



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2016

Thèse N° 116/16

GLOMERULONEPHRITES EXTRAMEMBRANEUSES: CONFRONTATION ANATOMO-CLINIQUE (A propos de 50 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/05/2016

PAR

Mr. JARTIT YOUSSEF

Né le 05 Janvier 1989 à Midelt

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Glomérulonéphrite extramembraneuse - Microscopie optique
Immunofluorescence - Idiopathique - Secondaire

JURY

M. EL BAAJ MOHAMED.....	PRESIDENT
Professeur de Médecine interne	
M. HARMOUCH TAOUFIQ.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Histologie Embryologie Cyto Génétique	
M. ARRAYHANI MOHAMED.....	JUGE
Professeur agrégé de Néphrologie	
M. HASSANI MOHAMED.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur Assistant de Néphrologie	

PLAN

INTRODUCTION:	6
RAPPELS :.....	8
I. HISTOLOGIE DU REIN NORMAL :	9
A. DISPOSITION GENERALE :.....	9
B. LE NEPHRON:	10
II. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA GEM:	19
III. PONCTION BIOPSIE RENALE :	22
A. Bilan pré-biopsie :	22
B. Indication de la PBR:.....	22
C. Contre-indications de la PBR :	24
D. Réalisation de la PBR :	24
E. Complications de la PBR :	25
IV. TECHNIQUES DE LABORATOIRE :	26
A. Microscopie optique :.....	26
B. Immunofluorescence :.....	28
C. Techniques immuno-enzymatiques :.....	29
V. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DE LA GEM :	30
A. LESIONS HISTOLOGIQUES :.....	30
B. EVOLUTION DES LESIONS GLOMERULAIRES :	31
1. MICROSCOPIE OPTIQUE :	33
2. IMMUNOFLUORESCENCE :	37
3. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :	38
4. Recherche de PLA2R1 :	39
PATIENTS ET METHODES :	40
I. PATIENTS :.....	41
II. METHODES :	41

A. SELECTION DES DOSSIERS :	41
B. FICHE D'EXPLOITATION :	41
RESULTATS :	56
I. LES RESULTATS EPIDEMIOLOGIQUES :	57
A. INCIDENCE:.....	57
B.AGE	57
C.SEXE	59
II. LES RESULTATS CLINIQUES :	60
A. LES ANTECEDENTS :	60
B. LES DONNEES CLINIQUES :	61
1. Début de la maladie :	61
2. Signes rénaux :	62
3. Signes extrarénaux :	64
III. LES RESULTATS PARACLIQUES :	66
A. DONNEES BIOLOGIQUES :	66
B. ECHOGRAPHIE RENALE :	67
C. IMMUNOLOGIE :	67
IV. LES RESULTATS HISTOLOGIQUES:.....	68
A. MICROSCOPIE OPTIQUE :	68
B. ETUDE EN IMMUNOFLUORESCENCE :	73
C. CLASSIFICATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE :	75
V. CORRELATION ANATOMOCLINIQUE:	76
VI. LES ETIOLOGIES :	79
VII. LES RESULTATS THERAPEUTIQUES :	81
A. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :	81
B. TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR	81

C. TRAITEMENT ETIOLOGIQUE :.....	81
VIII. EVOLUTION ET COMPLICATIONS :.....	82
A. EVOLUTION DE LA PROTEINURIE DE 24h :	82
B. EVOLUTION DE LA FONCTION RENALE :	84
C. EVOLUTION DE L'HYPERTENSION ARTERIELLE :.....	85
D. COMPLICATIONS :	86
DISCUSSION :.....	87
I. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :.....	88
II. DONNEES CLINICO-BIOLOGIQUES :.....	89
III. LES DONNEES HISTOLOGIQUES:	92
IV. LES ETIOLOGIES :	93
V. LES DONNEES THERAPEUTIQUES :.....	94
VI. EVOLUTION :	97
CONCLUSION :	98
RESUME :	100
BIBLIOGRAPHIE :.....	104

ABREVIATIONS

AAN	: anticorps antinucléaire
Ac DNA	: Anticorps anti-DNA natif
Ac	: anticorps
AINS	: anti-inflammatoire non stéroïdien
Ag	: Antigène
ANCA	: Anticorps antineutrophile cytoplasmatique
ARA II	: antagoniste de l'angiotensine II
AVK	: antivitamine K
ECBU	: examen cyto bactériologique des urines
Fg	: Fibrinogène
GEM	: glomérulonéphrite extramembraneuse
HTA	: hypertension artérielle
HU	: hématurie
IEC	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IF	: immunofluorescence
Ig	: immunoglobuline
IRA	: insuffisance rénale aiguë
IRC	: insuffisance rénale chronique
LED	: lupus érythémateux disséminé
MBG	: Membrane basale glomérulaire
MO	: microscopie optique
PAC	: Pains à cacheter
PBR	: ponction biopsie rénale
PU	: protéinurie
SN	: Syndrome néphrotique
TVP	: Thrombose veineuse profonde

INTRODUCTION

La glomérulonéphrite extramembraneuse est une maladie rénale glomérulaire définie par son histopathologie. La biopsie rénale montre en effet des dépôts immuns étalés sur le versant épithélial de la membrane basale glomérulaire (MBG). Cette affection, qui constitue la principale cause du syndrome néphrotique chez l'adulte, est également présente chez l'enfant.

la GEM est le plus souvent idiopathique, bien qu'elle puisse être secondaire à une infection (VHB, Tuberculose, VIH...), à une maladie de système (lupus érythémateux disséminé...), à une pathologie néoplasique (Carcinomes, LNH...) ou à une prise médicamenteuse (Sels d'or, AINS...).

Notre travail est une étude rétrospective portant sur l'ensemble des GEM colligées au sein du service de Néphrologie du CHU Hassan II de Fès, durant la période s'étalant de Janvier 2010 à Décembre 2013, à la lumière des données de la littérature.

Les objectifs de ce travail sont :

- Ø Décrire les aspects épidémiologique, clinique, anatomopathologique et thérapeutique de l'ensemble des patients atteints de GEM colligées au service de Néphrologie ;
- Ø Confronter les données cliniques et anatomo-pathologiques chez ces patients;
- Ø Décrire le profil évolutif de ces patients.

RAPPELS

I. HISTOLOGIE DU REIN NORMAL: [1]

A. DISPOSITION GENERALE :

Le rein humain est multilobaire avec un cortex et une médullaire. La médullaire est formée de 4 à 18 cônes appelés pyramides de Malpighi. La médullaire est constituée de deux parties : la médullaire externe voisine du cortex, et la médullaire interne qui forme la papille. Le cortex coiffe la base des pyramides de Malpighi et une partie de leurs faces latérales appelées les colonnes de Bertin. Les rayons médullaires (ou pyramides de Ferrein) s'étendent du pourtour des pyramides vers le cortex qui les entoure, le parenchyme situé entre les rayons médullaires formant le labyrinthe.

Chaque pyramide médullaire, avec la capsule corticale qui lui correspond, constitue un lobe structurel et fonctionnel du rein.

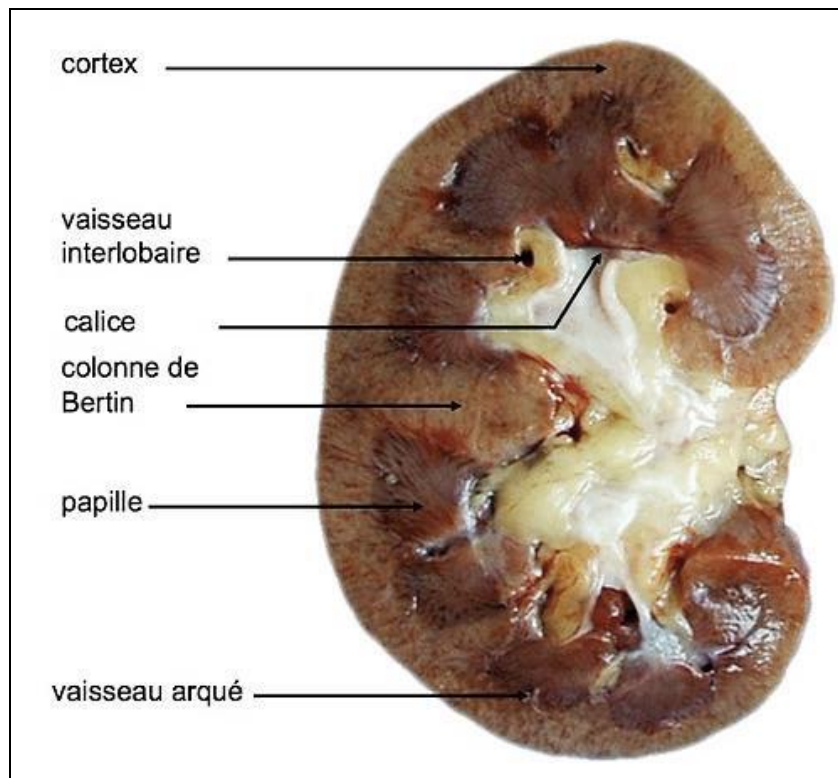


Figure 1 : Coupe frontale du rein. [1]

B. LE NEPHRON:

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Il est constitué de deux éléments :

Ø Le glomérule (ou corpuscule rénal de Malpighi) directement associé au peloton vasculaire (Floculus glomérulaire).

Ø Le tube rénal qui est fait de quatre portions s'étendant de la capsule de Bowmann jusqu'à la jonction avec le tube collecteur. Le tube proximal est la partie la plus longue du tube. La partie droite du tube proximal plonge dans la médullaire externe, et se poursuit par l'anse de Henlé. Celle-ci a une branche descendante fine, qui forme une boucle dans la médullaire, et reprend un trajet ascendant, en s'élargissant pour devenir la branche large de l'anse de Henlé. La longueur de l'anse de Henlé permet de définir les néphrons à anse courte, les plus nombreux, dont les glomérules sont situés dans le cortex superficiel et moyen, et les néphrons à anse longue, dont les glomérules résident dans le cortex juxtamédullaire, et qui représentent environ 15% des néphrons.

1. LE GLOMERULE:

Le glomérule est une sphère mesurant de 150 à 250 microns, possédant un pôle urinaire où s'insère le tube contourné proximal, et un pôle vasculaire dans lequel pénètre l'artériole afférente.

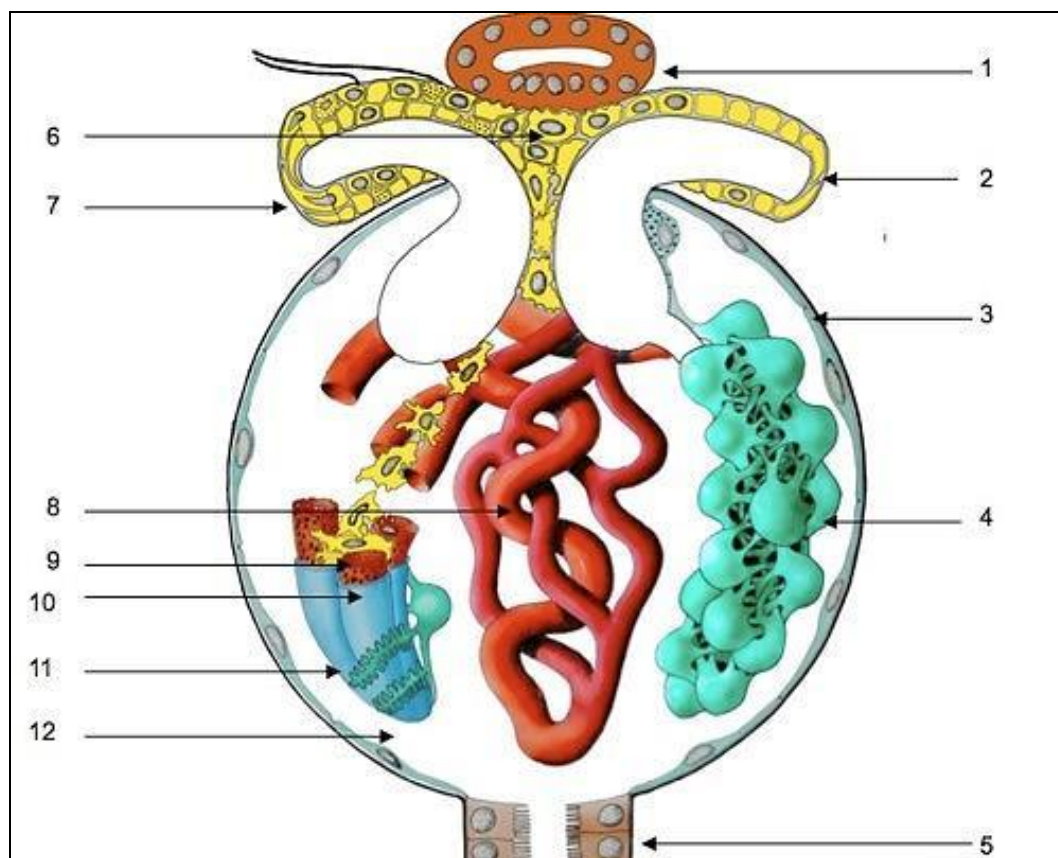


Figure 2: Schéma du glomérule. 1 Tube distal et lamina densa ; 2 Artériole efférente ; 3 Capsule de Bowman ; 4 Podocytes ; 5 Tube proximal ; 6 Mésangium extraglomérulaire ; 7 Artériole afférente ; 8 Capillaires ; 9 Cellule endothéliale ; 10 Membrane basale glomérulaire ; 11 Pédicelles des podocytes ; 12 Chambre urinaire.

[1]

Du pôle vasculaire du glomérule émerge l'artériole efférente qui constitue, avec la macula densa et le mésangium extraglomérulaire, l'appareil juxtaglomérulaire.

L'enveloppe du glomérule s'appelle la capsule de Bowmann, et le système des capillaires constitue le floculus. L'espace situé entre les deux, ou chambre urinaire, recueille l'ultrafiltrat glomérulaire, et communique avec la lumière du tube contourné proximal.

a. La capsule de Bowman:

La capsule de Bowman est constituée de cellules épithéliales pariétales reposant sur une membrane basale épaisse.

Ø Les cellules épithéliales pariétales :

Ce sont des cellules aplaties, dont le cytoplasme est peu visible en microscopie optique, et qui tapissent la capsule de Bowmann. Elles se continuent au pôle urinaire avec les cellules tubulaires, et au pôle vasculaire avec les podocytes.

Ø La membrane basale de la capsule de Bowmann:

Elle a une épaisseur de 1200 à 1500 nm, et est d'aspect plurilamellaire en microscopie électronique. Elle contient du collagène IV.

b. Le Flocculus:

Les capillaires glomérulaires font partie d'un système porte artériel situé entre les artérioles afférentes et efférentes, par lequel transite la quasi-totalité du débit sanguin rénal, soit 20% du débit cardiaque.

Au pôle vasculaire, l'artériole se divise en 4 à 8 branches. Chacune de ces branches donne naissance à des capillaires anastomosés constituant un lobule. Les capillaires sont disposés autour d'un axe parfois ramifié, la tige mésangiale. Les différents lobules se réunissent pour former l'artériole efférente.

Quatre structures composent le lobule glomérulaire : le mésangium intraglomérulaire, les cellules endothéliales, la membrane basale glomérulaire et les podocytes.

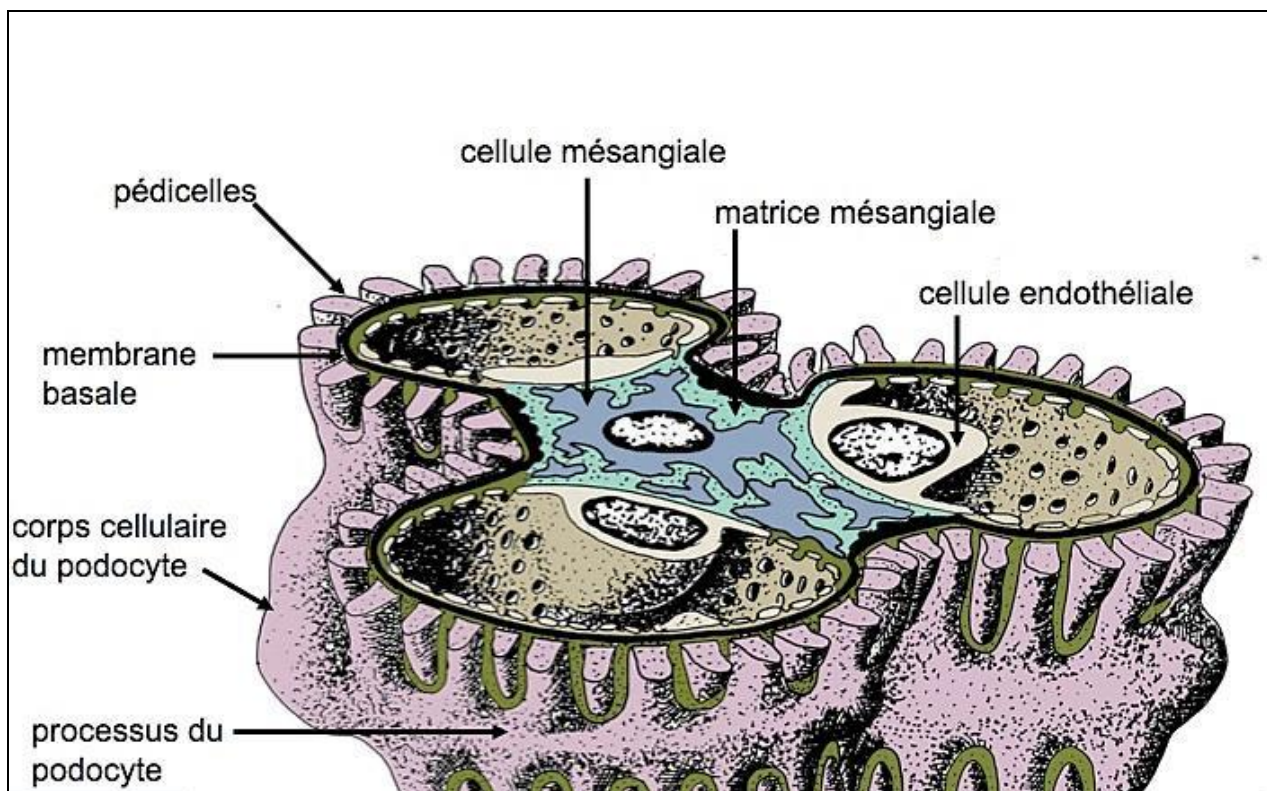


Figure 3 : Coupe schématique d'un lobule glomérulaire. [1]

c. Le Mésangium:

Le mésangium intraglomérulaire est constitué d'une matrice mésangiale et de cellules mésangiales.

Ø Les cellules mésangiales:

Elles représentent environ un tiers des cellules du floculus. Sur une coupe, on note à l'état normal entre 1 et 3 cellules par aire mésangiale. En ultrastructure, la cellule mésangiale possède des caractéristiques des cellules musculaires lisses et des péricytes, leur contraction permettant de moduler la surface d'échanges du glomérule. La présence de nombreux lysosomes et de lipofuscines témoigne de ses capacités d'endocytose importantes vis-à-vis de diverses macromolécules et aussi de phagocytose. La cellule mésangiale contribue ainsi à l'élimination des débris cellulaires ou des corps apoptotiques lors des glomérulonéphrites.

Ø La matrice mésangiale:

La matrice mésangiale constitue l'axe du lobule intraglomérulaire le long duquel s'enroulent les capillaires.

2. LE TUBE RENAL:

Ø Le Tube Rénal Proximal:

C'est la portion la plus longue du néphron, et il comprend une portion initiale, le tube contourné proximal ou pars convoluta, situé dans le cortex, et une portion droite ou pars recta, qui se termine dans la médullaire. Les cellules du tube proximal sont aisément reconnaissables en microscopie optique du fait de la bordure en brosse de leur partie luminale. Cette bordure spécialisée est faite de microvillosités, qui contiennent un riche équipement enzymatique.

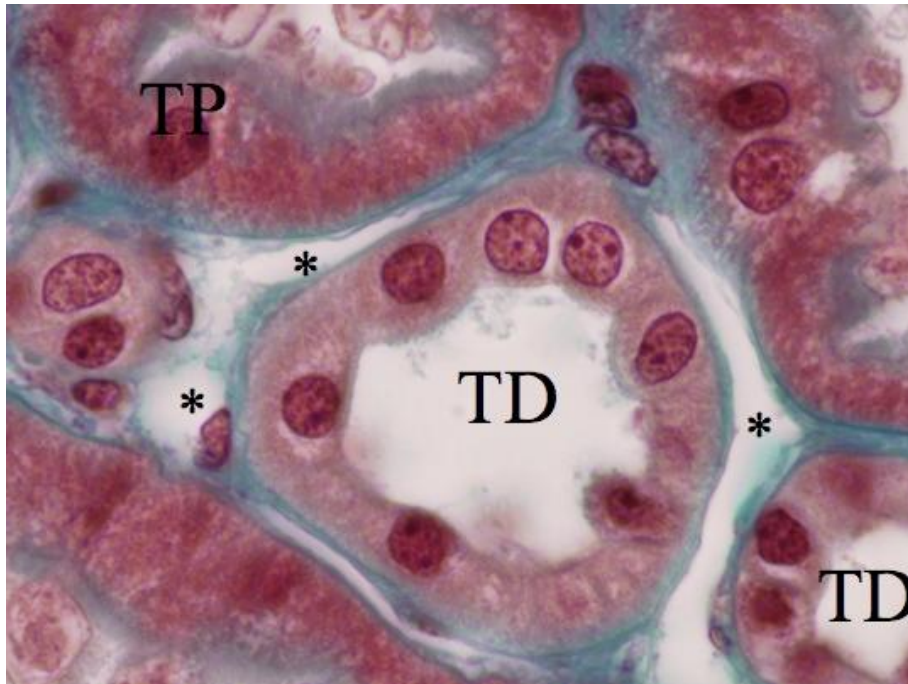


Figure 4: Rein humain normal (Trichrome de Masson). TD : Le tube distal. TP : Le tube proximal. * L'interstitium. [1]

Ø L'anse De Henlé :

La portion fine de l'anse de Henlé est constituée de cellules aplaties (1 à 2 microns d'épaisseur), et qui sont peu visibles en microscopie optique. La branche ascendante large est constituée de cellules cubiques riches en mitochondries, et se poursuit par le tube contourné distal.

Ø Le Tube Contourné Distal :

Le tube contourné distal chemine entièrement dans le cortex, et comporte deux portions : une portion droite ou pars recta, qui rejoint la macula densa de l'appareil juxtaglomérulaire, et une portion contournée ou pars convulata.

Ø Le Tube Connecteur :

Il relie le tube distal au tube collecteur. Il est difficile à distinguer chez l'homme, et ses cellules sont un mélange de cellules distales et de cellules du tube collecteur.

Ø Le Tube Collecteur :

Les cellules du tube collecteur sont de deux types : les cellules principales et les cellules intercalaires. Les cellules principales constituent le type le plus représenté. Dérivées du bourgeon urétéral, elles ont un aspect clair, car leur cytoplasme est assez pauvre en organites, notamment en mitochondries. Elles sont impliquées dans les transports trans-épithéliaux d'eau, de sodium et de potassium. Les cellules intercalaires transportent les ions H^+ , HCO_3^- et le chlore.

3. L'APPAREIL JUXTA GLOMERULAIRE :

Il est localisé au pôle vasculaire du glomérule. Il est constitué par la terminaison de l'artériole afférente dont les cellules myoépithéliales contiennent des granules sécrétoires de pro-rénine, la partie initiale de l'artériole efférente, le mésangium extraglomérulaire avec les cellules du lacis, et la macula densa.

4. INTERSTITIUM:

L'interstitium rénal est constitué par des cellules et une matrice dont la répartition est très différente entre cortex et médullaire. Le volume occupé par l'interstitium dans le cortex est quasiment virtuel, et plus important dans la médullaire.

5. VASCULARISATION :

L'artère rénale se divise dans le hile habituellement en 5 branches segmentaires. Chaque artère segmentaire donne naissance à plusieurs artères interlobaires qui vont pénétrer le parenchyme rénal à la jonction entre une pyramide et une colonne de Bertin. De chaque artère interlobaire naissent 6 à 8 artères arquées, qui ascensionnent le long de la face latérale de la pyramide puis cheminent sur la base de la pyramide, à la jonction médullaire-cortex, et se terminent à un point situé vers le milieu du lobe rénal.

Les artères interlobulaires naissent de chaque artère arquée, et cheminent vers le cortex, en donnant de nombreuses artérioles afférentes des glomérules.

Les artérioles efférentes des glomérules vont donner naissance à un réseau capillaire péri-tubulaire autour des tubes du même néphron.

Les artérioles efférentes des glomérules les plus profonds vont donner naissance aux vasa recta qui vont irriguer la papille en accompagnant les anses de Henlé. La médullaire reçoit également du sang en provenance directe des artères interlobaires par le biais des vaisseaux spiralés.

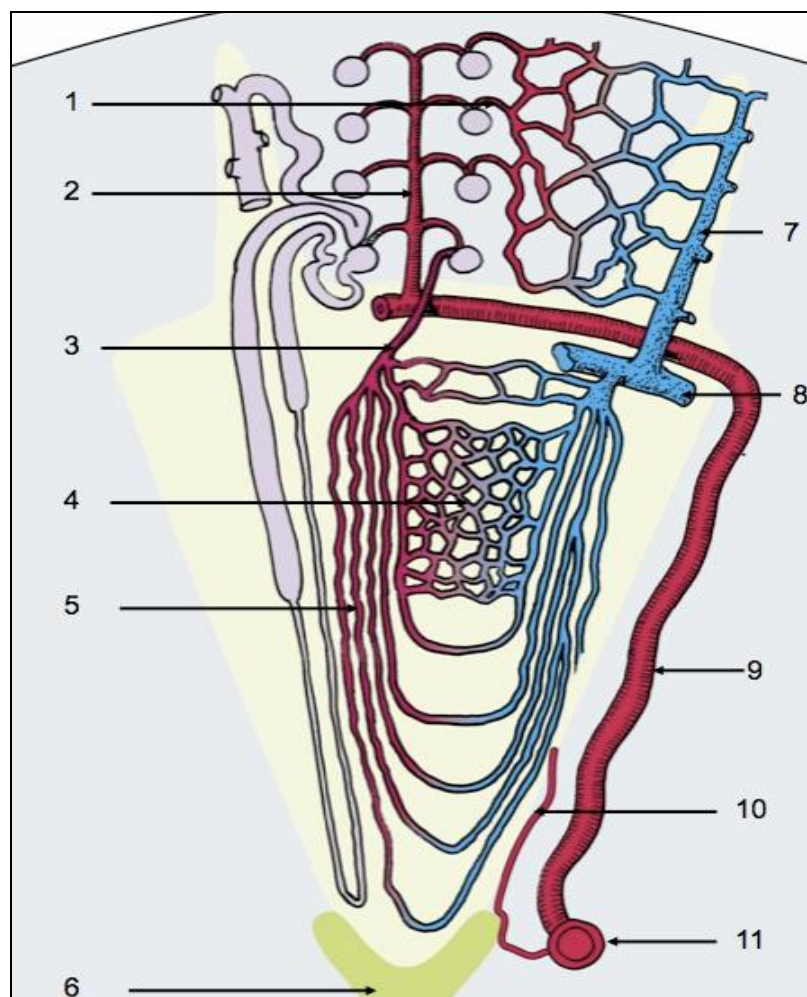


Figure 5: Vascularisation rénale .1 Artériole afférente glomérulaire ; 2 Artère interlobulaire ; 3 Artériole efférente d'un glomérule profond ; 4 Réseau capillaire médullaire ; 5 Vasa recta ; 6 Calice ; 7 Veine interlobulaire ; 8 Veine arquée ; 9 Artère arquée ; 10 Rameau artériel irrigant la partie inférieure de la papille ; 11 Artère interlobaire. [1]

II. PHYSIOPATHOLOGIE:

Le mécanisme de la GEM est immunologique. Trois principaux arguments le suggèrent [2]:

- Ø La mise en évidence de dépôts immuns sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire ;
- Ø L'association de la GEM idiopathique à certains antigènes codés par gènes du système de compatibilité tissulaire HLA ;
- Ø Les analogies de la maladie humaine avec des modèles expérimentaux de glomérulonéphrites dont la nature immunologique a été démontrée, notamment la néphrite de Heymann.

A. DETERMINISME GENETIQUE: [3]

La découverte de formes familiales de la maladie a suggéré l'importance de facteurs génétiques. L'analyse de ces formes a mis en évidence la présence de mutations tronquantes de gène codant pour l'Endopeptidase neutre (EPN). Cette dernière est une enzyme présente, entre autres, dans le rein à la surface des podocytes.

D'autres études sérologiques et de typage moléculaire chez les Caucasiens ont mis en évidence une fréquence anormale chez des sujets atteints de GEM porteurs des allèles avec l'antigène HLA-DRW3. Une étude pangénomique a identifié des allèles à deux loci associés de façon très significative avec la GEM idiopathique. Le locus 2q24 sur le chromosome 2 contient le gène PLA2R1, cible majeure de la réponse immune et Le locus 6p21 sur le chromosome 6 contient le gène HLA-DQA1 codant pour un antigène de classe II du complexe HLA associé dans l'induction de la réponse immune.

B. APPORT DE LA NEPHRITE DE HEYMANN: [3]

La néphrite de Heymann constitue le modèle expérimental chez le rat de la GEM. Dans ce modèle, les dépôts immuns sont formés in situ, conséquence de la liaison d'anticorps IgG avec un antigène, glycoprotéine exprimé à la surface des podocytes, appelée Mégaline.

La formation de complexes immuns sur la surface membranaire des podocytes active le complément, avec présence de C3 et l'insertion du complexe d'attaque membranaire C5b-9 sur la membrane podocytaire. Ce complexe joue un rôle central dans l'apparition des lésions podocytaires et dans l'apparition de la protéinurie.

En effet, cette fixation du complexe d'attaque membranaire entraîne :

- ü Son endocytose par la cellule podocytaire puis son largage dans l'espace urinaire ;
- ü Une modification des activités enzymatique de la cellule podocytaire, ceci a pour conséquence d'abord l'apparition de la protéinurie en rapport une cascade d'activation d'oxydation et la modification de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire ;
- ü L'accumulation des protéines de la matrice extracellulaire par augmentation de l'activité de certaines enzymes. C et accumulation est responsable d'un épaissement de la membrane basale glomérulaire.

La Mégaline n'est pas le substrat la GEM chez l'homme. Un travail de recherche d'un antigène mené par une équipe nord-américaine a caractérisé le premier antigène (PLA2R1) associé aux GEM idiopathiques de l'adulte. PLA2R1 est un récepteur membranaire pour la phospholipase A2, qui est un puissant médiateur de l'inflammation. Ce récepteur semble être localisé dans le glomérule à la surface des podocytes, comme la Mégaline chez le rat et l'EPN chez l'Homme.

Les résultats du travail mené aux Etats-Unis [4] suggèrent que comme dans la néphrite de Heymann et la GEM allo-immune néonatale, les dépôts extramembraneux des GEM idiopathiques sont formés *in situ* à la suite de la fixation des anticorps anti-PLA2R1 à l'antigène présenté à la surface des podocytes. Ainsi, la présence dans la circulation d'anticorps anti-PLA2R1 est hautement spécifique des GEM idiopathiques.

Néanmoins, La détection de l'antigène PLA2R dans les dépôts glomérulaires est plus sensible que celle des anticorps sériques. Elle permet de confirmer le diagnostic de GEM primitive.

Enfin, il faut signaler que d'autres sources d'antigène sont envisageables (la sérum albumine bovine, éléments figurés du sang).

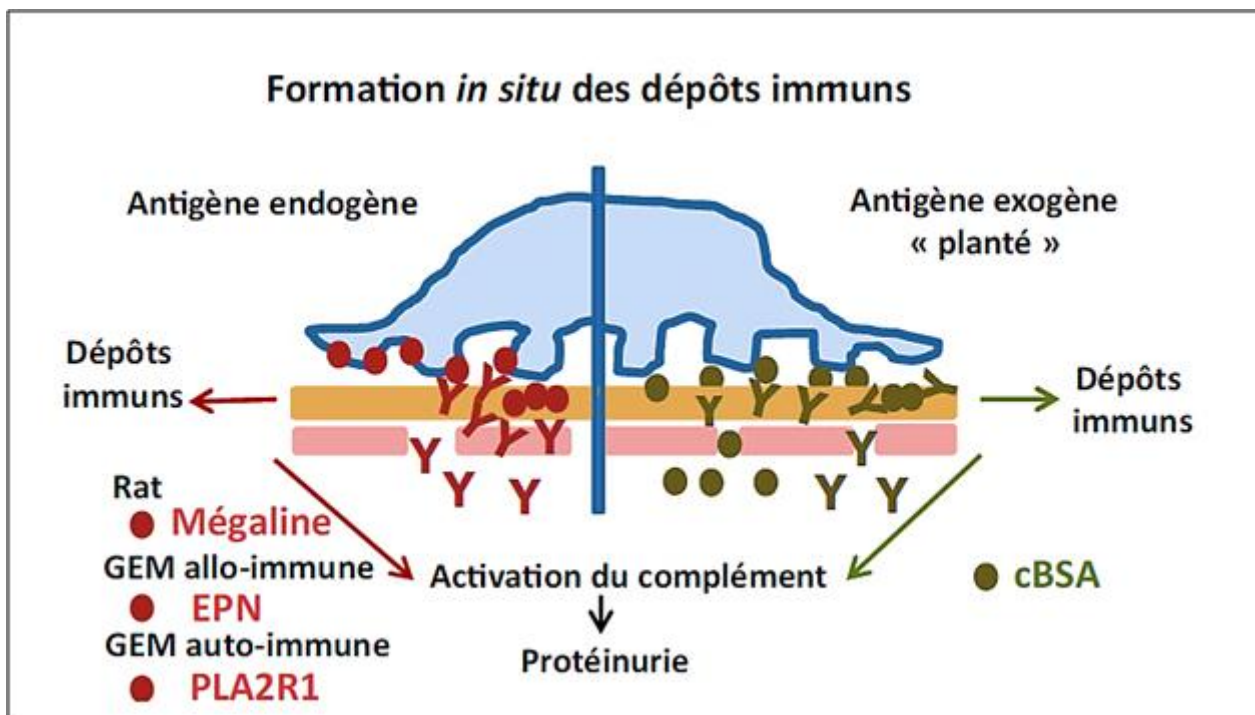


Figure 6: Mécanisme De Formation Des Dépôts Extramembraneux. [3]

III. PONCTION BIOPSIE RENALE:[5][6][7][8][9][10]

La PBR est un examen incontournable dans le diagnostic de la plupart des maladies rénales parenchymateuses. Ses résultats guident la prise en charge thérapeutique et aident à établir un pronostic rénal.

Elle permet l'identification précise des lésions rénales et leur classification nosologique, l'appréciation des signes d'activité et de gravité et l'évaluation de l'importance des lésions chroniques. Les techniques de microscopie optique et d'immunofluorescence doivent être systématiquement réalisées pour parvenir au diagnostic histologique.

A. BILAN PRE-BIOPSIE:

Il faut vérifier l'indication de la PBR et éliminer toutes les contre-indications. Les examens indispensables sont l'échographie rénale, afin de vérifier la taille des reins et l'absence d'anomalie morphologique ou urologique, un bilan de crase sanguine et un bilan pré-transfusionnel.

B. INDICATIONS DE LA PBR:

L'apport diagnostique des biopsies rénales est indiscutable pour les quatre indications suivantes : le syndrome de néphropathie glomérulaire, les maladies systémiques avec atteinte rénale, l'insuffisance rénale aiguë et la dysfonction du greffon rénale. La biopsie rénale peut être également utile du point de vue diagnostique et thérapeutique chez les patients porteurs d'une protéinurie de débit non néphrotique, d'une hématurie ou d'une maladie rénale chronique.

Ø Le syndrome néphrotique :

Il existe deux exceptions à la règle de biopsie rénale en cas de syndrome néphrotique :

- les enfants entre un an et l'âge de la puberté, chez lesquels nous pouvons retenir en premier lieu le diagnostic de glomérulonéphrite à « lésions glomérulaires minimales », en absence d'éléments atypiques (baisse du C3, existence d'une hématurie et/ou d'une insuffisance rénale).
- les adultes diabétiques, avec une longue antériorité du diabète, présentant une majoration progressive du débit de la protéinurie.

Ø Maladies systémiques associées à une protéinurie ou une IR:

De multiples maladies systémiques comme l'amylose, le myélome, la sarcoïdose peuvent être diagnostiquées avec biopsie rénale. En effet, elle permet de définir avec plus de précision l'atteinte rénale afin de mieux orienter les protocoles thérapeutiques et d'affiner leur pronostic.

Ø Insuffisance rénale aiguë :

La biopsie rénale au cours de l'IRA est indiquée en cas : d'absence de cause reconnue; de rapport albuminurie/créatinine urinaire supérieur à 30 mg/g en faveur d'une atteinte glomérulaire; d'hématurie significative ; d'une HTA récente; d'oligurie prolongée.

Ø Protéinurie d'ordre non néphrotique :

Il est important d'établir le diagnostic des néphropathies chez les patients avec une protéinurie supérieure à 1,5 g/24 heures, même si parfois les implications thérapeutiques restent modestes.

L'indication de biopsie rénale est renforcée par le contexte clinique, comme par exemple au cours d'une arthrite rhumatoïde avec protéinurie.

Ø Hématurie isolée :

L'indication de la biopsie rénale dans cette situation reste controversée. Il faut toujours éliminer les causes urologiques d'hématurie.

Ø IRC inexpliquée :

La biopsie rénale peut apporter des informations importantes, particulièrement si l'insuffisance rénale s'aggrave de façon accélérée.

Ø Dysfonction du greffon rénal :

La biopsie est particulièrement utile lors des dysfonctions précoces du greffon ou de reprise retardée de fonction.

C. Contre-indications de la PBR: [5][7][8][11]

Il existe des contre-indications formelles et absolues à la PBR : la péri-artérite noueuse, des petits reins bilatéraux < 9 cm, un rein unique, une héparinothérapie en cours, des troubles de l'hémostase, l'impossibilité du décubitus ventral, une obésité majeure ou une anomalie locale à l'échographie nécessitant de ponctionner le rein controlatéral.

Toutefois, plusieurs contre-indications peuvent être temporaires, du fait de leur caractère modifiable : l'agitation et l'angoisse, l'HTA, l'anémie, la prise d'aspirine ou d'AINS, la prise d'AVK, la présence d'une infection rénale ou urinaire et l'existence d'un trouble de coagulation ou d'hémostase en raison d'une thrombopathie ou d'une grossesse.

Réalisation de biopsie rénale percutanée: [5][6][9]

Le patient est installé en décubitus ventral sur un plan dur. Après repérage échographique, le point de ponction est choisi de préférence au pôle inférieur du rein

gauche, moins mobile que le rein droit et avec un risque moindre de blessure de la veine cave inférieure. Le prélèvement est réalisé après une anesthésie locale à la Xylocaïne par une aiguille Tru-Cut® ou Silverman, ou un pistolet, permettant de prélever une carotte d'environ 1 cm x 1 mm, directement sous capsulaire, renfermant généralement 5 à 30 glomérules.

Il faut faire au moins 2 biopsies, l'une pour la microscopie optique (fixation immédiate), l'autre pour l'immunofluorescence.

La surveillance porte sur la recherche de douleurs au point de ponction, d'une hématurie macroscopique, la pression artérielle et le pouls. Le repos en décubitus dorsal est recommandé dans les premières 24 heures

Il existe d'autres techniques de prélèvement de biopsie rénale : transveineuse et chirurgicale.

D. Complications de la PBR percutanée:[13][14][15][16][17]

Les complications post-biopsie rénale sont dominées par celles hémorragiques. Le diagnostic des complications est essentiellement clinique (hématurie, douleurs, hypotension, baisse de l'hématocrite) ou après recherche échographique systématique. La majorité des complications surviennent dans les 24 heures qui suivent la biopsie rénale dont la plupart se résolvent spontanément. Toutefois des complications majeures sont rapportées dans 6-7 % des cas. Ce sont des complications qui peuvent être responsables d'une insuffisance rénale aiguë, d'une septicémie voire le décès. Elles nécessitent une intervention thérapeutique d'urgence (radiologique, chirurgicale ou transfusion de culots globulaires).

IV. Techniques de laboratoire:[6][18]

A. Microscopie optique:

1. INTERET:

L'examen en MO est généralement la première étape. Elle permet l'étude morphologique et de l'architecture globale du parenchyme rénal et les lésions élémentaires.

L'étude par MO permet de poser le diagnostic de la pathologie sous-jacente en mettant en évidence ses aspects typiques. Elle permet également la classification des lésions histologiques (intérêt pronostique et thérapeutique) et la prévision du pronostic fonctionnel rénal qui est directement corrélé à l'étendue des lésions normales, fibreuses, actives, et chroniques.

2. PREPARATION DU PRELEVEMENT :

La carotte destinée à l'étude en MO est placée sur un bristol et mise dans le formol 10% tamponné fixateur pendant 3 à 6 heures. Il s'ensuit une étape de déshydratation, inclusion en paraffine et enfin le découpage en coupes de 2-3 µm d'épaisseur (4 coupes / lame et environ 20 lames).

Quatre colorations systématiques sont réalisées : Hématéine-Eosine-Safran, Trichrome de Masson, Imprégnations argentiques (Jones) et la coloration de Periodic-Acid-Schiff.

D'autres colorations spéciales sont demandées en fonction du contexte : Rouge Congo et Cristal Violet (+ permanganate) à la recherche de dépôts amyloïdes, Orceine à la recherche de proliférations des limitantes élastiques internes, Von Kossa à la recherche des calcifications, Rouge tungstique de Mallory à la recherche de fibrine et l'Huile rouge pour mettre en évidence la présence de lipides.

3. DEROULEMENT DE L'EXAMEN EN MO:

üAnalyse au faible grossissement (x100) :

Cette analyse en faible grossissement permet l'appréciation de la représentativité du prélèvement : la nature du tissu prélevé, la taille du prélèvement, le parenchyme intéressé (la biopsie rénale exclusivement médullaire, ne permet pas de poser un diagnostic de glomérulopathie, les lésions de type hyalinose segmentaire et focale prédominant souvent sur les glomérules juxtamédullaires, l'atrophie corticale focale intéressant le cortex superficiel typique d'un syndrome des anticorps anti-phospholipides), le nombre de glomérules (une biopsie est classiquement représentative à partir d'un échantillon minimum de 10 glomérules) et la présence d'artères de gros calibre. Le pronostic fonctionnel rénal peut être évalué par l'étude de l'extension des lésions fibreuses.

Les lésions tubulaires peuvent être identifiées avec mise en évidence d'éventuelles lésions de nécrose tubulaire aiguë (les tubes sont de taille normale avec un épithélium aminci responsable de béance des lumières tubulaires).

L'étude de l'interstitium permet la recherche d'infiltrat inflammatoire interstitiel dont l'abondance témoigne de l'activité inflammatoire d'une glomérulopathie ou d'une néphropathie tubulo-interstitielle.

ØAnalyse au moyen grossissement (x250) :

Elle permet de préciser la répartition des lésions glomérulaires en évaluant l'aspect et la répartition des lésions glomérulaires : segmentaires ou globales, focales ou diffuses.

Il permet aussi d'apprécier la taille des glomérules, les lésions fibro-hyalines, un éventuel comblement des chambres urinaires ou au contraire des chambres urinaires trop visibles, un aspect hypercellulaire des glomérules, un aspect lobulaire des floculus et de volumineux dépôts.

ØAnalyse au fort grossissement (x400) :

Elle permet de rechercher des lésions glomérulaires, tubulaires ou interstitielles qui orientent vers une glomérulopathie ou vers une néphropathie non glomérulaire, de bien préciser leur localisation et leur répartition ainsi le pourcentage de certaines lésions, la présence de croissants, de nécrose fibrinoïde, de thromboses et autres lésions segmentaires actives ou chroniques.

B. IMMUNOFLUORESCENCE:

L'étude de la biopsie rénale en IF à la recherche de dépôts d'immunoglobulines ou de complément est indispensable au diagnostic de toute glomérulopathie. Elle permet généralement le diagnostic définitif (+/- étiologique) d'une glomérulopathie suspectée sur son aspect morphologique en microscopie optique.

Le fragment destiné à l'immunohistochimie doit être conservé dans une compresse imprégnée de sérum physiologique, et acheminé au laboratoire dans les plus brefs délais pour congélation dès réception dans l'azote liquide.

A partir du tissu congelé, le cryostat permet de réaliser des coupes de 3 µm environ, qui sont généralement fixées à l'acétone ou à l'air avant d'être techniquées en immunohistochimie puis examinées en lumière ultraviolet.

On réalise systématiquement un immunomarquage "direct" par des anticorps polyclonaux dirigés contre : les chaînes lourdes d'immunoglobuline (IgA, IgG et IgM), les fractions du complément (C3, C4, C1q), le fibrinogène et l'albumine. Plus rarement, on réalise un immunomarquage "indirect" par des anticorps monoclonaux murins en première couche, révélés par l'application d'un deuxième anticorps de souris conjugué au fluorochrome. Ces anticorps monoclonaux reconnaissent

notamment : Les chaînes légères, les sous-classes d'IgG (IgG1, 2, 3, 4) ou les chaînes alpha du collagène IV.

C. Techniques immuno-enzymatiques :

Il s'agit d'utiliser des anticorps marqués par des enzymes (notamment la peroxidase) afin d'identifier une protéine spécifique.

V. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DE LA GEM:

Seul l'examen anatomopathologique du rein permet de poser le diagnostic d'une GEM. [19]

A. LESIONS HISTOLOGIQUES:

Les GEM primitives et secondaires se définissent par la présence anormale de dépôts localisés sur le versant externe de la paroi de la membrane basale glomérulaire [24]. Ces dépôts sont plus ou moins faciles à identifier suivant le stade évolutif de la maladie. Pour reconnaître cette néphropathie à son stade initial, il est nécessaire de réaliser une étude histologique rénale complète. [23]

1. LES GLOMERULES:

En règle générale, l'atteinte glomérulaire est diffuse. L'importance des lésions varie selon le stade évolutif de la GEM. [20]

La présence d'autres anomalies glomérulaires doit faire suspecter des GEM secondaires ; Ainsi, en présence d'une hypercellularité mésangiale, de foyers de sclérose glomérulaire, de cellules inflammatoires dans les anses capillaires, de nécrose ou de thrombose, il faut évoquer la possibilité d'un lupus érythémateux disséminé, d'un diabète, d'une hépatite B ou d'une amylose. [23]

2. TUBES ET INTERSTITIUM :

Dans l'interstitium apparaît assez fréquemment, une fibrose diffuse sans infiltration cellulaire et sans atrophie tubulaire. Les tubes généralement ne sont pas lésés. [23]

3. VAISSEAUX :

Ils sont habituellement normaux. Il n'y a pas de signes de vascularite à moins que la GEM soit une manifestation d'une maladie systémique. [23]

B. EVOLUTION DES LESIONS GLOMERULAIRES:

Les lésions de la GEM évoluent au cours du temps du fait de deux phénomènes :

- Ø Les dépôts augmentent progressivement de taille, puis se stabilisent ;
- Ø Ils vont être enrobés par du matériel membranoïde, qui sur des coupes transversales va se présenter comme des spicules (ou massues) entourant les dépôts et sur les coupes tangentielles, un aspect de cratère sera réalisé.
[20][22][23]

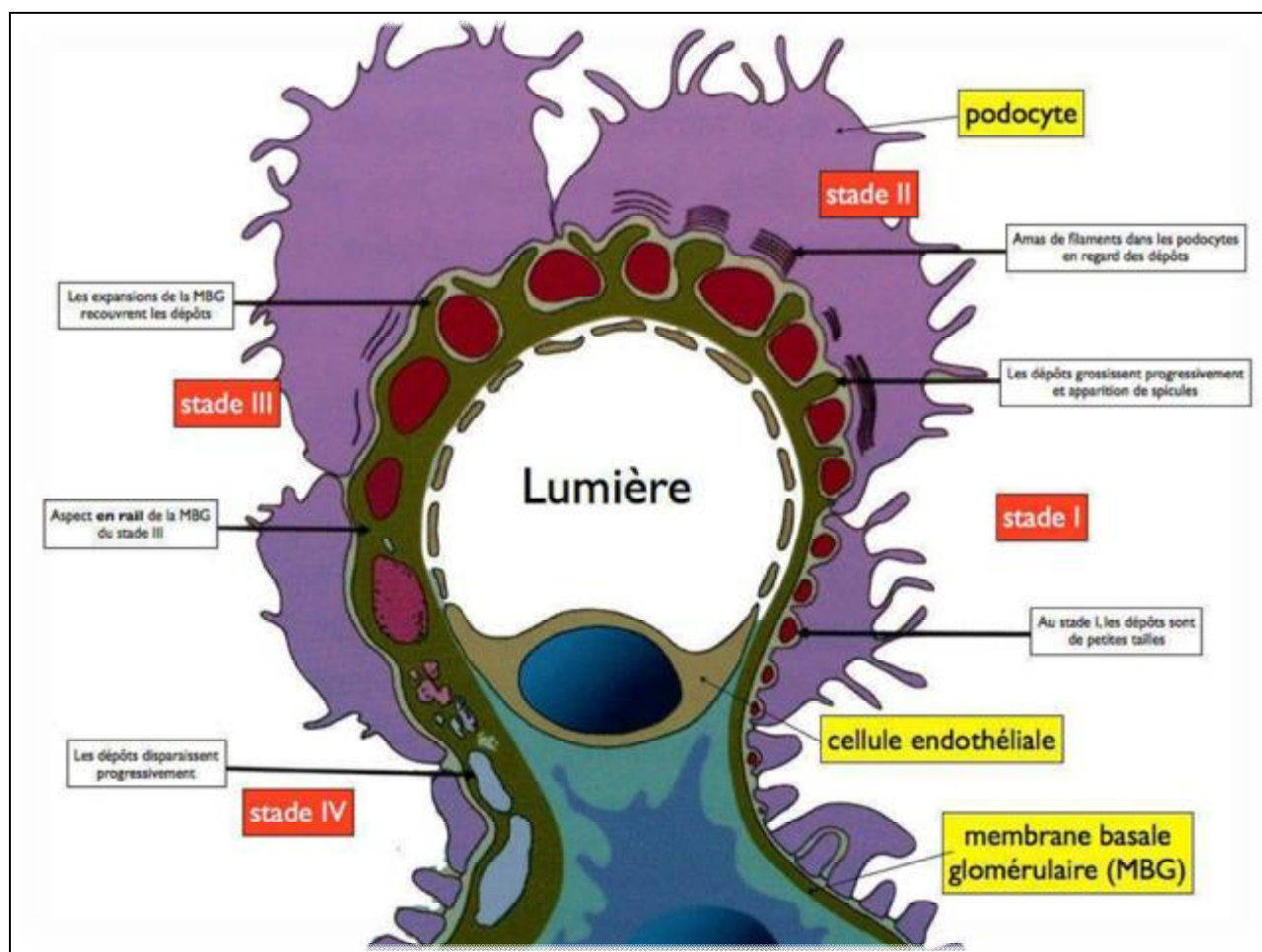


Figure 7 : Schéma illustrant l'évolution cyclique de la GEM. [22]

1. MICROSCOPIE OPTIQUE: [19] [20] [21] [22] [23]

a. Stade I :

Les glomérules apparaissent normaux. Tout au plus, est noté un léger épaissement segmentaire des parois capillaires. Après imprégnation argentique, la plupart des parois capillaires paraissent normales, toutefois certaines anses sont finement ponctuées ou hérissées de petits spicules sur le versant externe.

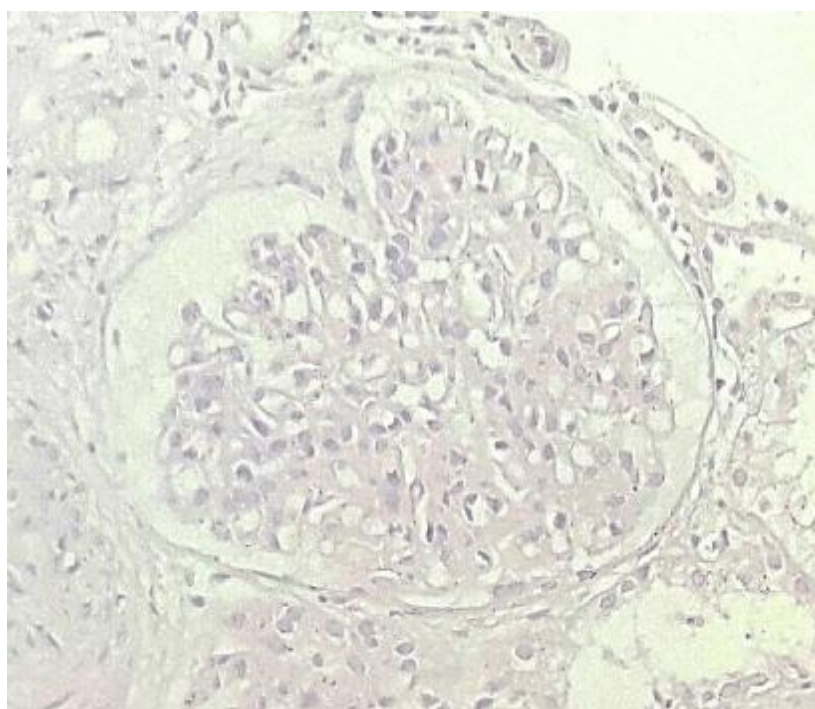


Figure 8 : GEM stade I, Coloration au HES.

(Iconographie du Pr. T. Harmouch)

b. Stade II

Il correspond à l'aspect classique et habituel de la GEM. Dans ce stade, tous les glomérules présentent un épaissement diffus et régulier des parois capillaires.

Les dépôts sont bien visibles sur la coloration trichromique de Masson et le PAS. Les spicules, formations en forme de massues à extrémité externe et perpendiculaires à la paroi capillaire, sont aisément mis en évidence sur les imprégnations argentiques.

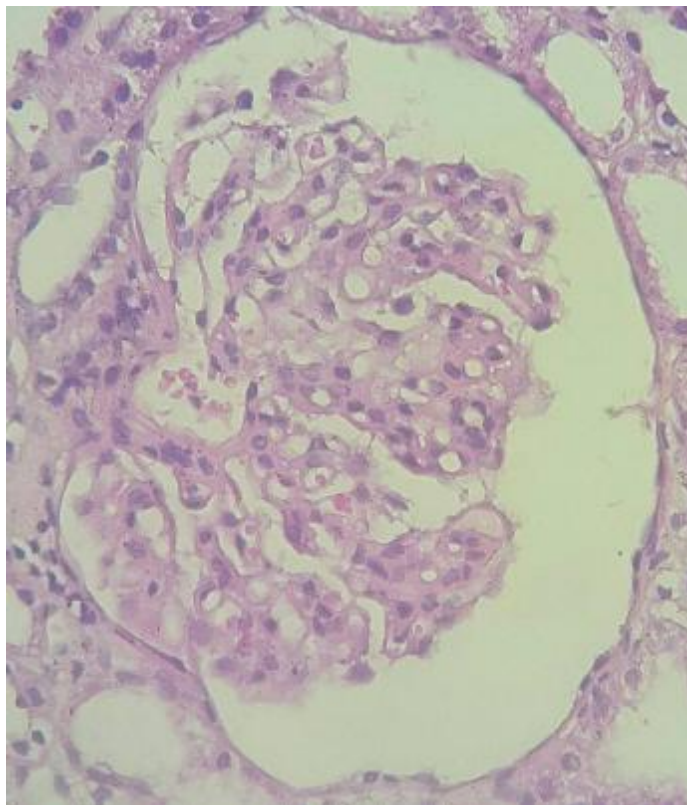


Figure 9: GEM Stade II, coloration au HES

(Iconographie du Pr. T. Harmouch)

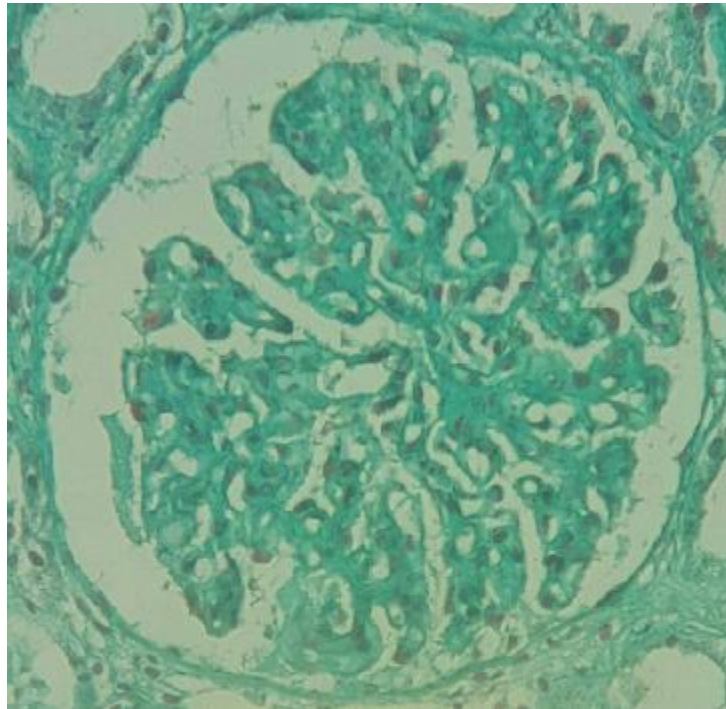


Figure 10 : GEM stade II, Trichrome de Masson.
(Iconographie du Pr. T. Harmouch)

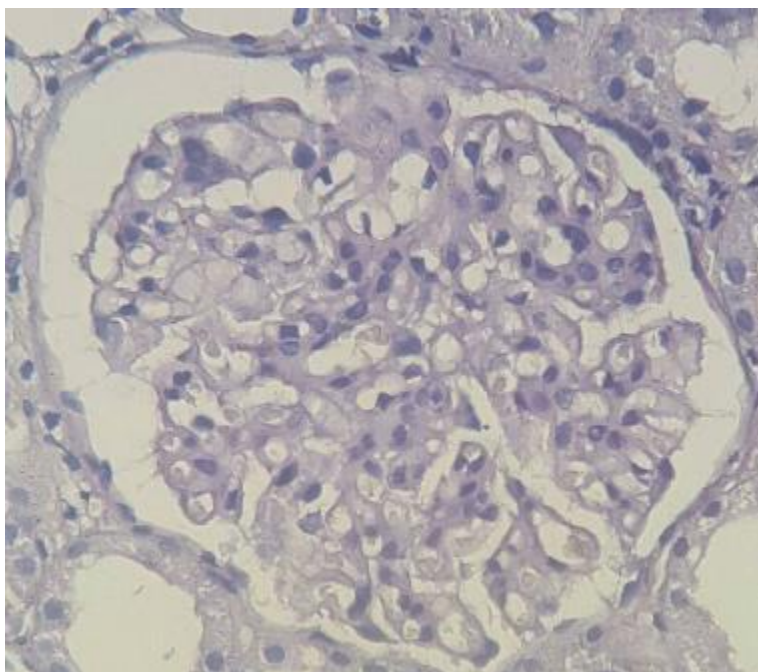


Figure 11: GEM stade II, coloration au PAS.
(Iconographie du Pr. T. Harmouch)

c. Stade III :

L'examen en coupe colorée avec le trichrome de Masson montre des parois capillaires épaissies de façon irrégulière. Après imprégnation argentique, l'aspect caractéristique de la GEM est mis en évidence avec des massues hérissées sur le versant externe des parois capillaires et des aspects complexes en chaînettes suite au remaniement de la MBG.

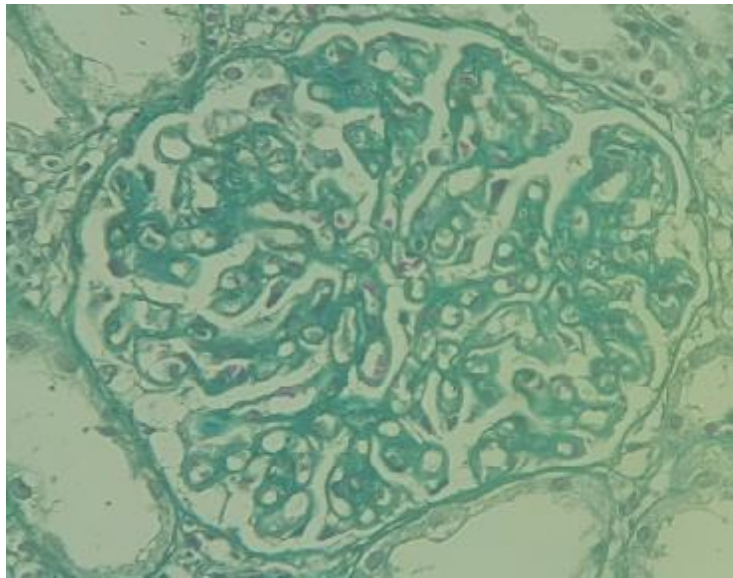


Figure 12 : GEM Stade III, Coloration au trichrome de Masson.

(Iconographie du Pr. T. Harmouch)

d. Stade IV :

Les glomérules sont caractérisés par des parois épaisses, et de fréquentes lésions fibreuses segmentaires. Les dépôts ne sont plus discernables, et même l'IF est négative. Le mésangium est épaissi, et les « pains à cacheter » sont nombreux.

2. IMMUNOFLUORESCENCE : [23] [24] [25]

L'IF est indispensable, les dépôts contiennent fréquemment des IgG et du C3. Ces dépôts fixent de façon moins intense les IgM, les IgA, C1q et C4

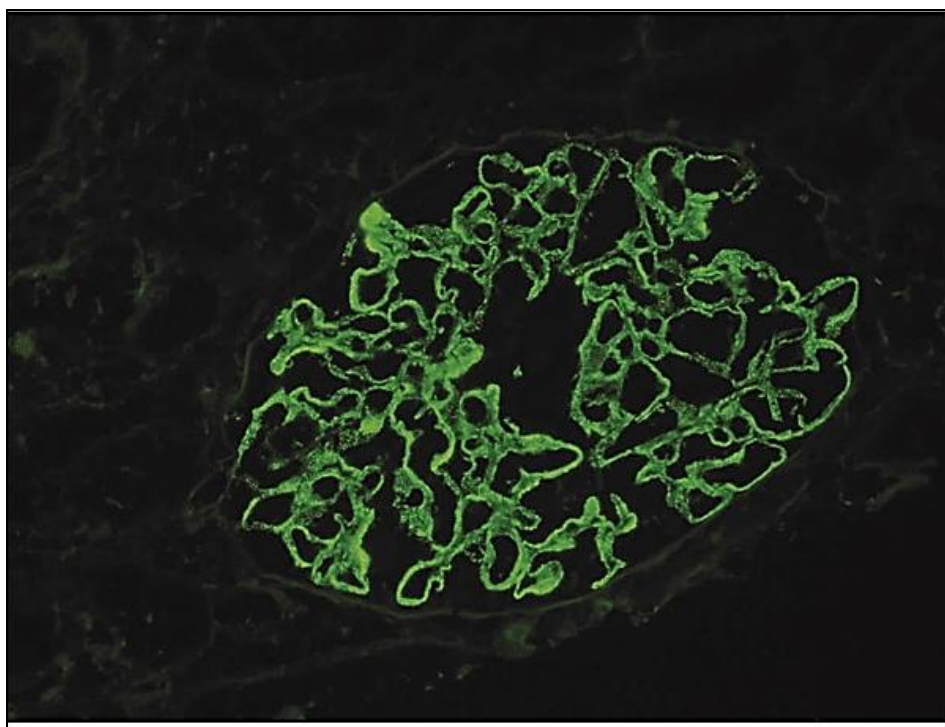


Figure 13 : Dépôts extramembraneux granuleux d'IgG en immunofluorescence. [20]

3. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE: [19] [22]

Si dans la majorité des cas, l'atteinte des glomérules paraît assez homogène en microscopie optique, en microscopie électronique où d'importantes disparités sont observées d'une anse capillaire à l'autre.

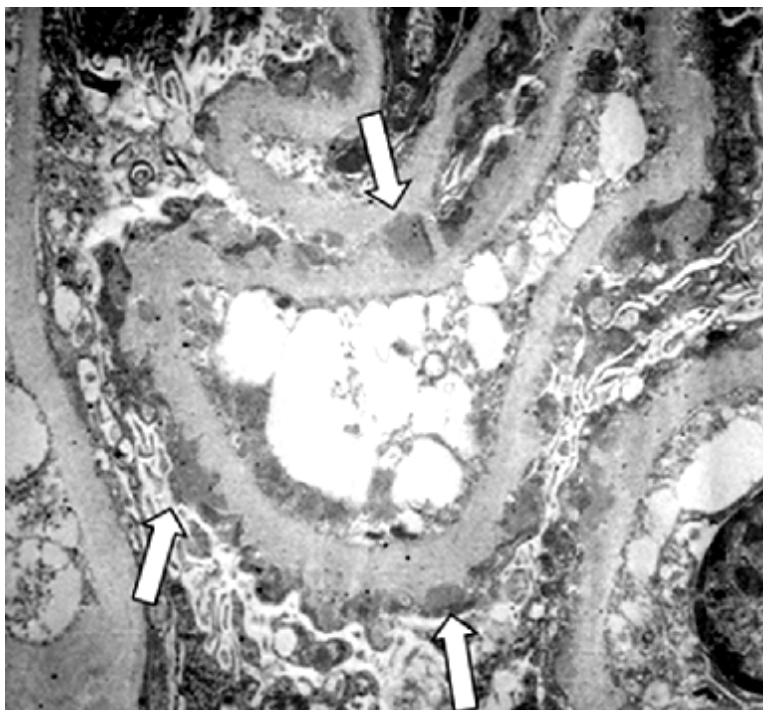


Figure 14 : Micrographie électronique d'une GEM. Les flèches correspondent aux dépôts. [19]

4. Recherche de PLA2R1: [66]

La présence de l'antigène PLA2R au sein des dépôts extramembraneux glomérulaires mis en évidence technique immuno-histochimique permet de poser rétrospectivement le diagnostic de GEM primitive associé à PLA2R chez les patients traités par immunosuppresseurs qui n'ont plus d'anticorps circulants détectables. Ce test permet également d'étudier la présence de l'antigène PLA2R dans les reins natifs chez les patients qui vont bénéficier d'une transplantation, ce qui est important pour l'appréciation du risque de récurrence.

Il est à signaler que la présence des anticorps anti- PLA2R est très spécifique de la GEM et très suggestive de son caractère primitif. Cette donnée modifie de façon importante les indications de la biopsie rénale en particulier chez les sujets âgés, chez ceux avec un seul rein ou à haut risque.

PATIENTS

ET METHODES

I. PATIENTS:

Notre étude est une étude rétrospective concernant 50 dossiers de glomérulonéphrite extramembraneuse colligés au sein du service de Néphrologie-transplantation et hémodialyse du CHU HASSAN II de Fès.

II. METHODES :

A. SELECTION DES DOSSIERS :

D'abord Nous avons choisi les dossiers des glomérulonéphrites extramembraneuses confirmées histologiquement en MO et en IF durant la période de Janvier 2010 (date de l'introduction de l'étude en immunofluorescence) à Décembre 2013, et ce quel que soit l'âge et le sexe des patients.

B. FICHE D'EXPLOITATION:

Ensuite, nous avons élaboré une fiche d'exploitation destinée à recueillir les données de chaque cas (voir fiche ci-dessous).

Finalement, une étude d'abord descriptive puis analytique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS 20.0. Le test d'Anova à 1 facteur a été utilisé pour comparer les variables quantitatives et qualitatives. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

FICHE D'EXPLOITATION:

I. IDENTITE:

Nom :

Prénom :

IP :

N° dossier :

Age :

Sexe :

Origine :

Situation familiale : ☐ Marié ☐ Célibataire ☐ Divorcé

Profession :

Niveau Socio-économique:.....

II. ANTECEDENTS :

A. PERSONNELS :

1. URO-NEPHROLOGIQUES :

- Néphropathie connue ☐ Type :.....
- Transplantation rénale ☐
- Autre :.....

2. MALADIES AUTO-IMMUNES:

Lupus érythémateux disséminé	
Polyarthrite Rhumatoïde	
Syndrome de Gougerot-Sjögren	
Sclérodermie	
Dermatomyosite	
Thyroïdite de Hashimoto	
Maladie de Basedow	
Thymome	
Autres :.....	

3. NEOPLASIQUES :

- ü Hémopathie maligne ☐ Type :
- ü Cancer solide ☐ Type :

4. PRISE MEDICAMENTEUSE :

AINS	
Anti-COX2	
Captopril	
Clopidogrel	
D pénicillamine	
Probenecid	
Immunothérapie	
Autre.....	

5. ATCD INFECTIEUX :

Glomérulonéphrite post-strepto	
Hépatite B	
Hépatite C	
Tuberculose	
Kyste hydatique	
Syphilis	
VIH	
Lèpre	
Paludisme à <i>Plasmodium malariae</i>	
Autres :.....	

6. ATCD TOXIQUES :

Tabagisme ☐ Nbre de P/A :.....Toxicomanie ☐Exposition professionnelle ☐ Précisions :.....

7. PATHOLOGIE GENERALE :

- HTA ☐
- Diabète ☐
- Goutte ☐
- Polyarthrite rhumatoïde ☐
- Autres.....

B. FAMILIAUX :.....

.....

.....

.....

.....

.....

III. CLINIQUE : (A l'admission)

DEBUT DE LA SYMPTOMATOLOGIE :

ü AIGU ☐

ü PROGRESSIF ☐

A. MANIFESTATIONS RENALES:

ü BU : ☐ Hématurie ☐ Protéinurie ☐ Leucocyturie

ü Oligo-Anurie ☐ Diurèse: ml/kg/h

ü Hématurie macroscopique ☐

ü Syndrome Œdémateux ☐

ü HTA ☐

B. MANIFESTATIONS EXTRARENALES:

Manifestations Extrarénales		Type
Signes généraux		
Articulaires		
Cutanéo-muqueuses		
ORL:		
Ophtalmologiques		
Pulmonaires		
Neurologiques		
Digestives		
Autres :		

IV. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

A. Biologie:

Créatinine à l'admission :

Urée à l'admission :

Nécessité de dialyse : ☐ Oui ☐ Non

NFS: Hb :

GB :

Plaquettes :

CRP :.....

Protidémie :..... Albuminémie :.....

Cholestérol total :..... TG :.....

Protéinurie des 24h:.....

B. Bilan immunologique et Sérologies:

Ø EXPLORATION DU COMPLEMENT: C3:..... C4:.....CH50 :.....

Ø AAN:..... AC DNA :..... ANCA :.....

Ø AC-anti PLA2-R:.....

Ø SEROLOGIES:

ü Hépatite B :.....

ü Hépatite C :.....

ü VIH :.....

ü Syphilis :.....

Ø Autre :.....

C. Radiologie:

• Echographie rénale :.....

• Autre :.....

V. PONCTION BIOPSIE RENALE:

Date de réalisation :

A. LESIONS ELEMENTAIRES EN MICROSCOPIE OPTIQUE:**Ø LESIONS GLOMERULAIRES:**

Nbre de Glomérules :

1. LESIONS AIGÜES:

	Présence	Absence
Hypercellularité mésangiale		
Prolifération endocapillaire		
Leucocytes glomérulaires		
Croissant cellulaire		
Nécrose fibrinoïde		
Noyaux pycnotiques		
Rupture de la MBG		
Anses en fil de fer (wire-loops)		
Thrombi hyalins		
Thromboses (fibrine)		

2. LESIONS CHRONIQUES :

	Présence	Absence
Sclérose glomérulaire.		
Croissants fibreux.		
Synéchies capsulaires.		
Epaississement de la paroi des anses capillaires.		

3. DEPOTS ANORMAUX :

Dépôts Amyloïdes	<input type="radio"/>
Dépôts Hyalins	<input type="radio"/>
Thrombose (Dépôts fibrino-cruoriques)	<input type="radio"/>
Bouchons hyalins (Agrégats d'Ig)	<input type="radio"/>
Nécrose fibrinoïde de flocculus	<input type="radio"/>
Dépôts Mésangiaux (intercapillaires)	<input type="radio"/>
Dépôts intramembraneux	<input type="radio"/>
Dépôts extramembraneux en bosse	<input type="radio"/>
Dépôts extramembraneux granuleux	<input type="radio"/>
Dépôts sous-endothéliaux	<input type="radio"/>

Ø LESIONS TUBULO-INTERSTITIELLES:

- ü Fibrose interstitielle ☐ < 25% ☐ 25-50% ☐ >50%
- ü Inflammation interstitielle ☐ < 25% ☐ 25-50% ☐ >50%
- ü Œdème interstitiel : ☐ Focal ☐ Diffus
- ü Atrophie tubulaire : ☐ Focal ☐ Diffus
- ü Infiltrats Cellulaires :
 - § Suffusion hémorragique ☐
 - § Inflammation interstitielle ☐ Nature:
 - § Tubulite ☐
 - § Granulomes épithélioïdes ☐
 - § Histiocytes spumeux ☐
- ü Nécrose Tubulaire Aiguë ☐
- ü Vacuolisation de l'épithélium tubulaire ☐
 - ☐ Gouttelettes hyalines ☐ Néphrose osmotique
- ü Pigments intratubulaires ☐
- ü Cylindres intratubulaires :
 - § Hyalins ☐
 - § Mucoïde ☐
 - § Granuleux ☐
 - § Leucocytaire ☐
 - § Hématique ☐
 - § Myélomateux ☐
- ü Dépôts de Minéraux et Cristaux ☐
- ü Anomalies spécifiques de la Membrane basale tubulaire :
 - § Dépôts denses ☐
 - § Dépôts de chaînes légères ☐

§ Epaissement hyalin ○

§ Aspect Festonné ○

ü Inclusions Virales ○

Ø LESIONS VASCULAIRES :

1. Artérioles :

Hyalinose artériolaire	
Artériosclérose (Néphro-angiosclérose bénigne)	
Agrégats d'Ig	
Nécrose fibrinoïde	

2. Artères interlobulaires

Endartérite fibreuse	○
Endothélite	○
Nécrose Fibrinoïde	○
Thrombose	○
Remaniements myxoïdes de la paroi vasculaire	○
Dépôts vasculaires amyloïdes	○
Congestion du Floculus	○

B. ANALYSE EN IMMUNOFLUORESCENCE :**1. Nature des dépôts:**

ü Immunoglobulines:

§ IgA ☐

§ IgM ☐

§ IgG ☐

ü Complément :

§ C1q ☐

§ C3 ☐

ü Fibrinogène ☐

ü Chaînes Kappa et Lambda ☐

2. Localisation des dépôts:

ü Endomembraneux ☐

-Sous-endothéliaux ☐

-Mésangiaux ☐

-Intracapillaire ☐

-Intramembraneux ☐

ü Extramembraneux ☐

-En bosse ☐

-Granuleux ☐

3. Répartition des dépôts :

Segmentaire ☐

Globale ☐

Focale ☐

Diffuse ☐

4. Aspect des dépôts:

☐ Granuleux

☐ Linéaires

☐ En flaque.

C. CONCLUSION ANATOMOPATHOLOGIQUE :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

VI. TRAITEMENT : DOSE, VOIE ET DUREE:

Date de début du Traitement :

A. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :

- ü IEC SEUL ☐
- ü ARA II SEUL ☐
- ü IEC+ARAI ☐
- ü HYPOLIPEMIANT ☐
- ü DIURETIQUE ☐
- ü PROPHYLAXIE ANTI-THROMBOTIQUE ☐
- ü EPURATION EXTRARENAL ☐

B. TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR :

a) CORTICOÏDES :

DOSE :

DUREE :

VOIE :

b) IMMUNOSUPPRESSEURS :

MOLECULE :

DOSE :

DUREE :

VOIE:

C. PROTOCOLE DE PONTICELLI :

CLASSIQUE ☐

MODIFIE ☐

D. TRAITEMENT ETIOLOGIQUE DES GEM SECONDAIRES :

.....

.....

VII. EVOLUTION :

A. PROTEINURIE :

- ü Rémission totale ☐
- ü Rémission partielle ☐
- ü Persistance ☐
- ü Aggravation ☐

B. FONCTION RENALE :

- ü Normalisation ☐
- ü IRC ☐
- ü IRCT ☐

C. HTA :

- ü Stabilisation ☐
- ü Persistance ☐

D. COMPLICATIONS :

- ü Liées à la GEM :
- ü Liées au traitement.....
- ü DECES : ☐ OUI Cause :
- ☐ NON

RESULTATS

I. RESULTATS EPIDEMIOLOGIQUES:

A. INCIDENCE:

Tableau I : Incidence annuelle des GEM.

ANNEE	NOMBRE DE PBR	LES CAS DE GEM	POURCENTAGE
2010	115	6	5%
2011	168	19	11%
2012	132	14	11%
2013	178	11	6%

B. L'AGE:

La moyenne d'âge de nos malades est de 43,20 ans avec des extrêmes allant de 15 à 74 ans.

Tableau II : Répartition des patients par tranche d'âge.

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
00- 10 Ans	0	0%
11-20 Ans	2	4%
21-30 Ans	8	16%
31- 40 Ans	11	22%
41-50 Ans	15	30%
51-60 Ans	11	22%
61-70 Ans	2	4%
71- 80 Ans	1	2%
TOTAL	50	100%

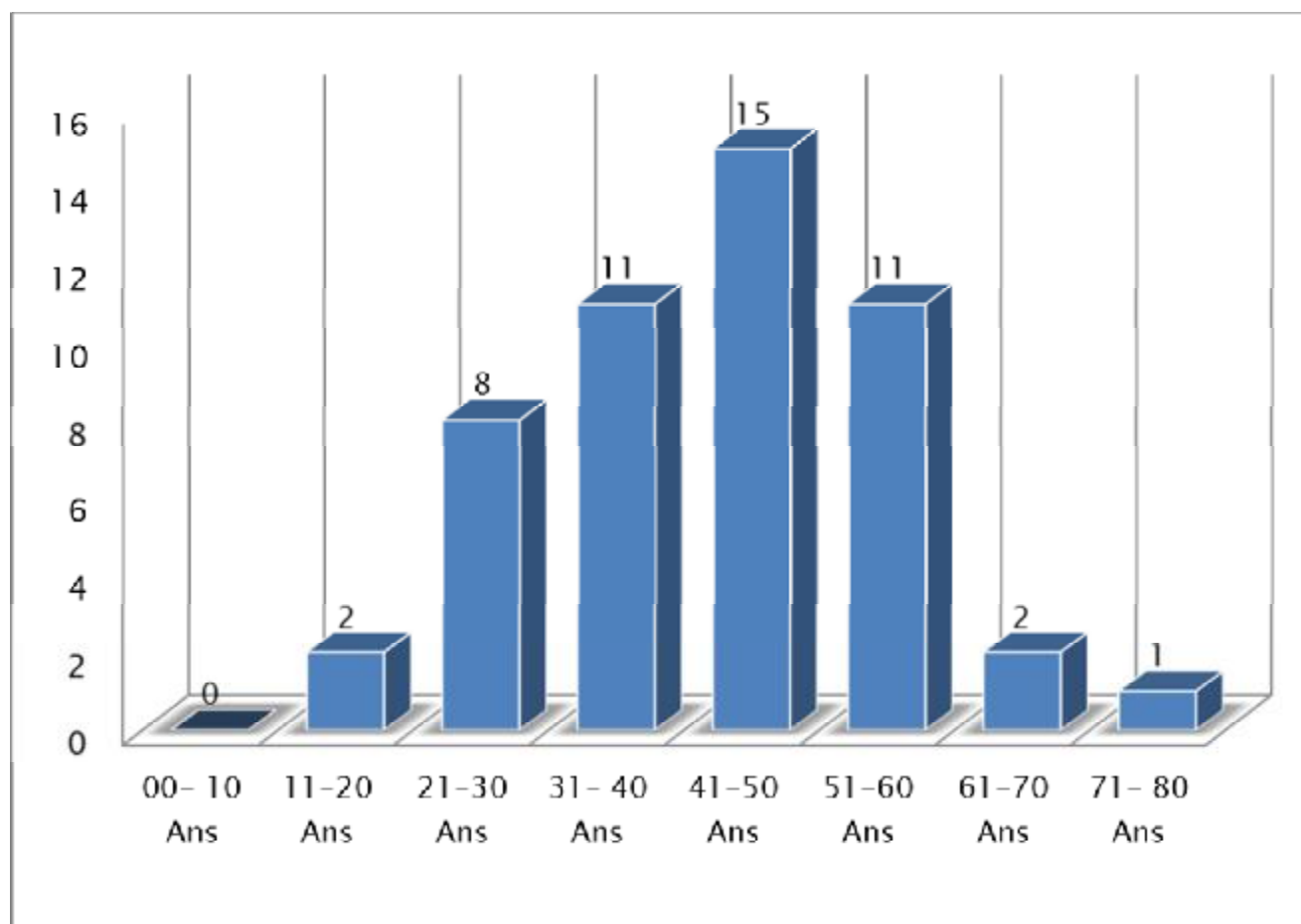


Figure15 : Répartition des malades selon la tranche d'âge.

C. LE SEXE :

Dans notre série, on note une prédominance masculine : 54% d'hommes (27) contre 46% de femmes (23) avec un sexe ratio de 1,17.

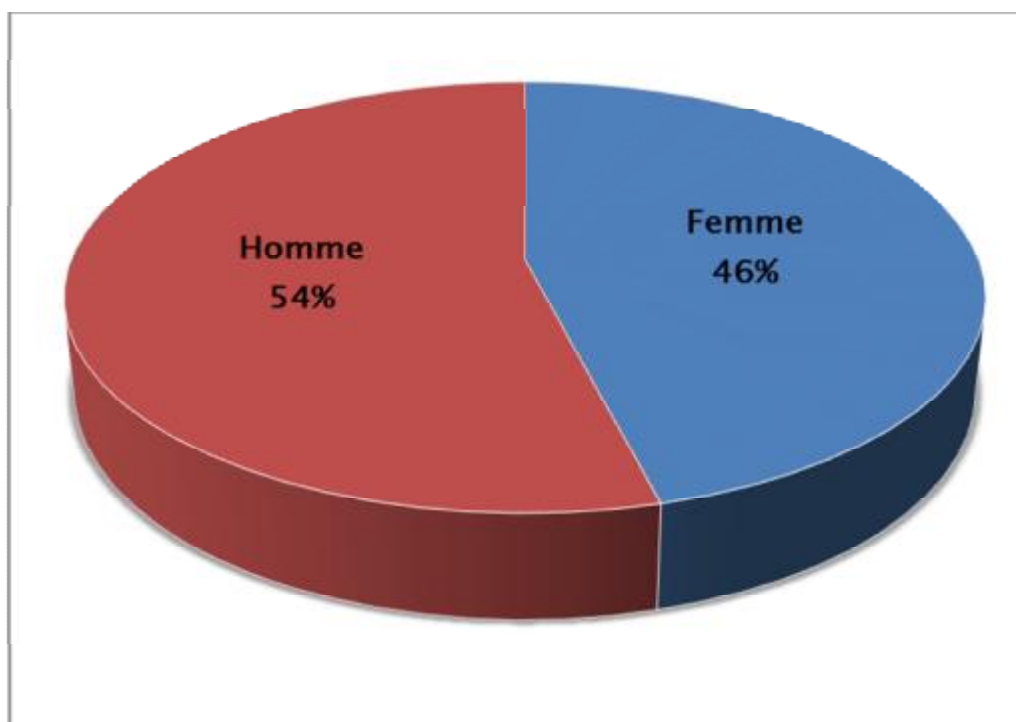


Figure16: Répartition des malades selon le sexe.

II. RESULTATS CLINIQUES :

A. ANTECEDENTS:

Les antécédents ont été notés seulement chez 31 patients.

Tableau III : Illustration des ATCD pathologiques.

ANTÉCÉDENTS	Nombre de cas
Lupus érythémateux disséminé	6
Tabagisme	5
HTA	4
Diabète	3
Asthme	2
Cardiopathie chronique	2
BPCO	1
D-pénicillamine	1
Eczéma de contact	1
Gastrite chronique	1
Goitre	1
Hépatite B Chronique	1
Polyarthrite rhumatoïde	1
Prise d'AINS	1
Rhumatisme articulaire aigu	1
Rhinite allergique	1
Sclérodermie	1
Syphilis	1
Tuberculose pulmonaire traitée	1
Tumeur du sein	1

B. DONNEES CLINIQUES:

1. Début de la maladie :

Les résultats ont montré que le début de la maladie est progressif dans 88% des cas, alors qu'il est aigu dans 12% des cas.

Tableau IV : Mode de début de la maladie.

Début	Nombre de cas	Pourcentage
Aigu	6	12,00%
Progressif	44	88,00%

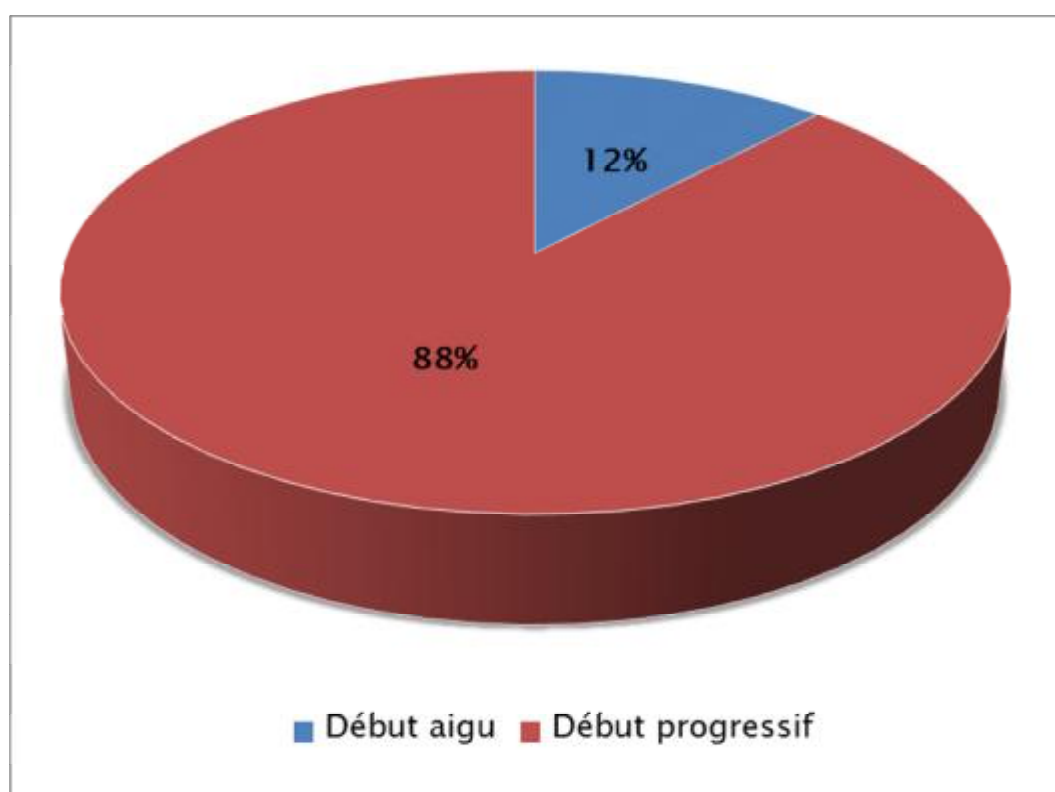


Figure 17 : Répartition des malades selon le mode de début.

2. Signes rénaux:

La maladie était révélée chez nos malades par des signes rénaux différents à type de :

- Ø Un syndrome œdémateux dans 84% des cas.
- Ø Une hypertension artérielle (TA \geq 14/9) dans 44 % des cas.
- Ø Une hématurie microscopique dans 72% des cas.
- Ø Une hématurie macroscopique dans 2% des cas.
- Ø Un syndrome néphrotique impur dans 62% des cas (les signes d'impureté étant l'hématurie, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale).
- Ø Un syndrome néphrotique pur dans 16 % des cas.

Tableau V : Les signes rénaux rencontrés chez nos malades à leur admission.

Signes rénaux :	Présent		Absent	
	Nbre de cas	Pourcentage	Nbre de Cas	Pourcentage
Syndrome Œdémateux	42	84%	8	16%
Hypertension artérielle	22	44%	28	56%
Hématurie microscopique	39	78%	11	22%
Hématurie macroscopique	1	2%	49	98%
Syndrome néphrotique pur	8	16%	42	84%
Syndrome néphrotique impur	31	62%	19	38%

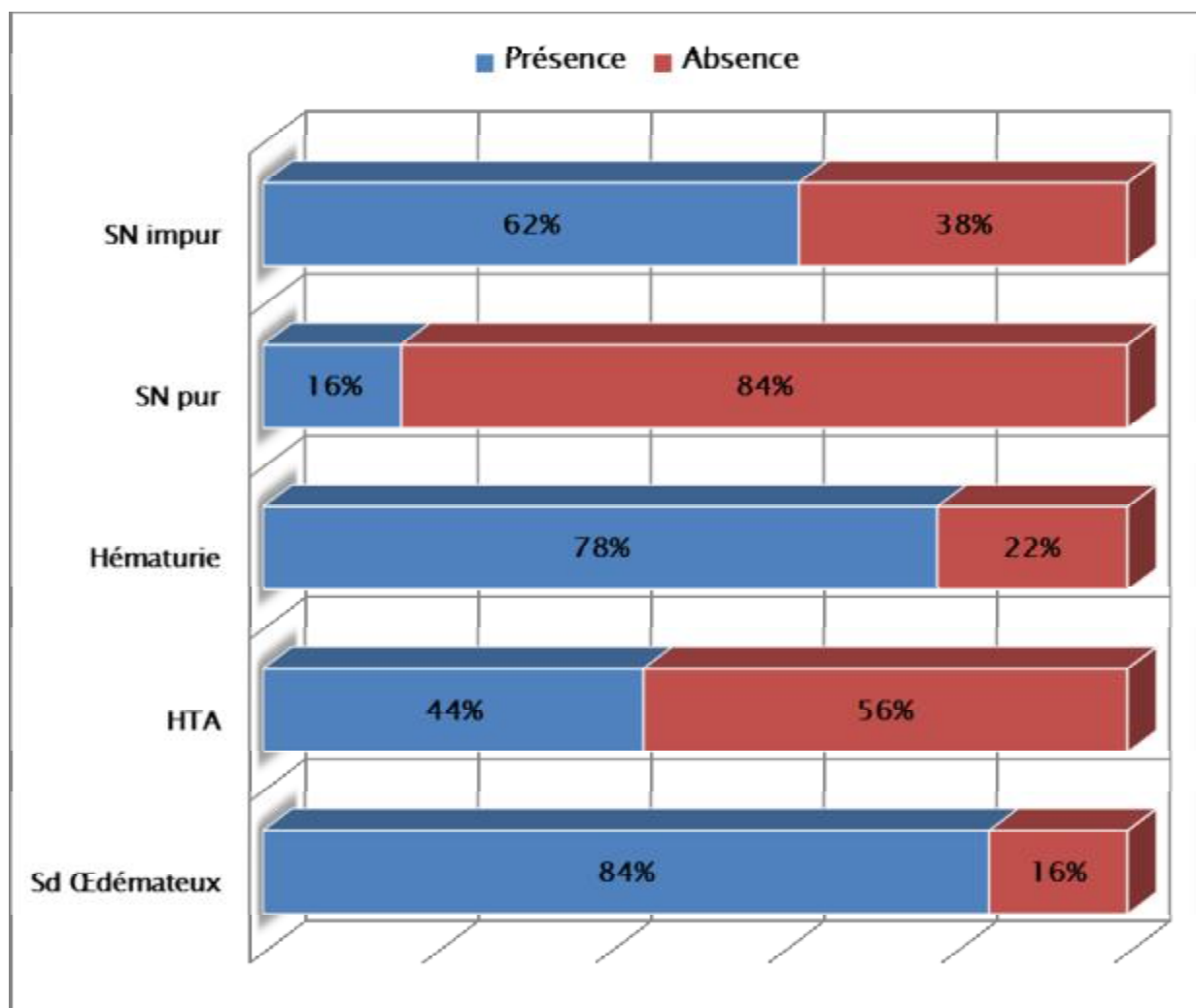


Figure 18 : Répartition des signes rénaux rencontrés chez nos malades.

3. Signes extrarénaux :

Les signes extrarénaux étaient présents seulement chez 46 % des patients :

- ü Les signes cutanés existent chez 18 % des patients.
- ü Les signes cardiorespiratoires ont été observés chez 10 % de nos malades.
- ü 10 % des patients ont présenté des signes digestifs.
- ü 28 % des patients ont présenté des signes articulaires à type d'arthralgies.
- ü Le goitre a été noté chez 2% des patients.
- ü La phlébite a été observée chez 2% des patients.

Tableau VI : Illustration des signes extrarénaux observés.

Signes extrarénaux	Nombre de Cas	Pourcentage
Goitre	1	2%
<u>Manifestations cutané-muqueuses :</u>	9	18 %
ü Chute de cheveux	4	
ü Érythème Malaire	5	
ü Photosensibilité	3	
ü purpura	1	
ü Ulcérations buccales	2	
ü Urticaire	2	
<u>Signes cardio-respiratoires :</u>	5	10 %
ü Dyspnée	4	
ü Hémoptysie	1	
ü Toux sèche	4	
<u>Signes digestifs:</u>	5	10%
ü Ascite	1	
ü Epigastalgies	3	
ü Ictère	1	
ü Hématémèse	1	
ü Vomissements chroniques	1	
Phlébite	1	2%
Polyarthralgies	14	28%

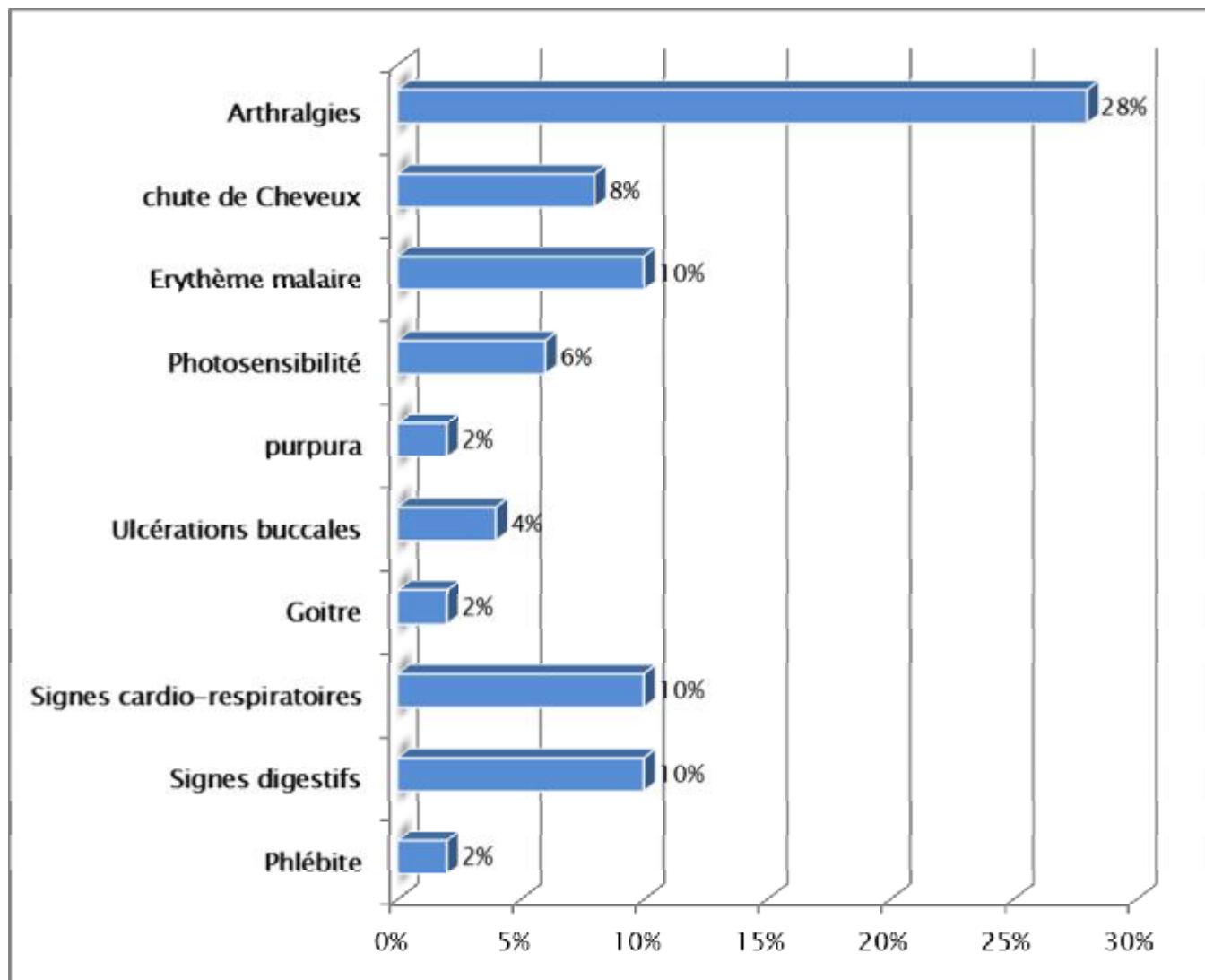


Figure 19 : Signes extrarénaux observés chez nos malades.

III. RESULTATS PARACLINIQUES :

A. DONNEES BIOLOGIQUES: (Au moment du diagnostic)

Ø A l'admission, le taux moyen de créatininémie est de 21,26 avec des extrêmes de 5 à 175 mg/l.

Ø 18 % des malades étaient en insuffisance rénale (définie par créatininémie > 14 mg/l).

Ø 72 % des malades avaient une fonction rénale normale.

Ø Une hypercholestérolémie a été notée dans 40% des cas.

Ø La protéinurie de 24 heures était d'ordre néphrotique dans 88 % des cas, inférieure à 0,3 g/24h dans 4% des cas, comprise entre 0,3 et 3g/24h dans 8 % des cas.

Ø 12 % des malades ont présenté une hypocomplémentémie.

Tableau VII : Biologie à l'admission des malades.

Biologie	Taux moyen	Extrêmes
Créatinine	21,26	5 – 175
Urée	0,52	0,15 – 2,89
Hémoglobine	12	8,5 – 15
Protidémie	46,16	20 – 72
Albuminémie	28,24	11 – 48
Cholestérol total	2,51	0,79 – 8,41
Pu de 24 H	6,40	1,9- 14,5

B. ECHOGRAPHIE RENALE:

La réalisation de l'échographie rénale était systématique chez tous nos malades, elle était normale dans tous les cas.

C. IMMUNOLOGIE:

L'étude immunologique était faite dans le cadre du bilan étiologique, ainsi on a trouvé que:

- ü Tous les patients ont présenté des sérologies VIH et VHC négatives.
- ü Un seul patient a présenté des Ag Hbs et des Ac Hbc positifs.
- ü La sérologie syphilitique est positive chez 1 patient.
- ü Les AAN sont positifs chez 6 patients sur 50.
- ü Les ANCA sont positifs chez 6 patients sur 50.
- ü Les AC anti-DNA sont positifs chez 5 patients sur 50.
- ü Aucun de nos malades n'a bénéficié du dosage des Ac anti-PLA2R1.

Tableau VIII: Données immunologiques chez nos malades.

Ac Anti-nucléaires	6
Ac anti-DNA natif	5
ANCA	6
Ac Anti-PLA2R	0
Sérologie de l'hépatite B	1
Sérologie syphilitique	1
Sérologie de l'hépatite C	0
Sérologie du VIH	0

IV. DONNEES HISTOLOGIQUES :

Tous nos malades ont bénéficié d'une ponction biopsie rénale.

A. MICROSCOPIE OPTIQUE :

Le nombre moyen de glomérules retrouvé est de l'ordre de 14 avec des extrêmes allant de 2 à 45.

1. Les lésions Glomérulaires :

Les lésions glomérulaires sont dominées par les lésions chroniques présentes chez 37 patients, tandis que les lésions aiguës sont observées chez 24 patients.

Les lésions aiguës se résument à une prolifération mésangiale chez 24 patients.

Les lésions chroniques sont représentées par la présence de :

- Ø Pains à cacheter dans 14 cas ;
- Ø Epaississement de la paroi des anses capillaires chez 37 patients ;
- Ø Sclérose glomérulaire chez 11 patients ;
- Ø Croissants fibro-cellulaires chez 5 patients ;

La présence de dépôts glomérulaires anormaux a été notée chez 36 patients.

Ces dépôts sont :

- Ø extramembraneux, diffus et en spicules chez 20 patients ;
- Ø extramembraneux, diffus et en chaînettes chez 11 patients ;
- Ø mésangiaux chez 6 patients.

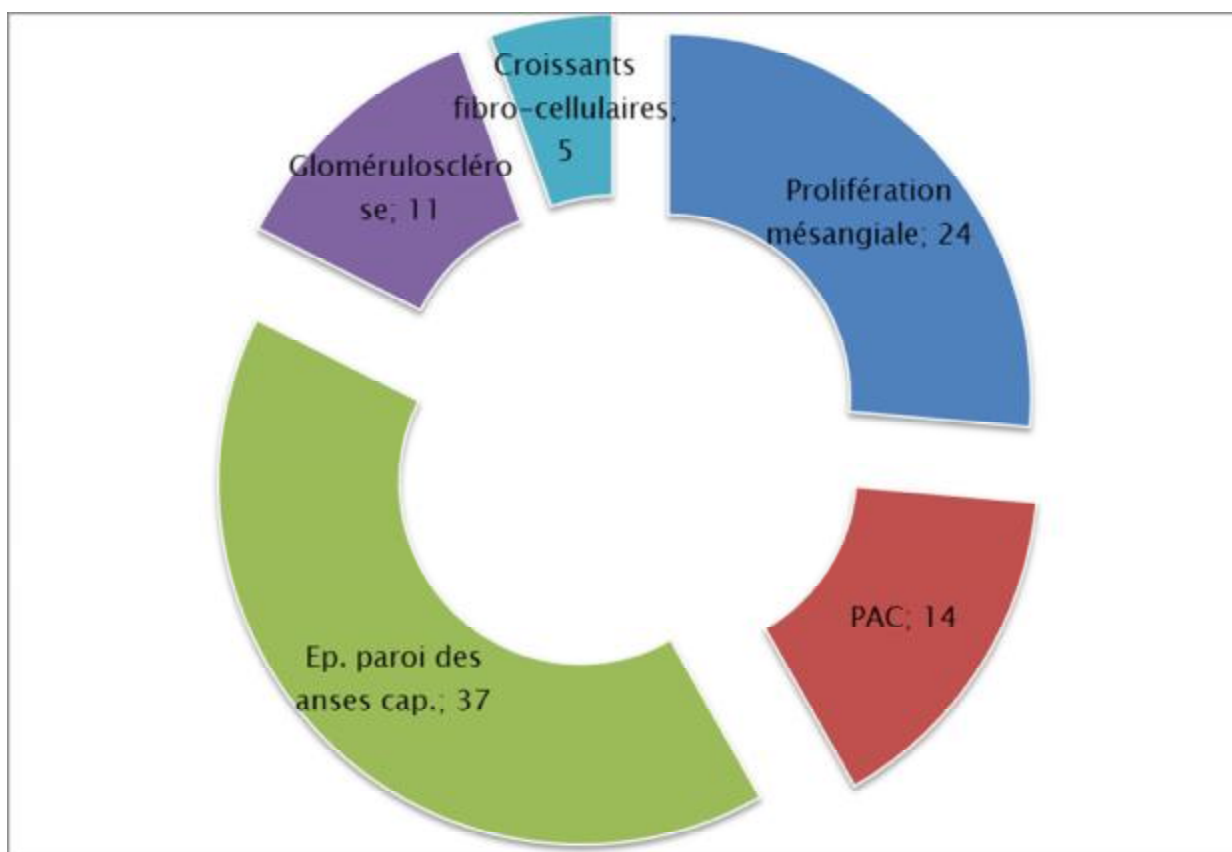


Figure 20 : Lésions glomérulaires observées chez nos malades.

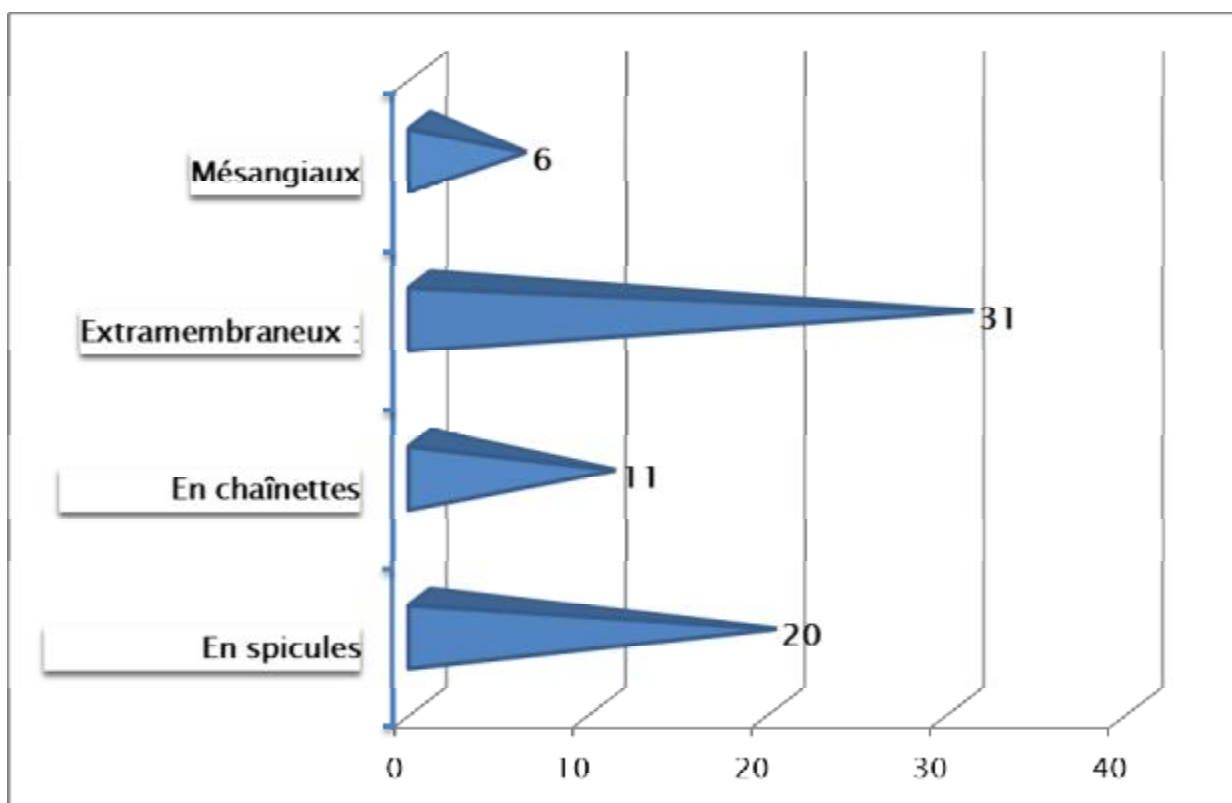


Figure 21 : Dépôts observés en MO.

2. Les Lésions tubulo-interstitielles :

L'atteinte tubulo-interstitielle a été observée chez 31 patients. Cette atteinte est minime chez 14 patients, modérée chez 11 patients et sévères 6 patients.

Les lésions tubulo-interstitielles sont dominées par la fibrose interstitielle objectivée chez 28 patients. Elle est minime chez 10 patients, modérée chez 14 patients et sévère chez 4 patients.

À côté de la fibrose interstitielle, a été notée la présence d'infiltrat inflammatoire, d'œdème inflammatoire, d'atrophie tubulaire et de nécrose tubulaire respectivement chez 14 patients, 4 patients, 20 patients et 3 patients.

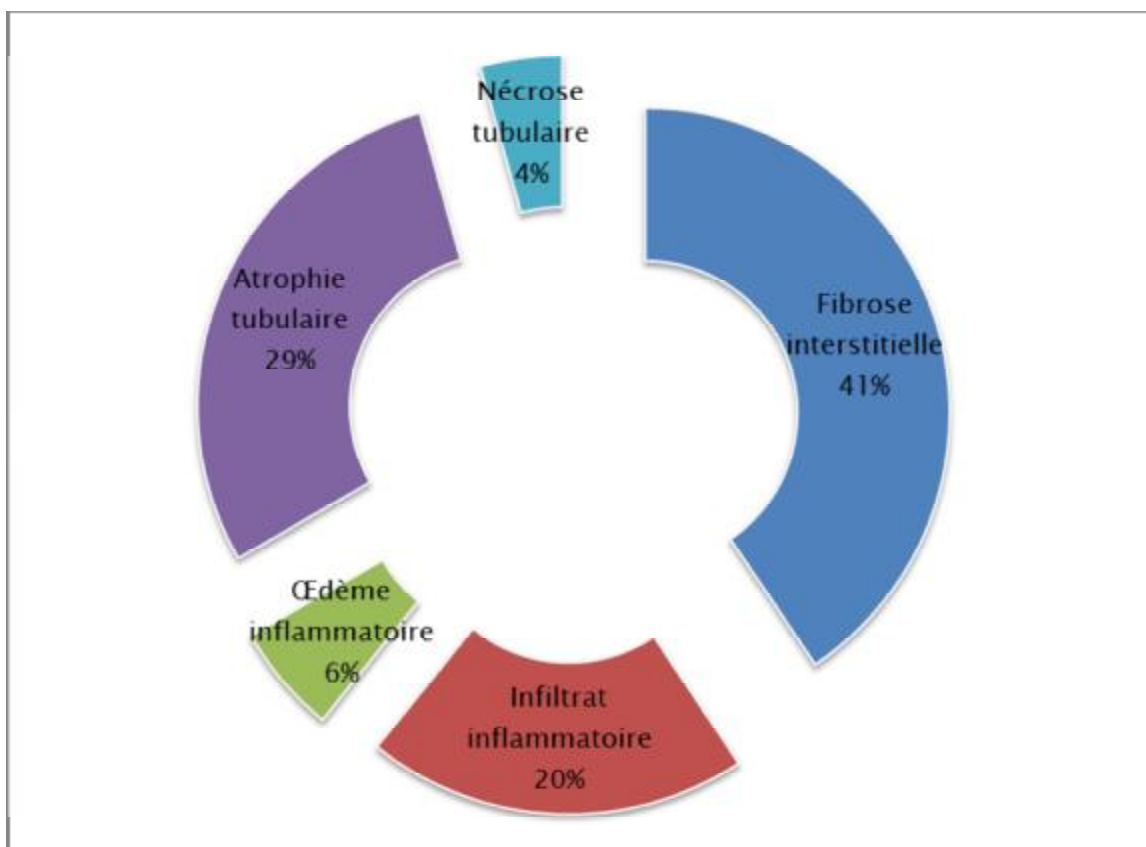


Figure 22 : Lésions tubulo-interstitielles observées en MO.

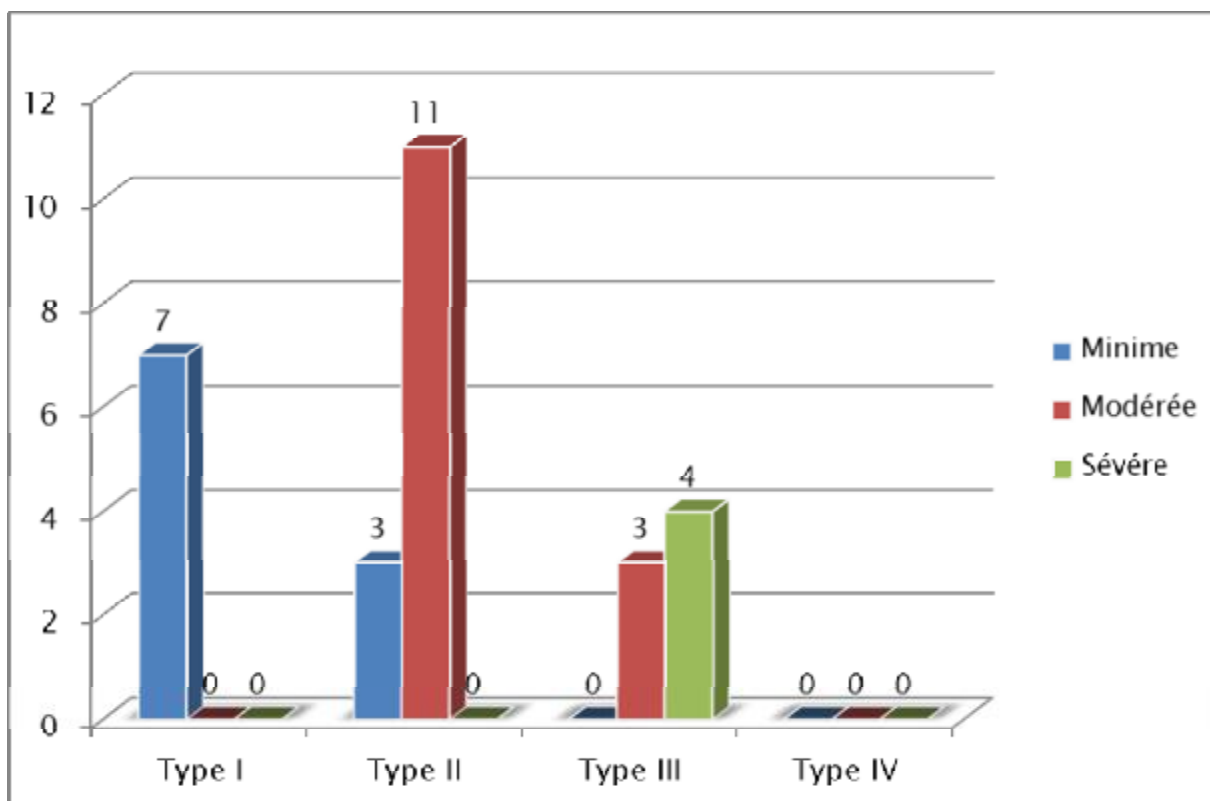


Figure 23 : intensité de la fibrose en fonction du type histologique de la GEM.

3. Les lésions vasculaires :

Les atteintes vasculaires se résument à deux cas d'hyalinose segmentaire et à 6 cas d'endartérite fibreuse.

Tableau IX : Lésions histologiques observées en MO.

<u>Lésions glomérulaires:</u>	37	74%
ü Prolifération mésangiale ;	24	48%
ü Pains à cacheter ;	14	34%
ü Epaissement de la paroi des anses capillaires ;	37	28%
ü Sclérose glomérulaire ;	11	22%
ü Croissants fibro-cellulaires.	5	10%
<u>Lésions tubulo-interstitielles :</u>	31	62%
ü Infiltrat inflammatoire ;	14	28%
ü Fibrose inflammatoire ;	28	56%
ü Œdème inflammatoire ;	4	8%
ü Atrophie tubulaire ;	20	40%
ü Nécrose tubulaire ;	3	6%
<u>Lésions Vasculaires :</u>	8	16%
ü Hyalinose segmentaire ;	2	4%
ü Endartérite fibreuse.	6	12%

B. ETUDE EN IMMUNOFLUORESCENCE:

L'étude en immunofluorescence a été réalisée systématiquement chez tous nos malades, elle a révélé une fixation diffuse et régulière des dépôts dont le siège est extramembraneux.

Ainsi ont été mis en évidence :

- Ø Chez 44 patients sur 50 existent des dépôts type IgG. La fixation de ces dépôts étaient granuleuse et pariétale dans 37 cas, tandis qu'elle était linéaire dans 7 cas.
- Ø Chez 12 patients sur 50 existent des dépôts type IgM. Ces dépôts avaient une disposition pariétale et globale dans 9 cas. Des dépôts mésangiaux étaient observés dans 3 cas.
- Ø Chez 6 patients sur 50 existent des dépôts type IgA. Ces dépôts étaient de disposition pariétale et granuleuse.
- Ø La fraction C3 existe chez 30 patients sur 50.
- Ø La C1q n'existe que chez 7 patients sur 50.
- Ø La chaîne Kappa existe chez 5 patients sur 50.
- Ø La chaîne Lambda existe chez 6 patients sur 50.
- Ø La présence de fibrinogène était notée chez 2 patients sur 50.

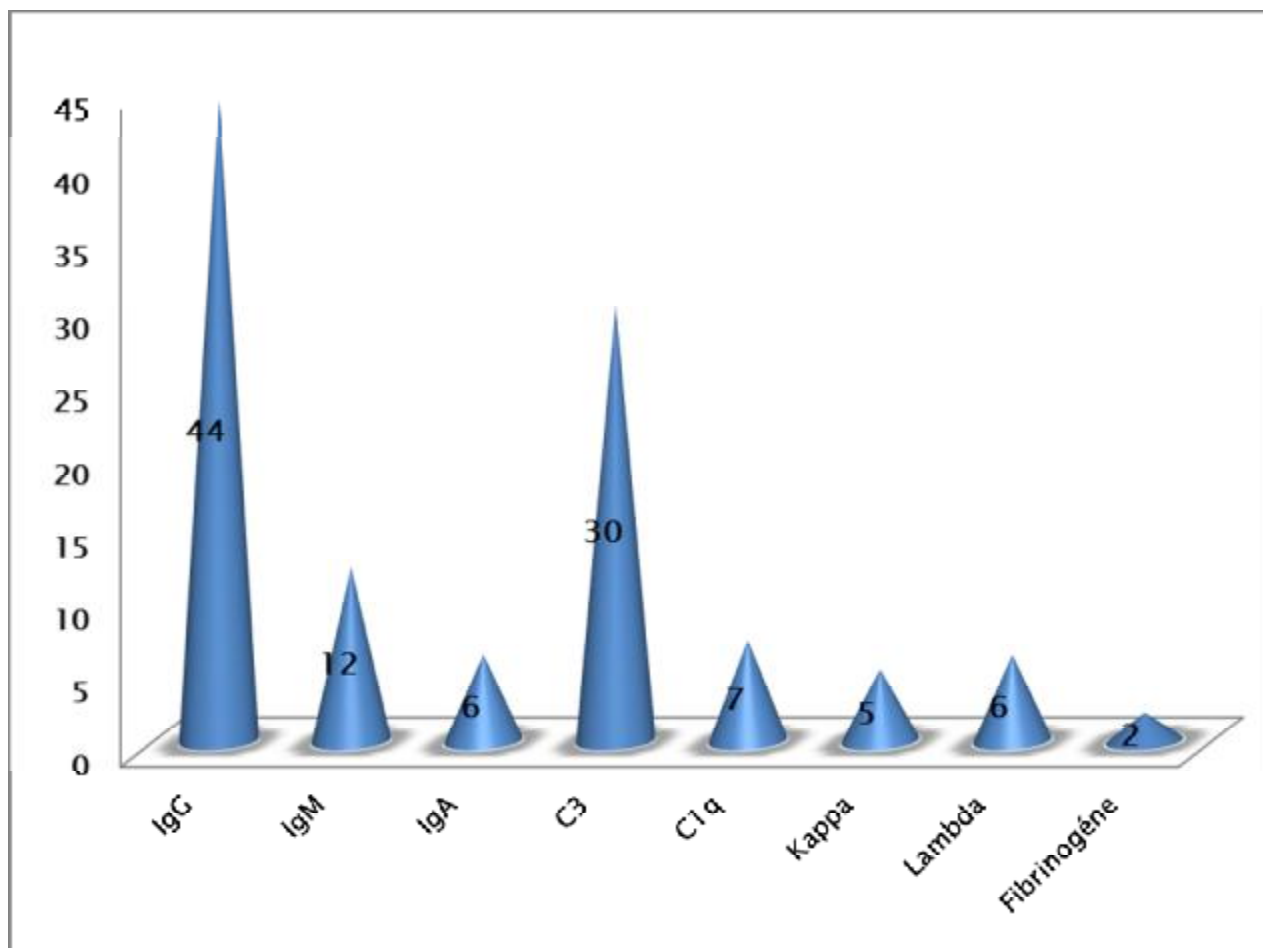


Figure 24 : Type de dépôts objectivés en IF.

C. CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE :

Il existe quatre types histologiques :

- ü Le type I existe chez 13 patients sur 50.
- ü Le type II existe chez 20 patients sur 50.
- ü Le type III existe chez 11 patients sur 50.
- ü Le Type IV existe chez 6 patients sur 50.

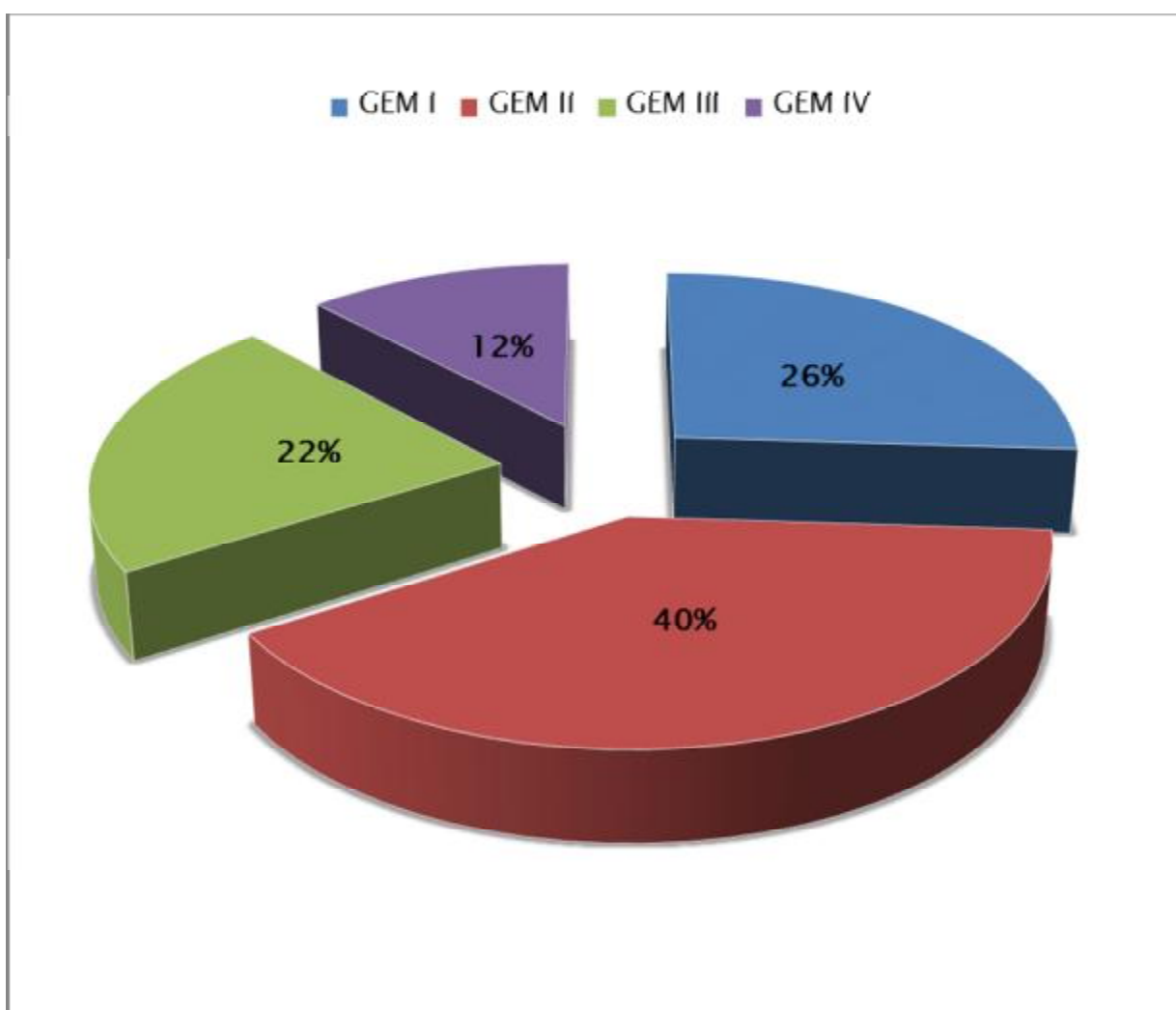


Figure 25: Répartition des malades selon le type histologique de la GEM.

V. CORRELATION ANATOMOCLINIQUE:

En analyse univariée, aucune corrélation significative n'est retrouvée entre le stade de la GEM d'une part, les antécédents, l'âge, le sexe et la présentation clinique d'autre part.

Tableau X : Répartition des malades en fonction de l'âge et du stade de la GEM en analyse univariée.

AGE				
	N=50	Moyenne	Ecart-type	P
Stade I	13	43,54	14,649	NS
Stade II	20	43,90	13,791	NS
Stade III	11	46,00	8,497	NS
Stade IV	6	35,00	11,045	NS

Tableau XI : Répartition des malades en fonction du sexe et du stade de la GEM en analyse univariée.

	Sexe		P
	Femme	Homme	
Stade I	8	5	NS
Stade II	9	11	NS
Stade III	5	6	NS
Stade IV	1	5	NS

Tableau XII : Répartition des malades en fonction du stade de la GEM et de la présentation clinique en analyse univariée.

	GEM I	GEM II	GEM III	GEM IV	N=50	P
Sd Œdémateux	10	15	11	6	42	NS
SN	6	18	10	5	39	NS
HTA	9	7	2	4	22	NS
Hématurie	10	14	9	6	39	NS

Cependant, en analyse univariée la sévérité des lésions tubulo-interstitielles est corrélée à un taux élevée de la créatinémie et de la PU de 24 H.

Tableau XIII: Répartition des malades en fonction de la sévérité des lésions tubulo-interstitielles et la créatininémie en analyse univariée.

CREATININE				
	N=50	Moyenne	Ecart-type	P
Lésions minimales	14	8,93	1,385	,000
Lésions modérées	11	16,82	11,391	,000
Lésions sévères	6	95,17	62,140	,000

Tableau XIV : Répartition des malades en fonction de la sévérité des lésions tubulo-interstitielles et la PU de 24h en analyse univariée.

PU 24H				
	N=50	Moyenne	Ecart type	P
Lésions minimales	14	4,93	1,269	,000
Lésions modérées	11	8,36	1,690	,000
Lésions sévères	6	11,17	4,119	,000

VI. ETIOLOGIES :

Suite au bilan étiologique réalisé, il apparaît que les GEM sont idiopathiques chez 40 patients sur 50 (80%) et secondaires chez 10 patients sur 50 (20%).

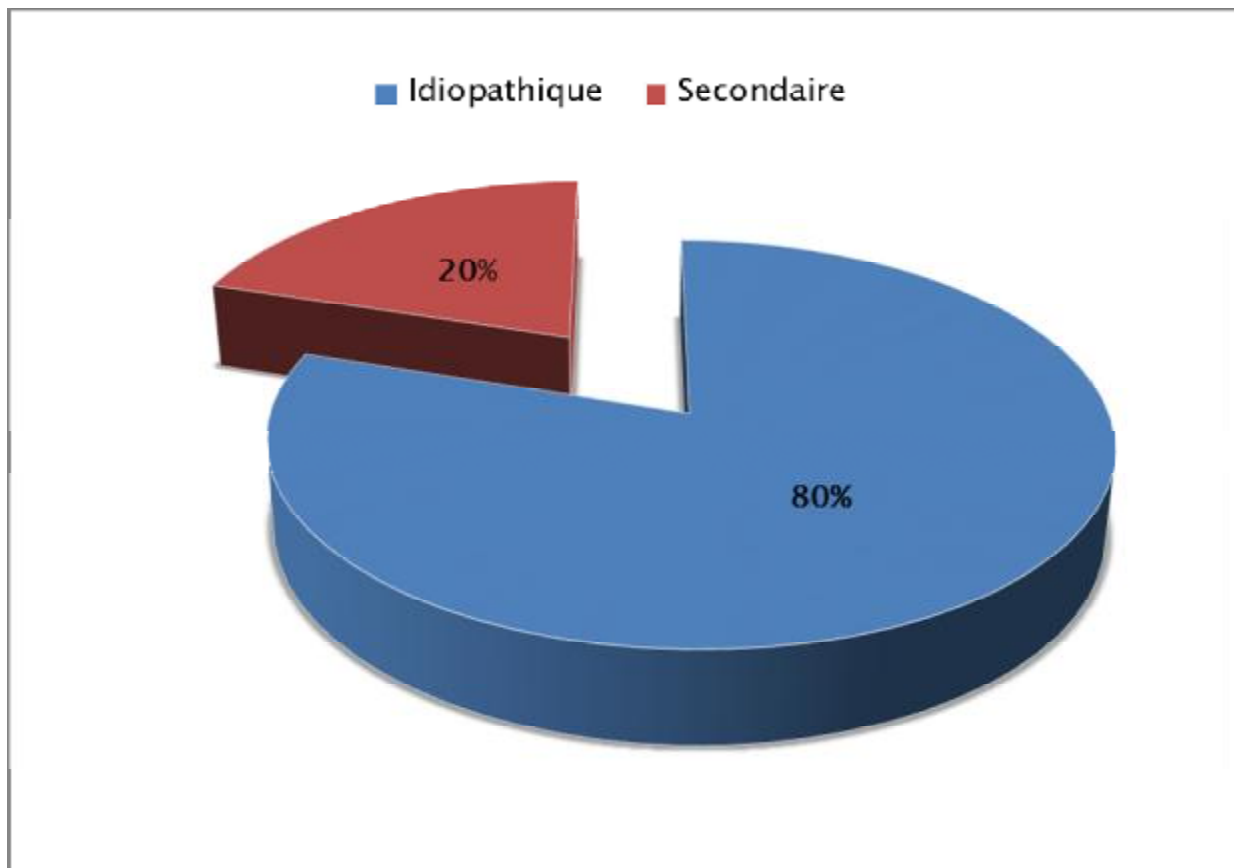


Figure 26 : Répartition des GEM selon les étiologies.

Les étiologies constatées sont :

- ü 2 patients ont présenté une étiologie infectieuse (HVB : 1, SYPHILIS : 1)
- ü une étiologie néoplasique (cancer du sein) a été notée chez une patiente.
- ü 1 étiologie médicamenteuse a été notée chez un seul patient (D-pénicillamine).
- ü 6 patients ont comme étiologie le lupus.

Tableau XV : Etiologies des GEM secondaires.

	Nombre de Cas	Pourcentage
<u>Etiologie infectieuse :</u>	2	4%
HVB	1	
Syphilis	1	
<u>Etiologie néoplasique :</u>	1	2%
Tumeur du Sein	1	
<u>Etiologie médicamenteuse</u>	1	2%
<u>Lupus</u>	6	12%
Total	10	20%

VII. DONNEES THERAPEUTIQUES:

A. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE:

Le traitement symptomatique était prescrit seul ou associé au traitement immunosuppresseur, dans notre étude on a constaté que :

- ü 43 patients sur 50 ont reçu des Diurétiques à type de furosémide.
- ü Les IEC ont été prescrits chez 40 patients sur 50 à type de Captopril.
- ü 18 malades ont été mis sous ARA II à type de Losartan.
- ü Les anti-thrombotiques ont été utilisés chez 19 patients sur 50.
- ü Les 10 patients sur 50 ont été traités par des statines pour hypercholestérolémie.
- ü Les 2 patients ont bénéficié d'une épuration extra rénale.

B. TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR:

13 patients ont bénéficié d'emblée du traitement immunosuppresseur selon le protocole de Ponticelli :

- Ø 8 patients ont été mis sous le protocole de Ponticelli classique.
- Ø 5 patients ont été mis sous le protocole de Ponticelli modifié.

C. TRAITEMENT ETIOPATHOGENIQUE :

Le traitement étiologique était utilisé chez 10 patients :

- ü Les 6 patients atteints de lupus ont reçu des cures de corticothérapie.
- ü 1 patiente atteinte du cancer de sein a bénéficié d'un traitement chirurgical avec des cures de chimio-radiothérapie.
- ü 1 patient a reçu la pénicilliothérapie comme traitement de la syphilis.
- ü 1 patient a été mis sous traitement médicamenteux antiviral à base d'interféron pour l'hépatite B chronique.

VIII. EVOLUTION ET COMPLICATION:

Au terme de l'étude 44 patients ont été suivis avec un recul moyen est de : 5,5 mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 13 mois et 6 malades ont été perdus de vue.

A. Evolution de la PU de 24H:

La rémission est:

- Ø Complète si la protéinurie de 24 h devient inférieure à 0,3 g/j.
- Ø Partielle si la protéinurie de 24 h est comprise 0,3 et 1 g/j.
- ü Dans notre série, on note que l'évolution de la protéinurie de 24h était marquée par la rémission partielle chez 17 patients sur 44 et par la rémission totale chez 11 patients sur 44.
- ü Chez 11 patients sur 44 la PU de 24h a persisté.
- ü L'aggravation de la protéinurie de 24h était notée chez 5 patients sur 44.

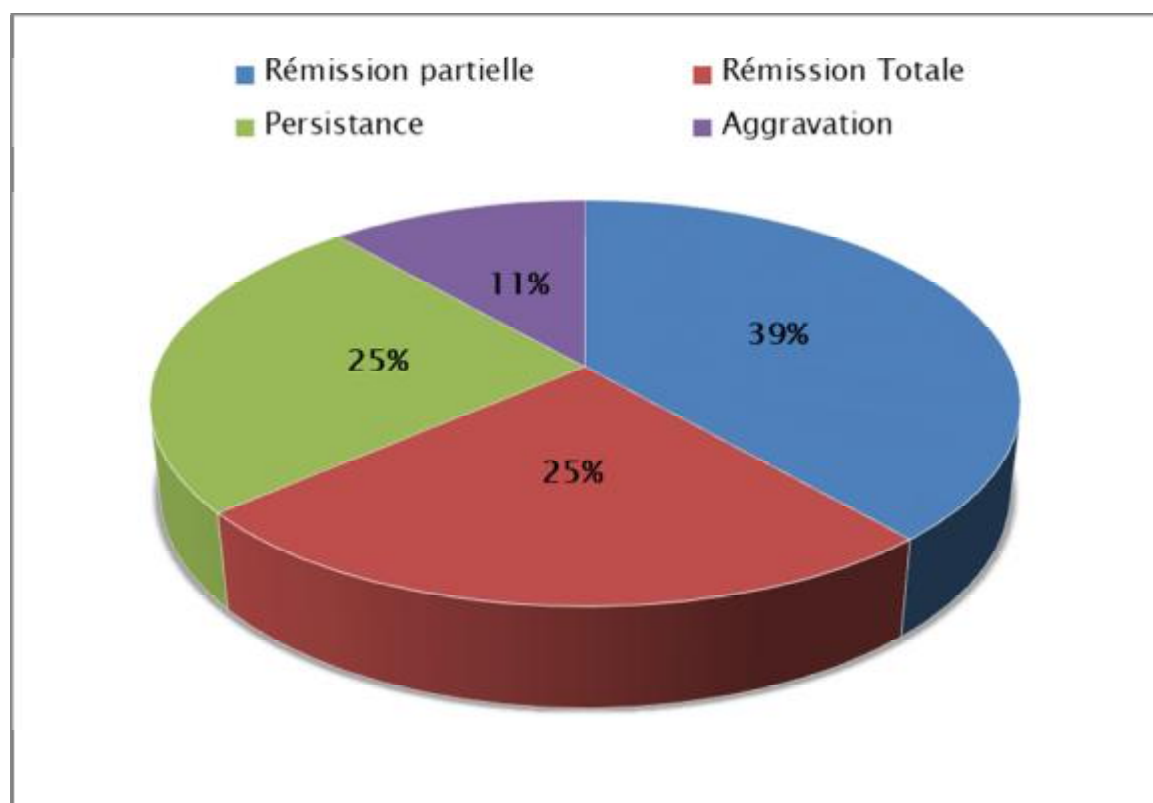


Figure 27 : Profil évolutif de la PU de 24H.

B. Evolution de la fonction rénale:

L'évolution de la fonction rénale était favorable chez 26 patients sur 44. Par contre, on a noté l'apparition de l'insuffisance rénale chronique chez 14 patients sur 44.

4 patients ont évolué vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

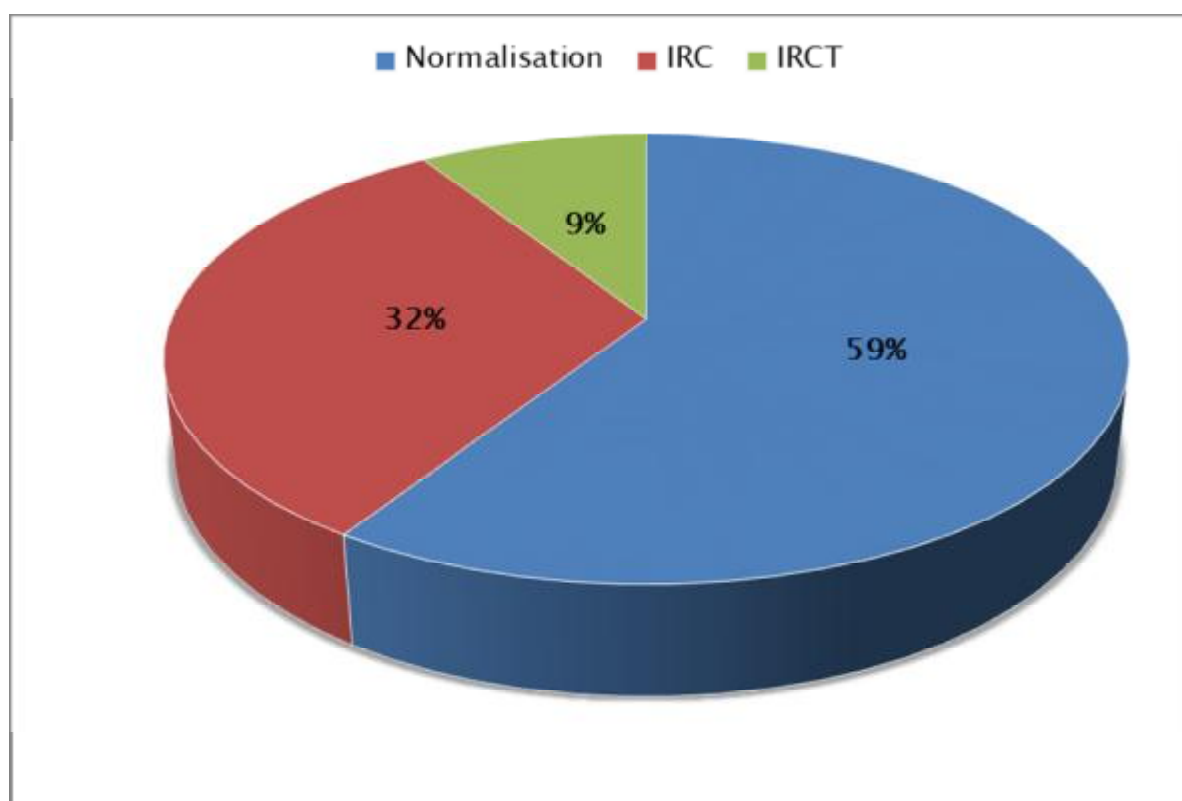


Figure 28 : Profil évolutif de la fonction rénale.

C. Evolution de l'HTA:

L'évolution de l'hypertension artérielle a été marquée par la stabilisation chez 38 patients sur 44. Tandis que chez 6 patients sur 44 a été notée la persistance de chiffres tensionnels élevés.

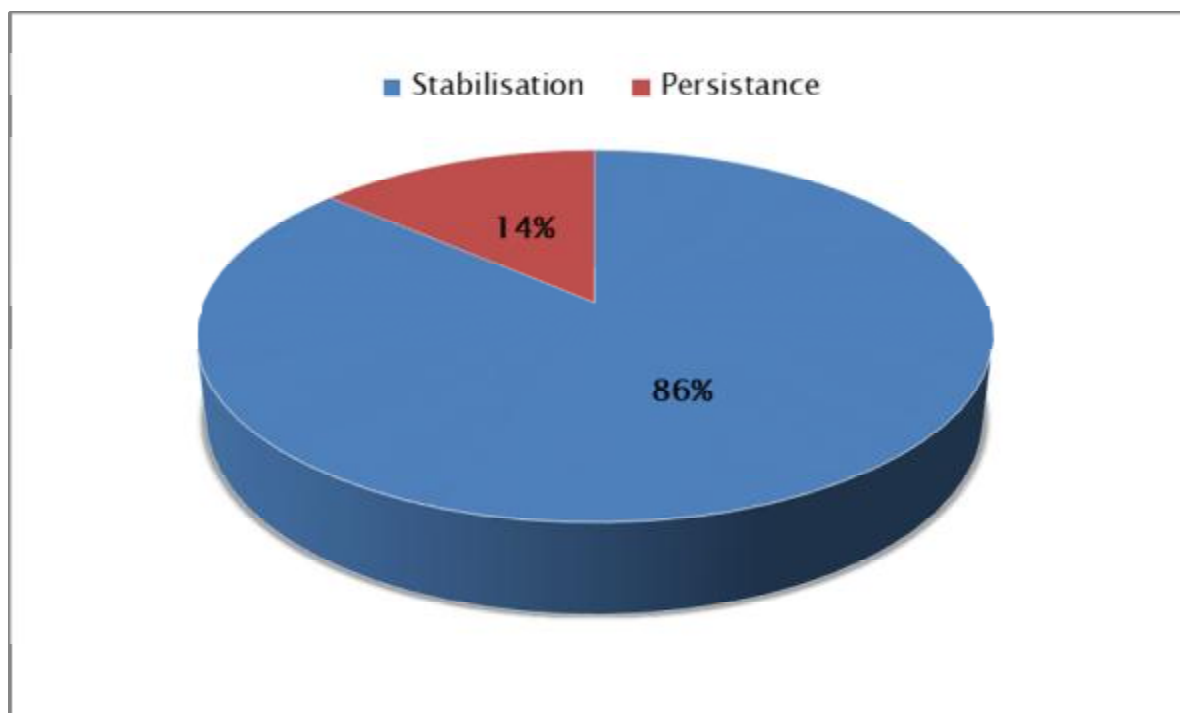


Figure 29 : Profil évolutif de la pression artérielle.

D. Complications:

Les complications étaient notées chez 9 patients. Elles sont à type de :

- Ø Complications infectieuses chez 7 patients, dominées par les pneumopathies, les infections urinaires et les infections cutanées.
- Ø Complications thromboemboliques chez 2 patients à type de thrombose veineuse profonde du membre inférieur.

Par ailleurs 2 patients sont décédés de cause extrarénale.

Tableau XVI : Complications observées chez les malades.

Complications	Nombre de cas
Infectieuses :	7
ü Urinaires	3
ü Erysipèle	2
ü Pneumopathies	2
Thromboemboliques :	2
ü TVP du MI	2
Décès	2

DISCUSSION

I. LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES:

La maladie peut se voir à tout âge, néanmoins elle survient typiquement entre 30 et 50 ans [31]. Ce qui est compatible avec notre étude où l'âge moyen de nos malades est de 43,2 ans.

Concernant le sexe, la GEM est plus fréquente chez l'homme [31]. Dans notre série, on note une prédominance masculine avec une sex-ratio de 1,17.

Tableau XVII : Prévalence masculine et l'âge moyen de la GEM selon les différentes études.

Auteurs et références	Pays/ville	Nombre de Cas	Age moyen	Sex-ratio
Jmahri [32]	Rabat	60	48	1,6
Flayou [33]	Rabat	40	43,4	1,6
Ennachit [34]	Casablanca	60	41	1.14
Charfi [35]	Sfax-Tunisie	145	40	1,04
Bensalem [36]	Monastir- Tunisie	47	45,7	-
Notre étude	Fès	50	44	1,17

II. LES DONNEES CLINICO-BIOLOGIQUES:

La GEM est découverte soit lors d'un examen systématique des urines montrant la présence d'une protéinurie ou d'une hématurie microscopique, soit en présence d'œdèmes et d'un syndrome néphrotique. [26] [27] [28]

A. DEBUT DE LA MALADIE:

Selon les données de la littérature, le début de la maladie est presque toujours insidieux. [28] [29] [30]

D'après nos résultats le début était progressif dans 88% des cas et aigu dans 12% des cas.

B. SIGNES RENAUX:

1. Œdèmes :

La constitution des œdèmes indique que les mécanismes de défenses contre l'accumulation de liquide interstitiel sont dépassés par l'importance de la rétention sodée [10]. Le plus souvent, ils font partie au tableau clinique. [27]

Dans nos observations 84% des patients ont présenté un syndrome œdémateux à l'admission.

2. Protéinurie et syndrome néphrotique :

La protéinurie est variable dans son abondance et sa composition et peut rester isolée tout au long de l'évolution. Elle est de type non sélectif, où à côté de l'albumine, sont présentes d'autres protéines de haut poids moléculaire. [39][40][41]

Le syndrome néphrotique est révélateur avec une fréquence de 60 à 100%. Il peut être présent dès le début ou apparaître secondairement. Il est en règle, peu intense et souvent transitoire. [31][39][40][41]

Le syndrome néphrotique était trouvé chez 78% de nos patients.

3. Hématurie:

L'hématurie est fréquente au cours des premiers mois, le plus souvent elle est microscopique accompagnant la protéinurie dans 27 à 71% des cas. [31][42]

L'hématurie microscopique a été rapportée chez 78% de nos malades, alors qu'elle était macroscopique seulement chez 2% d'entre eux.

4. L'Hypertension artérielle:

L'HTA est signalée de façon très variable selon les auteurs.

L'hypertension artérielle était observée chez 44% de nos patients.

5. Insuffisance rénale :

La présence de l'insuffisance rénale est rarement le signe révélateur de la maladie : environ 1 à 10% des cas. [28][31]

Dans notre série, 12% des malades étaient en insuffisance rénale à l'admission.

C. SIGNES EXTRA-RENAUX :

En dehors des signes révélateurs de l'atteinte rénale au cours de la GEM, il faut toujours chercher d'autres signes généraux pouvant entrer dans le cadre d'une GEM secondaire à une pathologie tumorale, lupique ou infectieuse. Par exemple chercher des signes cutanés en faveur d'une maladie lupique [23].

Tableau XVIII: Manifestations rénales selon les différentes études.

Auteurs et références	Pays/Ville	Nombre de cas	Sd néphrotique	HTA	Hématurie Microscopique	IR
Y. Wang et al [31]	Chine	21	81%	14.3%	51.7%	9.5%
Flayou [33]	Rabat, Maroc	40	100 %	-	-	27,5 %
Ennachit [34]	Casablanca, Maroc	60	77%	20%	98%	
Ait Elhaj [37]	Marrakech Maroc	17	88,2 %	-	-	58,8%
Aden [38]	Monastir, Tunisie	42	52,4 %	28%.	23,8 %	33,4 %
Zeng, et al [44]	Chine	390	39.5%	29.8%	17.7%	-
Notre étude	Fès, Maroc	50	78 %	44%	78%	12%

III. LES DONNEES HISTOLOGIQUES:

Selon les données de la littérature, Les différents stades de la GEM peuvent être accompagnées de lésions tubulo-interstitielles et de lésions vasculaires [31].

Tableau XIX: les différents stades de la GEM selon les études.

Références	Pays	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
M.Ennachit[34]	Casablanca, Maroc	56%	42%	2%	–
S. Ait Elhaj[37]	Marrakech, Maroc	11,7%	70,5 %	17,6 %	-
S. Aden[38]	Monastir, Tunisie	55 %	37,5 %	7,5 %	-
Notre Etude	Fès, Maroc	26%,	40%,	22%	12 %,

Notre analyse confirme les données de la littérature à savoir que la présence des lésions tubulo-interstitielles est corrélé à des taux élevées de créatininémie. [45][46]

Dans notre série les lésions tubulo-interstitielles sont présentes chez 62% des patients, tandis que dans la série de Flayou [33] la présence de ces lésions a été noté chez 17,5 % malades et dans la série d'Ennachit [34], elles sont présentes chez 45% des malades.

L'étude en IF est compatible avec les données de la littérature à savoir que l'IF révèle une fixation élective pour les IgG et le complément C3. [22][24]

Dans notre série, les dépôts à type d'IgG existent chez 44 patients sur 50 tandis que la fraction C3 est présente chez 30 patients sur 50.

IV. LES ETIOLOGIES :

La GEM est le plus souvent idiopathique. Les formes secondaires représentent 20% des cas, elles sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte. [24][39][43][47]. Néanmoins une enquête étiologique doit être menée à la recherche d'une cause. [24]

Chez l'enfant, les causes infectieuses et le lupus érythémateux disséminé sont les étiologies les plus fréquentes, tandis que les causes néoplasiques et médicamenteuses prédominent chez l'adulte. [24][40]

Il est à noter qu'une GEM peut être une complication survenant après une transplantation rénale. Cela peut être la récurrence de la maladie initiale ou une GEM de novo. [48][49][50][51].

Dans notre série, les étiologies des GEM secondaires sont dominées par le lupus.

Tableau XX: Etiologies rapportées des GEM selon les séries.

Pays	Maroc	Chine	Tunisie	Maroc
Auteurs et références	Ennachit [34] (N=60)	Zeng et Al [44] (N=390)	Aden et Al. [38] (N=82)	Notre série (N=50)
GEM idiopathique	78%	31,8 %	73, %	80%
GEM secondaires :	22%	68,2 %	27 %	20 %
ü Maladies auto-immunes	7%	50,0%	-	12 %
ü Infections				
ü Tumeurs	7%	12,0%	-	4%
ü Médicaments ou toxiques	7%	3,1 %	-	2%
	1%	3,1 %	-	2%

V. LES DONNEES THERAPEUTIQUES :

Le syndrome néphrotique est responsable d'un taux élevé de mortalité et de morbidité chez les patients atteints de la GEM [10][52][57]. Le premier but du traitement chez ces patients est de contrôler le syndrome néphrotique et d'éviter ses complications; le deuxième but est de réduire le risque de progression vers l'insuffisance rénale [52].

A. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :

Le traitement symptomatique doit être appliqué quel que soit le niveau de fonction rénale et de protéinurie [23]. Il comprend plusieurs médicaments. [53]

Ø IEC et ARA II :

Les IEC ont un effet bénéfique sur la tension artérielle, et ils diminuent la protéinurie à travers la modulation hémodynamique intraglomérulaire.

Initialement, les IEC sont prescrits avec une faible dose ensuite on peut donner une dose maximale tolérée en surveillant le taux de la créatinémie et du potassium.

Si le but d'avoir une excrétion urinaire des protéines moins de 0.5g/24h n'est pas atteint, l'inhibiteur de l'angiotensine II sera ajouté. [54][55]

Ø Les diurétiques :

Les diurétiques sont indiqués pour traiter le syndrome œdémateux et comme un traitement antihypertenseur. [53][54]

Ø Contrôle de la dyslipidémie :

L'hypercholestérolémie doit être traitée car c'est un facteur important contribuant à la perte progressive de la fonction rénale et au développement de la morbi-mortalité liée aux maladies cardiovasculaires. [54]

Les statines apparaissent les plus efficaces et sont utilisées pour deux but : pour améliorer la dyslipidémie, et pour favoriser la réduction de l'excrétion urinaire des protéines. [23][54]

Ø Traitement antithrombotique :

Les patients atteints de GEM ont un risque thrombotique élevé [56]. Ainsi un traitement anticoagulant prophylactique se justifie chez ces patients. Néanmoins, il faut tenir compte de certains facteurs qui majorent le risque hémorragique notamment l'Age et les ATCD hémorragiques. [23][57]

B. TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR :

Actuellement, Le traitement immunosuppresseur (IS) de première intention le plus acceptable comprend l'alternance de corticoïdes et d'agents alkylants (chlomrobucil ou cyclophosphamide) pour une durée de 6 mois [23][59][60]. Il est préférable d'utiliser le cyclophosphamide. [58][61]

En cas de contre-indications au traitement corticoïde-agents alkylants, les inhibiteurs de la calcineurine peuvent être utilisés [61] ;

Les patients ne répondant pas un régime, sont traités avec l'autre et ceux qui ont une maladie résistante se voient proposer le rituximab. [62][63]

Le traitement immunosuppresseur est recommandé pour les patients ayant un syndrome néphrotique persistant ou/et une aggravation de fonction rénale. [23][55]

Immunosuppression Agent	Regimen
Alkylating agents	<p>Italian Ponticelli protocol</p> <p>Months 1, 3, and 5: 1 g/d intravenous methylprednisolone for 3 consecutive d, followed by oral prednisolone 0.4 mg/kg daily or oral prednisone 0.5 mg/kg daily for 27 d</p> <p>Months 2, 4, and 6: 0.2 mg/kg oral chlorambucil daily for 30 d</p> <p>Modified Ponticelli protocol</p> <p>Months 1, 3, and 5: 1 g/d intravenous methylprednisolone for 3 consecutive d, followed by oral prednisone 0.5 mg/kg daily for 27 d</p> <p>Months 2, 4, and 6: 2–2.5 mg/kg oral cyclophosphamide daily for 30 d</p> <p>Dutch protocol</p> <p>1.5–2 mg/kg oral cyclophosphamide daily for 12 mo plus 0.5 mg/kg oral prednisone daily or every other day for 6 months and then tapered, plus 1 g/d intravenous methylprednisolone for 3 consecutive days for months 1, 3, and 5</p>
Cyclosporine, tacrolimus	<p>3.5 mg/kg cyclosporine daily, achieving levels of 125–200 µg/L for a minimum of 6–12 mo, then tapered to lowest possible maintenance dose (± low-dose corticosteroids)</p> <p>0.05 mg/kg tacrolimus daily achieving levels 7–9 for 6–12 mo, then tapered to lowest possible maintenance dose (± low-dose corticosteroids)</p>
MMF	2 g/d MMF for 1 yr ± low-dose corticosteroids
Rituximab	<p>375 mg/m² weekly for four doses</p> <p>1 g on days 1 and 15</p> <p>375-mg/m² single doses, titrated to the number of circulating B cells</p>
ACTH	<p>1 mg tetracosactrin injected intramuscularly twice weekly for 6–12 mo</p> <p>80 U corticotropin injected intramuscularly twice weekly for 6–12 mo</p>

Figure 30: Les différents protocoles immunosuppresseurs de la GEM. [64]

C. TRAITEMENT ETIOLOGIQUE :

Le traitement des GEM secondaires repose sur la suppression du facteur en cause ce qui permet le plus souvent une rémission complète. [24][39]

VI. EVOLUTION :

Il faut considérer l'histoire naturelle de la néphropathie d'envisager un traitement spécifique. La rémission spontanée complète se produit dans 20 % à 30%, alors que la progression vers l'insuffisance rénale se développe chez 20 % à 40 % des cas après plus de 5 à 15 ans d'observation. Tandis que chez certains patients persistent peut persister la symptomatologie initiale [23]. Toutefois, La survie rénale est de l'ordre de 90 % à 5 ans et de 65 % à 10 ans [24].

L'évolution de la maladie est influencée par certains facteurs pronostiques. Certains sont cliniques tels que l'âge avancé, le sexe masculin, l'HTA, d'autres histologiques tels que l'atteinte tubulo-interstitielle ou la glomérulosclérose ; d'autres encore sont biologiques tels que l'élévation de la créatinine, l'hypoalbuminémie, l'hypercholestérolémie au moment du diagnostic. [65]

Tableau XXI : Profil évolutif de la PU de 24 H et fréquence de l'IRCT selon les différentes études.

	Recul	Rémission complète	Rémission partielle	Sans rémission	Evolution vers IRCT
Ait el haj [34] (N= 17)	6 mois		59%	29%	18%
Jmahri [32] (N=60)	24 mois	32%	18%	50%	7%
M. Ennachit [31] (N=60)	20 mois	26%	38%	36%	17%
Notre étude (N=50)	5,5 mois	22%	34%	32%	9%

CONCLUSION

La glomérulonéphrite extramembraneuse constitue la première cause du syndrome néphrotique chez l'adulte.

Sa présentation clinique se résume en une protéinurie massive (supérieur à 3g/24h) ou un syndrome néphrotique d'installation insidieuse. Le diagnostic est porté par l'étude histologique.

En absence de traitement, le pronostic des GEM est très variable allant de l'IRCT à la guérison complète.

Les principaux éléments de mauvais pronostic sont l'insuffisance rénale à l'admission, l'importance de la protéinurie et sa persistance, et le sexe masculin.

Il existe des formes secondaires de GEM qui imposent systématiquement la recherche de l'étiologie et dont le traitement est celui de la cause.

Le traitement symptomatique est toujours indiqué. Dans les formes sévères, un traitement immunosuppresseur est envisagé dans le but de diminuer la protéinurie et ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

RESUME

RESUME

Notre travail est une étude rétrospective concernant 50 cas de glomérulonéphrites extramembraneuses colligés au service de Néphrologie du CHU HASSAN II de Fès sur une période de 4 ans allant de 2010 à 2013.

La moyenne d'âge des malades était de 43,2 ans. Il y avait une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,17.

Sur le plan clinique le début de la maladie est progressif dans 88 %. Le syndrome néphrotique reste le premier signe révélateur (78%).

La totalité des biopsies rénales ont été étudiées en MO et IF, elles ont objectivés les quatre types de la GEM : type I (26%), type II (40%) et type III (22%) et type IV (12%). Les lésions tubulo-interstitielles ont été notées chez 62% des malades avec une sévérité variable.

La GEM était primitive dans 80% et secondaire dans 20%. Les étiologies sont dominées par le lupus.

Sur le plan thérapeutique tous les patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique. 13 patients ont bénéficié d'un traitement immunosuppresseur d'emblée selon le protocole de Ponticelli : le classique a été utilisée chez 8 patients tandis que 5 patients ont bénéficié du protocole modifié.

L'évolution des glomérulonéphrites extramembraneuses est très variable, et toutes les possibilités existent allant de la rémission complète (25%) à l'installation de l'IRCT (9%).

Summary

Our study is retrospective one about 50 cases of membranous nephropathy collected at the Nephrology department of the Hassan II university hospital during 4 years from 2010 to 2013.

The mean age of the patients was 43.2 years. There was a male predominance with a sex ratio of 1, 17.

Clinically the onset of the disease is progressive in 88%. Nephrotic syndrome remains the first revealing sign (78%).

All renal biopsies were studied in MO and IF they have objectified the four types of the GEM: type I (26%), type II (40%) and type III (22%) and type IV (12%). The tubulointerstitial lesions were observed in 62 % of patients with varying severity.

The Membranous nephropathy was idiopathic in 80% whereas an etiology was identified in 20 % of the cases. The etiologies are dominated by lupus.

All patients received symptomatic treatment. 13 patients received immunosuppressive treatment immediately according to the Ponticelli regimen: The classic was used in 8 patients while 5 patients underwent under the modified protocol.

The membranous nephropathy's evolution is very capricious. All the possibilities are present, from the complete remission (25%) to the installation of terminal renal failure (9%).

مطلق

يتعقلاً مريد راسلند ترجعية ل 50 حالة تهلبيك بيت الكليخا رج الغشاء تمحص ربطلا مسدش في الجامعي الحضان ثا ني ب فليس خلالهدأة ربعس ذولتم تدمن 2010ل ى 2013 .

يبلاغ توسط السرنع فلم رضى 43.2سنة. إن لبالبتكو رتفق لبالبلإ ناثب نسبة ضلال ى 1.17
س رير يباداية المضحكا قتر ريدية في 88% من الحالات تبقو قاله تلاز ملاكلويةأول علامه نبيهة ديتم شخ صدهالدى
78% مالم رضى .

فيما يضى الشجت كل الخزعللاكلوية د رستبال مجهر الصديطور ي قةلامضادك الشععة، ويقت 4 ذواع منالتهلب
كب بيت الكليخا رج الغشاء الب ذوع لأول (26%)، مزال ذواع ثا ني (40%)، الذوع ثالت (22%)، الذوع ل رابع (12%)، كما
لوحظ لدى 62% مالم رضى وجود لبالبلأ نابيوال شديج البديخي .

يعدال تهلبيك بيت الكليخا رج الغشاء ليا في 80% ثوذويا في 20% يه يمن ماضال ذبئعل ل لأسبل في حالات
الم لثنثا ذوية.

عل لى مستوى العالجلي قى كافلتم رضى علاج لأع رطن. في ديتن قى 13 ر يضاو ورياو ذوكبول ذتيشلي: تلمتخدام
الكلاسيكي لى 8م رضى في دين خضع 5 رض لالى و ذوكول لمعدل

إقطو رالتهلبك بيت الكليخا رج الغشاء ي ر موقع و كلالا ذما لافتمك نعدأ مللهدأ قلا تامة (25%) لالى قدو رالكلي
ال ذها للى مز من (9%).

BIBLIOGRAPHIE

1. Patrice Callard. Eléments d'histologie rénale. Publication numérique de collège universitaire des enseignants en néphrologie (Cuen.fr). 2013
2. ROUGIER, Jean-Philippe, and Pierre RONCO. "Mécanismes des glomérulonéphrites immunes: Maladies glomérulaires chroniques." La Revue du praticien 53.18 (2003): 1998-2004.
3. Ronco, Pierre, and Hanna Debiec. "Physiopathologie des glomérulopathies extramembraneuses-Cinquante ans de progrès, du laboratoire au patient." Biologie Aujourd'hui 207.4 (2013): 249-259.
4. Beck Jr, Laurence H., et al. "M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy." New England Journal of Medicine 361.1 (2009): 11-21.
5. Lefaucheur C, Nochy D, Bariety J. Biopsie rénale: techniques de prélèvement, contre-indications, complications. Néphrologie & thérapeutique. 2009 Jul 31;5(4):331-9.
6. Nochy D, Lefaucheur C, Bariety J. Biopsie rénale: les différentes techniques. Néphrologie & thérapeutique. 2009 Jul 31;5(4):314-30.
7. Olivier Kourilskya. La biopsie rénale. Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques (2014), 451-456.
8. Muthuppalaniappan, Vasantha M., and Mark J. Blunden. "Renal biopsy." Medicine 43.7 (2015): 395-398.
9. F.Fakhouri, G Bollée. Ponction biopsie rénale : techniques, indications, contre-indications et accidents. Atlas de Pathologie rénale 2008 , p51-56
10. Deschênes G. Syndrome néphrotique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-140-H-20, 2008.

11. A.E. Heng, C. Ackoundou-Nguessan, N. Gazuy, P. Deteix, B. Souweine. Place de la ponction biopsie rénale dans l'insuffisance rénale aiguë en réanimation. *Réanimation* Volume 14, Issue 6, October 2005, Pages 483–490
12. Guillaume Bollée, Bruno Moulin, Frank Martinez et al. Pratique de la biopsie rénale: résultat d'une enquête en France, revue de la littérature et recommandations. *Néphrologie & Thérapeutique* 8 (2012) 168–176.
13. William L. Whittier. Complications of the Percutaneous Kidney Biopsy. *Advances in Chronic Kidney Disease* May 2012 Volume 19, Issue 3, Pages 179–187.
14. Kristin M. Corapi, MD,¹, Joline L.T. Chen, MD, MS,² Ethan M. Balk, MD, MPH,³ and Craig E. Gordon, MD, MS² Bleeding Complications of Native Kidney Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2012 60(1):62–73.
15. Eiro M, Katoh T, Watanabe T. Risk factors for bleeding complications in percutaneous renal biopsy. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9(1):40–5.
16. Shidham GB, Siddiqi N, Beres JA, Logan B, Nagaraja HN, Shidham SG, et al. Clinical risk factors associated with bleeding after native kidney biopsy. *Nephrology (Carlton)* 2005;10(3):305–10.
17. WILLIAM L. WHITTIER and STEPHEN M. KORBET. Timing of Complications in percutaneous Renal Biopsy. Section of Nephrology, Department of Medicine, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, Illinois *J Am Soc Nephrol* 15: 142–147, 2004.
18. N.PATEY-MARIAUD de Serre. Méthode d'étude d'une biopsie rénale. *Atlas de pathologie rénale* 2008 pages 57–68

19. Wei Ling Lai , Ting Hao Yeh, Ping Min Chen et al. Membranous nephropathy: A review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment. Journal of the Formosan Medical Association: 102- 111, 2015.
20. Magali Colombat, Sébastien Deleuze, Patrice Callard. Lésions élémentaires des glomérules chez l'adulte. Néphrologie & Thérapeutique (2008) 4, 617—627.
21. Agnes B. Fogo, Mark A. Lusco, Behzad Najafian, and Charles E. Alpers. AJKD Atlas of Renal Pathology: Membranous Nephropathy. Am J Kidney Dis. 2015;66(3): 15-17.
22. P. Callard et M. Colombat. Glomérulonéphrites Extramembraneuses. Atlas de Pathologie rénale 2008, Pages 165-180.
23. Daniel C. Cattran and Fernando C. Fervenza. Membranous Nephropathy. National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases (Sixth Edition), 2014, Pages 176-184.
24. Mercadal L. Glomérulopathie extramembraneuse. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Néphrologie, 18-036-D-10, 2011.
25. Rivka Ayalon & Laurence H. Beck Jr. Membranous nephropathy: not just a disease for adults. Pediatr Nephrol 2013.
26. KN Lai. Membranous nephropathy: When and how to treat. Kidney International (2007) 71, 841-843.
27. Hitoshi Yokoyama • Takashi Taguchi • Hitoshi Sugiyama • Hiroshi Sato • Membranous nephropathy in Japan: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol (2012) 16:557-563
28. Richard J. Glassock. Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. Seminars in Nephrology, Volume 23, Issue 4, July 2003, Pages 324-332

29. ABHIJIT V. KSHIRSAGAR, PATRICK H. NACHMAN, AND RONALD J. FALK.
Alternative Therapies and future Intervention for Treatment of Membranous Nephropathy. Seminars in nephrology, Vol 23, N° 4(July), 2003 :pp 362-72.
30. ABRASS K. CHRISTINE. Treatment of Membranous Nephropathy in the Elderly.
Seminars in Nephrology, Vol 23, N°4(July), 2003 :pp 373-8.
31. Y. Wang, G.P. Wang, B.M. Li and Q.K. Chen. Clinicopathological analysis of idiopathic membranous nephropathy in young adults. Genetics and Molecular Research 14 (2): 4541-4548 (2015).
32. Jmahri, H., et al. Glomérulonéphrite extra-membraneuse idiopathique: expérience de dix ans. Néphrologie & Thérapeutique 11.5 (2015): 342-343.
33. K. Flayou, et al. Profil épidémiologique et évolutif de la glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique : à propos de 40 cas. Néphrologie & Thérapeutique, Volume 9, Issue 5, September 2013, Pages 332-333.
34. Ennachit, Mina. Glomérulonéphrite extramembraneuse. FMPC 2005.
35. A. Charfi et al. Aspect étiologique des glomérulonéphrites extra-membraneuses : à propos de 145 cas. Néphrologie & Thérapeutique, Volume 7, Issue 5, September 2011, Page 444.
36. M. Bensalem et al. Glomérulonéphrite extramembraneuse : aspects cliniques, épidémiologiques et évolutifs. Néphrologie & Thérapeutique, Volume 9, Issue 5, September 2013, Pages 340-341.
37. S. Ait Elhaj et al. Profil clinique et évolutif de la glomérulonéphrite extramembraneuse. Néphrologie & Thérapeutique, Volume 8, Issue 5, Septembre 2012, Pages 344-345.
38. S. Aden, S. Aloui. Glomérulonéphrite extramembraneuse : à propos de 42 cas Néphrologie & Thérapeutique, Volume 8, Issue 5, Septembre 2012, Page 366.

39. Daniel C. Cattran | Fernando C. Fervenza. Membranous Nephropathy. National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases (Sixth Edition), 2014, Pages 176-184.
40. Ma, Hong, Dana G. Sandor, and Laurence H. Beck. The Role of Complement in Membranous Nephropathy. *Seminars in Nephrology*, Volume 33, Issue 6, November 2013, Pages 531-542
41. William G. Couser, Daniel C. Cattran. Membranous Nephropathy. *Comprehensive Clinical Nephrology* (Fourth Edition), 2010, Pages 248-259.
42. ANNALISA PERNA, STATSCID, ARRIGO SCHIEPPATI and JAVIER ZAMORA. Immunosuppressive Treatment for Idiopathic Membranous Nephropathy: A Systematic Review. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 3, N°3 (September), 2004:pp 385-401.
43. J. Ashley Jefferson and William G. Couser. Therapy of membranous nephropathy associated with malignancy and secondary causes. *Seminars in Nephrology*, Vol 23, No 4 (July), 2003: pp 400-405.
44. Cai-Hong Zeng, PhD, Hui-mei Chen, PhD, Rui-Shi Wang, MD, Yan Chen, MD, Su-Hua Zhang, MD, Li Liu, MD, Lei-Shi Li, MD, and Zhi-Hong Liu, MD. Etiology and Clinical Characteristics of Membranous Nephropathy in Chinese Patients. *Am J Kidney Dis* October 2008 Volume 52, Issue 4, Pages 691-698.
45. Troyanov, S., et al. "Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective." *Kidney international* 69.9 (2006): 1641-1648.
46. Rocha, Keyla BF, Vitor A. Soares, and Rosa M. Viero. "The role of myofibroblasts and interstitial fibrosis in the progression of membranous nephropathy." *Renal failure* 26.4 (2004): 445-451.

47. Ashton Chen, Rachel Frank, Suzanne Vento, Virginia Crosby, Manju Chandra, Bernard Gauthier, Elsa Valderrama and Howard Trachtman. Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long-term outcome. BMC Nephrology 2007, 8:11.
48. V. Audarda, C. Baron, P. Langa. Glomérulopathies et transplantation rénale : de novo et récidive. EMC – Néphrologie Volume 2, Issue 3, August 2005, Pages 125–137.
49. Khadijeh Makhdoomi, Saeed Abkhiz, Farahnaz Noroozinia, 1,3
Azam Mivefroshan, Javad Zeinali, Lale Jafari, Abbas Saffarifard. Recurrent Idiopathic Membranous Glomerulonephritis After Kidney Transplantation and Successful Treatment With Rituximab. Iran J Kidney Dis. 2015 Mar;9 (2):158–162.
50. Gabriella Moroni¹, Beniamina Gallelli, Silvana Quaglini, Antonio Leoni¹, Giovanni Banfi, Patrizia Passerini, Giuseppe Montagnino¹ and Piergiorgio Messa . Long-term outcome of renal transplantation in patients with idiopathic membranous glomerulonephritis (MN). Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 3408–3415.
51. Dabade TS¹, Grande JP, Norby SM, Fervenza FC, Cosio FG. Recurrent idiopathic membranous nephropathy after kidney transplantation: a surveillance biopsy study. American Journal of Transplantation 2008; 8: 1318–1322.
52. KODNER, CHARLES. "Diagnosis and Management of Nephrotic Syndrome in Adults." American Family Physician 93.6 (2016).
53. Marco Quaglia and Piero Stratta. Idiopathic Membranous Nephropathy Management Strategies. Therapy in Practice July 2009, Volume 69, Issue 10, pp 1303–1317.

54. SCHIEPPATI ARRIGO, PIERO RUGGENENTI, ANNALISA PERNA , AND GIUSEPPE REMUZZI. Non immunosuppressive therapy membranous nephropathy. Seminars in Nephrology. Vol 23 ,N° 4 , July 2003 , pp :333-339.
55. Fervenza, Fernando C., Sanjeev Sethi, and Ulrich Specks. "Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment." Clinical Journal of the American Society of Nephrology 3.3 (2008): 905-919.
56. Lee, Taewoo, Andrea K. Biddle, Sofia Lionaki, Vimal K. Derebail, Sean J. Barbour, Sameer Tannous, Michelle A. Hladunewich et al. "Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy." Kidney international 85, no. 6 (2014): 1412-1420.
57. Maurin, N. "[Thromboembolic complications in nephrotic syndrome]." Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 138.21 (2013): 1123-1129.
58. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 139-274
59. Passerini, Patrizia, and Claudio Ponticelli. "Corticosteroids, cyclophosphamide, and chlorambucil therapy of membranous nephropathy." Seminars in nephrology. Vol. 23. No. 4. WB Saunders, 2003.
60. Fujimoto, Shouichi, et al. "Nephrotic syndrome caused by membranous nephropathy: response to a short course of cyclophosphamide alternating with prednisolone." Internal Medicine 43.1 (2004): 30-34.
61. Tao, J. L., et al. "Cyclosporine treatment in idiopathic membranous nephropathy nephrotic syndrome in adults: a retrospective study spanning 15 years." Chinese medical journal 124.21 (2011): 3490-3494.

62. Cravedi, Paolo, et al. "Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: a prospective, matched-cohort study." *American journal of nephrology* 33.5 (2011): 461-468.
63. Ruggenenti, Piero, et al. "Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit?." *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 1.4 (2006):738-748.
64. Waldman Meryl, and Howard A. Austin. "Treatment of idiopathic membranous nephropathy." *Journal of the American Society of Nephrology* 23.10 (2012): 1617-1630.
65. Reichert, L. J., R. A. Koene, and J. F. Wetzels. "Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy." *American journal of kidney diseases* 31.1 (1998): 1-11.
66. Pozdzik, A. A., et al. "Anticorps anti-EPN et anti-PLA2R dans les glomérulopathies extramembraneuses: le point en 2014." *Rev Med Brux* (2015): 171.