'attaque membranaire, s'insère dans la membrane plasmique des cellules cibles afin de former des pores. Ceci entraîne une fuite du contenu cytoplasmique et l'éclatement de la cellule.

IX. Phytothérapie [21].

C'est une médecine fondée sur l'extrait des plantes et les principes actifs naturels de pratique traditionnelle dans les pays en voie de développement.

En Afrique, la flore est une ressource abondante, diversifiée et précieuse, de plantes médicinales. Dans les forêts tropicales humides africaines, 30 000 espèces végétales ont été recensées et seraient utilisées à des fins thérapeutiques par la population indigène, souvent sans précautions particulières.

Environ 75% des habitants n'ont recours qu'à la médecine traditionnelle [43].

Au Sénégal, on peut trouver les parties végétales utilisables dans les pharmacopées, chez les herboristes, étalant souvent leur marchandise dans les rues, ou encore dans la brousse. Les plantes médicinales sont utilisées entières ou en partie (feuille, tige, racine, écorce, fruit,...) dans des préparations galéniques. Ces préparations sont de plusieurs sortes :

- Tisane: -Plantes séchées ou fraîches -Partie précise de la plante -infusion, macération, décoction.
- Poudres et gélules
- Extraits hydroalcooliques: forme pâteuse, liquide (concentrée en principes actifs)
- Cataplasme, lavements.

À la suite d'une « épidémie » d'insuffisances rénales survenant chez des patientes suivies dans un cabinet médical bruxellois spécialisé en cures d'amaigrissement [57] une nouvelle cause de fibrose rénale interstitielle compliquée de cancer des voies urinaires a été identifiée. Cette maladie a été attribuée aux acides aristolochiques contenus dans certaines plantes utilisées en médecine chinoise traditionnelle. Des cas similaires sont maintenant rapportés partout dans le monde. La Food and Drug Administration relève au moins 70 plantes et 14 différents mélanges d'herbes contenant des acides aristolochiques utilisés dans les médecines traditionnelles.

Des cas, plus nombreux encore, sont donc à attendre. Par exemple, l'usage d'*Aristolochia* en médecine traditionnelle pourrait expliquer la fréquence particulièrement élevée de néphrites interstitielles chroniques dans la population indienne [57]. L'enquête menée avait permis de conclure à la substitution accidentelle de *Stephaniatetandra* par une autre plante *Aristolochia fangchi*, en raison de noms chinois très voisins.

La toxicité de *Aristolochia fangchi* est due à l'acide aristolochique qui est néphrotoxique mais aussi mutagène et carcinogène. Sur le plan de la physiologie et de la biologie, les acides aristolochiques ouvrent des voies nouvelles d'exploration expérimentale de la fibrogenèse et de la tumorigenèse dont l'intérêt pour la pathologie humaine est maintenant évident.

La présentation clinique de certains cas sous forme d'un syndrome de Fanconi [28,53,63] indiquerait le tube proximal comme cible primaire des acides aristolochiques. Effectivement, l'excrétion urinaire des protéines de petit poids moléculaire, étudiée chez 5 patients, est notablement augmentée [25]. De même, l'excrétion urinaire de l'endopeptidase neutre, une ectoenzyme de la bordure en brosse du tube proximal est diminuée, cette diminution étant corrélée à la réduction de la fonction rénale et à l'accroissement de la microprotéinurie tubulaire [57].

En revanche, l'exposition à des acides aristolochiques a été confirmée par la mise en évidence d'adduits d'ADN formés par les acides aristolochiques dans le tissu rénal prélevé lors des néphrectomies [57].

La toxicité tubulaire des acides aristolochiques pourrait être expliquée par l'altération de l'ADN cellulaire. En effet, dans le modèle des cultures cellulaires du tube proximal d'opossum [30], il existait une corrélation positive entre les doses d'acides aristolochiques introduits dans le milieu de culture et, d'une part, l'importance de la réduction de l'endocytose protéique et, d'autre part, la quantité d'adduits d'ADN formés par les aristoloches.

Ces observations suggèrent que les modifications de l'ADN des cellules tubulaires par les acides aristolochiques ont altéré la synthèse protéique de la mégaline, récepteur de la bordure en brosse responsable de l'endocytose des microprotéines [30].

Le rôle respectif des adduits d'ADN formés par les acides aristolochiques et la mutation de p53 dans la carcinogenèse associée à NHC reste à explorer, de même que la relation entre la toxicité tubulaire proximale et le développement de la fibrose interstitielle. Pour ce dernier point, un relais immunologique a été suggéré: en démontrant le ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale par un traitement aux **stéroïdes** chez quelques patientes atteintes de NHC [57].

L'expérience clinique indique d'importantes différences individuelles dans la susceptibilité à la toxicité des plantes chinoises. L'étude des mécanismes enzymatiques de l'activation métabolique par nitroréduction des acides aristolochiques a ouvert quelques perspectives explicatives : des préparations de microsomes sont capables, in vitro, de produire des adduits d'ADN par des acides aristolochiques [57]. Ce modèle expérimental a permis de démontrer le rôle des cytochromes P450 A1 et A2 et de la prostaglandine H synthétase dans l'activation métabolique des acides aristolochiques. L'activation par la prostaglandine H synthétase pourrait expliquer la localisation préférentielle de l'effet toxique des acides aristolochiques dans le rein et les voies urinaires tandis que le polymorphisme génétique du P450 pourrait expliquer les différences individuelles de susceptibilité [57].

Au Sénégal, il n'existe aucune étude menée sur les différents types de phytothérapies prescrites clandestinement, défaut souvent d'une ignorance qui rime avec l'inconscience. Tout de même, les explications fournies quant à l'action profibrosante de l'acide aristolochique, ainsi que l'effet bénéfique démontré rétrospectivement des stéroïdes sur la fonction rénale pourraient être appliqué pour les plantes sénégalaises.

Parmi les plantes utilisées au Sénégal, nous citons quelques exemples [43] :

- ✓ *Acacia albida*, de la famille des Mimosacées, nommé en :
 - Wolof : kadd
 - Bambara : balasa
 - Sérère : sas
- ✓ *Acacia nilotica*, de la famille des Mimosacées, nommé en :
 - Wolof : gonakié
 - Français : Gommier rouge
- ✓ *Hibiscus sabdarifla*, de la famille des Malvacées nommée en :
 - wolof : bisap
 - Bambara : da kumu
 - Sérère : basap
 - Français local : oseille de Guinée

Ces plantes possèdent plusieurs vertus sur les différents organes. Cependant, une inattention particulière vis-à-vis de l'usage chez les sujets ayant une fonction rénale altérée au préalable, ou normale avec de fortes doses. Ces plantes prédisposent aux lésions tubulo-interstitielles, ainsi que le risque notoire d'hyperkaliémie et d'hyperphosphorémie de certaines plantes [21].

MÉTHODOLOGIE

I) Cadre et méthodes de l'étude :

I-1. Cadre de l'étude :

L'étude a été réalisée dans le service de néphrologie du Centre hospitalo-universitaire de l'établissement public de santé, Hôpital Aristide Le Dantec (HALD) et le service d'anatomopathologie de l'hôpital Général de Grand Yoff. Le service de néphrologie de HALD est le seul service de référence en néphrologie du Sénégal. Le personnel est composé de trois professeurs, d'un maître assistant, d'un assistant chef de clinique, de quatre internes et de médecins en spécialisation de néphrologie. Le service comporte :

- Neuf salles d'hospitalisation composées de quatre salles pour hommes (une à trois lits et trois à deux lits), et une cabine individuelle, quatre salles pour femmes (deux à deux lits et deux à trois lits), soit une capacité de vingt lits.
- Une unité d'hémodialyse faisant suite au pavillon PACHON à l'extrémité gauche avec une capacité de 14 machines de dialyse ;
- Une deuxième unité d'hémodialyse située dans le local de néphrologie avec une capacité de 9 machines de dialyse ;
- Un service de dialyse péritonéale, situé dans l'enceinte du service de pédiatrie.

Un médecin anatomopathologiste spécialiste en néphro-pathologie a lu les PBR de 2010 à 2011 au service d'anatomopathologie de L'HALD , puis il a continué l'activité au niveau du laboratoire de l'hôpital Grand Yoff de Dakar qui dispose des moyens techniques pour l'étude morphologique et l'immunofluorescence des biopsies rénales effectuées au rythme moyen d'environ 200 biopsies par an. Les Ponctions Biopsies Rénales (PBR) ont été faites au service de Radiologie de l'hôpital Le Dantec par les néphrologues et les DES en néphrologie. Les fragments de biopsie rénale étaient adressés au service d'anatomo-pathologie (anapath) pour la technique et la lecture des lames. Initialement au service

d'anatomopathologie de l'hôpital Aristide Le Dantec jusqu'en mai 2012, et depuis juin 2012 à l'hôpital Général de Grand Yoff.

I.2. Méthode de l'étude :

I.2.1.Type et période de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective puis analytique, qui s'est déroulée du 1^{er} Janvier 2010 au 31 Décembre 2014, soit une période de 66 mois.

I.2.2. Sélection des dossiers

2.2.1. Critères d'inclusion :

Ont été inclus, tous les comptes-rendus anatomopathologiques des biopsies rénales contributives décrivant des lésions tubulo-interstitielles associées à une glomérulopathie. Le nombre de glomérules requis pour une bonne analyse et une classification de la glomérulopathie est de 10 au minimum.

La lésion tubulo-interstitielle correspond à toute anomalie touchant la structure anatomique du tubule ou de l'interstitium d'une manière aiguë ou chronique, responsable de modifications plus ou moins réversibles de cette dernière. Parmi les lésions tubulaires, nous citons la nécrose tubulaire, la tubulite, et l'atrophie tubulaire. Les lésions interstitielles sont l'œdème interstitiel, l'infiltrat inflammatoire et la fibrose interstitielle [42].

2.2.2. Critères de non inclusion :

Les biopsies non contributives.

Les glomérulonéphrites chroniques au stade terminal

Les néphropathies interstitielles sans atteinte glomérulaire

Les enfants de moins de 16 ans.

I.2.3. Déroulement de l'étude

I.2.3.1. Collecte des données

a. Outils de collecte

La collecte des données a été faite grâce à :

- Une fiche individuelle de recueil des données
- Les registres d'anatomopathologie des laboratoires de l'hôpital Grand Yoff, sur lesquels étaient inscrits tous les patients ayant subi une ponction biopsie rénale (PBR). Les PBR ont été faites au service de Radiologie de l'hôpital Le Dantec par les néphrologues et les DES en néphrologie. Les fragments de biopsie rénale étaient adressés au service d'anatomopathologie (ANAPATH) pour la technique et la lecture des lames.
- Les fiches contenant les données cliniques et paracliniques des patients ayant bénéficié d'une PBR.
- Les comptes rendus des résultats de l'examen anatomopathologique.

b. Paramètres étudiés :

b.1. Paramètres démographiques :

Les paramètres démographiques pris en compte dans notre étude étaient l'âge et le genre.

b.2. Paramètres cliniques :

Les variables étudiées, la phytothérapie, l'hypertension artérielle et le type de glomérulopathie [20] pouvant être :

- ✓ Primitive : LGM ; HSF ; GEM ; GNMP
- ✓ Secondaire : Amylose rénale ; Néphropathie lupique ; Vascularite rénale ; GNA post infectieuse ; Cryoglobulinémie ; Néphropathie diabétique.

b.3.Paramètres biologiques :

Les paramètres étudiés étaient les suivants :

- ✓ La protéinurie en se basant sur son dosage en g/24h.
- ✓ L'hématurie en la recherchant au sédiment urinaire
- ✓ La mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) au moment de la biopsie (DFG1), et au troisième mois post-biopsique (DFG2), appréciée par la méthode de MDRD en ml/min[50].

b.4 .Paramètres histologiques :

Les lésions interstitielles ont été évaluées selon la classification d'Austin et al [50]:

Infiltrat inflammatoire	1<25% ; 2<40% <3% du tissu cortical
Fibrose interstitielle	1<25% ; 2<40%<3% du tissu cortical

L'infiltrat inflammatoire et la fibrose ont été considérés significatifs pour un seuil supérieur à 10% dans notre travail [50].

Une recherche de l'atrophie tubulaire au sein de l'atteinte interstitielle est systématiquement effectuée, afin d'évaluer le retentissement adjoint de celle-ci sur la fonction rénale [10].

II. Analyse et traitement des données

Toutes les données ont été saisies et codées sur Windows Excel 2010 (Microsoft, USA) puis analysées en utilisant PASW Statistics 18 (IBM, Chicago, IL, USA).

Le logiciel Excel a été utilisé pour présenter des tableaux et des graphiques, ainsi que pour grouper les modalités de certaines variables avant leur analyse.

La statistique descriptive a présenté les données sous forme des tableaux, des figures. Elle a ensuite résumé les variables qualitatives sous formes des proportions (pourcentages) et les variables quantitatives sous forme de moyennes +/- écart-type.

Pour les variables qualitatives, la comparaison des pourcentages a nécessité le test de chi-carré de Pearson avec correction de Yates en cas de nécessité pour les petits échantillons.

Le test T de Student a été utilisé pour la comparaison des variables quantitatives symétriques. Alors que le test U de Wilcoxon-Mann-Whitney a servi à comparer les variables quantitatives asymétriques (distribution qui ne suit pas la loi normale de Gauss-Laplace).

L'inférence statistique nécessaire à l'étude analytique, a servi à étudier les associations en utilisant les tests statistiques pour la comparaison des variables et les calculs des Odds ratios (OR) qui peuvent être considérés comme une approximation du risque relatif (RR) avec l'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %).

Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme seuil de significativité ($p < 0,01$ = hautement significatif et $p < 0,001$ = très significatif).

I. Résultats :

I.1.Aspects démographiques :

✓ Répartition des glomérulopathies avec atteinte tubulo-interstitielle dans le temps :

Neuf cents quatre-vingt biopsies rénales ont été colligées, dont 525 correspondaient à des glomérulopathies. Parmi ces dernières, 310 étaient associées aux lésions tubulo-interstitielles soit 31,60%.

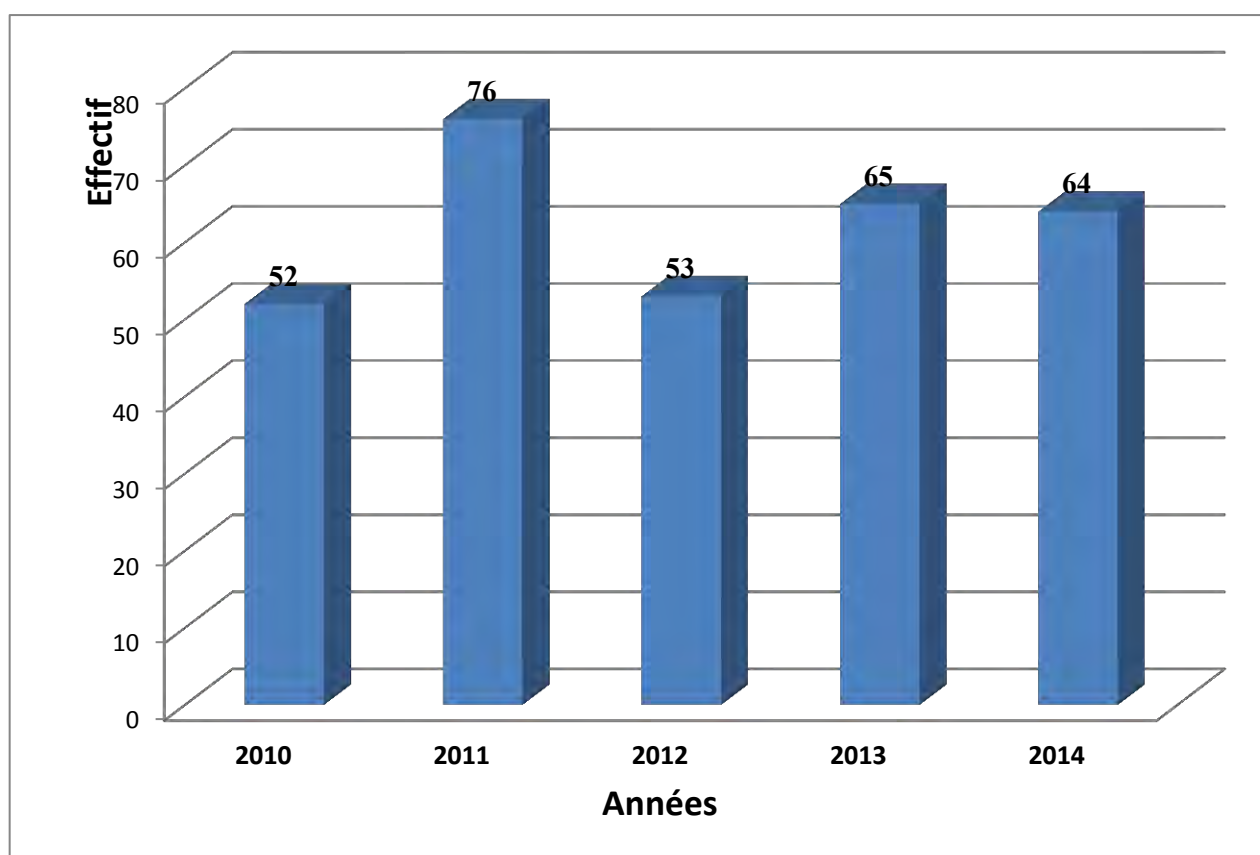


Figure 11: Répartition des glomérulopathies avec atteinte tubulo-interstitielle en fonction des années

La prévalence des glomérulopathies avec atteinte tubulo-interstitielle variait selon les années, avec un pic de 24,5% en 2011(**figure 11**).

✓ **L'âge :**

L'âge moyen des patients présentant des glomérulopathies avec atteinte tubulo-interstitielle était de 36,50 +/- 13,93 ans, avec une minima de 16 ans et une maxima de 76 ans.

L'âge moyen chez les hommes était de 36,25 +/- 13,18 ans, celui des femmes était de 36,25 +/- 14,44 ans ;

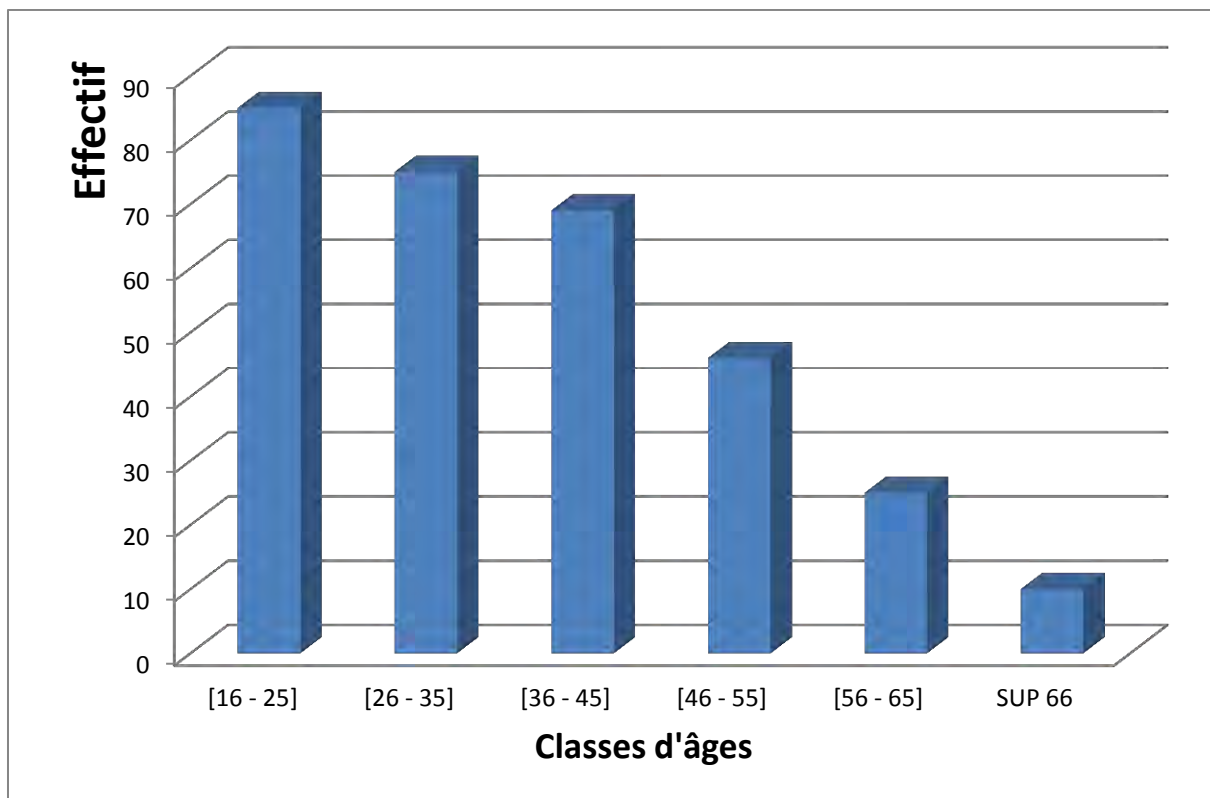


Figure 12 : Répartition des lésions tubulo-interstitielles au cours des glomérulopathies en fonction de l'âge.

La tranche d'âge la plus atteinte était comprise entre 16 et 25 ans avec 85%(figure 12).

✓ **Genre :**

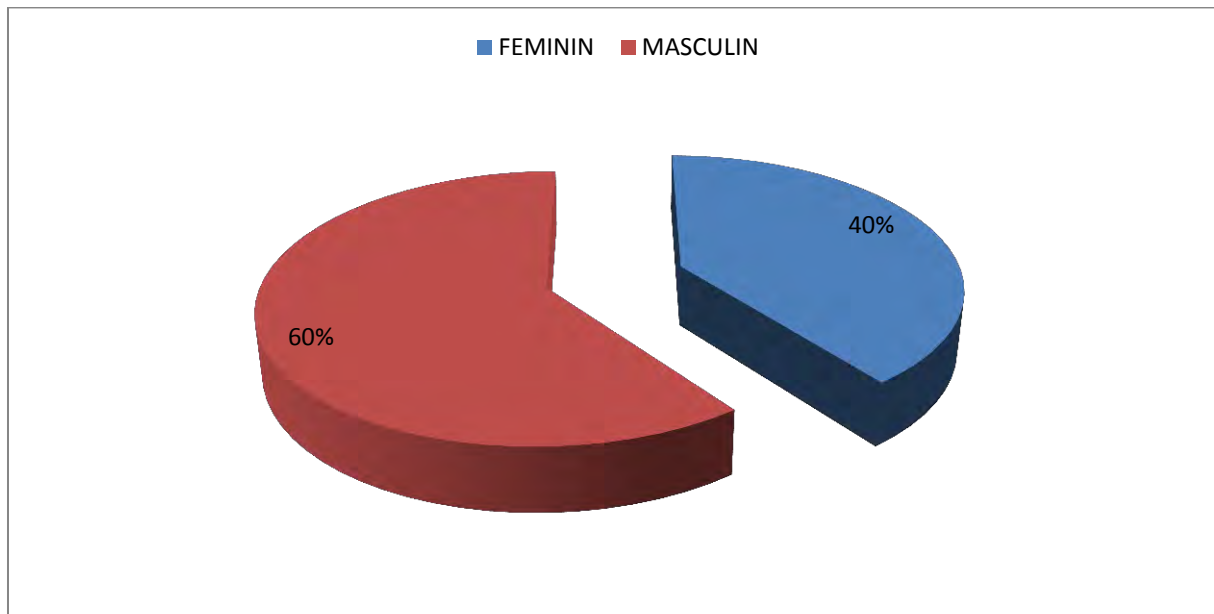


Figure 13 : Prévalence des glomérulopathies avec atteinte tubulo-interstitielle en fonction du genre.

Il y'avait 60,3% d'hommes pour 39,7% de femmes, soit un sex-ratio de 1,52(Figure 13).

I.2. Aspects cliniques :

✓ **L'hypertension artérielle :**

Sur les 310 patients, 115 étaient hypertendus soit 42% des cas. Cent cinquante-neuf étaient normotendus soit 58%.

✓ **La phytothérapie :**

La prise de phytothérapie a été trouvée chez 71 cas sur 310 soit 22,8%

I.3.Aspects biologiques :

✓ **L'hématurie :**

L'hématurie était présente chez 72patients soit 35,6%.

✓ **La protéinurie :**

Deux cent quatre-vingt patients avaient une protéinurie soit 92%, avec un taux de protéinurie supérieur à 2g/j.

I.4. Aspects histologiques :

- ✓ Répartition des glomérulopathies avec atteinte tubulo-interstitielle selon la néphropathie causale :

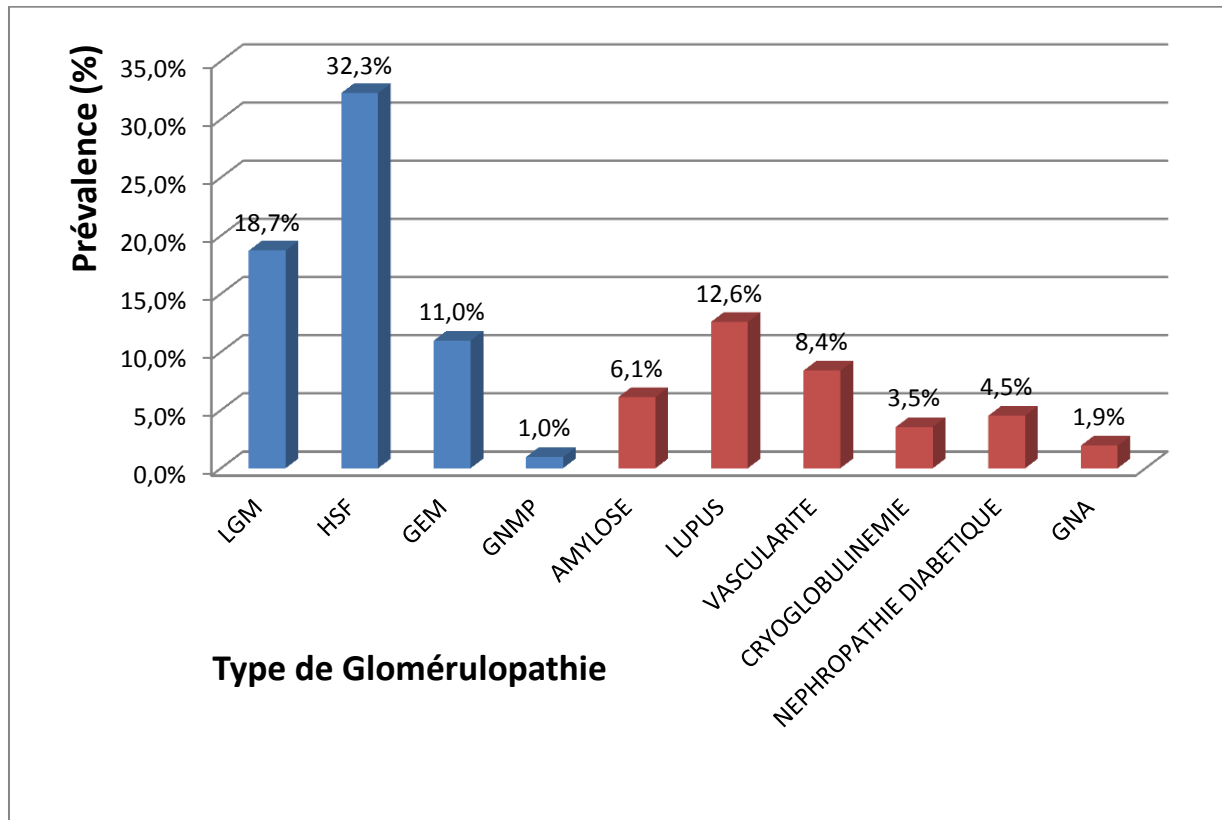


Figure 14 : Prévalence des glomérulopathies avec atteinte tubulo-interstitielle selon la néphropathie causale

La prévalence des néphropathies glomérulaires primitives était de 63%, dont la plus fréquente était la hyalinose segmentaire et focale dans 32,2% des cas .Celle des néphropathies glomérulaires secondaires était de 37% des cas, dominées par la néphropathie lupique trouvée dans 12,6% des cas (**figure 14**).

✓ **Prévalence des lésions tubulo-interstitielles au cours des glomérulopathies :**

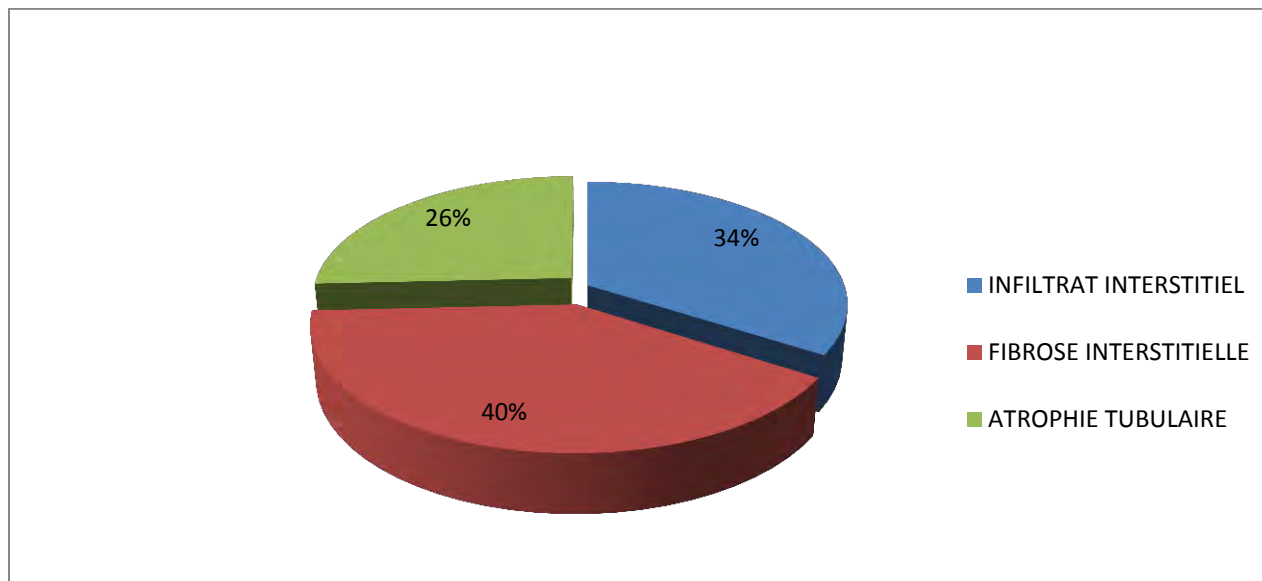


Figure 15: Prévalence des lésions tubulo-interstitielles au cours des glomérulopathies

Sur les 310 biopsies ayant révélé une atteinte tubulo-interstitielle au cours des glomérulopathies, l'atteinte interstitielle est retrouvée sur 74% des cas, avec un infiltrat inflammatoire dans 34% des cas, et une fibrose interstitielle dans 40% des cas.

L'atrophie tubulaire au sein de la fibrose interstitielle est trouvée dans 26% de nos biopsies.

II. Facteurs cliniques associés aux lésions histologiques (Tableau I ;II ;III) :

Tableau I: Association entre phytothérapie et infiltrat inflammatoire

Variable		Infiltrat inflammatoire		Probabilité
		-	+	
Phytothérapie	-	91	140	<0,001 SS
	+	11	58	

L'infiltrat inflammatoire était présent chez 58 patients ayant consommé la phytothérapie soit 19,33%, tandis qu'il est absent chez 11 patients ne l'ayant pas consommé soit 3,66% des cas.

Cette différence était statistiquement significative ($p < 0,001$). L'OR est de 3,427 (1,708 - 6,878), (IC à 95%) (**Tableau I**).

Tableau II : Association entre phytothérapie et fibrose interstitielle

Variable		Fibrose interstitielle		Probabilité
		-	+	
Phytothérapie	-	47	187	0,74 NSS
	+	21	48	

Quarante-huit patients avaient consommé la phytothérapie soit 15,8%, et avaient développé une fibrose interstitielle. Cent quatre-vingt-sept patients n'avaient pas consommé la phytothérapie soit 61%, et avaient présenté une fibrose interstitielle. Cette différence était statistiquement non significative ($p = 0,74$) (**Tableau II**).

Tableau III: Association entre phytothérapie, et atrophie tubulaire :

Variable		Atrophie tubulaire		Probabilité
		-	+	
Phytothérapie	-	133	120	0,682 NSS
	+	35	33	

L'atrophie tubulaire était présente chez 33 patients ayant consommée la phytothérapie soit 10,3%, et trouvée chez 120 patients ne l'ayant pas utilisée soit 37,38%(**Tableau III**). La différence était statistiquement non significative ($p=0,682$).

III. Facteurs biologiques associés aux lésions histologiques :

Tableau IV : Association entre Protéinurie, hématurie et infiltrat inflammatoire :

Variable		Infiltrat inflammatoire		Probabilité
		-	+	
Protéinurie (g/24h)	0,3-3	25	41	0,646 NSS
	>3	54	106	
Hématurie	-	49	79	0,044 SS
	+	18	53	

L'infiltrat inflammatoire est retrouvé chez 41 patients ayant une protéinurie non néphrotique, soit 18,14% des cas, tandis qu'il est retrouvé chez 106 patients avec protéinurie néphrotique soit 46,9% des cas. Cette différence était statistiquement non significative ($p=0,646$) (**Tableau IV**).

L'infiltrat inflammatoire est retrouvé chez 79 patients non hématuriques, soit 39,7% des cas. Il était trouvé chez 53 patients hématuriques soit 26,63%. Cette différence était statistiquement significative ($p= 0,044$).L'Odds Ratio était de 1,826 (1,015-3,473) (**Tableau IV**).

Tableau V : Association entre protéinurie, hématurie, et fibrose interstitielle :

Variable		Fibrose Interstitielle		Probabilité
		-	+	
Protéinurie (g/24h)	0,3-3	13	53	0,602 NSS
	>3	38	124	
Hématurie	-	27	102	0,227 NSS
	+	21	51	

La fibrose interstitielle était présente chez 53 patients ayant une protéinurie non néphrotique soit 23,24% des cas, versus 124 cas à protéinurie néphrotique, soit 54,38%. Cette différence était statistiquement non significative ($p=0,602$) (Tableau V).

Parmi les patients ayant une fibrose interstitielle, 51 avaient présenté une hématurie soit 25,37%, versus 102 sans hématurie, soit environ 51%. Cette différence était statistiquement non significative ($p=0,227$) (Tableau V).

Tableau VI : Association entre protéinurie, hématurie et atrophie tubulaire :

Variable		Atrophie tubulaire		Probabilité
		-	+	
Proteinurie (g/24h)	0,3-3	31	34	0,464 NSS
	>3	85	74	
Hématurie	-	71	55	0,032 SS
	+	29	41	

L'atrophie tubulaire était présente chez 74 patients ayant une protéinurie néphrotique soit 33%, et trouvée chez 34 patients ayant une protéinurie non néphrotique soit environ 14%. Cette différence était statistiquement non significative ($p=0,464$) (**Tableau VI**).

L'atrophie tubulaire était trouvée chez 41 patients hématuriques soit 20,9% des cas, et absente chez 71 patients non hématuriques soit 36% des cas. Cette différence était statistiquement significative ($p=0,032$). L'Odds ratio était 1,825 (1,010-3,298) (**Tableau VI**)

IV. Relation entre l'atteinte tubulo-interstitielle et le type de glomérulopathie

Tableau VII: Lien entre les lésions tubulo-interstitielles et les glomérulopathies primitives

Variable		GN primitives		Probabilité
		-	+	
Infiltrat Interstitiel	-	58	47	0,904 NSS
	+	114	89	
Fibrose interstitielle	-	43	27	0,339 NSS
	+	130	109	
Atrophie tubulaire	-	81	67	0,818 NSS
	+	87	68	

Au cours des glomérulopathies primitives (**Tableau VII**) :

- ✓ L'infiltrat inflammatoire était trouvé chez 89 patients soit environ 29% et était absent chez 47 patients soit 15,26%, pour une différence non statistiquement significative ($p=0,904$).

- ✓ La fibrose interstitielle est retrouvée chez 109 patients soit 35,3% et était absente chez 27 patients soit environ 9% des cas. Cette différence était statistiquement non significative ($p=0,339$).
- ✓ L'atrophie tubulaire était trouvée chez 68 patients soit 22,44% des cas, et était absente chez 67 patients soit 22,11%, pour une différence non statistiquement significative ($p=0,818$).

Il n'existait pas de lien entre les glomérulopathies primitives et le risque de survenu des lésions tubulo-interstitielles.

Tableau VIII: Lien entre les lésions tubulo-interstitielles et les glomérulopathies secondaires.

Variable		GN secondaires		Probabilité
		-	+	
Infiltrat Interstitiel	-	80	25	0,001 SS
	+	114	89	
Fibrose interstitielle	-	36	34	0,034 SS
	+	158	81	
Atrophie tubulaire	-	99	49	0,283 NSS
	+	94	61	

Au cours des glomérulopathies secondaires (**Tableau VIII**):

- ✓ l'infiltrat inflammatoire était trouvé chez 89 patients soit 28,89% des cas, et était absent chez 25 patients soit 8,11% pour une différence statistiquement significative ($p= 0,001$), l'Odds ratio était de 2,498 (1,474-4,235).
- ✓ La fibrose interstitielle était présente chez 81 patients soit 26,3%, et absente chez 34 patients soit 10,3%. Cette différence était statistiquement significative ($p=0,034$), l'Odds ratio était de 1,433 (1,063-1,933).

- ✓ L'atrophie tubulaire était trouvée chez 61 patients soit 20,13% et absente chez 49 patients soit 16,17%, pour une différence statistiquement non significative ($p=0,283$).

Il existait un lien entre les glomérulopathies secondaires et le risque de survenue de lésions interstitielles (**Tableau VIII**).

V. Relation entre les lésions TI et le type de prolifération :

Tableau IX : Lien entre les lésions tubulo-interstitielles et la prolifération endocapillaire :

Variable		Prolifération endocapillaire		Probabilité
		-	+	
Infiltrat interstitiel	-	98	180	0,133
	+	7	23	
Fibrose interstitielle	-	62	217	0,362
	+	8	22	
Atrophie tubulaire	-	141	133	0,004
	+	7	22	

Vingt-trois patients qui avaient une prolifération endocapillaire, avaient présenté un infiltrat inflammatoire soit 7,4%, et 180 patients qui avaient présenté une prolifération endocapillaire n'ont pas développé d'infiltrat inflammatoire soit 58,44%. Cette différence était statistiquement non significative ($p=0,133$).

La fibrose est retrouvée chez 22 patients ayant présenté une prolifération endocapillaire soit 7,11%, et était absente chez 217 patients ayant développé la prolifération endocapillaire soit 70%, pour une différence non statistiquement significative ($p=0,362$).

Cent trente-trois patients qui avaient une prolifération endocapillaire n'ont pas présenté d'atrophie tubulaire soit 43,9% des cas, 22 l'avaient présentée soit 7,2%.

Cette différence était statistiquement significative ($p=0,004$). L'Odds ratio était de 3,332 (1,378-8,056) (**Tableau IX**).

Tableau X : Lien entre les lésions tubulo-interstitielles et la prolifération extra-capillaire :

Variable		Prolifération extracapillaire		Probabilité
		-	+	
Infiltrat inflammatoire	-	103	177	0,000
	+	1	25	
Fibrose interstitielle	-	59	224	0,016
	+	11	15	
Atrophie tubulaire	-	135	141	0,465
	+	13	12	

Vingt-cinq patients qui avaient une prolifération extracapillaire, ont présenté un infiltrat inflammatoire soit 8,11% des cas, et 103 patients qui n'avaient pas présenté une prolifération extracapillaire n'ont pas développé d'infiltrat inflammatoire soit 33,66% des cas. Cette différence était statistiquement significative ($p<0,000$). L'Odds ratio était de 14,548 (1,942-108,955) (**Tableau X**).

La fibrose interstitielle est retrouvée chez 15 patients ayant présenté une prolifération extracapillaire soit 4,9% des cas, et était absente chez 59 patients n'ayant pas développé cette dernière, soit 19,4% des cas, pour une différence statistiquement significative ($p=0,016$).

Cent quarante et un patients qui avaient une prolifération extracapillaire n'ont pas présenté d'atrophie tubulaire soit 46,53% des cas, 12 l'avaient présenté soit

environ 4%des cas. Cette différence était statistiquement non significative ($p=0,465$) (Tableau X).

VI. Impact de la fibrose sur la fonction rénale :

Le DFG 2 était calculé chez 49 patients parmi les 310. La moyenne de DFG1 chez les 310 patients au moment de la biopsie rénale était de 58,24ml/min \pm 7,77ml/min.

La moyenne de DFG2 chez les 49 patients à 3 mois d'évolution post biopsique était de 39,77ml/min \pm 6,13ml/min.

Sur les 49 patients, 32 présentaient une fibrose interstitielle, chez qui on notait une perte de 18,47 ml/min de DFG sur les 3 mois, pour une moyenne de baisse entre 10,6 et 26,3 ml/min.

Parmi les 49 patients, 17 patients n'avaient pas de fibrose interstitielle, il n'y avait ni gain ni perte sur le DFG sur les 3 mois, la moyenne était de 45ml/min.

La différence entre le DFG2 des 32 patients avec fibrose interstitielle et celui des 17 patients sans fibrose interstitielle était statistiquement significative ($p<0,0001$), l'Odds ratio était de 3,89 (IC à 95%).

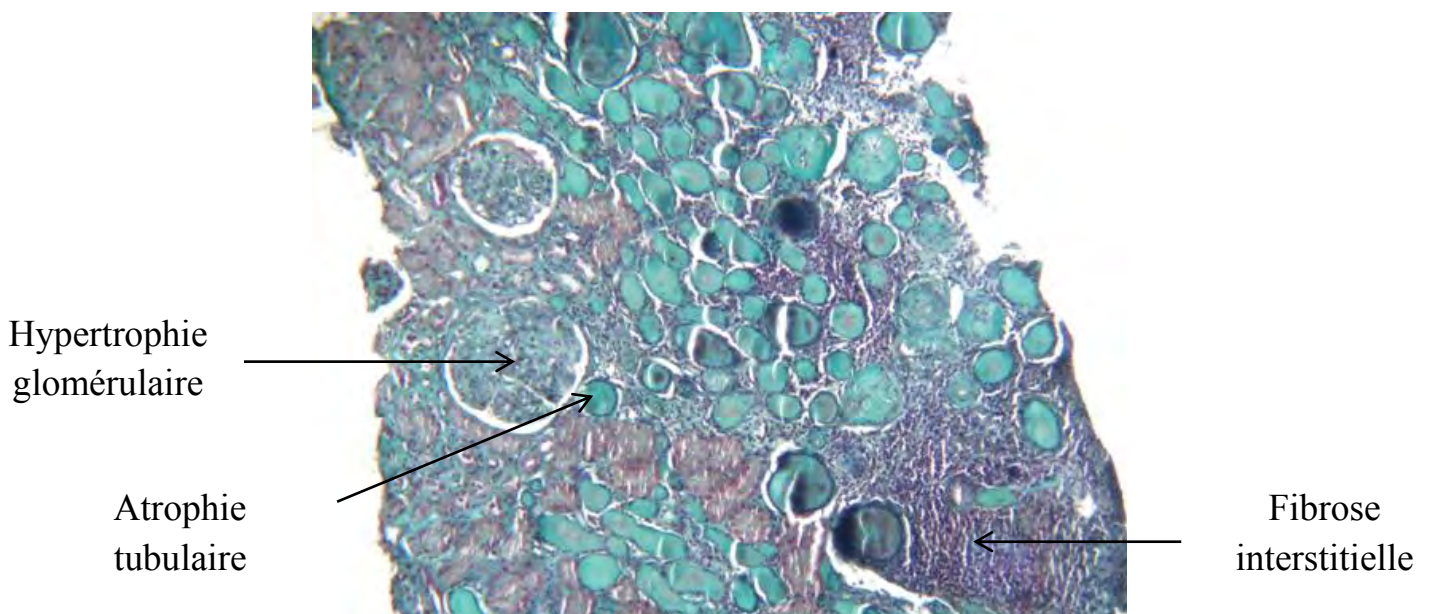


Figure 16 : Fibrose interstitielle inflammatoire, atrophie tubulaire, hypertrophie glomérulaire compensatrice. Sur une biopsie rénale chez un patient ayant une HSF. Trichrome de Masson
gros x 100

Discussion :

1. Aspects démographiques :

1.1. L'âge :

L'âge moyen dans notre série est de 36,50 +/- 13,93 ans, à peu près semblable à la série de **Soumeila [50]**, La tranche d'âge la plus atteinte est comprise entre 16 et 25 ans avec 85%.

1.2. Le Genre :

Le sex ratio est de 1,52 dans notre série, résultat concordant avec l'étude Sénégalaise portant sur l'épidémiologie des glomérulopathies menée par **Diouf et al [11]** où le SR était 1,25 tandis que celui de l'étude marocaine **Soumeila** portant sur l'atteinte interstitielle au cours des glomérulopathies était de 0,82[50].

2. Types de glomérulopathies :

Sur l'ensemble des PBR réalisées dans notre série, la prévalence des lésions primitives est de 63%, et sont dominées par les hyalinoses segmentaires et focales par 32,3%, celle des lésions secondaires est de 37% dominées par la néphropathie lupique par 12,6%, résultats retrouvés dans l'étude de **Diouf et al [11]**.

3. Prévalence des lésions tubulo-interstitielles au cours des glomérulopathies :

Les atteintes tubulo-interstitielles sont fréquentes au cours des glomérulopathies et représentent dans notre série 74%. Cependant peu de travaux ont porté sur l'ensemble des glomérulopathies du fait de leurs classifications histologiques diverses et variées mais aussi de la physiopathologie qui reste à déterminer dans de nombreux cas [5].

3.1. La fibrose interstitielle :

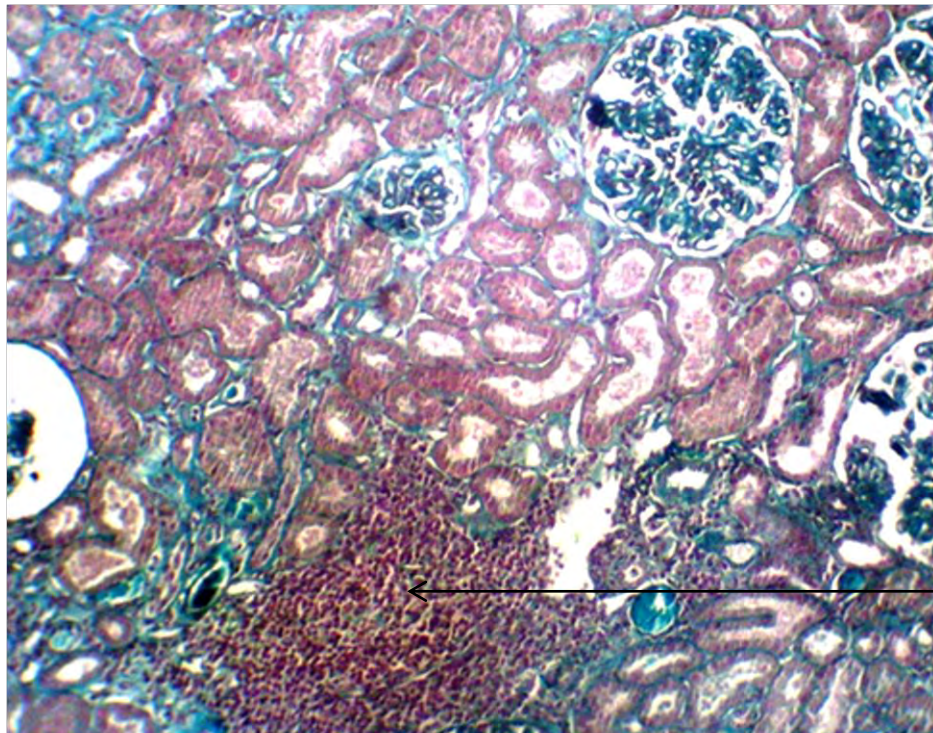
En comparaison avec les autres séries [2,16], la fibrose interstitielle est fréquente dans notre série.

Elle résulte d'une inflammation chronique, qui au décours d'un processus de cicatrisation mal contrôlé aboutit à la formation d'une matrice extra cellulaire menant à la formation de cicatrices fibreuses, à la perte de l'architecture tissulaire et finalement, à la perte de fonction de l'organe [22].

La fibrose représente 40% contre 52% dans l'étude marocaine portant sur la GNRP [2], et 23,6% dans une autre étude marocaine portant sur les glomerulopathies[50]. Ceci peut être expliqué par le fait que notre série comporte des glomérulopathies à des stades différents mais aussi par le délai moyen entre la prise en charge du patient, jusqu'à l'indication à la biopsie rénale. Ce délai était le plus souvent long, et expliquerait l'évolution de l'infiltrat inflammatoire vers la fibrose interstitielle notamment dans les formes prolifératives [6], d'autant plus chez les patients avaient consommé une phytothérapie [57].

3.2. L'infiltrat inflammatoire :

Dans notre série, nous avons trouvé que l'infiltrat inflammatoire représente une proportion de 34%. Ceci peut être expliqué par la fréquence des formes prolifératives, chose trouvée aussi dans la série de **Bayahia et al** [2], et celle de **D'Amico** [9] et al sur les néphropathies à IgA. Contrairement, l'étude de **Soumeila** [50] a montré une fréquence de l'infiltrat inflammatoire qui n'était que de 3% en raison de la prédominance des formes non prolifératives. Par ailleurs, cette proportion particulière peut être expliquée par l'usage de la phytothérapie dans notre série comme le précise l'étude belge [51].



Fibrose interstitielle
et Infiltrat interstitiel

Figure 17 : Infiltrat interstitiel nodulaire et fibrose interstitielle discrète lors d'une GEM de type 2. Trichrome de Masson vert lumière. Gros x 100

3.3. L'atrophie tubulaire :

L'atrophie tubulaire ne représente que **26%** dans notre série, contrairement à celle de **Soumeila [50]** qui est de **73%**. Cette différence peut être expliquée par la faible proportion de la prolifération endocapillaire, et par la sélection des cas d'atrophie tubulaire associés à la fibrose interstitielle dans notre série.

4. Lien entre la phytothérapie et les lésions tubulo-interstitielles

Il existe une forte association entre la prise de phytothérapie et la survenue d'infiltrat inflammatoire dans notre série **$p < 0,001$ (Tableau I)** avec un risque multiplié par **OR=3**, résultat conforté par l'étude belge sur la toxicité de l'acide aristolochique quant à l'aboutissement à l'infiltrat inflammatoire [57].

En revanche, l'absence de relation cause à effet entre phytothérapie et survenue de fibrose rénale $p=0,74$ (**Tableau II**), peut être expliquée par le biais d'imputation, puisque la majorité des patients réfutent la consommation de phytothérapie.

5. Lien entre les facteurs biologiques et les lésions tubulo-interstitielles :

5.1 .L'hématurie :

Il découle à travers notre travail une association entre l'hématurie et la présence de l'atrophie tubulaire ($p=0,032$) (**Tableau VI**), ainsi que l'infiltrat inflammatoire $p=0,044$ (**Tableau IV**). Cependant, il n'y a pas d'association entre hématurie et fibrose interstitielle $p=0,227$ (**Tableau V**) contrairement à l'étude de **Soumeila** au Maroc [50].

L'absence d'une association entre l'hématurie et la fibrose interstitielle dans notre étude, est peut être sous-estimée chez certains patients n'ayant pas eu une cytologie urinaire.

En revanche, elle constitue un marqueur glomérulaire dénotant d'une altération profonde de la membrane basale glomérulaire (MBG), utilisé ainsi comme facteur pronostique [50].

5.2. La protéinurie :

Nous notons dans notre série l'absence de corrélation entre la protéinurie et les lésions tubulo-interstitielles ($p>0,05$), résultats semblables aux séries de **Soumeila** [50], **Striker** [51] et **Bohle** [4], contrairement chez d'autres auteurs qui ont évalué la protéinurie comme facteur de progression vers la fibrose interstitielle[1,16,38].

L'idée qui peut expliquer la survenue de la fibrose rénale chez des patients ayant une protéinurie néphrotique, est expliquée par les modèles expérimentaux de progression et régression de la fibrose rénale [3].

6. Lien entre les lésions histologiques prolifératives et l'atteinte tubulo-interstitielle.

Tableau XI : Lien entre les lésions prolifératives glomérulaires et les atteintes tubulo-interstitielles

Variable	Infiltrat inflammatoire	Fibrose interstitielle	Atrophie tubulaire
P. extra-capillaire	p<0,001	p=0,016	p=0,836
P.endo-capillaire	p=0,133	p=0,646	p=0,006

Nous remarquons que la fibrose interstitielle et l'infiltrat inflammatoire ne sont corrélés qu'à la prolifération extracapillaire et sont respectivement de **p=0,001** et **p=0,016** (**Tableau XI**), tandis que l'atrophie tubulaire est corrélée à la prolifération endocapillaire (**p=0,006**) (**Tableau XI**). Ceci peut être expliqué par le fait que l'activation excessive des lymphocytes T et de l'interaction cellulaire [1] au cours des proliférations extracapillaires aboutissant à un état inflammatoire important responsables de lésions glomérulaires, tubulaires et surtout interstitielles conséquentes.

En outre, les mécanismes immunologiques engendrés dans la formation du croissant, suite à l'expressivité de l'epidermal growth factor EGFR, IL 1 et IL 2, associé à l'activation du système du complément, ont pour conséquence l'infiltration inflammatoire et la fibrose interstitielle [41].

Cette corrélation est d'autant plus significative qu'elle concorde avec celle observée dans les glomérulopathies secondaires qui sont à majorité dans leur forme proliférative, et existent chez des patients ayant consommé la phytothérapie.

7. Impact de la fibrose interstitielle sur la fonction rénale.

Tableau XII : Impact de la fibrose interstitielle sur la fonction rénale :

Série	F YU [15] et al (Korée)	Flaviu Ret al [16] (Roumanie)	Bayahiya et al [2] (Maroc)	Soumeila et al [50](Maroc)	Notre série (Sénégal)
Fibrose interstitielle	PU (NSS) DFG (SS)	PU (NSS) DFG (SS)	PU (NSS) DFG (SS)	PU (NSS) DFG (SS)	PU (NSS) DFG (SS)p<0,001
Infiltrat Inf	PU (NSS)	PU (NSS)	PU (NSS)	PU (NSS)	PU (NSS) HU (SS)

SS: statistiquement significative

NSS: non statistiquement significative

La fibrose interstitielle apparaît comme étant le facteur le plus péjoratif sur le DFG. Nous avons utilisé le delta DFG comme outil de mesure. La fibrose interstitielle apparaît comme un marqueur de mauvais pronostic et d'évolution vers la chronicité (**Tableau XII**). La différence entre DFG1 et DFG 2 est statistiquement significative avec un $p<0,001$

II. Limites de l'étude :

Le fait que notre étude soit rétrospective, nous a confrontés à plusieurs difficultés notamment :

- ✓ La recherche d'informations sur certains dossiers : La mauvaise tenue de certains dossiers a fait que nous avons manqué des paramètres cliniques et surtout biologiques qui auraient pu contribuer à la qualité de notre travail.

- ✓ L'absence de fiche de demande des biopsies rénales dans les archives du service de néphrologie , ainsi que des résultats des biopsies faites au niveau de l'hôpital HALD, nous ramenant à se déplacer dans le service d'anatomopathologie de HOGGY ou celui du Dantec, pour accéder aux informations .
- ✓ Les fiches de biopsie rénale mal remplies.
- ✓ La difficulté d'accès aux dossiers afin de noter le DFG2 , par défaut du numéro de dossier, ou par perte de ce dernier, nous amenant à consulter les registres de la consultation externe , sur lesquels la recherche des numéros des dossiers s'est basée sur la date de réalisation de la biopsie rénale à travers les comptes rendus de biopsie rénale faites au service d'anatomopathologie, ou par appel téléphonique au patient concerné , en cas de disponibilité de ses coordonnées.
- ✓ L'absence d'un système d'archive informatisé, rendant toutes les étapes de collecte de données délicates.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Les lésions tubulo-interstitielles sont fréquentes au cours des glomérulopathies. Elles résultent de lésions glomérulaires ainsi que du secteur tubulo-interstitiel engendrées par des mécanismes immunologiques, et responsables de phénomènes inflammatoires et fibrosants [42,50].

Peu d'études ont été effectuées en Afrique à ce sujet, notamment au Sénégal. C'est dans ce contexte que nous avons mené ce travail qui avait comme objectifs:

- ✓ Déterminer la fréquence de l'atteinte tubulo- interstitielle au cours des glomérulopathies.
- ✓ Analyser les types de lésions histologiques tubulo-interstitielles,
- ✓ Déterminer l'impact de l'atteinte tubulo-interstitielle sur la fonction rénale au cours des glomérulopathies.

Ainsi, a été menée une étude rétrospective du 1^{er} Janvier 2010 au 31 Décembre 2014 dans le service de Néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire Aristide Le DANTEC.

Ont été inclus, tous les comptes-rendus anatomopathologiques des biopsies rénales contributives décrivant des lésions tubulo-interstitielles associées à une glomérulopathie.

Nous avons recueilli 980 biopsies rénales dont 525 correspondent à des glomérulopathies. Parmi ces glomérulopathies, 310 répondaient aux critères d'inclusions soit 31,60%, avec un âge moyen de 36,50 +/- 13,93 ans, et un ratio de 1.52. La néphropathie glomérulaire primitive est dominée par la HSF (32.3%), les formes secondaires sont dominées par la néphropathie lupique (12.6%). L'atteinte interstitielle est retrouvée sur 74% de nos biopsies avec un infiltrat inflammatoire dans 34% des cas, et une fibrose interstitielle dans 40% des cas. L'atrophie tubulaire au sein de la fibrose interstitielle est retrouvée dans 26% de nos biopsies.

Il existe une forte association entre la consommation de la phytothérapie et la survenue d'un infiltrat inflammatoire ($p < 0.001$). Les lésions tubulo-interstitielles sont associées à une hématurie avec respectivement ($p = 0.032$) pour l'atrophie tubulaire et ($p = 0.044$) pour l'infiltrat inflammatoire. On a trouvé une prédominance de l'infiltrat inflammatoire suivi de la fibrose interstitielle au cours des glomérulopathies secondaires avec des seuils respectivement significatifs ($p = 0.001$) et ($p = 0,034$). La fibrose interstitielle constitue un facteur de mauvais pronostic fonctionnel dans notre série avec une perte moyenne dans l'année de 18.47 ml/min de DFG.

Le fait que notre étude soit rétrospective, nous a confrontés à plusieurs difficultés. Pour améliorer les conditions du travail, nous proposons :

- ✓ De mettre en place système informatisé servant comme archives pour les biopsies rénales comprenant le numéro du dossier du patient ainsi que ses coordonnées.
- ✓ Etablir un système de codage pour les patients comportant un numéro et les lettres de la néphropathie glomérulaire diagnostiquée chez ce dernier.
- ✓ Elargir les indications de la biopsie rénale, en discutant cas par cas et ce d'autant plus que la cause reste indéterminée ou douteuse, en raccourcissant le délai de réalisation et de lecture de la PBR.
- ✓ Elargir les indications de la corticothérapie notamment dans les biopsies rénales révélant un infiltrat inflammatoire qu'elle qu'en soit l'étiologie, permettra un gain remarquable sur la fonction rénale [57].
- ✓ Adopter un système de sensibilisation pour la population quant à l'usage prudent de la phytothérapie et ses vertus pour divers organes, mais nocif vis-à-vis des reins suite à des prescriptions clandestines, une vérité à médiatiser.

- ✓ Adopter un modèle de fiche de biopsie rénale informatisée et codée, afin de réunir toutes les données démographiques, géographiques, clinico-biologiques et histologiques, nous permettant d'effectuer des études approfondies afin de préserver la fonction rénale, si ce n'est aboutir à une thérapeutique efficace.

BIBLIOGRAPHIE

1.Batenburg W.W., Jan Danser A.H. The (pro) renin receptor: a new addition to the renin-angiotensin system? Eur J Pharmacol 2008; 585: 320-4.

2.Bayahia. Profil épidémiologique et clinique des glomérulonéphrites rapidement progressives. 8ème congrès Marocain de Néphrologie 18-20 Mars 2010

3.Boffa C, Dussaule J-C. Progression et régression de la fibrose rénale .Flammarion Med Sci et Actu Nephrol 2004

4.Bohle A, Gmnd KE, Mackensen S, Tolon M.Correlations between renal interstitium and level of serum creatinine. Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1977; 373: 15-23.

5.Bourquin V, Ponte B, Zellweger P, Levy M, Moll S .Les glomérulonéphrites primitives en bref.Rev Med Suisse 2013;764-769

6.Caillard S, B. Moulin. Néphropathie interstitielle immuno-allergique.sciences directes. Service de néphrologie transplantation, Strasbourg.2003

7.Carvajal G. Angiotensin II activates the Smad pathway during epithelial mesenchymal trans differentiation. Kidney Int 2008; 74: 585-95

8.Cohnheim J. About inflammation and ulceration. Virchows Arch 1867; 40:1-79.

9.D'Amico, F. Ferrario, M. P. Rastaldi.Tubulointerstitial Damage in Glomerular Diseases: Its Role in the Progression of Renal Damage. Am J Kidney Dis 1995; 26(1):124-132.

10.Dettwiler S. Moll S.Apport de la biopsie rénale dans la prise en charge des pathologies rénales. Rev Méd Sui 2003.

11.DIOUF B, KA E. F, NIAN A et al. Analyse de 115 biopsies rénales réalisées à Dakar (Sénégal) .Dak méd 2001, vol. 46, no1, pp. 51-53

12.Docherty N.G., O'Sullivan O.E., Healy D.A., Murphy M., O'Neill A J., Fitzpatrick J.M., Watson R.W. TGFbeta1-induced EMT can occur independently of its proapoptotic effects and is aided by EGF receptor activation. Am J Physiol Renal Physiol 2006; 290:1202-12.

13.Eddy A.A. Progression in chronic kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2005; 12:353-65.

14.El nahas AM. Plasticity of kidney cells : Role in kidney remodeling and scarring. Kidney Int,2003, 64, 1553-1563

15.F Yu et al. Cresenctic lupus nephritis .Kindney Int 2009; 76: 307-317

16.Flaviu R.et al.Histological, immunohistochemical and biological data in assessing interstitial fibrosis in patients with chronic glomerulonephritis.Acta histochemica 2008; 110: 196f 203

17.Floege J., Eitner F., Alpers C.E. A new look at platelet-derived growth factor in renal disease. J Am Soc Nephrol.2008; 19:12-23 (2008).

18.Grotendorst G.R., Rahmanie H., Duncan M.R. Combinatorial signaling pathways determine fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation. Faseb J. 2004 18:469

19.M.C Gubler, R. Habib. Classification des néphropathies glomérulaires primitives. EMC-Péd Mal inf 2003;1-4.

20.Henry N, Sebe P.Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. Encycl Méd chir.2008;18-001-C-10.

21.Herr S Herb-Drug Interaction Handbook, second edition. Sharon Herrr, RD, CDN. 2002 Consumer Lavs, www.consumerlabs.com National Center for Complementary and Alternative Medicine. ncam.nih.gov. Consulté le 04/11/2015.

22.Hirschberg R, Wang S. Proteinuria and growth factors in the development of tubulointerstitial injury and scarring in kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005; 14: 43-52.

23.Horstrup J.H., Gehrman M., Schneider B., Ploger A., Froese P., Schirop T., Kampf D., Frei U., Neumann R., Eckardt K.U. Elevation of serum and urine levels of TIMP-1 and tenascin in patients with renal disease. Nephrol Dial Transplant 2002; 17:1005-13

24.Johnson T.S., El-Koraie A.F., Skill N.J., Baddour N.M., El Nahas A.M., Njloma M., Adam A.G.,Griffin M.Tissue transglutaminase and the progression of human renal scarring. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2052-62.

25.Kabanda A, Jadoul M, Lauwerys R, Bernard A, Van Y persele De Strihou C. Low molecular weight proteinuria in Chinese herbs nephropathy. *Kidney Int*1995 ; 48 : 1571-6.

- 26.Karkar A.** Modulation of Renal Inflammation: Therapeutic Strategies. Saudi J Kidney Dis Transp 2008; 19:1-19

- 27.Klahr S., Schreiner G., Ichikawa I.** The progression of renal disease. N Engl J Med 1988; 318:1657-66.

- 28.Krumme B, Endmeir R,Vanhaelen M, Walb D.**Reversible Fanconi syndrome after ingestion of a Chinese herbal « remedy » containing aristolochic acid. *Nephrol Dial Transpl* 2001 ; 16 : 400-2.

- 29.Lautrette A., Li S., Alili R., Sunnarborg S.W., Burtin M., Lee D.C., Friedlander G., Terzi F.** Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: a new therapeutic approach. Nat Med 2005; 11:867-74.

- 30.Lebeau C, Arlt VM, Schmeiser HH, *et al.*** Aristolochic acid impedes endocytosis and induces DNA adducts in proximal tubule cells. Kidney int 2001; 60:1332-42.

- 31.Leroy V., De Seigneux S., Agassiz V., Hasler U., Rafestin-Oblin M.E., Vinciguerra M., Martin P.Y., Feraille E.** Aldosterone activates NF-kappa B in the collecting duct. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 131-44.

- 32.Meguid El Nahas A., Bello A.K.** Chronic kidney disease: the global challenge. Lancet 2005; 365, 331-40.

- 33.Mezzano S.A., Ruiz-Ortega M., Egido J.** Angiotensin II and renal fibrosis. Hypertension 2001; 38: 635-8 .

- 34.Morrissey J, Hruska K, Guo G et al.** Bone morphogenetic protein-7 improves renal fibrosis and accelerates the return of renal function. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13, S14-S21
- 35.Mosolits S., Magyarlaki T., Nagy J.** Membrane attack complex and membrane cofactor protein are related to tubulointerstitial inflammation in various human glomerulopathies. *Nephron* 1997; 75: 179-87
- 36.Nangaku M.** Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure. *Intern Med* 2004; 43: 9-17.
- 37.Nath K.A.** Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:1-17.
- 38.Nguyen G., Contrepas A.** Physiology and pharmacology of the prorenin receptor. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 127-32.
- 39. Niaudet P.** Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires. *EMC- Pédiatrie - Maladies infectieuses* 2005:1-13.
- 40.Nochy.D et al.**Renal biopsy: Methods.*Néphrol Thér* 2009;5: 314- 330.
- 41.Noel L H.** Pathologie des vascularites .Apport de la biopsie rénale .Réunion annuelle du Club des Jeunes Néphrologues 15 Mars 2013. Necker.
- 42. Noel L.** Atlas de pathologie rénale. Flammarion 2008.
- 43.Potel A M.** Les plantes médicinales au Sénégal. Consulté le 04/11/2015. <http://www.ethnopharmacologia.org/prelude/pdf/biblio-hp-11-potel.pdf>.

44.Principe d'anatomie et physiologie. 2^{ème} éd. Québec: Debock; 1994

45.Rangan G.K., Pippin J.W., Couser W.G. C5b-9 regulates peritubular myofibroblast accumulation in experimental focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int 2004; 66: 1838-48.

46.Remuzzi G., Cattaneo D., Perico N. The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. J Am Soc Nephrol 2008; 19:1459-62

47.Risdon RA, Sloper JAC, de Wardener HE.Relationship between renal function and histological changes found in renal biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis.Lancet 1968; 2:363-366.

48.Ruster C., Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2985-91.

49.Shweke N., Boullos N., Jouanneau C., Vandermeersch S., Melino G., Dussaule J.C., Chatziantoniou C.,Ronco P. , Boffa J. Tissue transglutaminase contributes to interstitial renal fibrosis by favoring accumulation of fibrillar collagen through TGF-beta activation and cell infiltration. Am J Pathol 20008; 173: 631-42

50. Soumeila I. Gassongo GC. Atteinte interstitielle au cours des glomérulopathies. EMC-Néphrologie 2014 ;07 :163.

51.Striker GE, Schainuck LI, Cutler RE, Benditt EP.Structural- functional correlations in renal disease. Part I: A method for assaying and classifying histopathologic changes in renal disease. Hum Pathol 1970; 1:615-630

52.Strutz F, Zeisberg M, Hemmerlein B, Sattler B, Hummel K, Becker V, Muller G.A. Basic fibroblast growth factor expression is increased in human renal fibrogenesis and may mediate autocrine fibroblast proliferation. *Kidney Int* 2000; 57:1521-38.

53.Tanaka A, Nishida R, Yokoi H, Kuwahara T. The characteristic pattern of aminoaciduria in patients with aristolochic acid induced Fanconi syndrome :could imino aciduria be thehallmark of this syndrome ?*Clin Nephrol* 2000 ; 54 :198-202

54.Tang Z., Lu B., Hatch E., Sacks S.H., Sheerin N.S. C3a mediates epithelial-to-mesenchymal transition in proteinuric nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 593-603

55.Terzi F., Burtin M., Hekmati M., Federici P., Grimber G., Briand P., Friedlander G. Targeted expression of a dominant-negative EGF-R in the kidney reduces tubulo-interstitial lesions after renal injury. *J Clin Invest* 2000; 106: 225-34

56.Toracq, Grabowskis Monographie. Principe d'anatomie et physiologie. 2^{ème} éd. Québec: Debock; 1994

57.Vanherveghem. Urémie chronique et cancer des voies urinaires secondaires à la prise d'extraits végétaux utilisés en phytothérapie chinoise. *Med sci* 2002 ; 18 : 1095-101

58.Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199-210.

59.Xu G., Liu A. & Liu X. Aldosterone induces collagen synthesis via activation of extracellular signal regulated kinase 1 and 2 in renal proximal tubules. *Nephrology* 2008; 13: 694-701.

60.Yang J, Dai C, Liu Y. Hepatocyte growth factor suppresses renal interstitial myofibroblast activation and intercepts SMAD signal transduction. *Am J Pathol*, 2003, 163, 621-632.

61.Yang J, Liu Y. Delayed administration of hepatocyte growth factor reduces renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 284, F349-357.

62.Yang J, Liu Y. Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis. *Am J Pathol*, 2001, 159, 1465-1475.

63.Yang SS, Chu P, Lin YF, Chen A, Lin SH. Aristolochic acid-induced Fanconi's syndrome and nephropathy presenting as hypokalemic paralysis. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : E 14.

64.Zeisberg M, Bottiglio C, Kumar N et al. Bone morphogenic protein-7 inhibits progression of chronic renal fibrosis associated with two genetic mouse models. *Am J Physiol Renal Physiol*.

65.Zeisberg M, Hanai J, Sugimoto H et al. BMP-7 counteracts TGF-beta1-induced epithelial-to mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. *Nat Med*, 2003, 9, 964-968.

66.Zoja C, Donadelli R, Colleoni S et al. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF-kappa B activation. *Kidney Int*, 1998, 53, 1608-1615.

ANNEXES

Annexe 1: Fiche d'exploitation

Etat civil

- Nom et prénom:
- Age :
- Sexe :
- Origine :
- Profession :

Glomérulopathie :

✓ Primitives :

- **LGM** ☐ Oui ☐ non
- **HSF** ☐ Oui ☐ non
- **GEM** ☐ Oui ☐ non
- **GNMP** ☐ Oui ☐ non

✓ Secondaires :

- **Amylose rénale** ☐ Oui ☐ non
- **Néphropathielupique** ☐ Oui ☐ non
- **Vasculariterénale** ☐ Oui ☐ non
- **GNA post infectieuse** ☐ Oui ☐ non
- **Cryoglobulinémie** ☐ Oui ☐ non
- **Néphropathiediabétique** ☐ Oui ☐ non

Paramètrescliniques :

- ✓ **HTA** ☐ Oui ☐ non
- ✓ **Phytothérapie** ☐ Oui ☐ non

Paramètres biologiques :

- ✓ **Proteinurie** ☐ Oui ☐ non

✓ **Hématurie** ☐ Oui ☐ non

✓ **DFG 1 (moment de la biopsie) (MDRD) :**

✓ **DFG 2 (au cours de l'évolution) (MDRD):**

Type de glomérulopathie:

Paramètres histologiques :

✓ **Infiltrat inflammatoire** ☐ Oui ☐ non

✓ **Fibrose interstitielle** ☐ Oui ☐ non

✓ **Atrophie tubulaire** ☐ Oui ☐ non

Annexe 2 : Ponction Biospie Rénale informatisée

Code : 0000/Type de Néphropathie

Nom : **Prénom :** **Sexe :** **Age :**
Adresse : **Origine :** **N°Dossier :**
ATCD :

Personnels :

➤ Médicaux

- ✓ HTA : ☐ Oui ☐ non si oui, durée et traitement+observance
- ✓ Diabète : ☐ Oui ☐ non si oui, type et traitement
- ✓ Cardiomyopathie et type : ☐ Oui ☐ non
- ✓ Bilharziose : ☐ Oui ☐ non
- ✓ Drépanocytose : ☐ Oui ☐ non
- ✓ Colique néphrétique : ☐ Oui ☐ non
- ✓ Prise d'AINS ou autre : ☐ Oui ☐ non
- ✓ Infection urinaire à répétition : ☐ Oui ☐ non
- ✓ Phytothérapie : ☐ Oui ☐ non si oui, type et rythme
- ✓ OMI/bouffisure du visage : ☐ Oui ☐ non
- ✓ Paludisme : ☐ Oui ☐ non

Chirurgicaux

- ✓ Chirurgie urologique : ☐ Oui ☐ non
- ✓ Chirurgie néoplasique : ☐ Oui ☐ non
- ✓ Intervention pour lithiase : ☐ Oui ☐ non
- ✓ Chirurgie cardiaque : ☐ Oui ☐ non

Gynéco-obstétricaux :

- ✓ Gestité : Parité : Avortement :
- ✓ Déroulement des grossesses :

Familiaux :

- ✓ Maladie rénale: ☐ Oui ☐ non
- ✓ HTA: ☐ Oui ☐ non
- ✓ Diabète: ☐ Oui ☐ non
- ✓ Dialyse: ☐ Oui ☐ non
- ✓ PKAD: ☐ Oui ☐ non

Indication de la biopsie rénale :**-Mots clés :****- Signes extra-rénaux :****✓ Généraux :**

- AEG : ☐ Oui ☐ non
- Fièvre: ☐ Oui ☐ non

✓ Neurologiques :

- Parésthésies: ☐ Oui ☐ non
- Hémiplégie: ☐ Oui ☐ non
- Aphasie: ☐ Oui ☐ non
- Convulsion: ☐ Oui ☐ non

✓ Cardiaques :

- Douleur thoracique: ☐ Oui ☐ non
- Syncope: ☐ Oui ☐ non

✓ Pulmonaires :

- Dyspnée et type : ☐ Oui ☐ non
- Epanchement pleural: ☐ Oui ☐ non

✓ Digestifs :

- Hémorragie digestive: ☐ Oui ☐ non
- Douleur abdominale et localisation: ☐ Oui ☐ non
- Troubles du transit: ☐ Oui ☐ non

✓ **Oculaires :**

- Cataracte: ☐ Oui ☐ non
- Flou visuel: ☐ Oui ☐ non
- Autres : ☐ Oui ☐ non

✓ **Auditifs :**

- Surdité : ☐ Oui ☐ non
- Hypoacousie : ☐ Oui ☐ non
- Acouphènes : ☐ Oui ☐ non

✓ **Articulaires :**

- Polyarthralgies : ☐ Oui ☐ non
- Arthrites : ☐ Oui ☐ non

✓ **Autres**

-Bilans :

✓ **Retentissement :**

- Urée (g/l)
- Créatininémie mg/l (DFG ml/min)
- Ionogramme sanguin : Na K Cl

✓ **Etiologique :**

- Sédiment urinaire :
- PU 24h ou PU/Créat U sur échantillon
- NFS : Hb VGM CCMH Plq GB PNN
- CRP :
- B.lipidique
- EPS : Albumine Gammaglobuline

- B.Immuno :
 - Complément sérique :
 - Anti DNA natifs :
 - Anti ECT :
 - SAPL :
 - p et c ANCA

- Autres :

Hypothèses diagnostiques :

Résultat de la PBR :

✓ Glomérules :

- Pain à cacheter
- Prolifération : Endocapillaire Extracapillaire
- Matrice extracellulaire :
- Dépôts :

✓ Tubules :

- NTA: ☐ Oui ☐ non
- Atrophie tubulaire: ☐ Oui ☐ non
- Tubulite: ☐ Oui ☐ non

✓ Interstitium :

- Œdème : ☐ Oui ☐ non
- Infiltrat : ☐ Oui ☐ non % Type de cellule :
- Fibrose : ☐ Oui ☐ non %
- Dépôts: ☐ Oui ☐ non

✓ Vaissaux :

Conclusion :

Traitement :

- ✓ Corticothérapie: ☐ Oui ☐ non
- ✓ Immunosuppresseurs: ☐ Oui ☐ non
- ✓ Néphroprotecteur: ☐ Oui ☐ non

Evolution :

Clinique :

Paraclinique :

Atteinte tubulo-interstitielle au cours glomérulopathies : Impact de la fibrose interstitielle sur la fonction rénale. A propos de 310 cas.

RESUME

Objectifs :

L'objectif de notre travail est de déterminer la fréquence des lésions tubulo-interstitielles au cours des glomérulopathies, tout en analysant les lésions tubulo-interstitielles, afin d'évaluer l'impact de la fibrose interstitielle sur la fonction rénale.

METHODOLOGIE :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique portant sur 310 malades ayant une atteinte tubulo-interstitielle au cours de glomérulopathies, qui s'est déroulée du 1^{er} Janvier 2010 au 31 Décembre 2014, dans le service de Néphrologie de HALD.

RESULTATS :

Nous avons recueilli 980 biopsies rénales dont 525 correspondaient à des glomérulopathies. Parmi ces glomérulopathies, 310 biopsies répondaient aux critères d'inclusions soit 31,60%, avec un âge moyen de 36,50 +/- 13,93 ans, et un ratio (H/F) de 1,52. La néphropathie causale est dominée par la HSF (32.3%) et la néphropathie lupique (12.6%). L'atteinte interstitielle est retrouvée sur 74% de nos biopsies avec un infiltrat inflammatoire dans 34% des cas, et une fibrose interstitielle dans 40% des cas. L'atrophie tubulaire au sein de la fibrose interstitielle est retrouvée dans 26% de nos biopsies. Il existait une forte association entre la consommation de la phytothérapie et la survenue d'un infiltrat inflammatoire ($p < 0.001$). Les lésions tubulo-interstitielles sont associées à une hématurie avec respectivement ($p = 0.032$) pour l'atrophie tubulaire et ($p = 0.044$) pour l'infiltrat inflammatoire. Il existait une prédominance de l'infiltrat inflammatoire suivi de la fibrose interstitielle au cours des glomérulopathies secondaires avec des seuils respectivement significatifs ($p = 0.001$) et ($p = 0.034$). La fibrose interstitielle constitue un facteur de mauvais pronostic dans notre série avec une perte moyenne dans l'année de 18.47 ml/min de DFG.

CONCLUSION :

L'atteinte tubulo-interstitielle est fréquente au cours des glomérulopathies. La fibrose interstitielle impacte plus sur la fonction rénale d'autant plus si la glomérulopathie est secondaire, et constitue un facteur de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

Mots clés : fibrose interstitielle-glomérulopathie-fonction rénale

Email : mhd.dc@hotmail.com

Tel : 00221774659386