

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 333

LA GLOMERULONEPHRITE EXTRA-MEMBRANEUSE :
ASPECTS CLINIQUES, BIOLOGIQUES, THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIFS
A PROPOS DE 30 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Yassine EL ADRAOUI

Né le 07 Août 1990 à Tétouan

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Glomérulonéphrite extramembraneuse – Syndrome néphrotique –
Histologie – Traitement – Evolution.

JURY

Mme. L. BENAMAR

Professeur de Néphrologie

Mr. M. BENYAHIA

Professeur de Néphrologie

Mr. Y. SEKKACH

Professeur de Médecine Interne

Mr. M. OUKABLI

Professeur d'Anatomie Pathologique

PRESIDENTE

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ
الْحَكِيمُ
الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CH
KILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
-----------------------	-------------

Pr. BENSAID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Janvier, Février et Décembre 1987
Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaitounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAÏBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie

Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*

Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie– *Dir. HMIMV*
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation - ***Inspecteur du SS***
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtiham
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL

Parasitologie

Anesthésie réanimation - **Directeur ERSSM**

Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Omar*

Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





DEDICACES

A

Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je Vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A
FEU SA MAJESTE LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-major

Général des Forces Armées Royales.

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

A
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIÈRE
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège

A
TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

AAROUB Bouchaib

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde
considération et sincère admiration*



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

MAHMOUDI Abdelkrim

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde
considération*



A
A Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA Abdelhamid
Professeur de Cardiologie
Directeur de l'HMIMV –Rabat.
En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération



A
Monsieur le Médecin Colonel Major
ISMAILI Hassan
Professeur de traumatologie Orthopédie
Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech
En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération



A

*Monsieur le Médecin Colonel Major
HACHEMI L'KASSMI*

Professeur de Biologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*



A

*Monsieur le Médecin Colonel
BAITE Abdelouahed*

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

*En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération.*



A

*Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel
BOUSNANE Abdelaziz*

Commandant du groupement de formation et d'instruction



Je dédie cette thèse

À ma chère mère

CHAFAI Afaf

Aucun mot ne saura exprimer la gratitude,

l'amour et le respect que j'ai pour toi.

Tu as toujours été présente pour moi.

Tu n'as cessé de m'encourager durant ces longues années.

Ton courage et ton dévouement sont un parfait exemple

de la formidable femme que tu es.

Je t'aime.

Puisse Dieu le tout puissant, te préserver

et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À mon cher père

Pr. EL ADRAOUI Abdessamad

Tu m'as inculqué l'amour de la terre et de la patrie.

*Ce travail ne saurait exprimer mon amour filial, mon respect
et ma profonde reconnaissance.*

*Si j'ai appris à me dépasser, à donner le meilleur de moi-même,
si aujourd'hui je suis l'homme que je suis,
c'est en grande partie grâce à toi.*

*J'espère que tu trouveras en ce modeste travail
le fruit de tant de sacrifices.*

*Que Dieu te protège, et t'accorde
Santé, longue vie et bonheur.*

À mes chers frères Moncef et Saad

L'amour que je vous porte est sans égal.

*Votre soutien et vos encouragements ont été pour moi d'un grand
réconfort.*

*Je vous dédie ce travail avec la plus grande reconnaissance,
et ma profonde affection.*

*Que dieu vous protège et vous assure de belles carrières, une bonne
santé et une longue et heureuse vie.*

À la mémoire de mon grand-père Taïeb El Adraoui

J'aurais tant aimé mieux te connaître.

Que Dieu t'accueille en sa sainte miséricorde.

À la mémoire de mon arrière-grand-mère Lhajja Rabiâ Jirari

Tu m'as toujours entouré de tendresse et de petits soins.

Tes prières et bénédiction m'accompagneront

pour le restant de mes jours.

Que dieu ait ton âme Mi Hajja.

À ma grand-mère Touriya Guedira

*Nulle dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et l'affection que j'ai
pour toi.*

Tu m'as comblé d'amour et d'affection.

*Tes prières et tes encouragements tout au long de mes études ont été pour
moi d'un grand soutien.*

Que Dieu te garde et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

À ma grand-mère Fatima Ouazzani Touhami

*Ton grand coeur et tes prières m'ont appris à me sacrifier pour le bonheur
d'autrui avec force et abnégation. Que dieu te bénisse et te donne santé et
satisfactions.*

À Anwar Agoumi

Tu es un grand frère pour moi depuis ma tendre enfance.

Tu m'as de tout temps comblé de gentillesse et de sympathie.

Je te dédie ce modeste travail pour ta précieuse aide

et ta présence permanente à mes côtés.

À mon oncle Abdelmounaim Guedira, son épouse Geneviève

et mes cousins Ismaël et Yasmine

En témoignage de ma grande affection et de mes sincères sentiments.

À mon oncle Mostafa El Adraoui et sa petite famille

Ma gratitude pour ton soutien moral et tes encouragements.

*À Dr Malak Guedira, au Médecin Capitaine Sidi Driss El Jaouhari et
son épouse Dr Sara El Abbassi*

Vous êtes un exemple pour moi.

Aujourd'hui, je ne fais que suivre vos pas.

*Je ne saurais trouver les mots justes pour vous remercier pour vos
précieux conseils et votre inestimable aide.*

*À l'ensemble de la famille El Adraoui et Guedira,
petits et grands.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la
plus sincère.*

A mes chers amis

Mohamed Benani, Saad Assila, Saad Benali, Med Yahia Drais, Amine Allam, Med Laghdaf Maelainin, Ayoub Abid, Med Tarbi, Med Alliou, Mouad Fahl, Imane Laamiri, Karima Larbi Ouassou, Karima Agouzoul, Imane Ouhbi, Hasna Kerrouch, Fatima Zahra Chadli, Rachae Douibi, Wafae El Aamadi ; Abdelkader El Akkoumi ;

A Amina Iraqui, Mehdi Bourakkadi Idrissi, Hajar Laamarti, Zainab Soulaimani, Sara Errahmani;

Merci pour le bonheur, la joie et la bonne humeur.

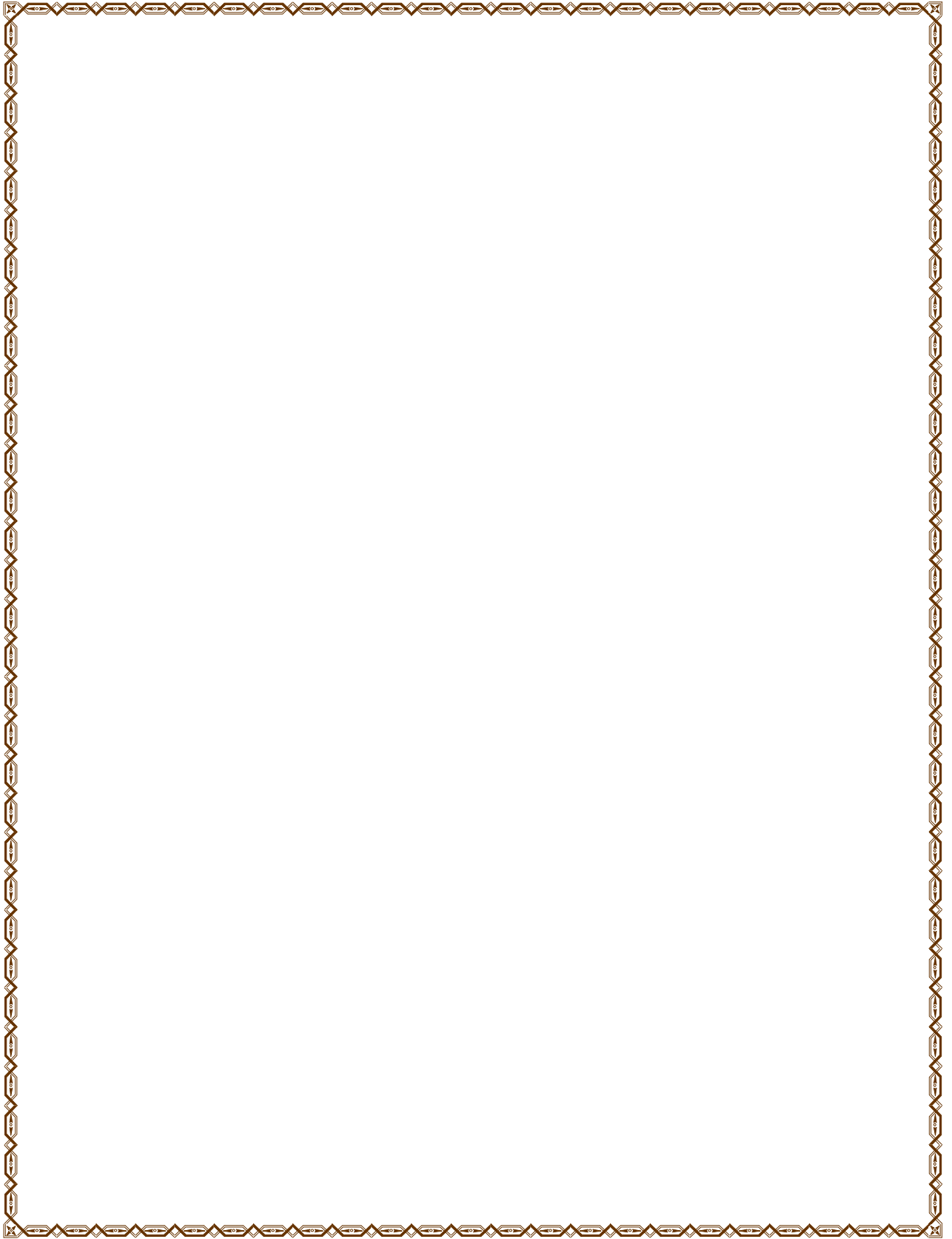
Merci pour l'aide apportée et le soutien.

*A mes anciens, Dr Souhail Moulina, Dr Abdessamad El Bahri, Dr
Youssef Zorkani, Dr Si Mohammed El Andaloussi, Dr Omar Jendouzi,
Dr Faycal Rifki ;*

A l'ensemble de la promotion 2008 de l'ERSM.

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.

*A l'ensemble du personnel du service de Néphrologie, Dialyse et
Transplantation Rénale de l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohammed-V de Rabat.*





REMERCIEMENTS

À notre Maître et Présidente de thèse
Mme le Professeur Loubna BENAMAR
Professeur de Néphrologie
À l'Hopital Ibn Sina Rabat

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités
humaines ont suscité en nous une grande admiration,
et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Durant notre formation, nous avons eu le privilège
de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier
votre sens professionnel.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance
de notre estime et notre profond respect.

À notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Colonel Mohammed BENYAHIA

Chef de Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale

À l'HMIMV RABAT

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe

et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.

Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont

énormément marqués.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre respectueuse

considération et notre profonde admiration

pour vos qualités scientifiques et humaines.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner

notre profonde gratitude.

À notre Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur Lt. Colonel Youssef SEKKACH

Professeur de Médecine Interne

À l'HMIMV Rabat

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger

parmi le jury de notre thèse.

*Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous
avez accepté de juger notre travail.*

Vos qualités humaines et professionnelles sont exemplaires.

*Veillez croire, cher Maître, en l'expression de notre respect et notre
considération.*

À notre Maître et juge de Thèse

Monsieur le Professeur Lt. Colonel Mohammed OUKABLI

Chef de service d'Anatomie Pathologique

À l'HMIMV Rabat

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur

que vous nous faites de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous portons une grande considération tant pour votre extrême

gentillesse que pour vos qualités professionnelles.

Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre

profond respect et de notre sincère reconnaissance.

À Docteur Mohammed EL AMRANI

Spécialiste en Néphrologie

À l'HMIMV Rabat

Je ne saurais vous remercier suffisamment pour m'avoir guidé

et accompagné durant toutes les étapes de ce travail.

Votre compétence, dynamisme, sens professionnel

et disponibilité ont été déterminants

dans son aboutissement.

Vos encouragements inlassables et votre amabilité

méritent toute admiration.

Je saisis l'opportunité présente pour vous exprimer

ma profonde gratitude et mon grand respect.



*LISTE DES
ILLUSTRATIONS*

ABREVIATIONS

AAN	: Anticorps Antinucléaires
ACTH	: Hormone adénocorticotrope
AR	: Absence de rémission
ARAI	: Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II.
C1q	: Complexe C1q du complément
C3	: Fraction C3 du complément
CAM	: Complexe d'attaque membranaire
ClCr	: Clairance de la créatinine.
CRP	: Protéine C Réactive.
CT	: Cholestérol total.
DFG	: Débit de Filtration Glomérulaire.
ECBU	: Etude Cytobactériologique des Urines.
ECG	: Electrocardiogramme
EPN	: Endopetidase neutre
EPP	: Electrophorèse des protéines plasmatiques
ERC	: Essai randomisé clinique
GEM	: Glomérulonéphrite extra-membraneuse.
GGT	: Gamma glutamyl transpeptidase

HBV	: Virus de l'hépatite B
HDL	: Lipoprotéine de haute densité
HDL	: Lipoprotéine de haute densité
ICN	: Inhibiteurs de la calcineurine
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion.
IF	: Immunofluorescence.
IG	: Immunoglobuline
IRC	: Insuffisance Rénale Chronique.
IRCT	: Insuffisance Rénale Chronique Terminale.
IS	: Immunosuppresseurs
ISRAA	: Inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDH	: Lactate Déshydrogénase
LDL	: Lipoprotéine de Basse densité
MBG	: Membrane basale glomérulaire
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
ME	: Microscopie électronique
MME	: Metallomembrane endopeptidase
MMF	: Mycophénolate mofétil
MO	: Microscopie optique

PA	: Phosphatases alcalines
PAS	: Acide périodique de Schiff
PBR	: Ponction biopsie rénale
PLA2R1	: Récepteurs de la Phospholipase A2 de type 1
PSA	: Antigène prostatique spécifique
RAP	: Receptor associated protein
RC	: Rémission complète
RP	: Rémission partielle
SAB	: Sérum albumine bovine
SRAA	: Système rénine angiotensine aldostérone
TCA	: Temps de céphaline activé
TDM	: Tomodensitométrie
TG	: Triglycérides
THSD7A	: Thrombospondin, Type I, Domain Containing 7A
TP	: Taux de Prothrombine
TS	: Temps de saignement
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VS	: Vitesse de sédimentation

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients par sexe dans notre série.

Figure 2 : Signes extra-rénaux rencontrés dans notre série.

Figure 3 : Présentation clinique et biologique initiale dans notre série.

Figure 4 : Stades histologiques de la GEM dans notre série.

Figure 5 : Etiologies de la GEM dans notre série.

Figure 6 : Traitement antiprotéinurique dans les 6 premiers mois pour l'ensemble des patients.

Figure 7 : Evaluation de la rémission à 6 mois.

Figure 8 : Risque de progression après traitement non spécifique dans les GEM primitives.

Figure 9 : Continuité du traitement après 6 mois selon le risque de progression des GEM primitives.

Figure 10 : Evaluation de la rémission après le traitement spécifique.

Figure 11 : Dépôts extramembraneux diffus au niveau de la membrane basale glomérulaire.

Figure 12 : GEM stade 1 en MO.

Figure 13 : GEM stade 1 en MO.

Figure 14 : GEM stade 2 en MO.

Figure 15 : GEM stade 2 en MO.

Figure 16 : GEM stade 2 en MO.

Figure 17 : GEM stade 3 en MO.

Figure 18 : Lésions histologiques à la MO.

Figure 19 : Présence de croissants à la MO.

- Figure 20** : GEM à l'IF.
- Figure 21** : GEM à l'IF.
- Figure 22** : GEM stade 1 en ME.
- Figure 23** : GEM stade 1 en ME.
- Figure 24** : GEM stade 2 en ME.
- Figure 25** : GEM stade 2 en ME.
- Figure 26** : GEM stade 3 en ME.
- Figure 27** : GEM stade 3 en ME.
- Figure 28** : GEM stade 4 en ME.
- Figure 29** : Mécanisme de formation des dépôts extramembraneux, activation du complément et atteinte podocytaire.
- Figure 30** : Mécanisme de la protéinurie dans le modèle de GEM de la néphrite passive de Heymann.
- Figure 31** : Analyse en microscope confocal de cryo-coupes d'un spécimen de tissu rénal issu d'un patient ayant une GEM.
- Figure 32** : Expression de THSD7A dans le glomérule humain normal.
- Figure 33** : Relation entre l'activité clinique (protéinurie) et l'activité immunologique (anti-PLA2R1) de la maladie dans la GEM primitive.
- Figure 34** : Relation temporelle entre la néoplasie et la GEM.
- Figure 35** : Stratégie de prise en charge de GEM primitive adaptée de Waldman et al.

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 :** Répartition du nombre de cas selon la tranche d'âge et le sexe.
- Tableau 2 :** Délai entre le début des symptômes et l'admission des patients.
- Tableau 3 :** Résultats du bilan lipidique dans notre série.
- Tableau 4 :** Données de l'étude en microscopie optique de la biopsie rénale.
- Tableau 5 :** Comparaison entre les données clinico-biologiques à l'admission et à 6 mois.
- Tableau 6 :** Comparaison entre les données clinico-biologiques à 6 mois et après traitement spécifique.
- Tableau 7 :** Evaluation de la rémission selon le risque de progression des GEM primitives.
- Tableau 8 :** Evaluation du traitement spécifique dans les formes de GEM primitives.
- Tableau 9 :** Evaluation du finale du traitement dans les formes de GEM secondaires.
- Tableau 10 :** Âge et sexe ratio Homme/Femmes selon les séries.
- Tableau 11 :** Données étiologiques dans la littérature.
- Tableau 12 :** Cas rapportés de GEM secondaires.
- Tableau 13 :** Agents immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de la GEM primitive.
- Tableau 14 :** Risques et bénéfices d'un traitement cyclique par Corticoïdes et agents alkylants dans la GEM.
- Tableau 15 :** Contre-indications au traitement cyclique par agent alkylant et corticoïdes dans la GEM.



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
OBJECTIFS DU TRAVAIL	4
PATIENTS ET METHODES	6
I. Type de l'étude.....	7
II. Critères d'inclusion	7
III. Fiche d'exploitation.....	7
IV. Examens complémentaires systématiques	8
V. Examens complémentaires selon le contexte et les résultats de la biopsie...	9
VI. Biopsie Rénale	10
VII. Définitions.....	11
VIII. Analyse statistique.....	12
RESULTATS	13
I. Population étudiée.....	14
A. Sexe	14
B. Age.....	15
C. Durée de suivi.....	15
II. Données cliniques.....	16
A. Délai de consultation	16
B. Manifestations Rénales	16
C. Manifestations extra-rénales	17

III. Données biologiques et morphologiques	18
A. Protéinurie.....	18
B. Bilan protidique.....	18
C. Fonction Rénale.....	18
D. Examen Cytobactériologique des Urines	19
E. Autres	19
1. Hémogramme sanguin	19
2. Bilan lipidique.....	19
3. Bilan d'hémostase	20
4. Examens radiologiques	21
IV. Données histologiques	21
A. Stades de la GEM.....	21
B. Caractéristiques en microscopie optique.....	22
C. Étude en Immunofluorescence.....	23
V. Bilan étiologique	23
VI. Etiologie	25
VII. Données thérapeutiques	26
A. Traitement antiprotéinurique	26
B. Traitement associé	27
VIII. Evolution.....	27
A. Evolution à 6 mois	27

1. Rémission	27
2. Données clinico-biologiques à 6 mois	28
B. Continuité du traitement dans les formes primitives	31
1. Groupes de risque de progression.....	31
2. Continuité de traitement selon le risque de progression.....	32
C. Traitement des GEM secondaires.....	34
D. Evolution après traitement spécifique	34
1. Evaluation de la rémission	34
2. Données clinico-biologiques	35
3. Evaluation selon le risque de progression des GEM primitives	37
4. Evaluation du traitement spécifique dans les GEM primitives.....	38
5. Evaluation du traitement dans les formes secondaires	39
6. Profil de patients avec une GEM primitive à mauvais pronostic.....	39
DISCUSSION	40
I. Epidémiologie.....	41
A. Incidence et prévalence	41
B. Sexe.....	41
C. Age.....	41
II. Physiopathologie	43
A. Modèles expérimentaux.....	43
1. Néphrite de Heymann	43

2. Activation du complément	46
3. Modèle alternatif.....	47
4. Synthèse.....	48
B. Endopeptidase neutre, cible antigénique de la GEM allo-immune néonatale	48
C. Identification du Récepteur à la Phospholipase A2 (PLA2R1).....	49
D. Sérum Albumine Bovine Cationique	52
E. Identification du THSD7A.....	53
F. Implications Cliniques et thérapeutiques	56
1. Autoanticorps anti-PLA2R1	56
2. Recherche d'antigènes PLA2R1 dans les biopsies de GEM	57
G. Facteurs génétiques	58
III. Anatomie pathologique	59
A. Microscopie Optique	59
B. Immunofluorescence	68
C. Microscopie électronique.....	71
IV. Présentation clinique et para-clinique.....	79
V. Profil histologique	80
A. Microscopie Optique	80
B. Immunofluorescence	82
VI. Diagnostic étiologique	84
A. Enquête étiologique.....	84

B. GEM secondaire et maladies associées	87
1. Causes auto-immunes.....	89
2. Causes infectieuses	90
3. Causes néoplasiques.....	91
4. Causes médicamenteuses	93
5. Causes toxiques.....	94
VII. Complications.....	94
VIII. Evolution et pronostic.....	95
A. Histoire naturelle	95
B. Facteurs prédictifs	98
1. Sexe	98
2. Age	98
3. Fonction rénale	98
4. Composition de la protéinurie	99
5. Lésions histologiques rénales	100
6. Rémission	101
7. Anticorps anti-PLA2R1.....	101
C. Modèle pronostique.....	101
IX. Traitement.....	103
A. Objectifs du traitement	103
B. Traitement non spécifique	103

1. Education des patients.....	103
2. Inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone	104
3. Diurétiques.....	106
4. Statines	106
5. Traitement anticoagulant.....	108
C. Traitement spécifique :	109
1. Sélection de patients pour le traitement spécifique	109
2. Traitement immunosuppresseur	110
a. Agents alkylants et corticoïdes	111
b. Inhibiteurs de la calcineurine.....	115
c. Corticoïdes en monothérapie	117
d. Mycophénolate mofétil	117
e. Rituximab.....	118
f. ACTH.....	120
D. Traitement de patients avec une fonction rénale altérée	121
E. Traitement des GEM résistantes au traitement initial.....	122
F. Traitement des rechutes de syndrome néphrotique	123
G. Stratégie de prise en charge de la GEM primitive	124
H. Traitement de la GEM chez l'enfant.....	126
I. Traitement des formes secondaires de GEM :	126
1. GEM lupique :	126

2. GEM secondaires aux infections:	128
3. GEM secondaires à une néoplasie :	128
4. GEM secondaires aux médicaments et aux toxiques :	128
CONCLUSION	129
RESUMES	131
BIBLIOGRAPHIE	135

A decorative frame with a dark red border and a white inner border. The frame is L-shaped, with the top and right sides being solid lines, and the bottom side having a decorative, scroll-like pattern at the left end. The word "INTRODUCTION" is centered within the frame in a brown, serif, italicized font.

INTRODUCTION

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) était considérée comme la cause la plus commune de syndrome néphrotique chez l'adulte. C'est une maladie auto-immune du rein dont l'évolution clinique est variable.

Le diagnostic positif est histologique, par le biais d'une biopsie rénale. Ceci inclut notamment un épaissement uniforme de la paroi du capillaire glomérulaire en microscopie optique, ainsi que des dépôts extramembraneux électron-denses en microscopie électronique. L'immunofluorescence montre des dépôts d'Immunoglobuline G (IgG) et de fraction du complément C3 sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire. [1]

La glomérulonéphrite extra-membraneuse est primitive si aucune cause n'est identifiée. Elle est alors considérée comme une maladie auto-immune spécifique d'organe. Dans 20 à 30% des cas, elle est secondaire à une étiologie reconnue. Il est primordial de distinguer entre les deux formes, car leurs prises en charge peuvent être différentes.

En 2009, une avancée majeure a été faite dans ce sens. Une étude a objectivé chez 70 à 80% des patients ayant une GEM primitive des autoanticorps circulants d'Immunoglobuline G du sous type 4 (IgG4) dirigés contre un épitope conformationnel du récepteur phospholipase A2 de type 1 (PLA2R1), présent à la surface des podocytes. [2]

Devant l'évolution imprédictible de la maladie, les décisions concernant la prise en charge thérapeutique sont difficiles. Un tiers des patients, même en présence d'une protéinurie massive, peut faire une rémission en quelques mois [3]. D'où la nécessité de commencer par un traitement anti-protéinurique avant de discuter un traitement immunosuppresseur.

La GEM reste une maladie grave. Elle entraîne un risque important de progression vers une maladie rénale chronique, ainsi que des complications thromboemboliques du syndrome néphrotique.



*OBJECTIFS
DU TRAVAIL*

Notre travail a pour objectifs :

- Une analyse descriptive des caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques ainsi qu'une évaluation des attitudes thérapeutiques et évolutives des patients hospitalisés et suivis pour une GEM de 2010 à 2014 au sein du service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed-V de Rabat.
- Une comparaison de nos données aux données nationales et internationales.
- Revue de littérature.



*PATIENS
ET METHODES*

I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une enquête rétrospective et descriptive portant sur une période allant de Janvier 2010 à Décembre 2014, concernant les dossiers médicaux archivés de patients atteints de GEM suivis au service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

II. Critères d'inclusion :

- Les patients retenus dans notre étude ont un âge entre 15 et 67 ans.
- Diagnostic histologique de GEM sur une biopsie rénale.
- Suivi minimal de 6 mois.

III. Fiche d'exploitation :

Fiche de renseignement numérisée, remplie à partir des dossiers des malades et saisie sur une base de données SPSS. Elle comporte :

- Renseignements démographiques : Identité du patient, âge, sexe.
- Antécédents cliniques.
- Thérapeutiques en cours.
- Données de l'interrogatoire :
 - Délai entre début des symptômes et admission,

- Présence de signes rénaux : œdèmes du membre inférieur, hématurie macroscopique.
 - Présence de signes extra-rénaux : ostéo-articulaires, neurologiques, cutanés, respiratoires, cardio-vasculaires, cutanés, digestifs, syndrome tumoral et syndrome infectieux.
- Données cliniques : Poids, taille, indice de masse corporelle, mesure de la pression artérielle, Diurèse de 24h, recherche de signes rénaux et extra rénaux et étude du sédiment urinaire par bandelette réactive.

IV. Examens complémentaires systématiques :

Tous nos patients ont bénéficié de :

➤ **Prélèvements sanguins :**

- Ionogramme Sanguin.
- Urée sanguine et Créatininémie avec estimation du DFG suivant la formule Modification of Diet in Renal Disease (MDRD simplifié).
- Protidémie et albuminémie.
- Électrophorèse des protéines sériques.
- Bilan lipidique : CT, CLDL, CHDL, TG.
- Hémogramme.
- Bilan d'hémostase précédant la PBR : TP, TCA, et TS.

➤ **Prélèvements urinaires :**

- Ionogramme urinaire.
- Protéinurie de 24h.
- ECBU.

➤ **Autres :**

- ECG.
- Radiographie pulmonaire.
- Echographie rénale.
- Biopsie rénale, étudiée par un spécialiste en anatomopathologie rénale.
Elle comporte une étude en microscopie optique et en immunofluorescence.

V. Examens complémentaires selon le contexte et les résultats de la biopsie :

Certains examens complémentaires peuvent être nécessaires à la différenciation entre GEM primitive (absence de cause reconnue) et secondaire, ainsi que l'évaluation de la sévérité avant la mise en route d'un traitement.

➤ **Actes biologiques :**

- Bilan inflammatoire : CRP, VS.
- Bilan Immunologique : Recherche d'anticorps antinucléaires et d'anticorps anti-ADN.

- Dosage des fractions du complément C3, C4.
- Anticorps anti-PLA2R1.
- Bilan thyroïdien.
- Sérologies virales : VIH, Hépatite B et C, Syphilis.
- Coprocultures.
- Hémocultures si syndrome fébrile.
- Transaminases, PA, GGT, bilirubinémie, LDH.
- PSA si homme âgé de plus de 50 ans.

➤ **Actes techniques :**

- TDM thoraco-abdomino-pelvienne.
- Fibroscopie oeso-gastro-duodénale.
- Coloscopie si patient > 50 ans.
- Mammographie et échographie mammaire si femme âgé de plus de 40ans.

VI. Biopsie Rénale :

Elle est indispensable au diagnostic. Elle nécessite deux prélèvements histologiques différents pour les techniques de microscopie optique et d'immunofluorescence.

À la microscopie optique, le fragment rénal est étudié sur des coupes rapprochées et colorées par l'Hématéine-Éosine, la coloration PAS (Periodic Acid Schiff), le trichrome, les colorations argentiques de Jones et Rouge Congo.

L'immunofluorescence est réalisée sur des coupes congelées avec les anticorps anti-fibrinogène, anti-Immunoglobulines G, anti-Immunoglobulines A, anti-Immunoglobulines M, anti-C3 et anti-complexe C1q.

VII. Définitions :

Le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie de 24h supérieure à 3g/24h et d'une hypoalbuminémie inférieure à 30g/l.

L'hypoprotidémie est définie par une valeur inférieure à 60 g/l.

L'insuffisance rénale est définie par une créatininémie supérieure à 12mg/l chez l'homme et supérieure à 11 mg/l chez la femme.

L'hypertension artérielle est définie par une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg.

L'anémie est définie par une hémoglobine inférieure à 13 g/dl chez l'homme et inférieure à 12 g/dl chez la femme.

L'hypercholestérolémie est définie par un taux de cholestérol total supérieur à 2 g/l. L'hypertriglycéridémie est définie par un taux de triglycérides supérieur à 1,5 g/l.

Le temps de saignement normal par le test d'Ivy est de 2 à 5 minutes.

Le critère principal de l'étude est la rémission.

La rémission complète est définie par une protéinurie inférieure à 0,3 g/24h, associée à une albuminémie et une créatininémie normales. La rémission partielle est définie par une protéinurie inférieure à 3 g/24h ou une diminution de 50% ou plus de la valeur maximale de la protéinurie ; associée à une amélioration ou une normalisation de l'albuminémie et une créatininémie stable. [4]

Les critères secondaires de l'étude sont la rechute du syndrome néphrotique, la progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ou le décès du patient.

L'IRCT est définie par une clairance de la créatinine inférieure à 15 ml/min selon la formule MDRD. [5]

VIII. Analyse statistique :

L'étude statistique a été effectuée par le logiciel statistique SPSS 20.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm l'écart-type, les variables qualitatives en pourcentage. La comparaison des moyennes a été réalisée par le test de Student pour les variables continues et par test KHI-2 pour les variables qualitatives. Les facteurs de risque ont été déterminés par régression logistique. Les résultats sont rapportés sous forme de graphiques et de tableaux commentés. Le seuil de significativité est fixé à 0.05.

A decorative frame with a dark red border and a white inner section. The word "RESULTATS" is written in a brown, serif font in the center of the white section. The bottom-left corner of the frame features a decorative scrollwork pattern in silver and red.

RESULTATS

I. Population étudiée

A. Sexe :

Notre série comprend trente patients : 15 femmes (50%) et 15 hommes (50%) avec un sex-ratio de 1. (Figure 1)



Figure 1 : Répartition des patients par sexe dans notre série.

B. Age :

L'âge moyen de nos patients était de $38,6 \pm 14,5$ ans. La médiane d'âge était de 40 ans avec des âges extrêmes allant de 15 ans à 67 ans.

Nous avons observé 2 cas de GEM à début pédiatrique (début des symptômes ≤ 16 ans) et 1 cas où la maladie s'est déclarée après 60 ans (67 ans).

Nous avons étudié la répartition de nos patients selon 5 tranches d'âge où nous relevons 2 pics : à 15-24 ans et 35-44 ans. (Tableau 1)

Tableau 1 : Répartition du nombre de cas selon la tranche d'âge et le sexe.

Age	Total	Hommes	Femmes	Pourcentage (n=30)
15-24 ans	7	1	6	23,33%
25-34 ans	4	2	2	13,33%
35-44 ans	8	4	3	26,67%
45-54 ans	6	4	2	20%
≥ 55 ans	5	3	2	16,67%

C. Durée de suivi :

La durée de suivi était en moyenne de 31 ± 25 mois. 4 patients ont un suivi à 6 mois

II. Données cliniques :

A. Délai de consultation :

Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et la première admission au service de néphrologie est de 105 ± 70 jours (Tableau 2).

Tableau 2 : Délai entre le début des symptômes et l'admission des patients.

Délai	Nombre de cas	Pourcentage
<1 mois	5	16,67%
1-3 mois	11	36,67%
>3 mois	9	30%
Non déterminé	5	16,67%

B. Manifestations Rénales :

À leur admission, 96,5% de nos patients (29 cas) présentaient un syndrome œdémateux.

Seize virgule sept pour cent étaient hypertendus, avec une pression artérielle systolique moyenne de $128 \pm 16,4$ mm Hg et une pression artérielle diastolique moyenne de $74 \pm 10,5$ mm Hg.

Soixante-dix pour cent des patients de notre série ont présenté une hématurie microscopique à la bandelette urinaire.

C. Manifestations extra-rénales :

Des signes extra-rénaux étaient notés chez 15 de nos patients (50%). Les manifestations pulmonaires (13,3%) à type de toux et ostéo-articulaires (13,3%) à type d'arthralgies et lombalgies étaient les plus représentées. (Figure 2)

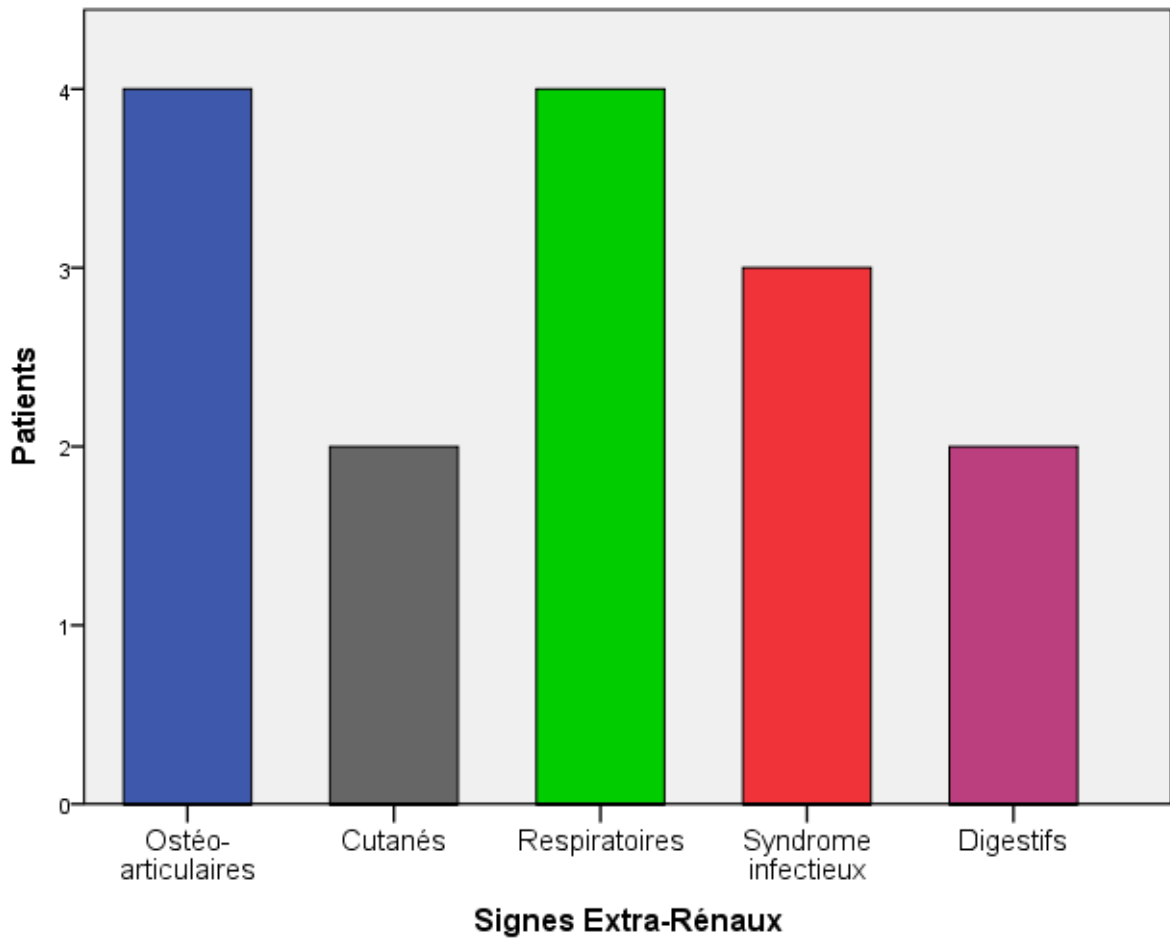


Figure 2 : Signes extra-rénaux rencontrés dans notre série.

III. Données biologiques et morphologiques :

A. Protéinurie :

La protéinurie était positive chez tous nos patients. Elle était de type néphrotique dans 93,3 % des cas (28 patients). Chez 2 patientes, la protéinurie était inférieure à 3 g/24h.

La protéinurie moyenne était de $8,57 \pm 4,4$ g/24h, avec des extrêmes de 2,6 g/24h et 21,36 g/24h.

B. Bilan protidique :

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan protidique associant les mesures de la protidémie, l'albuminémie et l'électrophorèse des protéines sériques.

La protidémie moyenne était de $47,5 \pm 7,2$ g/l. 26 patients (86,7%) ont présenté une hypoprotidémie.

L'albuminémie moyenne était de $17,2 \pm 6,6$ g/l. Tous nos patients ont présenté une hypoalbuminémie à leur admission.

C. Fonction Rénale :

L'insuffisance rénale était retrouvée chez 16,67% des patients, avec une créatininémie moyenne de $15,5 \pm 29,5$ mg/l. L'urée sanguine moyenne à l'admission était de $0,49 \pm 0,7$ g/l. L'estimation de la clairance de la créatine (ClCr) par la méthode MDRD a trouvé une valeur moyenne de $103 \pm 57,8$ ml/min chez nos patients.

D. Examen Cytobactériologique des Urines :

Une hématurie microscopique était présente chez 70% des patients.

3 patients avaient une infection urinaire (10%).

E. Autres :

1. Hémogramme sanguin :

L'hémoglobine moyenne de nos patients était de $12,5 \pm 1,9$ g/dl. 3 patients (10%) avaient une anémie à leur admission.

Une hyperleucocytose était présente chez 26,67% de nos patients (8 cas). Chez 3 patients (10%), l'hyperleucocytose était associée à un syndrome infectieux.

Tous nos patients avaient une numération plaquettaire normale.

2. Bilan lipidique :

Le bilan lipidique retrouvait une hypercholestérolémie chez 80% des patients (n=24). L'hypertriglycéridémie était présente chez 86,7% des patients (n=26). (Tableau 3)

Tableau 3 : Résultats du bilan lipidique dans notre série.

	Valeurs en g/l
Cholestérol Total	$3,04 \pm 0,89$
Cholestérol LDL	$2,21 \pm 0,81$
Cholestérol HDL	$0,48 \pm 0,24$
Triglycérides	$1,91 \pm 0,99$

3. Bilan d'hémostase :

Un bilan d'hémostase était systématiquement entrepris chez tous nos patients précédant une biopsie rénale.

Le taux de prothrombine (TP) était normal chez tous nos patients avec une moyenne de $97 \pm 5,9$ %. L'allongement du temps de céphaline activé (TCA) n'était noté chez aucun de nos patients. Le temps de saignement était également normal chez tous nos patients.

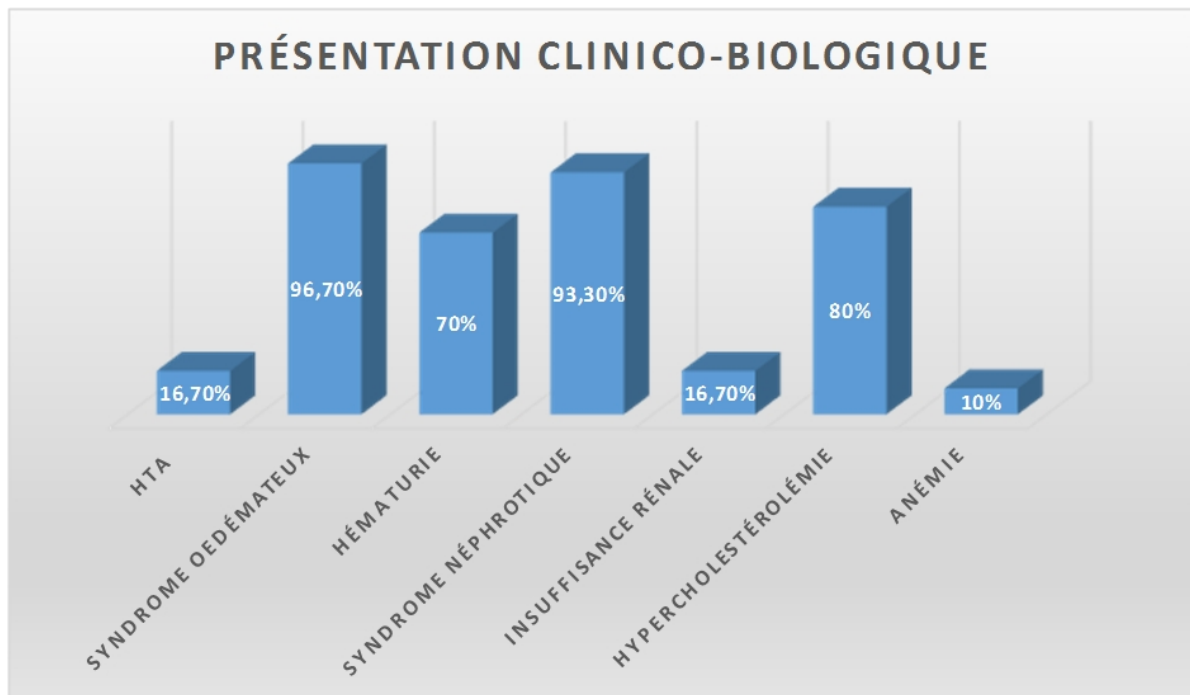


Figure 3 : Présentation clinique et biologique initiale dans notre série.

4. Examens radiologiques :

L'échographie rénale a trouvé des reins de taille normale, de contours réguliers et bien différenciés chez 93,3% des patients (n=28). Un patient avait une dilatation pyélo-calicielle bilatérale et un autre patient avait des reins augmentés de taille.

La radiographie thoracique était sans particularités chez 83,3% des patients. Pour 5 patients (16,7%), on a objectivé des anomalies à la radiographie thoracique, dominées par une pneumopathie chez 3 patients (10%).

IV. Données histologiques :

Une ponction biopsie rénale (PBR) était effectuée chez tous nos patients. Le rein ponctionné était chez 70 % des patients (n=22) le rein gauche. Le rein droit était ponctionné chez 20% des patients (n=8).

A. Stades de la GEM :

Les GEM stade 2 étaient les plus fréquentes représentant 56,7 % des cas (n=17), les GEM stade 1 ont été retrouvées dans 30% des cas (n= 9) et les GEM stade 3 ont été objectivées dans 13,3 % des cas (n=4). (Figure 4)

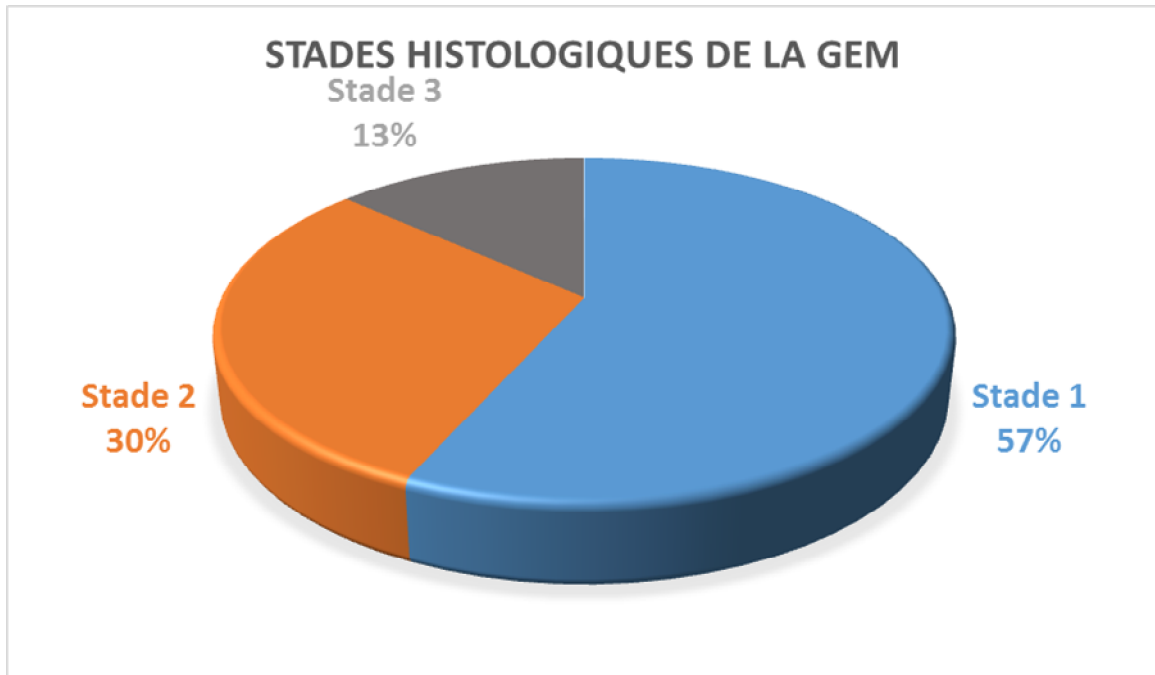


Figure 4 : Stades histologiques de la GEM dans notre série.

B. Caractéristiques en microscopie optique :

Les résultats de l'étude en microscopie sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Données de l'étude en microscopie optique de la biopsie rénale.

Données de la MO	Pourcentage	Nombre de patients
Scélrose glomérulaire	23,3%	7
Prolifération glomérulaire	10%	3
- Endocapillaire	6,7%	2
- Endocapillaire et extracapillaire	3,3%	1
Lésions tubulo-interstitielles	30%	10
Prolifération mésangiale	16,7%	5
Lésions vasculaires	3,3%	1

C. Étude en Immunofluorescence :

L'étude en immunofluorescence était faite chez tous les patients :

- Dans 76,6% des cas, l'IgG seule ou associée au C3 était en position extra-membraneuse.
- Dans 10% des cas, les dépôts extra-membraneux étaient faits d'IgG, d'IgA, d'IgM, de C3 et de C1q.
- Dans 6,7 % des cas, l'étude à l'IF a trouvé des dépôts d'IgG et de C3 associés à des dépôts de C1q.
- Dans 6,7% des cas, l'IgA était associée à l'IgG et au C3 en position extra-membraneuse.

V. Bilan étiologique :

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan inflammatoire, d'un bilan d'auto-immunité et d'un bilan sérologique (HIV, Hépatite B et C, et syphilis). Un bilan infectieux et morphologique étaient fait en fonction du contexte de chaque patient.

Le bilan d'auto-immunité comportait la recherche d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps anti-ADN, ainsi que le dosage des fractions du complément C3 et C4. La recherche d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps anti-ADN était positive chez 3 patients (10%). Chez ces mêmes patients, les fractions C3 et C4 du complément étaient consommées.

La recherche d'anticorps anti-récepteurs de la phospholipase A2 (PLA2R1) était faite chez 13,3% de nos patients (n=4) chez lesquels cette recherche était positive.

La CRP était faite chez tous nos patients. Elle était en moyenne de $14,35 \pm 37$ mg/l et était associée à un syndrome infectieux chez 5 patients (16,7%).

La VS à la première heure était accélérée chez 6 patients (20%) avec une moyenne de $70,5 \pm 37$ mm.

Les sérologies de la syphilis (VDRL/TPHA), du VIH et de l'hépatite B et C étaient négatives chez tous nos patients. Quatre patients avaient des Ac anti-HBc positifs isolés et 3 patients avaient des Ac anti-HBs positifs isolés.

Dans le cadre du bilan infectieux, des hémocultures étaient faites chez 4 patients (13,3%), revenant stériles. La coproculture et l'étude parasitologique étaient réalisées chez 80% des patients et sont revenues stériles.

Soixante-sept virgule sept pour cent des patients ont bénéficié d'une TDM thoraco-abdominale (n=20). Elle était sans particularités chez 9 patients (30 %).

- 2 patients (6,7%) présentaient une hypertrophie rénale bilatérale, qui était associée chez l'un des patients à une dilatation pyélo-calicielle sans obstacle apparent et 1 patient (3,3%) présentait une hypertrophie surrénale bilatérale.

- 3 patients (10%) avaient des anomalies hépatobiliaires à type d'hépatomégalie, d'une vésicule biliaire multilithiasique et d'un kyste hépatique.

- 5 patients (16,7%) avaient des signes d'atteinte pulmonaire, dont 3 cas de foyer pulmonaire, un cas d'atélectasie bilatérale et un cas d'épanchement pleural bilatéral.

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) a été faite chez 22 patients (73,3 %). Les résultats étaient dominés par la présence d'une pangastrite érythémateuse et d'une antrite respectivement dans 26,7% et 16,7% des cas.

Une coloscopie a été faite chez 5 patients (16,7%). Elle a retrouvé une colite spasmodique dans un cas. Elle était sans particularités chez 4 patients.

VI. Etiologie :

La combinaison des données cliniques, biologiques, histologiques et morphologiques a permis d'orienter le diagnostic étiologique. Dans notre série, l'enquête étiologique a conclu dans 90% des cas en une GEM primitive. Les formes secondaires étaient dominées par les maladies auto-immunes, en retrouvant une GEM lupique extra-membraneuse dans 10% des cas (Figure 5).

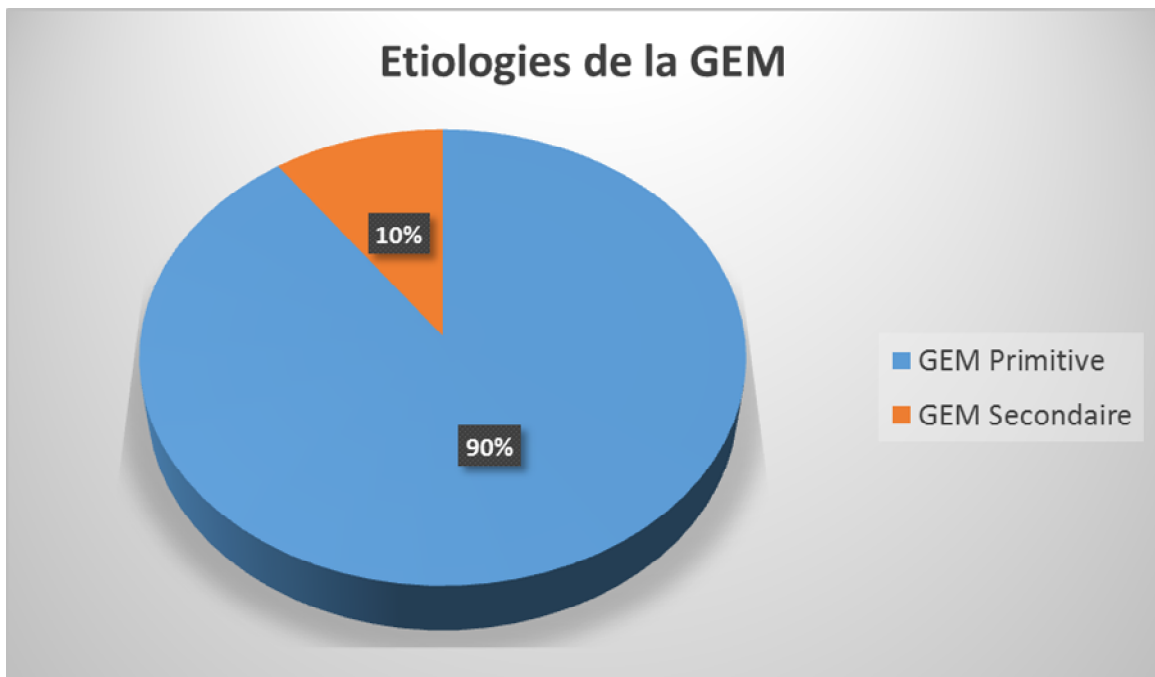


Figure 5 : Etiologies de la GEM dans notre série.

VII. Données thérapeutiques :

A. Traitement antiprotéinurique :

Tous nos patients (n=30) ont reçu un traitement antiprotéinurique par inhibiteur du système rénine angiotensine aldostérone (ISRAA) : 40% ont reçu un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) seul (n=12), 30% ont reçu un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARAII) seul (n=9) et 30% ont reçu une association d'IEC et d'ARAII (n=9).

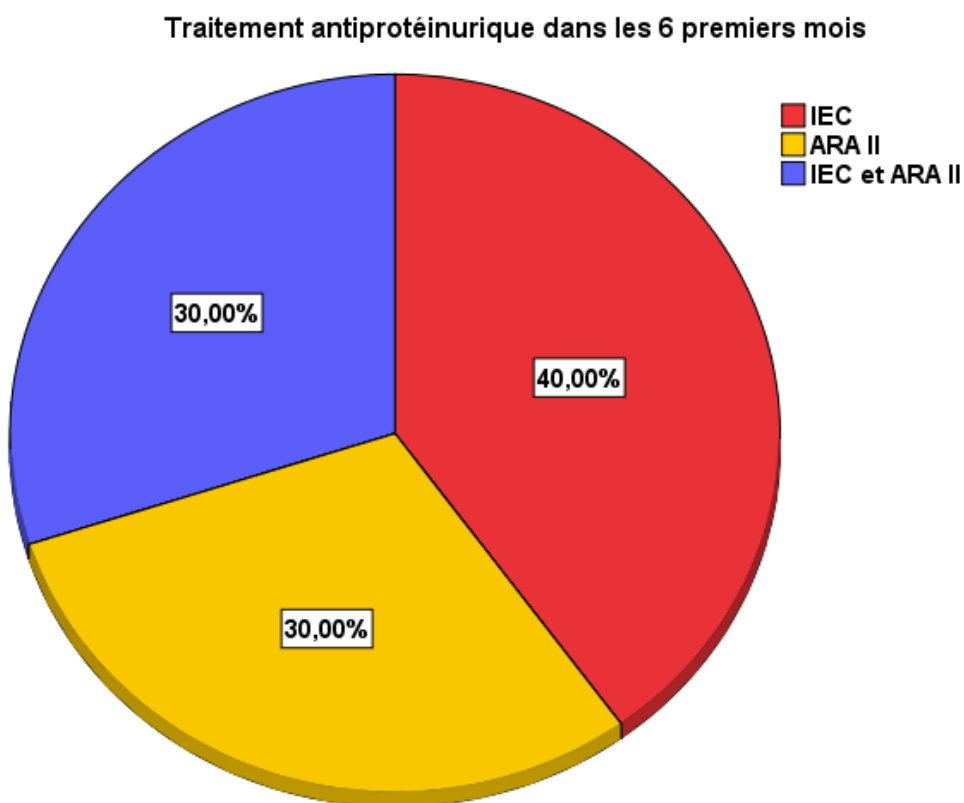


Figure 6 : Traitement antiprotéinurique dans les 6 premiers mois pour l'ensemble des patients.

B. Traitement associé :

Un diurétique de l'anse, à type furosémide, était introduit dans 73,3% des cas.

Chez 80% des patients, nous avons débuté un traitement par statines en présence d'hypercholestérolémie.

Quarante-trois virgule trois pour cent des patients ont reçu un antiagrégant plaquettaire et 40 % des patients ont reçu un traitement anticoagulant par anti-vitamine K.

VIII. Evolution :

A. Evolution à 6 mois :

1. Rémission :

Tous nos patients étaient évalués à 6 mois du traitement non spécifique. Le taux de rémission était de 46,7% des patients. La rémission était complète dans 6,7% des cas (n=2) et partielle dans 40 % des cas (n=12). L'absence de rémission était notée chez 53,3% des patients (n=16). (Figure 7)

Les résultats de l'évaluation à 6 mois du traitement non spécifique sont résumés dans le tableau 5.

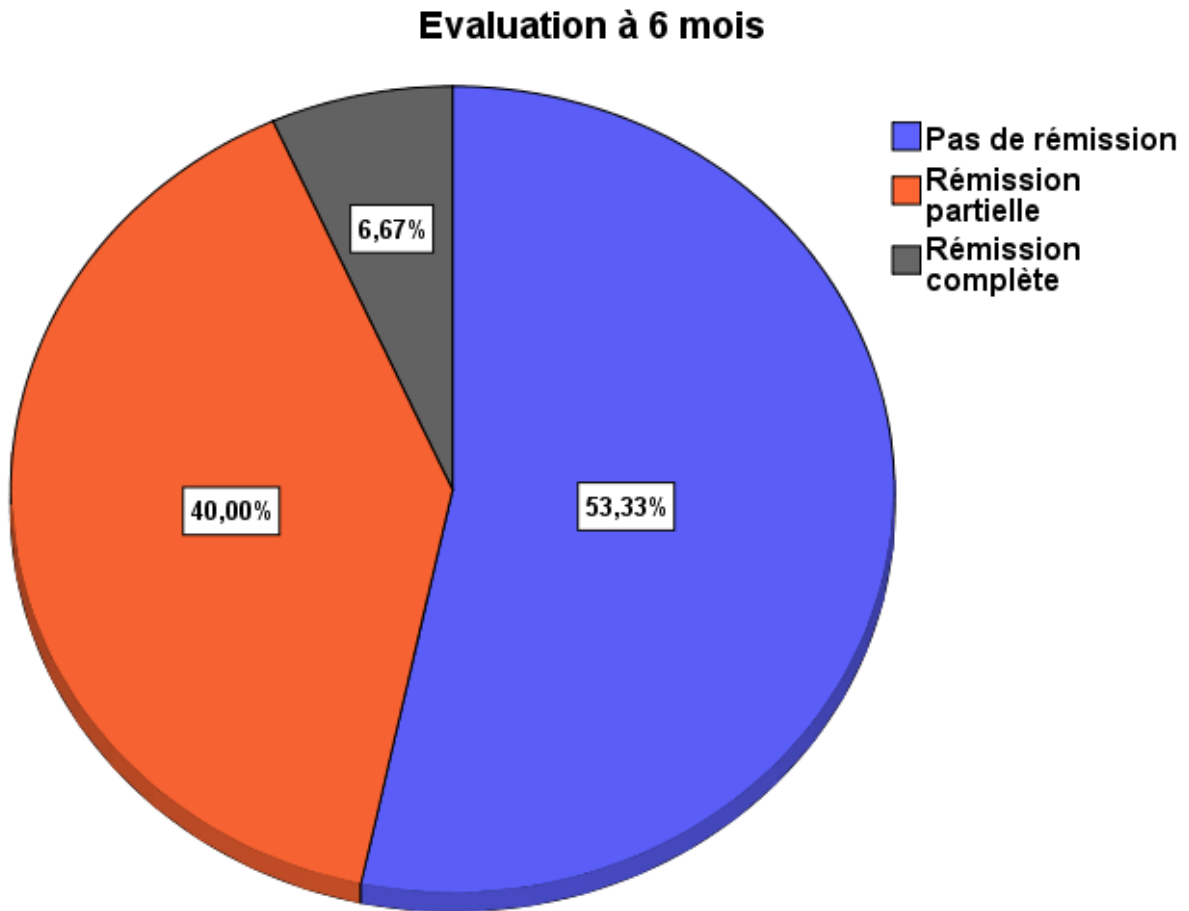


Figure 7 : Evaluation de la rémission à 6 mois.

2. Données clinico-biologiques à 6 mois :

L'évaluation de l'état général à 6 mois a noté une diminution du poids moyen de nos patients passant de $73,4 \pm 12,8$ à $69,6 \pm 11,68$ kgs comparé à l'admission. Une diminution des pressions artérielles systolique et diastolique était notée passant respectivement de $128 \pm 16,4$ à $121,8 \pm 13,9$ mm Hg et de $74 \pm 10,4$ à $72,7 \pm 10,8$ mm Hg.

Cliniquement, un syndrome œdémateux était présent chez 40% des patients (n=12), comparé à 96,7% initialement. Une hématurie microscopique à la bandelette urinaire était retrouvée chez 43,3% des patients (n=13) comparé à 70% initialement.

Dans le bilan protidique, la protéinurie moyenne de nos patients a diminué de façon significative passant de $8,57 \pm 4,4$ à $5,87 \pm 6,14$ g/24h. Il y avait une augmentation significative de la protidémie et de l'albuminémie passant respectivement de $48,1 \pm 8,1$ à $54,5 \pm 11,47$ g/l et de $17,26 \pm 6,79$ à $24,6 \pm 9,4$ g/l.

Il y avait une amélioration non significative de la fonction rénale à 6 mois, avec une diminution de l'urée sanguine de $0,49 \pm 0,72$ à $0,44 \pm 0,34$ g/l et de la créatininémie de $15,49 \pm 29,47$ à $12,14 \pm 11,9$ mg/l. La clairance de la créatinine a également diminué de façon non significative, passant de $103 \pm 57,8$ à $97,5 \pm 60,6$ ml/min.

Le bilan lipidique retrouvait une diminution du cholestérol total et de la triglycéridémie respectivement à $2,47 \pm 0,82$ g/l et $1,66 \pm 0,57$ g/l. (Tableau 5)

Tableau 5 : Comparaison entre les données clinico-biologiques à l'admission et à 6 mois.

	Evaluation initiale	Evaluation à 6 mois			P	
		N=30	RC N=2	RP N=12		AR N=16
Etat général :						
- Poids (kg)	73,4 ± 12,8	69,6 ± 11,68	64 ± 6	66 ± 9	72 ± 13	0,005
- PAS (mm Hg)	128 ± 16,4	121,8 ± 13,9	110 ± 14	119 ± 13	126 ± 11	0,03
- PAD (mm Hg)	74 ± 10,4	72,7 ± 10,8	60 ± 7	70 ± 9	77 ± 9	0,42
Syndrome œdémateux	96,7%	40%	-	8,3%	68%	0,001
Présence d'hématurie microscopique	70%	43,3%	-	25%	62,5%	0,03
Bilan protidique :						
- Protidémie (g/l)	48,1 ± 8,1	54,5 ± 11,47	73 ± 8	60 ± 4	46 ± 9	0,02
- Albuminémie (g/l)	17,26 ± 6,79	24,6 ± 9,4	43 ± 7	28 ± 3,5	19 ± 8	0,001
- Protéinurie (g/24h)	8,57 ± 4,4	5,87 ± 6,14	0,2 ± 0,1	2,1 ± 1	9,6 ± 6	0,024
Fonction rénale :						
- Urée (g/l)	0,49 ± 0,72	0,44 ± 0,34	0,25 ± 0,1	0,29 ± 0,1	0,57±0,4	0,49
- Créatinine (g/l)	15,49 ± 29,47	12,14 ± 11,9	7 ± 2,4	7,4 ± 2,5	16,5±15	0,38
- DFG (ml/min)	103 ± 57,8	97,5 ± 60,6	130 ± 20	120 ± 50	70±40	0,45
Bilan Lipidique : (g/l)						
- Cholestérol	3,04 ± 0,89	2,47 ± 0,82	2,1 ± 0,5	2 ± 0,4	2,8±0,9	0,002
- LDL	2,21 ± 0,81	1,62 ± 0,71	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,4	1,8±0,8	0,001
- HDL	0,48 ± 0,24	0,51 ± 0,17	0,48 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,5±0,2	0,01
- Triglycérides	1,91 ± 0,99	1,66 ± 0,57	1,5 ± 0,5	1,4 ± 0,5	1,8±0,6	0,09

RC : Rémission complète, RP : Rémission partielle, AR : Absence de rémission

B. Continuité du traitement dans les formes primitives :

1. Groupes de risque de progression :

Après 6 mois de traitement non spécifique, nous avons individualisé chez 23 cas de GEM primitive 3 groupes selon le risque de progression vers l'IRCT :

- Faible risque : Défini par une protéinurie inférieure à 4 g/24h associée à une fonction rénale et une ClCr normales lors des 6 mois d'observation.
- Risque modéré : Défini par une protéinurie entre 4 et 8 g/24h pendant 6 mois, associée à une créatininémie et un ClCr normales ou proches de la normale.
- Haut risque : Il inclut les patients ayant une protéinurie de haut grade (≥ 8 g/24h) pendant 3 à 6 mois et/ou un déclin du DFG pendant cette période d'observation.

Après une période d'observation de 6 mois, 11 patients (48%) avaient un faible risque de progression, 6 patients (26%) avaient un risque modéré de progression et 6 patients (26%) étaient à haut risque de progression. (Figure 8)

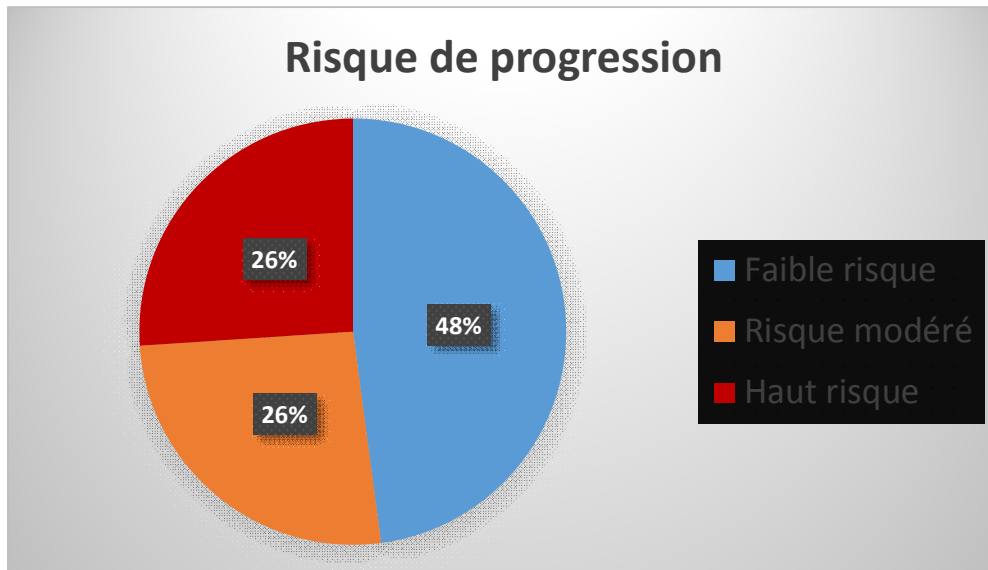


Figure 8 : Risque de progression après traitement non spécifique dans les GEM primitives.

2. Continuité du traitement selon le risque de progression :

Dans le groupe à faible risque de progression (n=11), 5 patients ont reçu un traitement par un ARAII seul, 3 patients un traitement par un IEC seul et 3 patients un traitement associant un IEC et un ARAII.

Dans le groupe à risque modéré de progression (n=6), 4 patients ont reçu un traitement associant un IEC et un ARAII. Un patient a reçu un traitement associant des corticoïdes à un inhibiteur du SRAA. Chez un patient, nous avons démarré un traitement immunosuppresseur alternant le cyclophosphamide et des corticoïdes associé à un inhibiteur du SRAA.

Dans le groupe à haut risque de progression (n=6), nous avons démarré chez 5 patients un traitement immunosuppresseur associé à un inhibiteur du SRAA. Quatre patients ont reçu un traitement alternant le cyclophosphamide et des corticoïdes et 1 patient a reçu un traitement associant la cyclosporine A et des corticoïdes à faible dose. Un patient à haut risque de progression a reçu un traitement par IEC et ARAII en raison de l'altération de sa fonction rénale (DFG < 30 ml/min). (Figure 9)

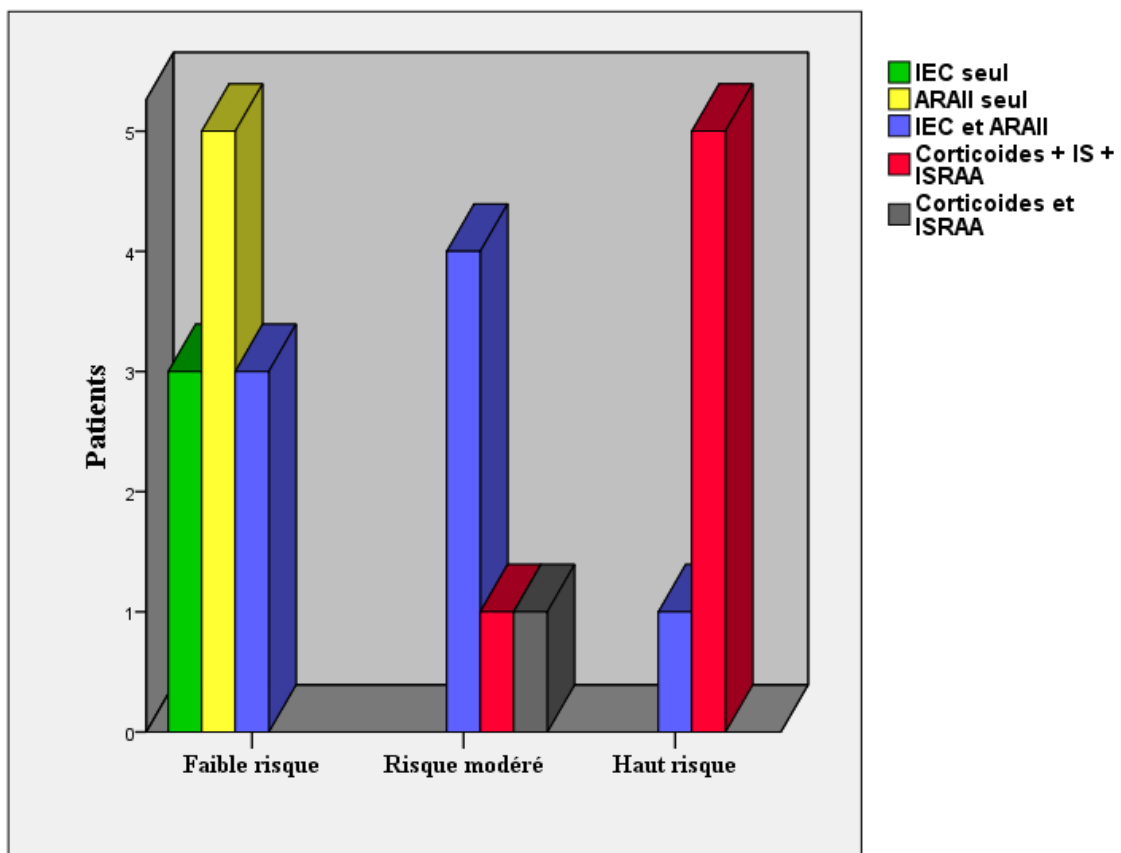


Figure 9 : Continuité du traitement après 6 mois selon le risque de progression des GEM primitives.

C. Traitement des GEM secondaires :

Dans le traitement des 3 cas de GEM lupiques, en association au traitement symptomatique préconisé dans les formes primitives, une patiente a reçu le cyclophosphamide associé aux corticoïdes et 2 patientes ont reçu une corticothérapie seule en l'absence d'un syndrome néphrotique au moment du diagnostic.

Après évaluation, la patiente ayant reçu le traitement par cyclophosphamide et corticoïdes a présenté une rémission complète.

Parmi les 2 patientes ayant pris la corticothérapie seule, une patiente n'a pas présenté de rémission. Nous avons débuté chez elle un traitement par cyclophosphamide associé aux corticoïdes. Dans le 2ème cas, la patiente a présenté une rémission complète.

D. Evolution après traitement spécifique:

1. Evaluation de la rémission :

L'évolution était marquée par l'obtention d'une rémission dans 88,5% des cas (n=23), complète chez 57,7 % des patients (n=15) et partielle chez 30,8% des patients (n=8). L'absence de rémission était notée chez 3 patients, soit 11,5% des cas. Le délai de rémission était de $14 \pm 4,8$ mois. (Figure 10)

La rémission totale était de 86,9% dans les formes primitives et de 100% dans les formes secondaires.

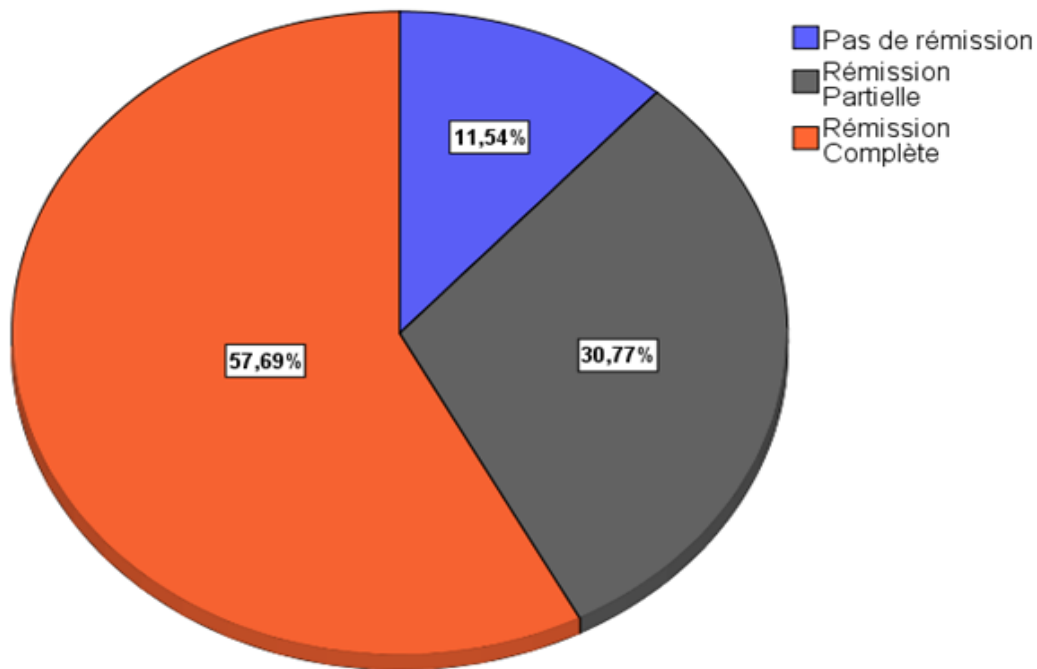


Figure 10 : Evaluation de la rémission après le traitement spécifique.

Trois patients (11,5%) ont présenté une rechute du syndrome néphrotique, avec un délai de rechute de $30,5 \pm 16$ mois après la rémission.

Les complications thrombo-emboliques ont intéressé 1 patient, à type de thrombose veineuse des membres inférieurs.

Un patient avec une GEM primitive a évolué vers une insuffisance rénale chronique terminale traitée par hémodialyse, après un délai de 30 mois.

Aucun décès n'était rapporté dans notre série.

2. Données clinico-biologiques :

Chez les 26 patients suivis après 6 mois, nous avons comparé l'évolution des paramètres clinico-biologiques à 6 mois du traitement non spécifique et après un traitement spécifique. (Tableau 6)

Tableau 6 : Comparaison entre les données clinico-biologiques à 6 mois et après traitement spécifique.

	Evaluation à 6 mois				Evaluation après traitement spécifique				P
	N=26	RC	RP	AR	N=26	RC	RP	AR	
		N=2	N = 11	N = 13		N=15	N=8	N=3	
Etat général :									
- Poids (kg)	68,3 ± 11,4	64 ± 6	65 ± 9	72 ± 14	67,4 ± 10	66 ± 7	66 ± 12	76 ± 13	0,37
- PAS (mm Hg)	120 ± 14	110 ± 14	118 ± 14	126 ± 11	118 ± 14	115 ± 12	121 ± 17	123 ± 15	0,009
- PAD (mm Hg)	73 ± 11,2	60 ± 7	70 ± 10	78 ± 9	69,6 ± 10	67 ± 9	71 ± 6	76 ± 20	0,06
Syndrome œdémateux	42,3%	-	18%	69%	6,7%	-	-	66,7%	0,001
Présence d'hématurie microscopique	38%	-	27%	54%	0%	-	-	-	0,001
Bilan protidique :									
- Protidémie (g/l)	53,7 ± 12	73 ± 8	60 ± 4,5	45 ± 10	63,8 ± 9	69 ± 3	59 ± 11	50 ± 10	0,001
- Albuminémie (g/l)	25,6 ± 9,5	43 ± 7	29 ± 3,5	19,7 ± 8	33,1 ± 8	37 ± 4	30,5 ± 7	19 ± 9	0,004
- Protéinurie (g/24h)	5,9 ± 6,4	0,2 ± 0,1	1,9 ± 1,1	10 ± 6,8	1,8 ± 2,9	0,25 ± 0,1	2,2 ± 0,7	8,3 ± 5	0,001
Fonction rénale :									
- Urée (g/l)	0,41 ± 0,26	0,25 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,3	0,45 ± 0,3	0,3 ± 0,15	0,43 ± 0,2	1 ± 0,3	0,55
- Créatinine (g/l)	11,2 ± 10,8	7 ± 2,4	7 ± 2,6	15 ± 14	13 ± 17,1	7,9 ± 2	10,9 ± 6	44 ± 39	0,6
- DFG (ml/min)	91 ± 43	130 ± 20	120 ± 55	73 ± 40	90 ± 43,5	105 ± 34	86 ± 45	30 ± 31	0,21
Bilan Lipidique :									
- Cholestérol (g/l)	2,48 ± 0,8	2,1 ± 0,5	2 ± 0,5	2,9 ± 0,8	1,97 ± 0,7	1,7 ± 0,5	2 ± 1,2	2,3 ± 1,2	0,001
- LDL (g/l)	1,6 ± 0,7	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,4	1,9 ± 0,8	1,24 ± 0,5	1,1 ± 0,4	1,7 ± 1,1	1,7 ± 1,1	0,01
- HDL (g/l)	0,52 ± 0,1	0,48 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,54 ± 0,2	0,48 ± 0,1	0,46 ± 0,1	0,55 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,02
- Triglycérides (g/l)	1,7 ± 0,6	1,5 ± 0,5	1,4 ± 0,5	1,8 ± 0,6	1,20 ± 0,5	1,05 ± 0,5	1,44 ± 0,4	1,4 ± 0,4	0,01

RC : Rémission complète, RP : Rémission partielle, AR : Absence de rémission

3. Evaluation selon le risque de progression des GEM primitives :

Tous les patients à faible risque de progression (n=11) ont présenté une rémission avec un délai de $12,5 \pm 2,8$ mois. Deux patients ont fait une rechute du syndrome néphrotique dans un délai de 24 ± 12 mois, en raison de l'arrêt du traitement antiprotéïnurique.

Les 6 patients à risque modéré de progression ont présenté une rémission avec un délai de $16,3 \pm 3$ mois. Une patiente a présenté une rechute dans un délai de 40 mois.

Parmi les patients à haut risque de progression (n=6), 50% ont présenté une rémission avec un délai de 17 ± 5 mois.

Les patients à haut risque de progression avaient une valeur moyenne de la clairance de la créatinine à 56 ± 34 ml/min comparée à 105 ± 36 et 96 ± 33 ml/min respectivement des patients à faible risque et risque modéré de progression. (Tableau 7)

Tableau 7 : Evaluation de la rémission selon le risque de progression.

	Rémission (%)	DFG (ml/min)	Rechute (n)
Faible risque (n=11)	100 %	105 ± 36	2
Risque modéré (n=6)	100 %	96 ± 33	1
Haut risque (n=6)	50 %	56 ± 34	0

4. Evaluation du traitement spécifique dans les formes primitives :

Cinq patients (16,7%) ont reçu un traitement immunosuppresseur alternant le cyclophosphamide et des corticoïdes. Nous avons obtenu une rémission dans 3 cas et un échec dans 2 cas.

Un patient a reçu un traitement par Ciclosporine A associée à une corticothérapie pendant 6 mois. Le patient a présenté une rémission complète dans un délai de 15 mois. Nous avons également entrepris un traitement de 2^{ème} ligne par Ciclosporine A + corticothérapie chez une patiente ayant présenté un échec du traitement par cyclophosphamide. Elle a présenté une rémission partielle dans un délai de 12 mois.

Une patiente a reçu un traitement par corticothérapie seule et a présenté une rémission complète. (Tableau 8)

Tableau 8 : Evaluation du traitement spécifique dans les formes de GEM primitives.

Traitement	Effectif	Evolution
Cyclophosphamide + corticothérapie	5	RC : 2 RP : 1 Echec : 2
Ciclosporine A + corticothérapie	2	RC : 1 RP : 1
Corticothérapie seule	1	RC : 1

5. Evaluation du traitement dans les formes secondaires :

Après évaluation finale, les 2 patientes ayant reçu le cyclophosphamide associé aux corticoïdes ont présenté une rémission, complète dans un cas et partielle dans l'autre. Une patiente ayant reçu un traitement par corticothérapie seule a présenté une rémission complète. (Tableau 9)

Tableau 9 : Evaluation finale du traitement dans les formes de GEM secondaires.

Traitement	Effectif	Evolution
Cyclophosphamide + corticothérapie	2	RC : 1 RP : 1
Corticothérapie seule	1	RC : 1

6. Profil de patients à mauvais pronostic dans les GEM primitives :

Dans notre série, 3 patients n'ont pas présenté de rémission après un traitement spécifique de 1^{ère} ligne. La taille de l'échantillon n'était pas suffisante pour procéder à une analyse par régression logistique. Ces 3 patients ont le profil suivant :

- Âge élevé : 51 ± 7 ans.
- Syndrome néphrotique sévère au diagnostic (Protéinurie de 24h à $9,5 \pm 4,8$ g/24h et albuminémie à $10,6 \pm 4,9$ g/l)
- Lésions histologiques à la PBR (Sclérose glomérulaire et lésions tubulo-interstitielles)
- Pas de réponse au traitement anti-protéinurique à 6 mois.
- Elévation importante de la protéinurie de 24h à 6 mois ($17,6 \pm 9,5$ g/24h en moyenne chez les 3 patients).



DISCUSSION

I. Epidémiologie :

A. Incidence et prévalence :

La GEM était considérée comme étant la cause la plus fréquente du syndrome néphrotique (SN) de l'adulte atteignant 22% à 33% des cas [6,7]. Des études plus récentes ont souligné que l'hyalinose segmentaire et focale est la cause dominante de syndrome néphrotique dans les pays occidentaux [8,9].

Sur une période de 12 ans (1978 à 1990), le registre anglais "United Kingdom Medical Research Council (MRC) Glomerulonephritis Registry" qui a enregistré 2863 biopsies rénales réalisées chez des patients protéinuriques ($>1\text{g}/24\text{h}$), plus de 20% des spécimens ont une GEM. [10]

Dans un registre biopsique de l'Hôpital Militaire d'Instruction MohammedV de Janvier 2008 à Janvier 2012 portant sur 130 biopsies rénales, la GEM a représenté 12,3% des glomérulonéphrites primitives. [11]

Toutefois, il est difficile de déterminer la situation épidémiologique au Maroc en raison de l'absence d'un registre biopsique national.

B. Sexe :

La GEM est plus fréquente chez l'homme avec un sexe ratio de 2 hommes pour 1 femme [12].

Dans notre série, la GEM a atteint indifféremment les deux sexes, avec un sexe ratio à 1. (Tableau 10)

C. Age :

Dans notre série, l'âge moyen au moment du diagnostic était de $38,6 \pm 14,5$ ans (15-67 ans). Nos patients avaient un âge relativement jeune (tableau 10).

Tableau 10 : Âge et sexe ratio Homme/Femmes selon les séries.

	Age	Sexe ratio H/F
Donadio et al (1988) n=140 [13]	50,8	1,8
Schieppati et al (1993) n=100 [14]	51	2,6
Yoshimoto et al (2004) n=105 [15]	46,7	1,6
Zeng et al (2008) n=390 [16]	43,9	1,5
CHU Avicenne, Rabat n=40 [17]	43,4	1,6
CHU Mohammed-VI, Marrakech n=17 [18]	34,6	0,9
Notre série, HMIMV n=30	38,6	1

La GEM affecte tous les âges, avec un pic d'incidence entre 30 et 50 ans [19]. La GEM est fréquente chez le sujet âgé [20]. Dans une étude italienne, l'incidence de la GEM était de 13,4 par million d'habitants chez les sujets âgés et de 4,2 millions d'habitants chez les adultes jeunes [21]. Dans un autre registre biopsique établi à l'ouest de la France sur une durée de 15 ans (1976-1990), l'incidence de la GEM était de 10 par million d'habitants chez les sujets de 20-59 ans et de 28 par million d'habitants chez les sujets > 60 ans [22].

La GEM est rare dans la population pédiatrique. Moins de 3% des cas de GEM sont retrouvés chez l'enfant [23]. Dans ce groupe d'âge, les causes secondaires de GEM sont les plus fréquentes. Dans notre série, 6,7% des patients avaient une GEM à début pédiatrique.

II. Physiopathologie :

A. Modèles expérimentaux :

1. Néphrite de Heymann :

La physiopathologie de la GEM humaine dérive en grande partie du modèle expérimental de la GEM chez le rat décrit par Heymann et Al en 1959 [24]. Connu comme la néphrite de Heymann, ce modèle est induit par une immunisation active ou passive de rats par la fixation de fraction 1A (FxA1), une préparation antigénique dérivée de la bordure en brosse de la cellule tubulaire proximale. Dans le modèle actif, les lésions sont induites en immunisant le rat par une suspension faite de l'adjuvant de Freund et de la fraction 1A. Dans le modèle passif, les lésions sont induites en injectant chez des rats normaux des anticorps préformés contre une suspension de rein de rat. Ces rats développaient une glomérulopathie protéinurique avec des caractéristiques histologiquement identiques à celles de la pathologie humaine [25]. Les études initiales suggéraient que les dépôts extra-membraneux étaient la conséquence du «*trapping*» dans les glomérules de complexes immuns circulants formés par des antigènes apparentés à la bordure en brosse et des anticorps correspondants. Cette hypothèse reposait sur le fait que la maladie glomérulaire était induite par des préparations antigéniques de la bordure en brosse, et non d'extraits glomérulaires. [26]

En utilisant des systèmes ex-vivo de rein perfusé isolé, les travaux de Van Damme et al [27], et Couser et al [28] ont démontré que les anticorps se liaient à une cible antigénique suggérant une formation in-situ des complexes immuns. L'autoantigène de la néphrite de Heymann a été identifié par Kerjaschki et Farquhar au début des années 1980 [29,30] comme étant une protéine membranaire du podocyte, dénommée Mégaline et le complexe protéique associé à la Mégaline (RAP pour receptor associated protein). La Mégaline est une protéine transmembranaire de 4 600 acides aminés dont la masse moléculaire est voisine de 600 kDa. Il s'agit d'un récepteur à multiples ligands qui appartient à la superfamille des récepteurs des LDL [31]. On le trouve avec la clathrine à la semelle des pédicelles au sein des puits mantelés, au site de formation des complexes immuns. (Figure 29).

Le complexe RAP se lie à la mégaline lors du processus d'endocytose. Le complexe RAP est essentiellement présent dans le réticulum endoplasmique des podocytes. La formation du complexe inhibe la liaison de la Mégaline à ses ligands. L'injection d'un anticorps dirigé contre cet épitope a permis de reproduire des dépôts immuns complexes. L'ensemble mégaline et RAP est désigné comme le complexe antigénique de la néphrite de Heymann.

La néphrite de Heymann peut être induite par l'injection intraveineuse de mégaline ou de RAP ou, de façon passive, par l'injection d'anticorps antimégaline et anti-RAP. Dans le modèle passif, les dépôts sont détectés quelques minutes après l'injection et la protéinurie apparaît 5 à 6 jours plus tard. Les dépôts se forment initialement dans les puits recouverts de clathrine situés à la base du pied des podocytes, puis s'étendent sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire. Les mécanismes de cette extension vers la membrane basale, elle-même dépourvue de Mégaline, ne sont pas connus. [REF 32, 33]

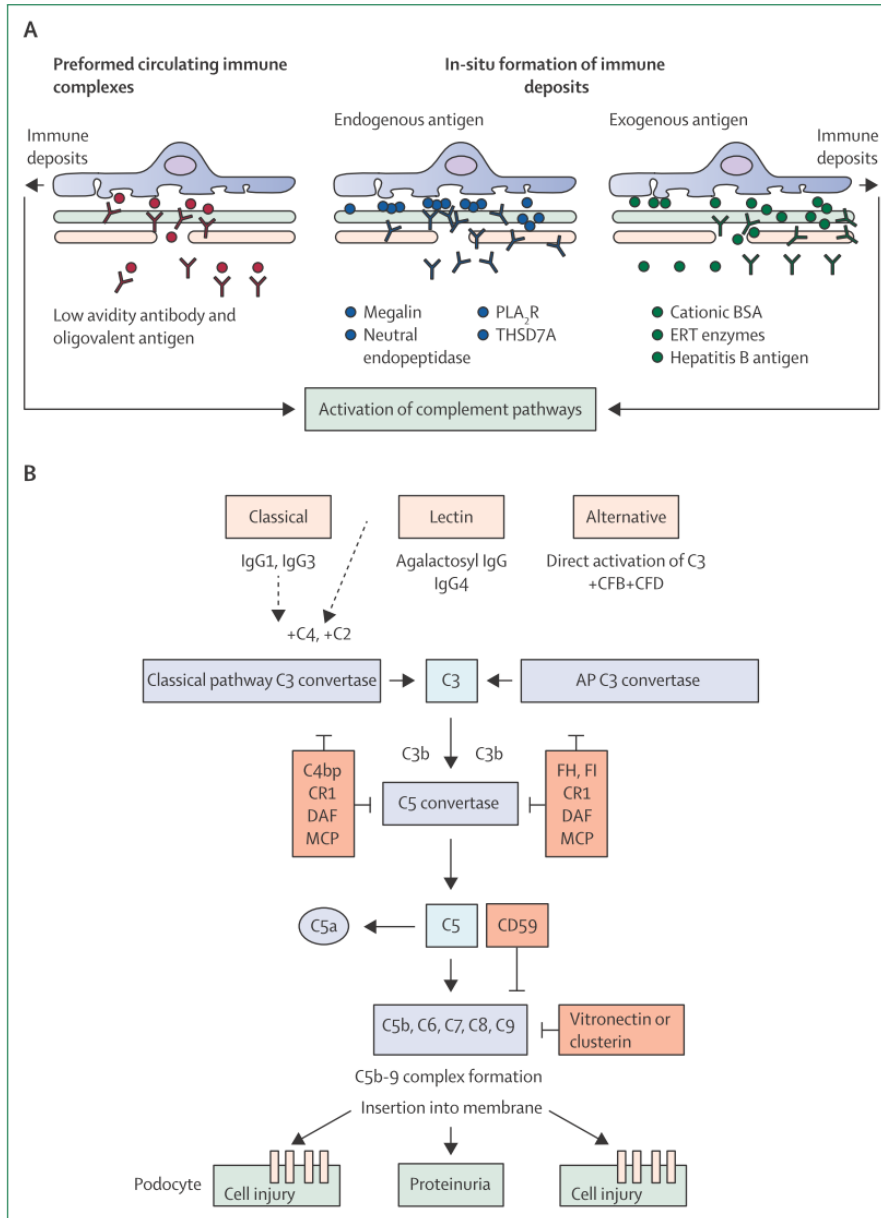


Figure 29 : Mécanisme de formation des dépôts extramembraneux, activation du complément et atteinte podocytaire. [34]

A. Les dépôts glomérulaires extramembraneux d'IgG peuvent résulter de la déposition de complexes immuns circulants, ou de la formation in-situ de complexe immuns impliquant des anticorps circulants se liant à un antigène podocytaire endogène, ou d'un antigène exogène planté dans la MBG.

B. Le complément peut être activé par 3 voies différentes. Les 3 voies convergent à la production du complexe C5b9. Son insertion dans la MBG entraîne des lésions cellulaires et une protéinurie.

2. Activation du complément :

Le modèle de la néphrite de Heymann a démontré que la protéinurie dans la GEM est causée par la formation du complexe d'attaque membranaire (CAM) : C5B9 [35]. Le C5B9 entraîne des lésions podocytaires sublétales qui résultent en un ensemble de changements structurels et fonctionnels [36]. Ceci inclut un influx de calcium, un stress oxydatif, la production de molécules inflammatoires notamment le Reactive Oxygene Species (ROS), une dérégulation du cycle cellulaire [37], une dissociation du cytosquelette de l'actine [38], et des altérations du système ubiquitine-protéasome [39, 40]. L'accumulation de l'ubiquitine et la régulation à la hausse de l'autophagie ont également été décrits dans la GEM humaine [41]. La perte de la structure complexe du cytosquelette a pour résultat un phénotype cellulaire simplifié avec une altération de la structure du diaphragme de filtration (*slit diaphragme*) entraînant une protéinurie sévère, non sélective (Figure 30). La podocytopénie, due notamment au détachement des podocytes dans l'espace urinaire de Bowman, participe également à cette protéinurie. [25]

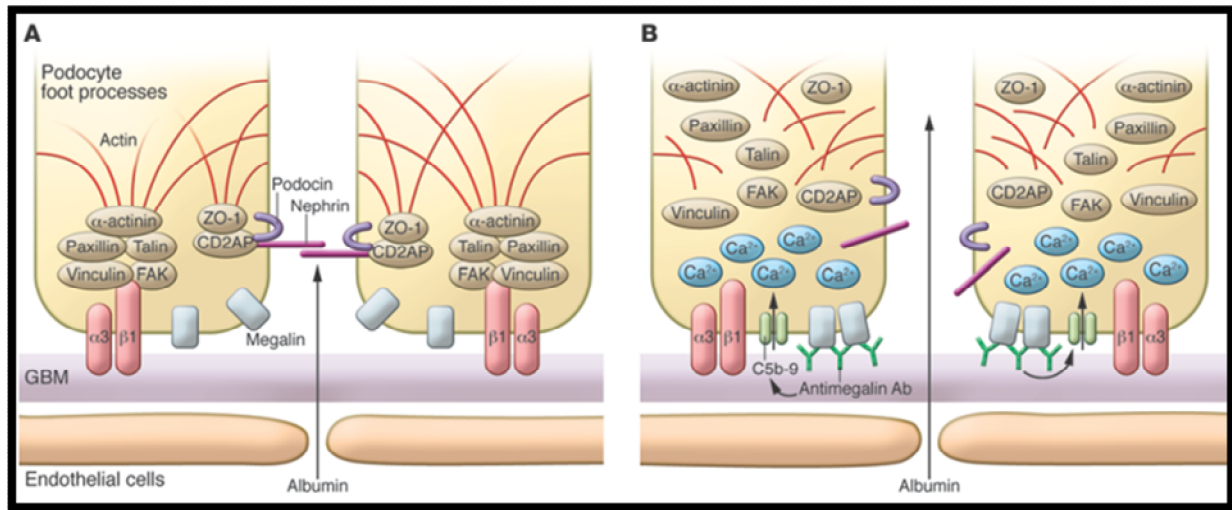


Figure 30 : Mécanisme de la protéinurie dans le modèle de GEM de la néphrite passive de Heymann (NPH). [42]

A. La structure des pédicelles du podocyte normal est maintenue par un cytosquelette d'actine bien développé, qui sert également à ancrer les processus pédieux à la MBG via des complexes et des molécules d'adhésion incluant les intégrines ($\alpha3\beta1$). La slit diaphragme (appelée néphrine) forme une dernière barrière à la perméabilité de l'albumine et est également liée au cytosquelette d'actine par un complexe de protéines.

B. Dans la NPH, les anticorps se lient à la Mégaline activant le complément qui entraîne l'insertion du CAM (C5b-9). Ceci a pour conséquence un ensemble d'événements intracellulaires contribuant à la dissolution du cytosquelette d'actine et l'altération de la barrière de filtration (slit diaphragme) entraînant ainsi le libre passage de l'albumine dans les urines. La dissolution du cytosquelette d'actine affecte également les molécules d'adhésion, ce qui peut expliquer l'effacement des pédicelles du podocyte.

3. Modèle alternatif :

Un modèle alternatif à la néphrite de Heymann, décrit chez les lapins par Border et al [43], était induit par des injections répétées de sérum albumine bovine (SAB) cationique qui agissait comme un antigène planté (Figure 29). Les expériences de Border ont suivi l'hypothèse que la charge d'antigène pouvait

être un facteur clé de la formation de dépôts extramembraneux, étant donné la charge négative de la paroi capillaire du glomérule [44]. Seuls les lapins immunisés contre la SAB cationique ont développé des dépôts extramembraneux d'IgG et C3. Ceux qui recevaient la SAB anionique ou neutre ont développé des dépôts mésangiaux. La protéinurie était également plus sévère chez les animaux immunisés contre la SAB cationique que ceux immunisés contre le SAB anionique ou neutre.

4. Synthèse :

La pertinence des modèles expérimentaux dans la pathologie humaine a été confirmée 20 ans plus tard par l'identification d'antigènes endogènes tels que l'endopeptidase neutre, le PLA2R1 et le THSD7A, et d'antigène exogènes tel que la SAB cationique. (Figure 29)

Les anticorps qui ciblent les antigènes podocytaires ou plantés s'accumulent comme des dépôts immuns entraînant une activation du complément à la surface du podocyte [45], des lésions cellulaires, et une perte urinaire en protéines [46].

B. Endopeptidase neutre, cible antigénique de la GEM allo-immune néonatale :

La preuve initiale que des anticorps dirigés contre une protéine podocytaire pouvaient causer une GEM chez les humains a été apportée par Debiec et al. En 2002, cette équipe a décrit le premier cas d'un patient avec une GEM néo-natale due au passage transplacentaire au fœtus d'anticorps anti-endopeptidase neutre. L'endopeptidase neutre (EPN), identifié par Western Blot et immunoprécipitation, est une enzyme responsable de la dégradation de peptides

ayant des propriétés biologiques importantes. Elle est exprimée à la surface des podocytes, les parois vasculaires, les cellules syncytiotrophoblastiques, ainsi que dans les granulocytes. [47]

La GEM était induite pendant la grossesse par le passage transplacentaire d'anticorps dirigés contre l'EPN pour se lier aux podocytes glomérulaires fœtaux. La mère était déficiente en EPN et s'est allo-immunisée contre l'EPN hérité du père, exprimé dans le placenta. L'allo-immunisation est survenue vraisemblablement au cours d'un avortement spontané précédant la grossesse, mais elle aurait également être déclenchée par la grossesse en cours. Dans les trois familles analysées, des mutations tronquantes du Metallo-membrane endopetidase (MME), le gène codant pour l'EPN, ont été identifiées. Le gène muté est non fonctionnel en raison d'une instabilité de l'ARN messager ou d'une destruction prématurée de la protéine. [48]

Des lapins injectés par les IgG maternelles, provenant de ces mères déficientes en EPN, ont développé une GEM [49]. Ce qui apporte une preuve supplémentaire que la maladie est liée à des anticorps circulants anti-EPN et démontre un équivalent humain de la néphrite passive de Heymann. [50]

C. Identification du Récepteur à la Phospholipase A2 (PLA2R1) :

L'identification de l'EPN comme l'antigène impliqué dans une population rare de patients atteints de GEM néonatale a apporté la preuve du concept qu'un antigène humain podocytaire pouvait servir de cible aux anticorps pathogènes circulants chez l'homme, ouvrant la voie à l'identification du 1^{er} antigène associé aux GEM "idiopathiques" de l'adulte. Cet antigène a été caractérisé par

l'équipe de Beck et al en 2009, qui a utilisé comme source d'antigène des glomérules isolés de reins humains impropres à la transplantation [2]. 70% des sérums de patients ayant une GEM idiopathique (26 sur 37 patients) reconnaissent spécifiquement un antigène d'un poids moléculaire de 185 Kda. Cette glycoprotéine n'a pas été observée en utilisant les sérums de patients ayant une GEM secondaire, une autre néphropathie, une maladie auto-immune ou avec les sérums de sujets sains. [42]

L'analyse en spectrométrie de masse a permis d'identifier cet antigène comme étant le Récepteur à la Phospholipase A2 de type M (PLA2R1). La réactivité avec les anticorps des patients disparaît après la réduction des ponts disulfures, ce qui indique que la structure reconnue est conformationnelle. [2]

PLA2R1 est un récepteur transmembranaire appartenant à la famille du mannose dont les membres sont recyclés par endocytose et sont donc impliqués dans l'internalisation des ligands extracellulaires [51]. PLA2R1 est un récepteur à la phospholipase A2 sécrétée, une enzyme lipolytique qui clive les liaisons des acides gras des glycophospholipides membranaires inhibant ainsi les effets inflammatoires cellulaires [51].

Comme la Mégaline chez le rat et l'EPN chez le nouveau-né, PLA2R1 est largement exprimé dans le glomérule à la surface des podocytes. Il est également retrouvé au niveau des poumons et dans les leucocytes. [52]

Les anticorps IgG dirigés contre PLA2R1 (anti-PLA2R1) chez les patients ayant une GEM primitive consistent principalement en IgG4, la sous classe d'immunoglobulines la plus abondante retrouvée dans les dépôts immuns de la GEM primitive, avec une petite composante d'IgG1. PLA2R1 et IgG4 se

colocalisent ainsi dans les dépôts immuns extra-membranaires des patients atteints de GEM primitive (figure 29). Les IgG4 éluées des glomérules de ces patients reconnaissent spécifiquement PLA2R1. Ce qui n'est pas le cas des immunoglobulines éluées des glomérules de patients ayant une GEM secondaire ou une autre néphropathie [53].

Bien que le complexe d'attaque membranaire C5b9 soit un médiateur majeur de la protéinurie, la réponse immunitaire entraîne la production d'IgG4, qui se comportent comme des Ig monovalentes et n'activent pas les voies classique et alterne du complément [54]. Dans ce sens, la mannan-binding lectine a été identifié dans les glomérules de patients ayant une GEM primitive [55]. Actuellement, des études suggèrent que les IgG4 anti-PLA2R1 peuvent se lier à la mannan-binding lectine pour activer la voie des lectines enclenchant l'activation du complément, à l'origine de la protéinurie retrouvée dans la GEM [34, 56].

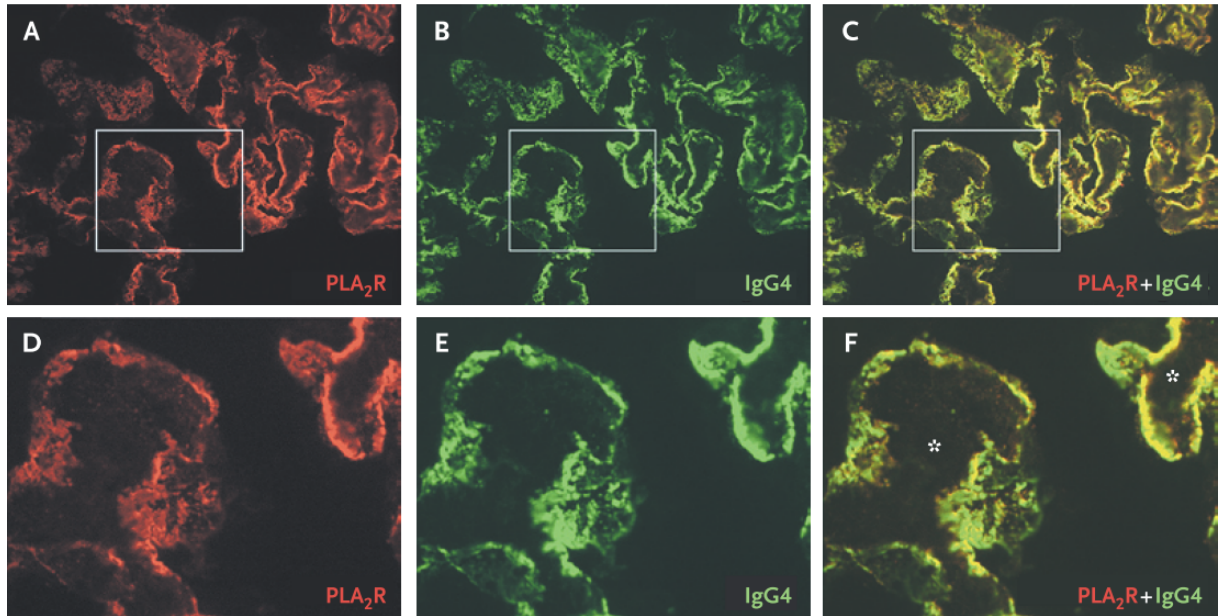


Figure 31 : Analyse en microscope confocal de cryo-coupes d'un spécimen de tissu rénal issu d'un patient ayant une GEM. Elle révèle la présence de PLA2R1 (A) et d'IgG4 (B), qui se colocalisent au niveau des parois capillaires périphériques et de la MBG (C). D, E et F sont des images élargies des zones encadrées de A, B et C. Les astérisques indiquent la lumière capillaire (F). [2]

D. Sérum Albumine Bovine Cationique :

Les antigènes non podocytaires sont également des acteurs majeurs dans la GEM secondaire. Ainsi en 2011, Debiec et al ont évalué une cohorte de 9 enfants et 41 adultes avec une GEM. Ils ont retrouvés des taux élevés d'anticorps circulants anti-sérum albumine bovine, des sous-classes IgG1 et IgG4, chez 4 enfants et 7 adultes ayant une GEM [57]. Ces patients présentaient également des taux élevés de sérum albumine bovine (SAB) circulants, sans augmentation du taux de complexes immuns dans la circulation. Chez les 4 enfants atteints de GEM, la SAB migrat dans la zone basique du pH, indiquant

qu'elle portait des charges positives. En revanche chez les 7 adultes atteints de GEM, la SAB migrait dans les régions neutres ou faiblement acides, de façon similaire à la SAB native. Chez les enfants séro-négatifs aux anticorps anti-PLA2R1 mais qui avaient aussi bien des taux élevés de SAB cationique que des anticorps anti-SAB, la SAB se colocalisait avec les IgG4 dans les dépôts immuns extramembraneux [50]. Les observations de Debiec et al suggèrent fortement que le scénario de l'antigène planté établi dans les modèles animaux [43,58] s'applique aussi à la maladie humaine.

La SAB est l'un des antigènes diététiques les plus communs dans la population générale, due à une exposition précoce aux produits d'origine bovine [59]. D'autres antigènes provenant de l'alimentation ou de l'environnement pourraient entraîner des mécanismes similaires. Des antigènes tels que ceux viraux de l'hépatite B et C sont impliqués dans les GEM secondaires [60]. (Figure 29)

E. Identification du THSD7A :

Un second auto-antigène a été identifié par Tomas et al en 2014. Des auto-anticorps circulants contre une protéine glomérulaire, d'un poids moléculaire de 250 kda, ont été retrouvés dans le sérum de 10 % de patients (15 sur 154 patients) ayant une GEM primitive avec des anticorps anti-PLA2R1 négatifs (REF 1). La spectrométrie de masse a identifié cet antigène comme étant le thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A). Les études immunohistochimiques des échantillons de biopsies des patients ont révélé une localisation podocytaire du THSD7A (figure 32). Les IgG éluées de ces échantillons sont spécifiques du THSD7A.

Bien que différents, PLA2R1 et THSD7A partagent des propriétés biochimiques et structurelles similaires. Les deux antigènes sont localisés au niveau de la membrane podocytaire (figure 32), ont des poids moléculaires élevés et des domaines N-glycosylés. En outre, les auto-anticorps anti-THSD7A et anti-PLA2R1 sont principalement de la sous classe IgG4 et reconnaissent leurs antigènes cibles que dans des conditions de non-réduction des ponts disulfures, ce qui suggère la présence d'au moins un épitope conformationnel dans chacun des deux antigènes.

Il est intéressant à noter que les patients ayant une GEM primitive ont une réponse auto-immune dirigée soit contre THSD7A ou PLA2R1, jamais contre les deux [61]. Ce qui pourrait suggérer que les GEM primitives associée à PLA2R1 et associée à THSD7A sont deux entités moléculaires distinctes [34, 62].

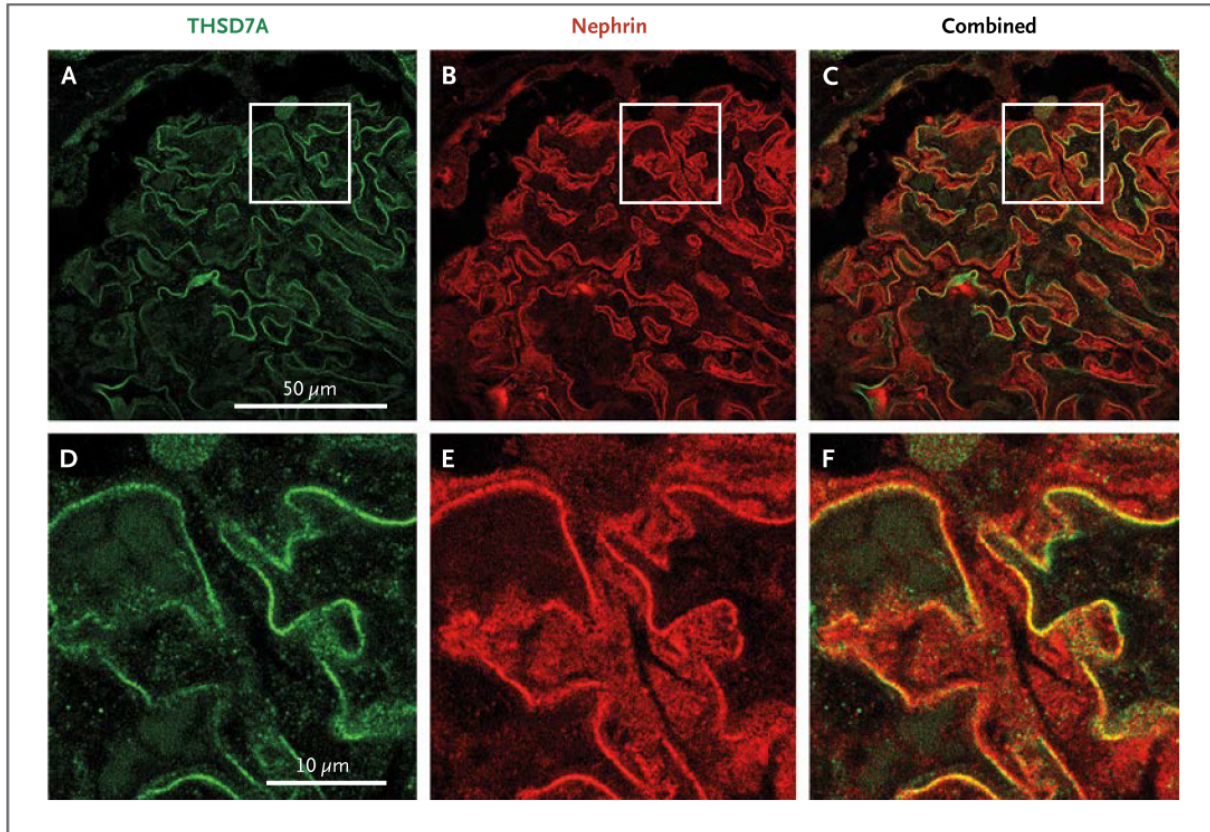


Figure 32 : Expression de THSD7A dans le glomérule humain normal. [61]

A : Fixation linéaire de THSD7A (vert) le long de la paroi glomérulaire.

B : Fixation de la néphrine (rouge), une protéine de la membrane podocytaire.

C : Colocalisation de THSD7A et la néphrine suggérant que THSD7A est exprimé au niveau des podocytes glomérulaires.

D, E et F sont des grossissements des images A, B et C respectivement.

F. Implications Cliniques et thérapeutiques :

1. Autoanticorps anti-PLA2R1 :

Les auto-anticorps dirigés contre PLA2R1 (anti-PLA2R1) ont émergé comme un biomarqueur prometteur dans le diagnostic et le suivi de l'activité immunologique de la maladie dans la GEM primitive [63,64]. La détection d'anti-PLA2R1 circulants chez un sujet avec une protéinurie est très spécifique d'une GEM primitive sur biopsie [2, 65, 66]. Ainsi, 80% des patients avec une GEM primitive sont séropositifs pour les anti-PLA2R1 quand la maladie devient symptomatique [67-70]. Des études descriptives et rétrospectives ont suggéré une relation dans le temps entre les anti-PLA2R1 et l'activité clinique de la maladie (Figure 33). Après la régression et la disparition des anti-PLA2R1 (« rémission immunologique »), il y a un délai de plusieurs mois avant qu'une rémission clinique correspondante soit vue [71]. De cette manière, la surveillance d'anti-PLA2R1 pourrait être une façon plus rapide et précise pour l'évaluation d'une rémission ou l'efficacité d'un traitement immunosuppresseur [71, 72].

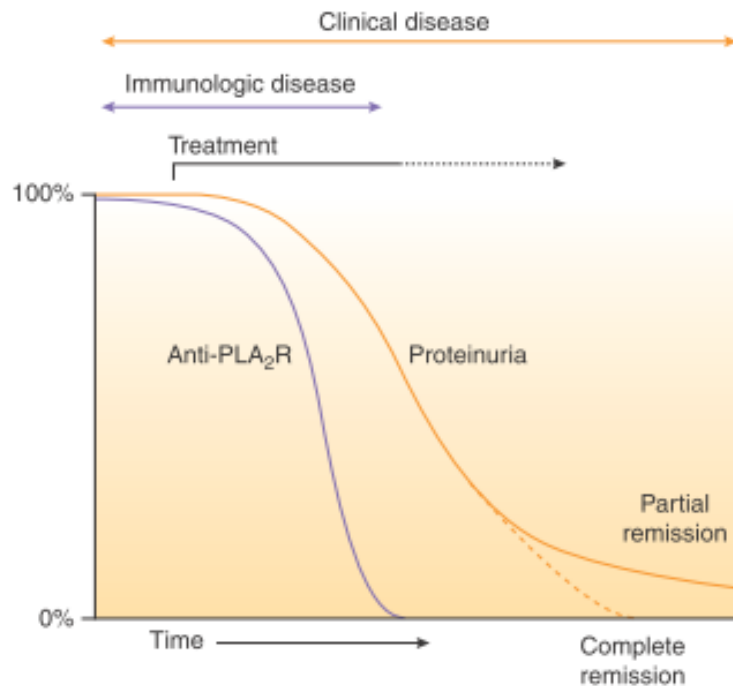


Figure 33 : Relation entre l'activité clinique (protéinurie) et l'activité immunologique (anti-PLA2R1) de la maladie dans la GEM primitive. [25]

2. Recherche d'antigènes PLA2R1 dans les biopsies de GEM :

De façon complémentaire au rôle des anti-PLA2R1 circulants comme biomarqueur, la recherche d'antigène dans les dépôts immuns d'échantillons de biopsie de GEM apparaît comme une autre méthode pour définir la maladie associée au PLA2R1 [65, 73, 74, 75]. Alors que le PLA2R1 se localise dans le corps cellulaire et les pédicelles du podocyte normal, il est détecté dans les dépôts extramembraneux dans la GEM primitive, où il se co-localise avec IgG (figure 29). La spécificité d'IgG pour PLA2R1 est suggérée par son élution d'acide à partir des sections de biopsies de patients ayant une GEM primitive, et non de patients avec une GEM secondaire, ou une autre maladie glomérulaire

[2]. De façon similaire, PLA2R1 n'est pas retrouvé dans les dépôts immuns d'échantillons de biopsies de patients avec des formes secondaires de GEM [65], permettant ainsi l'utilisation de la recherche de l'antigène PLA2R1 dans les biopsies pour différencier les formes primitives et secondaires de la GEM. [42]

G. Facteurs génétiques :

A l'exception de quelques rares cas rapportés dans la littérature [76, 77], la GEM n'est pas une maladie héréditaire. Toutefois, l'influence des facteurs génétiques est bien établie, aussi bien dans les modèles animaux que dans des populations européennes de type caucasien. Depuis les années 80, des études sérologiques et de typage moléculaire montrent une forte association de la GEM à certains gènes du système de compatibilité tissulaire HLA, en particulier l'haplotype HLA-B8DR3 chez les caucasiens [78, 79].

Suite à l'identification de la PLA2R1 comme antigène cible de la GEM primitive, une étude de la Genome Wide Association Studies a permis d'identifier des allèles à 2 loci associés de façon très significative à la GEM primitive. Le locus 2q24 sur le chromosome 2 contient le gène PLA2R1, cible majeure de la réponse auto-immune. Le locus 6p21 sur le chromosome 6 contient le gène HLA-DQA1 codant pour un antigène de classe II du complexe HLA des antigènes leucocytaires humains, associé à l'induction de la réponse immunitaire (présentation de l'antigène). Le risque relatif (odds ratio) de développer une GEM primitive en cas d'homozygotie pour les 2 allèles de prédisposition est de 78,5, par rapport à un sujet porteur seulement d'allèles protecteurs [80]. Ces données ont été étayées par des études ayant porté sur plusieurs cohortes aussi bien en Europe [81], qu'en Asie [82, 83].

L'analyse de la séquence codant pour le PLA2R1 n'a pas identifié de polymorphismes ou de mutations spécifiques dans les GEM associées au PLA2R1 [84]. Des études supplémentaires sont nécessaires pour expliquer de quelle façon les loci de PLA2R1 et d'HLA-DQA1 interagissent entre eux pour augmenter la prédisposition à la GEM.

III. Anatomie pathologique :

A. Microscopie Optique :

La principale anomalie histologique dans la GEM est un épaissement diffus de la paroi capillaire, due à la présence de dépôts extramembraneux, en l'absence d'une hypercellularité glomérulaire [85]. (Figure 11)

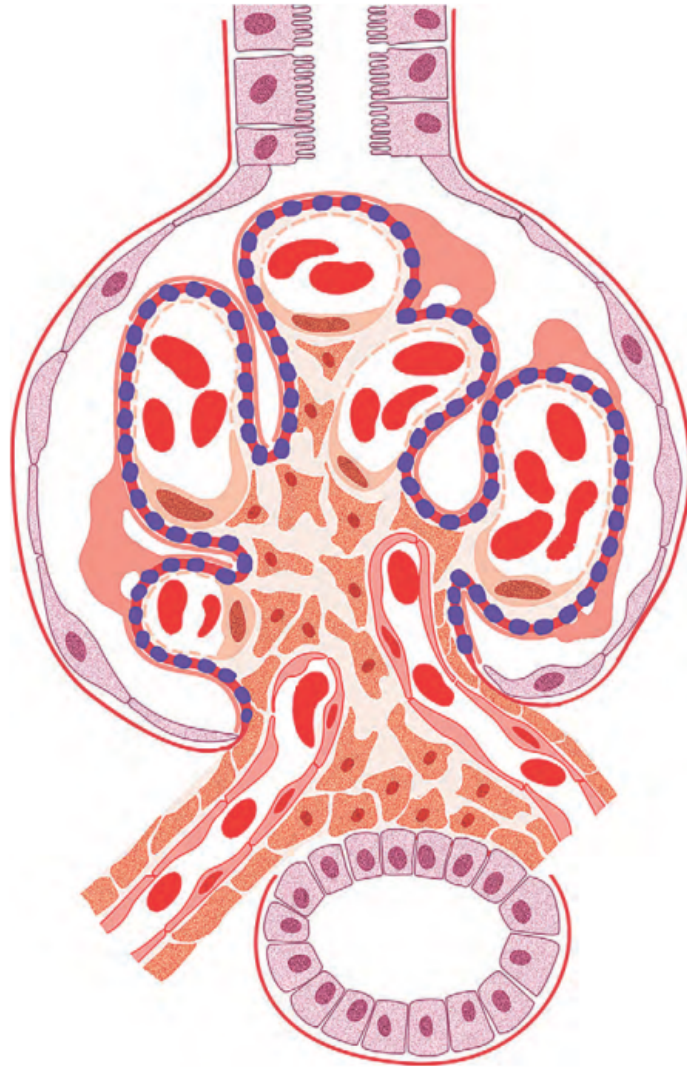


Figure 11 : Dépôts extramembranaires diffus au niveau de la membrane basale glomérulaire.

[86]

À un stade précoce de la maladie, ces dépôts ne sont évidents à la microscopie optique (MO) que par une apparence plus rigide de la paroi capillaire, sans dépôts visibles (figure 12). Dans des sections tangentiellles, des petites zones transparentes peuvent être détectées, représentant l'absence de

fixation de la coloration argentique par les dépôts (figure 13). Ces lacunes transparentes sont les premières manifestations de la GEM en MO.

Au fil du temps, la persistance des dépôts entraîne une réaction matricielle de la membrane basale glomérulaire (MBG) produisant de petites protrusions en forme de spicules, vues à la coloration argentique de Jones (figures 14, 15) ou par la coloration PAS (figure 16). Avec la réaction progressive de la MBG, la matrice encercle les dépôts résultant en un aspect en « forme de chaîne » (Figure 17). Cette progression a été décrite en 4 stades par Churg et Ehrenreich [87].

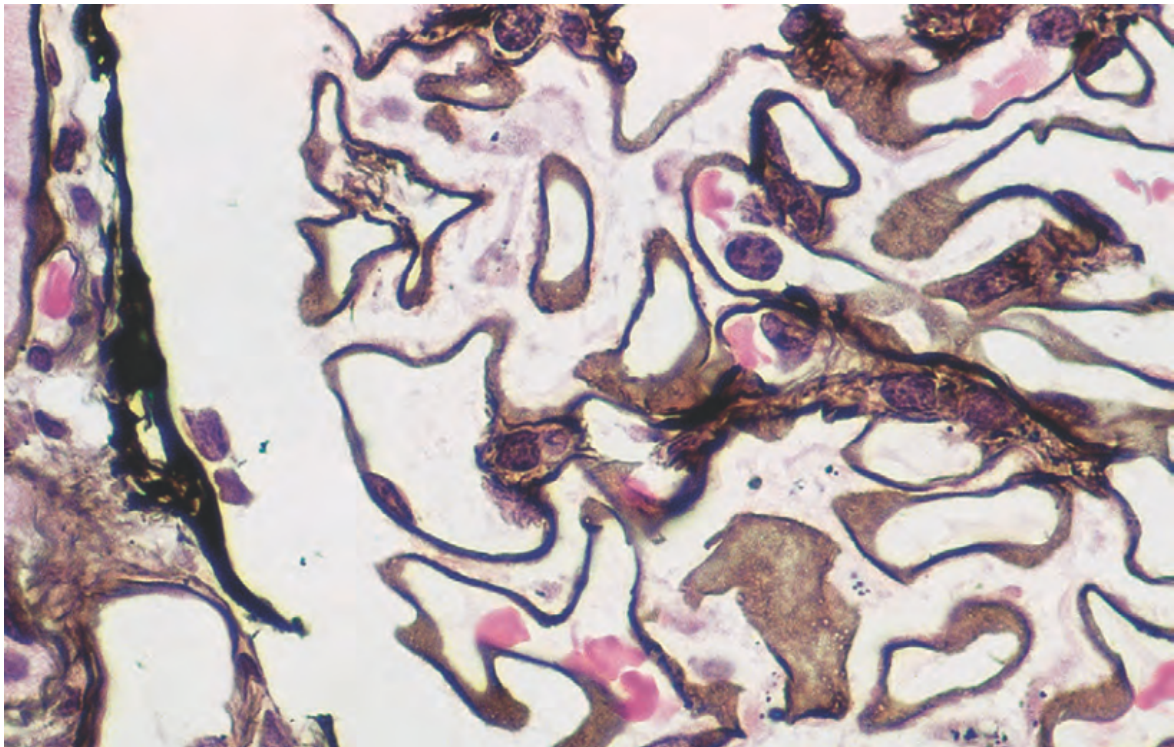


Figure 12 : GEM stade 1. La MO ne montre pas de spicules. Seules quelques rares lacunes sont apparentes, avec une apparence rigide de la MBG. (Coloration argentique de Jones, x400) [86]

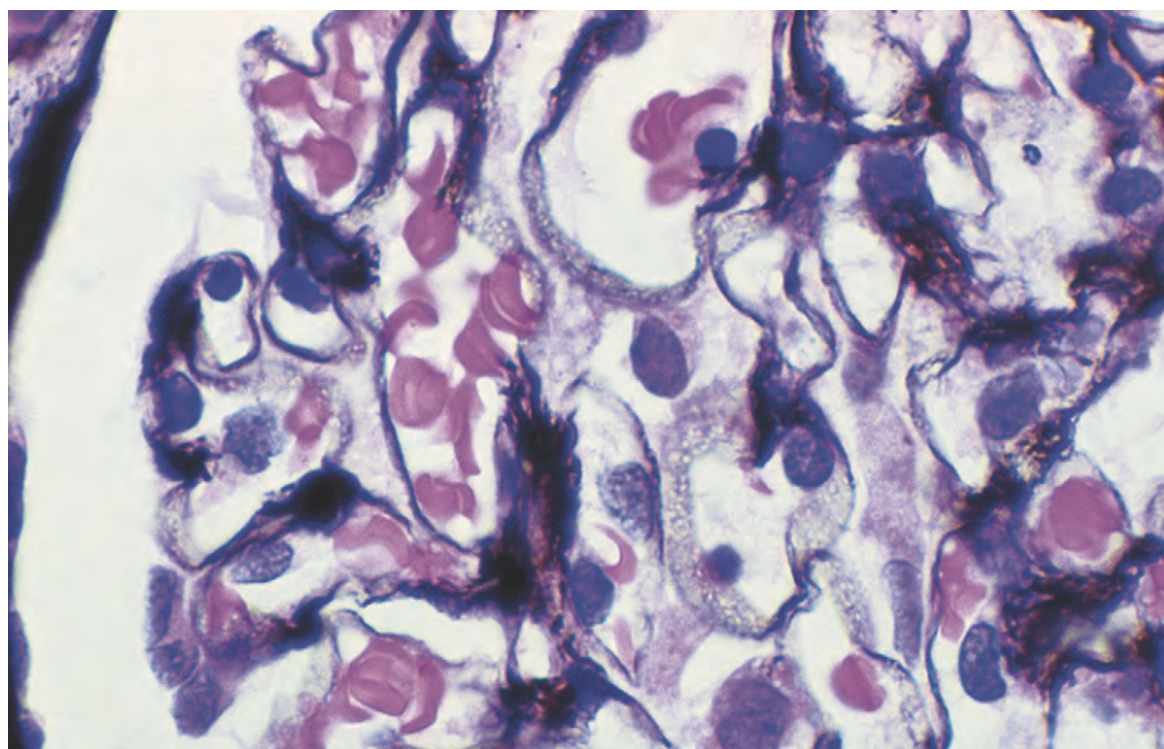


Figure 13 : GEM stade 1. Dans certains cas, des lacunes peuvent être vues dans des sections tangentielles. (Coloration de Jones, x1000) [86]

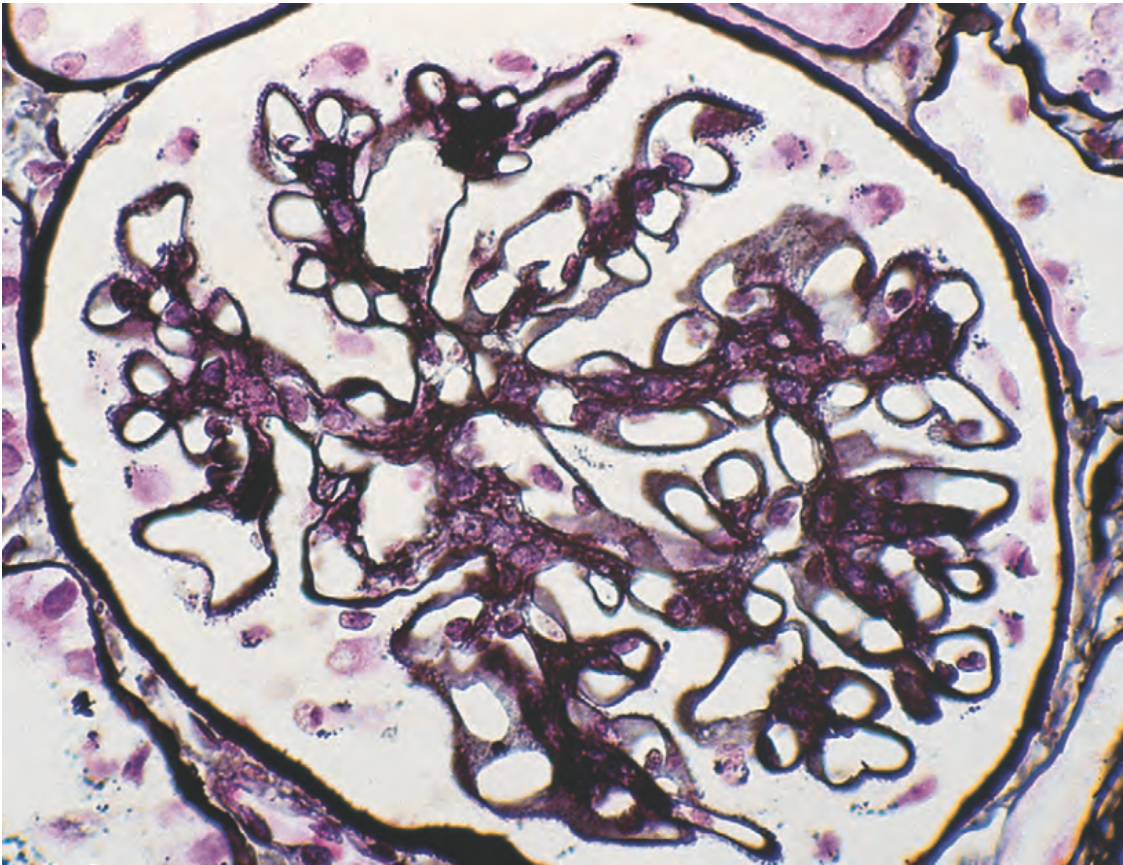


Figure 14 : GEM stade 2. A un stade 2 précoce, des projections en forme de spicules sont vues, représentant la réaction de la MBG face aux dépôts extra-membraneux. (Coloration argentique de Jones, x400) [86]

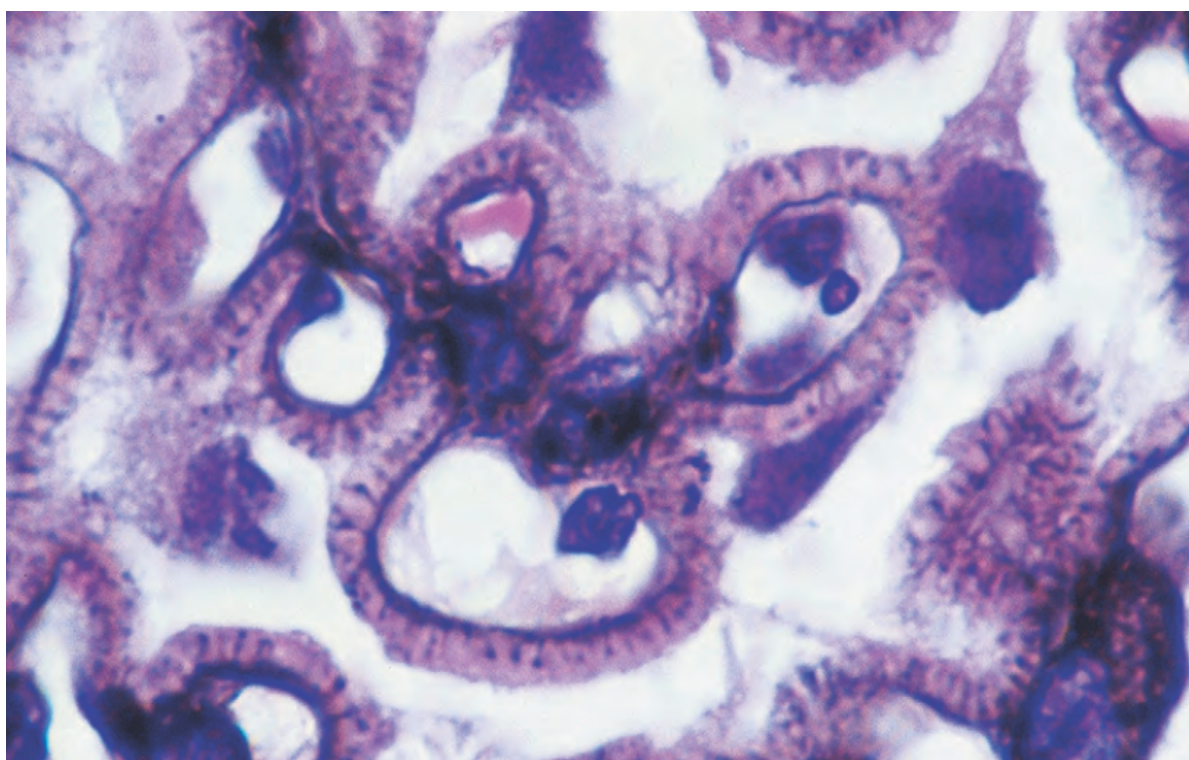


Figure 15 : GEM stade 2. A des stades avancés, la MBG est très épaisse par l'extension de la réaction en spicules de la MBG autour des dépôts. (Coloration argentique de Jones x 1000) [86]

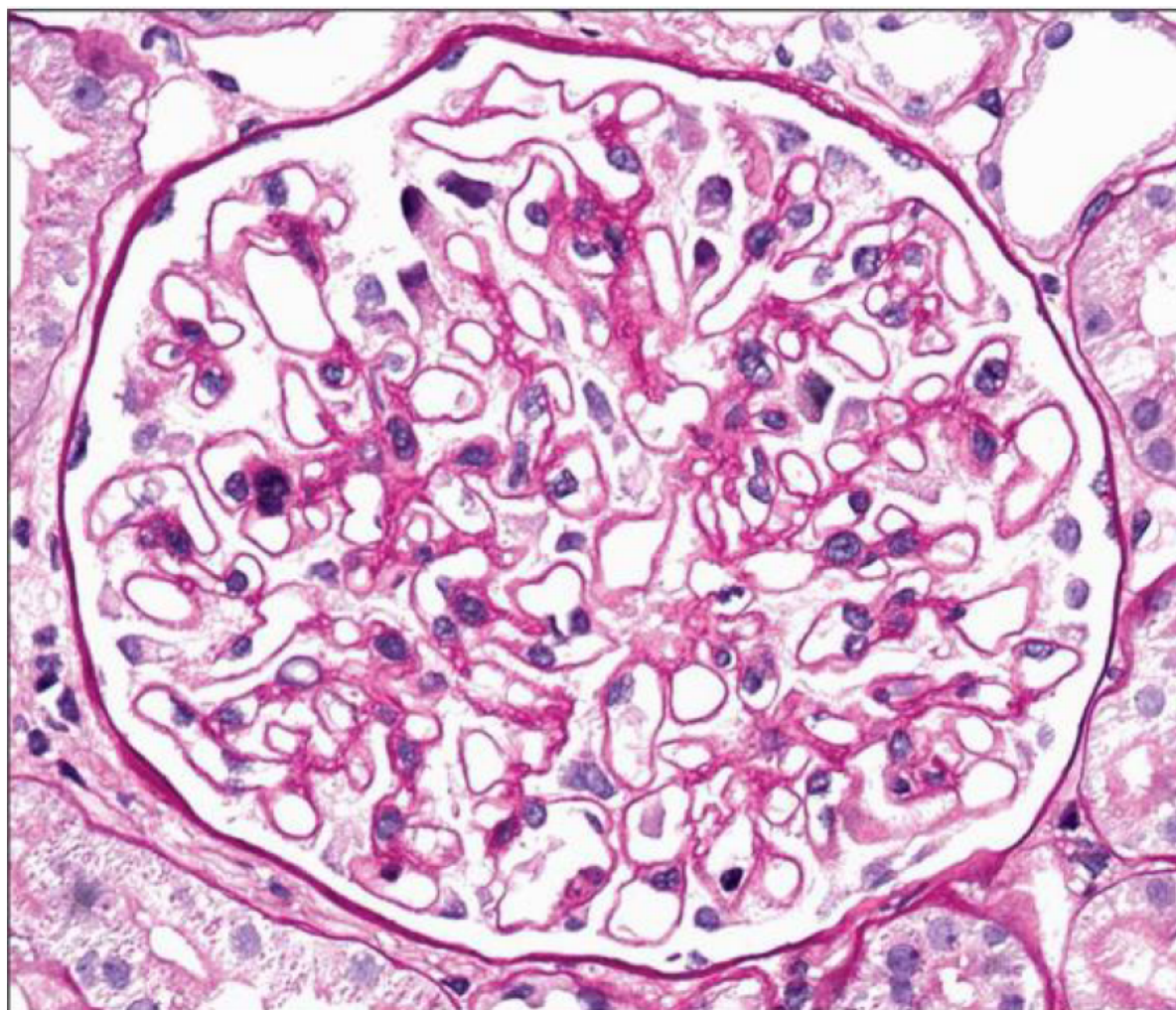


Figure 16 : GEM stade 2. Il y a un épaissement diffus de la MBG, avec la formation de spicules. (Coloration PAS x 400) [85]

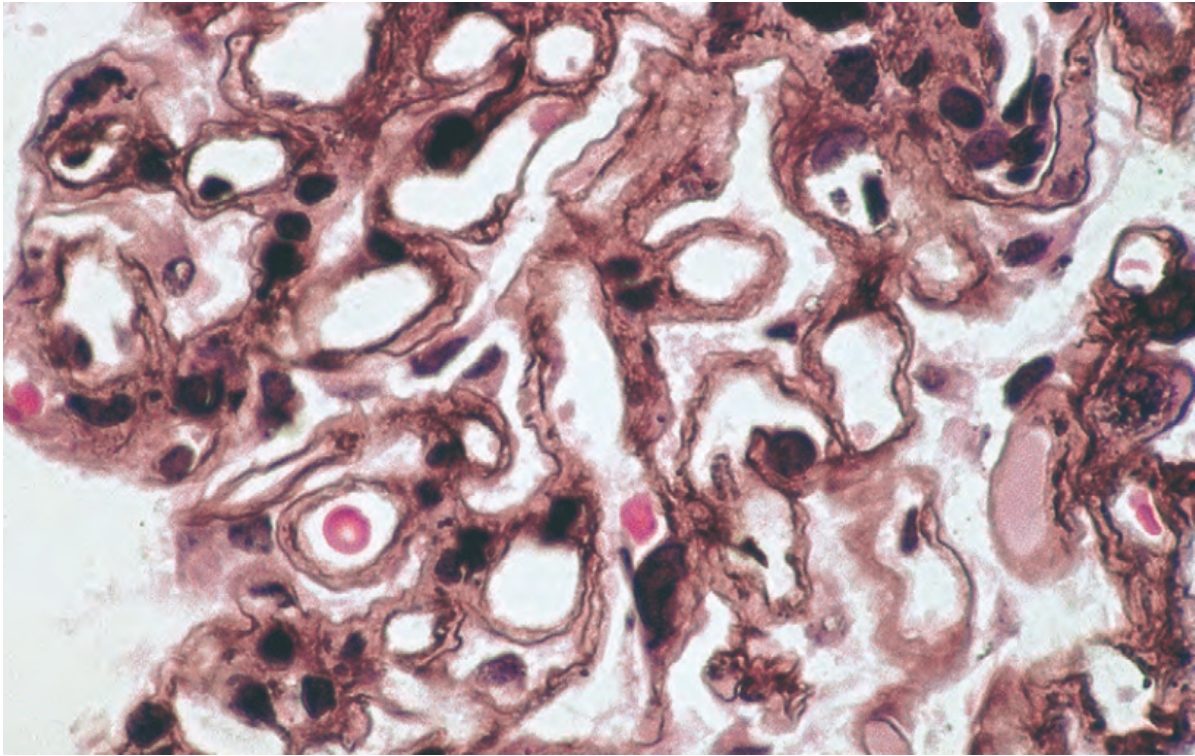


Figure 17 : GEM stade 3. La membrane basale entoure les dépôts, donnant un aspect en « double contour » de la MBG. Les localisations extramembranaire, transmembranaire ou intra-membranaire des dépôts sont mieux vues en immunofluorescence et en microscopie électronique. (Coloration argentique de Jones, x400) [86]

Des lésions additionnelles peuvent être présentes en MO. La sclérose glomérulaire, la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire sont associées à un mauvais pronostic (figure 18). Rarement, des croissants peuvent être retrouvés dans des cas de GEM primitive. Ils sont le plus souvent associés à une GEM secondaire à un lupus (figure 19). S'il n'y pas d'arguments en faveur d'un lupus, la présence de croissants dans une GEM doit faire suspecter un autre processus pathologique, notamment une glomérulonéphrite à anticorps anti-MBG. [88]

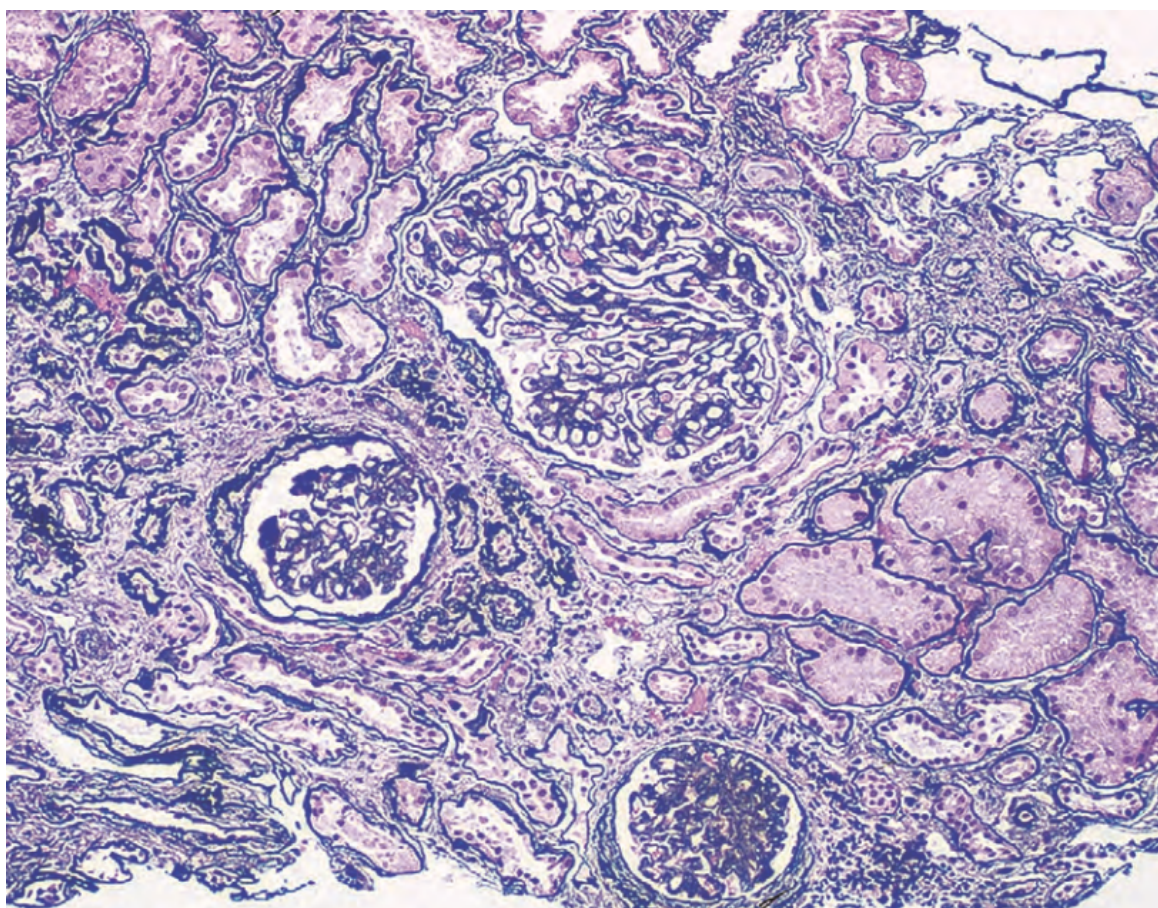


Figure 18 : Lésions histologiques à la MO. Une sclérose et une fibrose tubulo-interstitielle peuvent être associées à des stades avancés de la GEM, comme c'est le cas ici. (Coloration argentique de Jones, x100) [86]

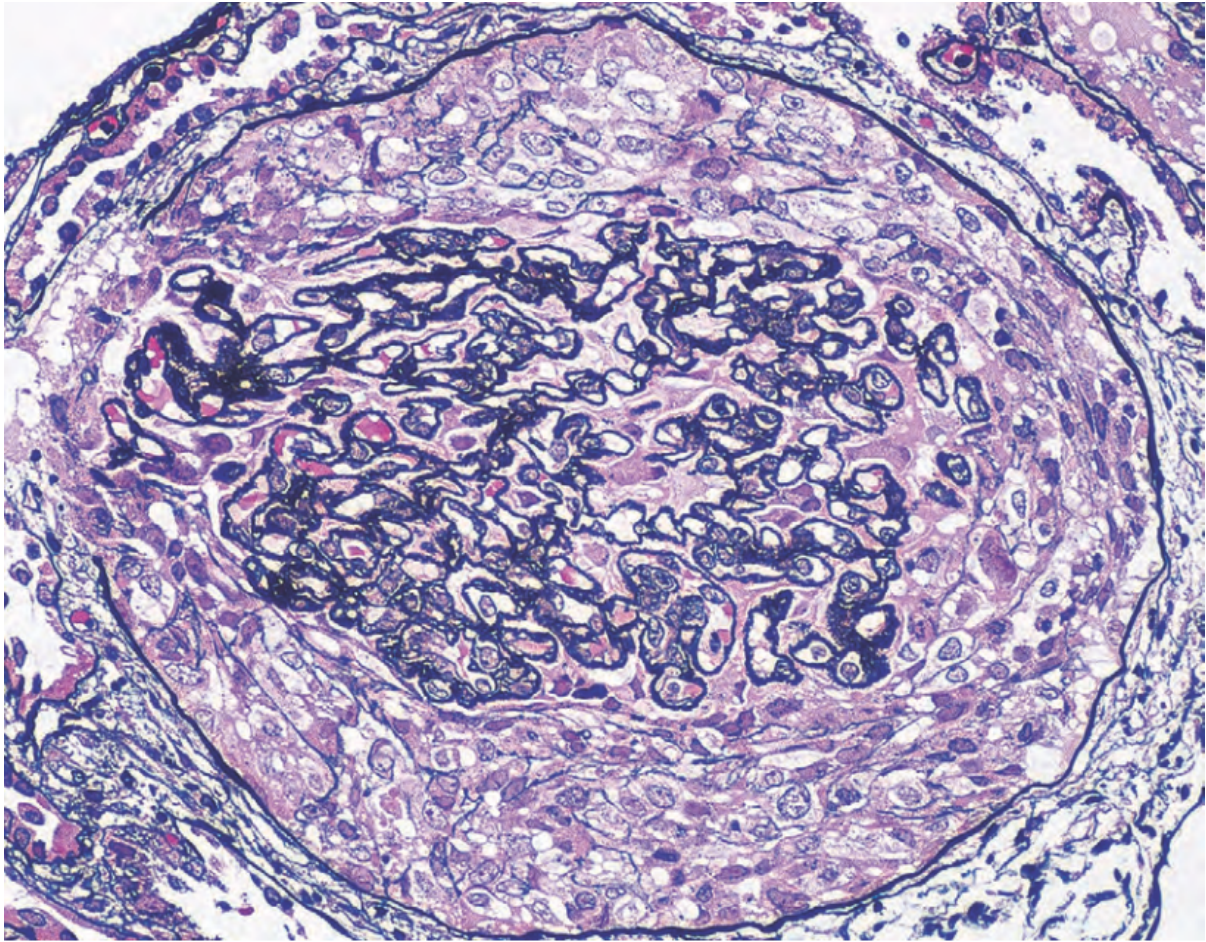


Figure 19 : La présence de croissants est le plus souvent associée à une GEM secondaire, particulièrement à un Lupus érythémateux systémique. (Coloration argentique de Jones, x400)

[86]

B. Immunofluorescence (IF) :

A l'IF, les dépôts extramembraneux sont visualisés comme une fixation granulaire, diffuse et uniforme le long de la paroi capillaire (Figures 20, 21). L'immunofluorescence est plus sensible que la microscopie optique et la microscopie électronique pour la détection des dépôts. Ces dépôts apparaissent finement granulaires dans le stade 1 et grossièrement granulaires à des stades plus avancés.

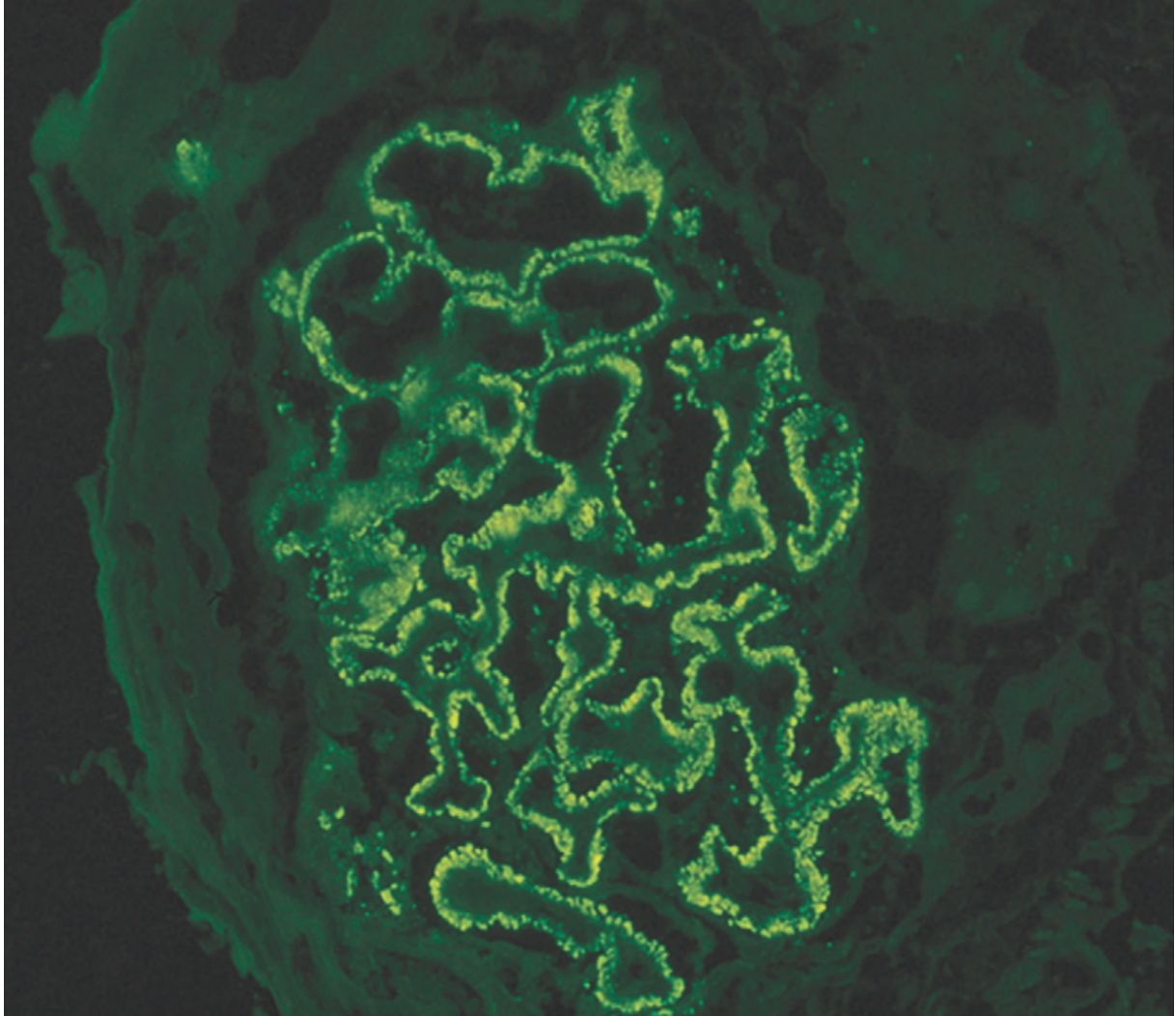


Figure 20 : GEM à l'IF. L'IF montre une fixation granulaire répartie uniformément sur les anses capillaires, correspondant aux dépôts extramembraneux. (Imunofluorescence anti-IgG, x400) [86]

L'immunoglobuline prédominante est l'IgG. La fraction C3 du complément est retrouvée dans 85% des cas [89]. Les dépôts mésangiaux sont typiquement présents dans la GEM secondaire, et absents dans une majorité de cas de GEM primaire.

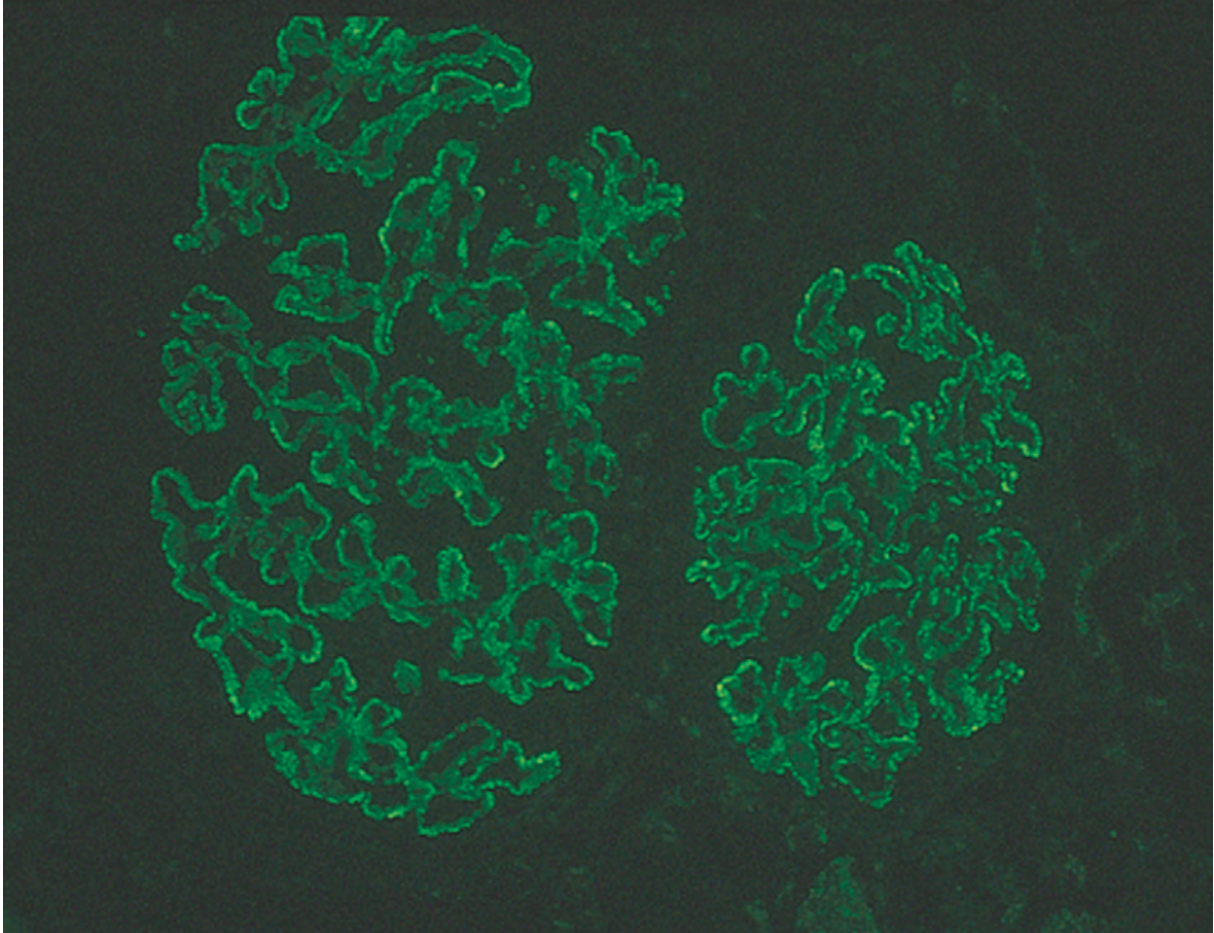


Figure 21 : GEM à l'IF. Dans les GEM secondaires, une fixation mésangiale est associée à une fixation granulaire des anses capillaires. (Imunofluorescence anti-IgG, x200) [86]

Il existe 4 sous-classes distinctes d'IgG : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 [90]. IgG4 est la sous-classe d'IgG prédominante dans les dépôts extra-membraneux de la GEM primitive [91, 92]. Une étude récente a confirmé la prédominance de l'IgG4 mais a également noté une prédominance de l'IgG1 à un stade 1 précoce de la GEM. Ce qui suggère qu'un changement de sous-classe d'IgG se produit à des stades précoces de l'évolution de la GEM primitive. [93]

C. Microscopie électronique:

Elle n'est pas nécessaire au diagnostic. Toutefois, au microscope électronique (ME), les dépôts correspondants aux différents stades de la GEM sont mieux visualisés [94]. Cette progression a été décrite par Churg et Ehrenreich [87] :

Stade 1 : Présence de petits complexes immuns qui apparaissent comme des dépôts électron-denses dans la région extramembraneuse entre la membrane basale et la cellule épithéliale. (Figures 22, 23)

Stade 2 : Il est caractérisé par des projections de la MBG autour des dépôts extramembraneux. Ces projections apparaissent comme des spicules (*spikes*) qui s'étendent entre les dépôts. (Figures 24, 25)

Stade 3 : La nouvelle MBG entoure les dépôts. Dans les coupes transversales, la membrane basale apparaît entre les dépôts et le cytoplasme épithélial. À ce stade, les dépôts deviennent essentiellement intramembranaires plutôt qu'extramembraneux. (Figures 25, 26)

Stade 4 : Il se caractérise par la perte de l'électron-densité des dépôts résultant en des zones électron-transparentes dans une MBG épaissie et irrégulière. (Figure 27)

L'effacement des pédicelles du podocyte est commun à tous les stades de GEM quand il existe une protéinurie sévère. La présence de dépôts mésangiaux est en faveur d'une GEM secondaire. Si les agrégats réticulés sont présents dans la cellule endothéliale du cytoplasme, il faut considérer le diagnostic d'une GEM lupique. [95]

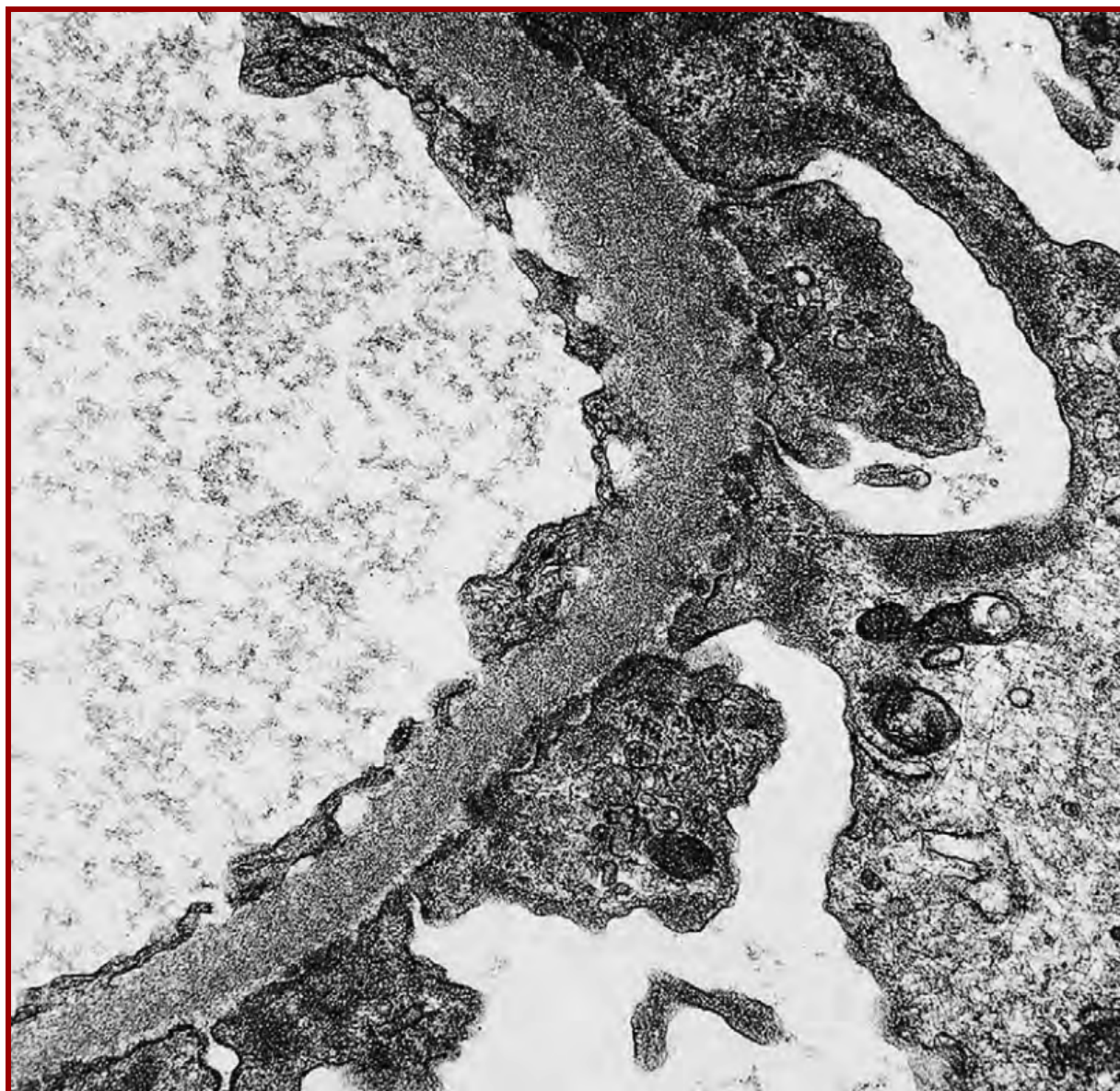


Figure 22 : GEM stade 1 en ME. Dans la GEM stade 1, les dépôts sont discrets avec un émoussement partiel des pédicelles. (Microscope électronique à transmission, x8000) [86]

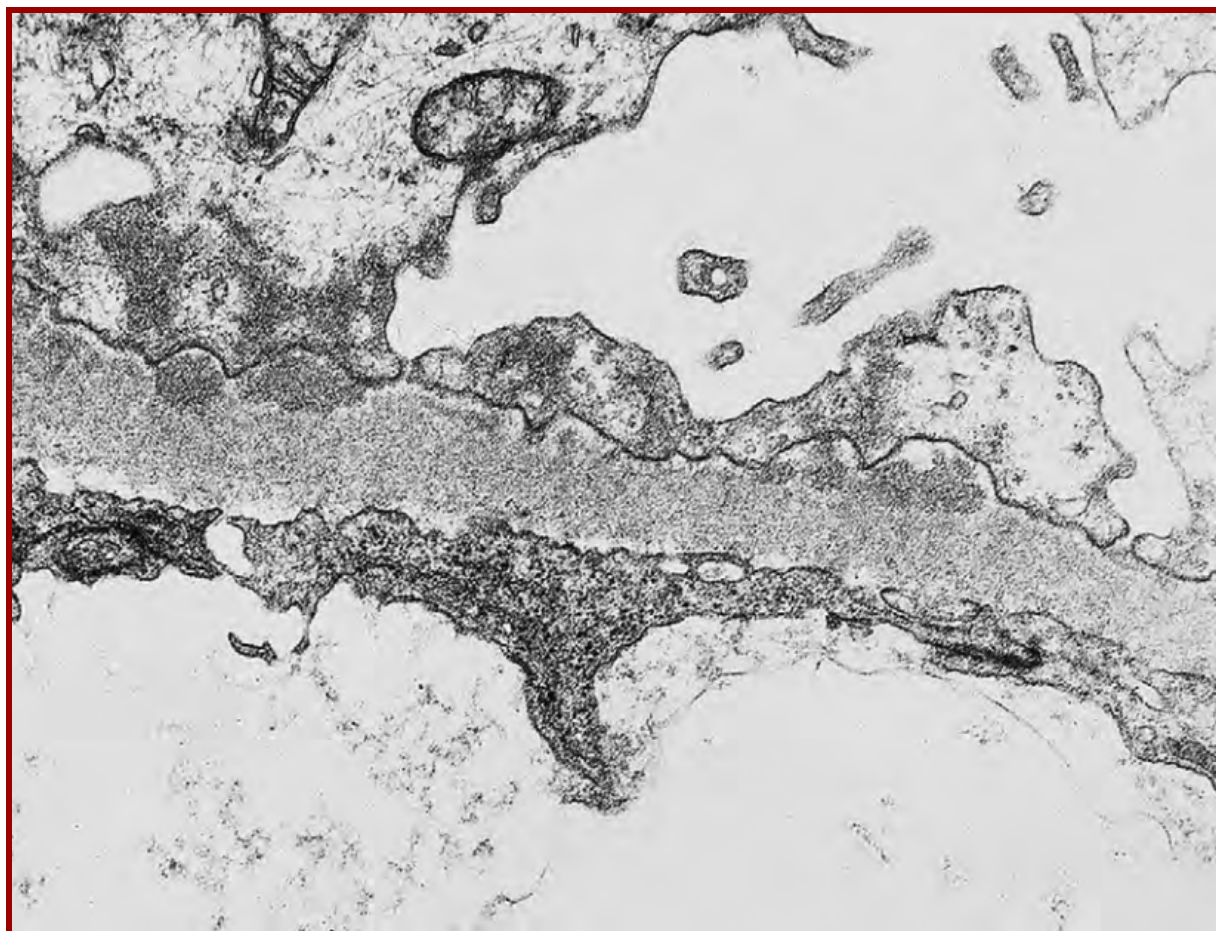


Figure 23 : GEM stade 1 en ME. Ici, les dépôts extramembraneux sont plus évidents, sans réaction en spicules associée. (Microscope électronique à transmission, x9000) [86]

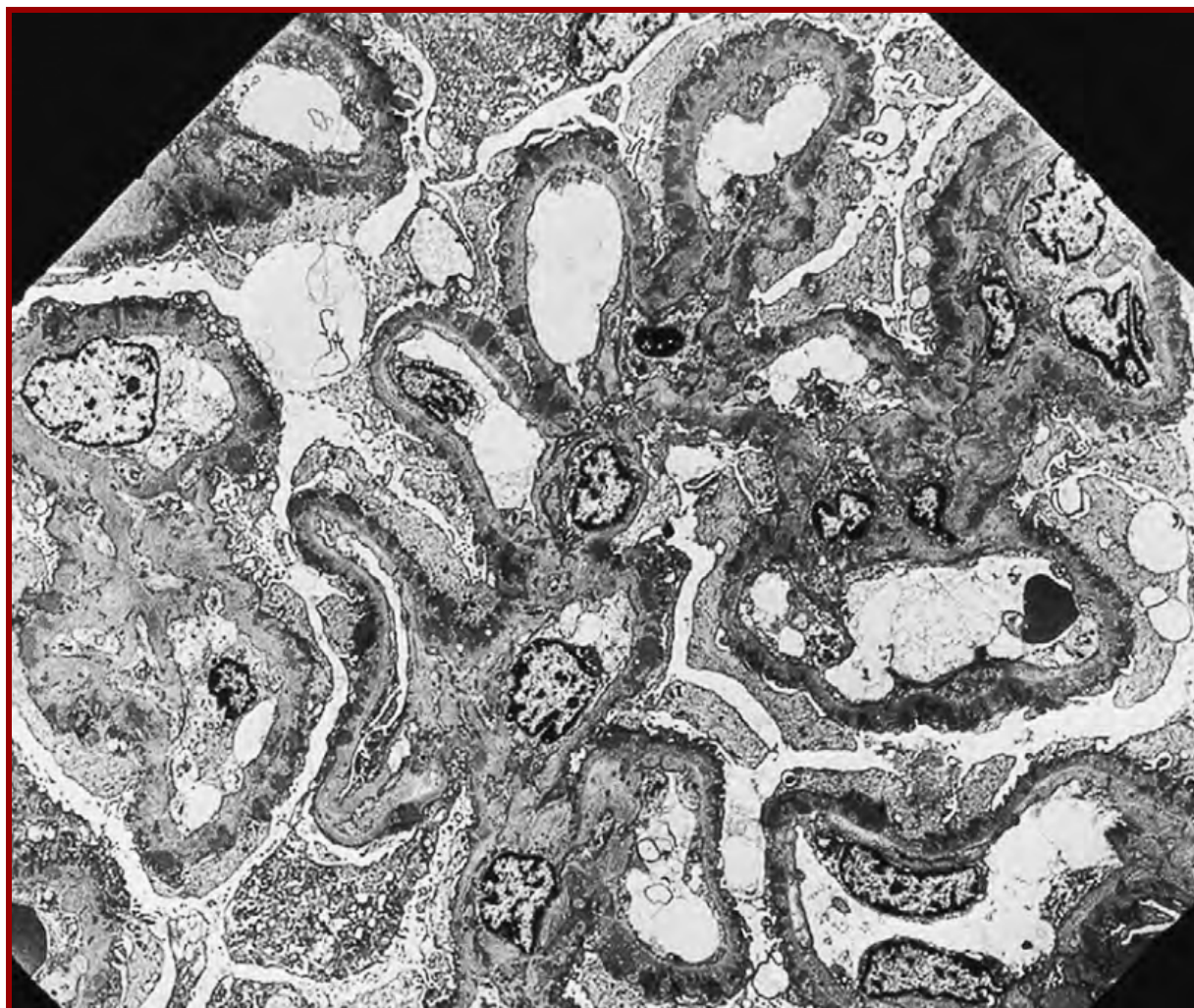


Figure 24 : GEM stade 2 en ME. Dans le stade 2, la MBG développe une réaction entourant les dépôts extramembraneux. (Microscope électronique à transmission, x2000) [86]



Figure 25 : GEM stade 2 en ME. A fort grossissement, la réaction de la MBG apparait sous forme de spicules (*spikes*) entourant la répartition uniforme des dépôts extramembraneux, avec un effacement des pédicelles. (Microscope électronique à transmission, x8000) [86]

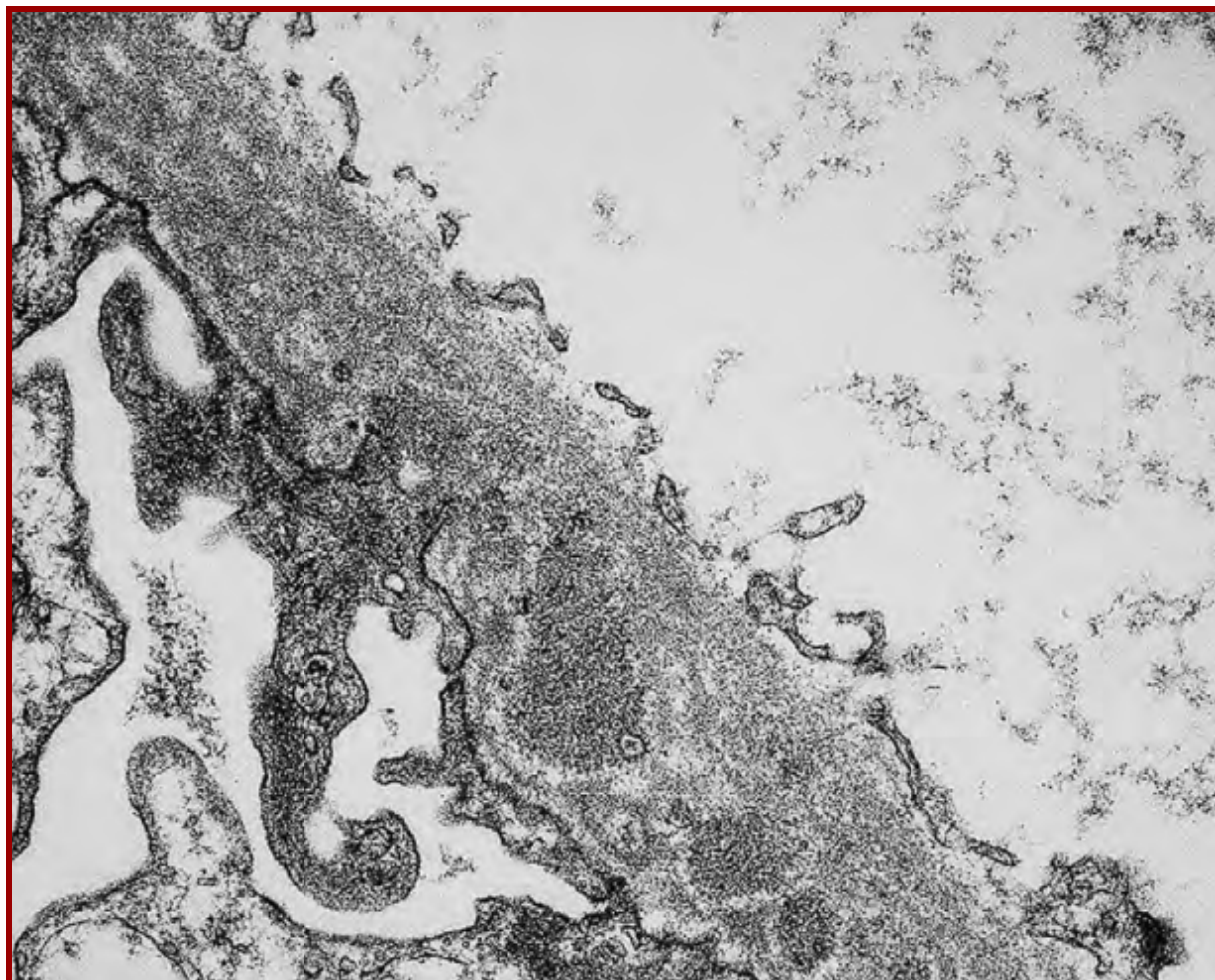


Figure 26 : GEM stade 3 en ME. La réaction de la MBG entoure les dépôts, entraînant le début de leur résorption. Les pédicelles apparaissent effacés. (Microscope électronique à transmission, x8000). [86]

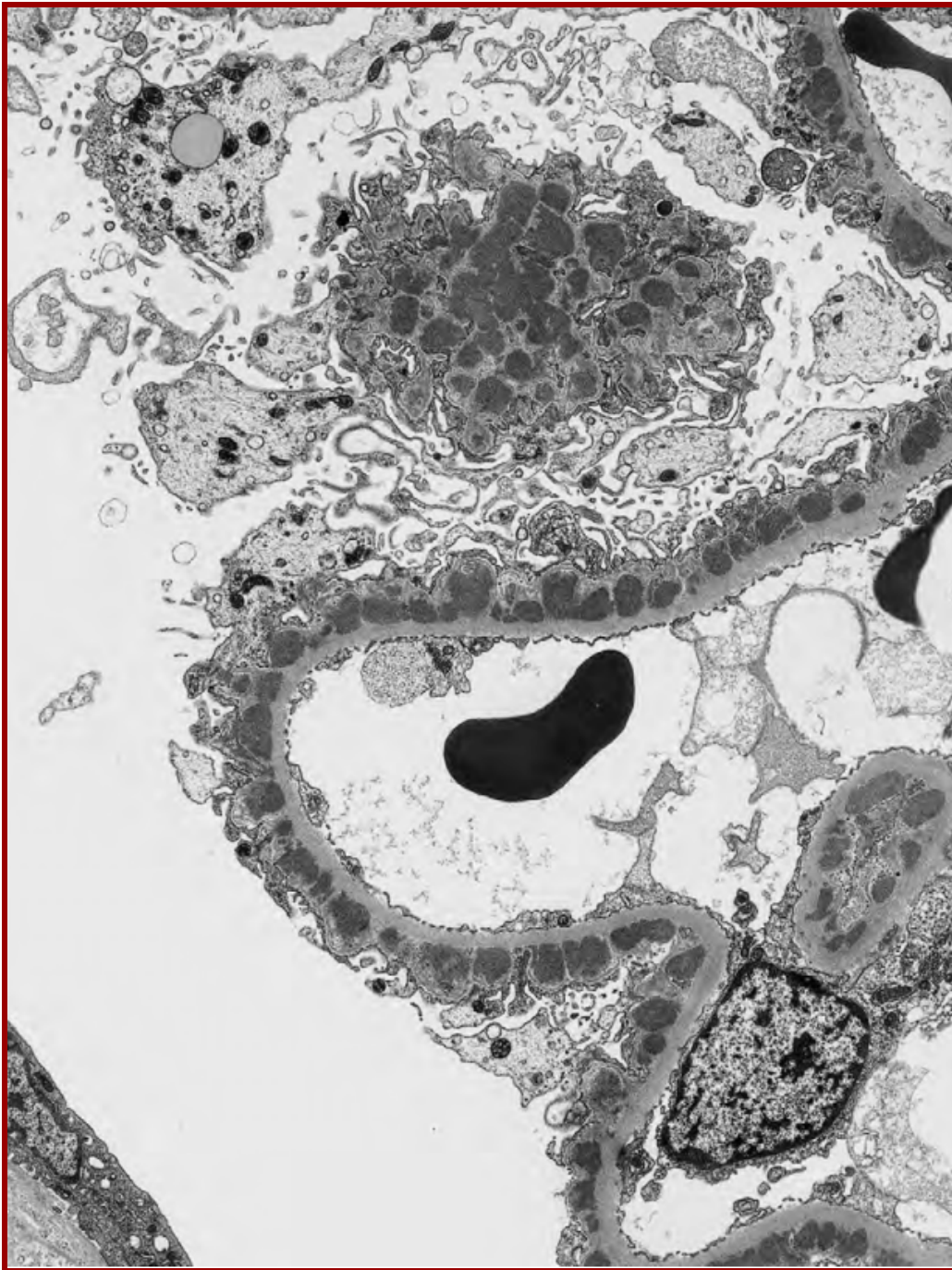


Figure 27 : GEM stade 3 en ME. La section tangentielle correspond aux lacunes transparentes vues en MO. Les dépôts électron-dense ne se colorent pas à la coloration de

Jones, contrairement à la MBG les entourant. (Microscope électronique à transmission, x8000). [86]

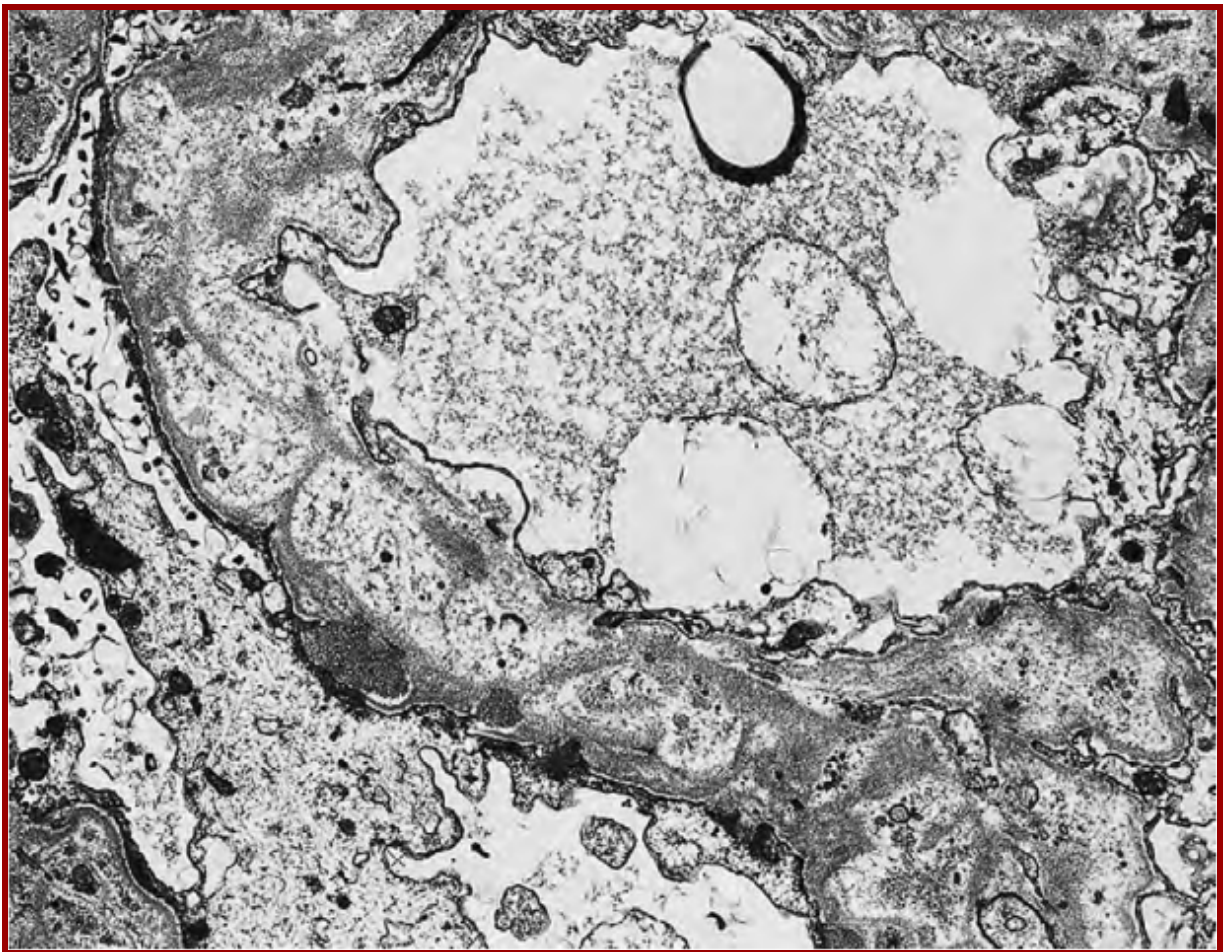


Figure 28 : GEM stade 4 en ME. Dans le stade 4, les dépôts sont largement résorbés. Des dépôts électron dense extramembraneux sont visibles en dessus des zones résorbés, indiquant une déposition active des complexes immuns (Microscope électronique à transmission, x4400). [86]

IV. Présentation clinique et para-clinique :

Dans notre série, le syndrome œdémateux était le premier motif de consultation (96,7%).

Le syndrome néphrotique était présent chez 93,3% des patients au moment du diagnostic.

Dans la littérature, 60 à 80 % des patients avec une GEM présentent un syndrome néphrotique au moment du diagnostic [96]. Le reste des patients présente une protéinurie asymptomatique et une grande partie progresse vers un syndrome néphrotique [97, 98]. Dans 4 grandes séries, la protéinurie moyenne de 24h était à 6,5 g/24h et l'albuminémie moyenne était à 25 g/l au moment du diagnostic [13, 15, 99, 100].

Nous rapportons dans notre série une protéinurie moyenne de 24h élevée à $8,57 \pm 4,42$ g/24h et une albuminémie relativement basse à $17,16 \pm 6,57$ g/l au moment du diagnostic.

Dans notre série, l'hématurie microscopique était présente chez 70% des patients. Aucun patient n'a rapporté d'hématurie macroscopique.

L'hématurie macroscopique est présente chez la moitié des patients ayant une GEM. En revanche, l'hématurie macroscopique est rare et sa présence doit faire rechercher une autre étiologie de l'appareil génito-urinaire [98].

Quatre-vingt pour cent des patients ont une tension artérielle normale et une fonction rénale préservée au moment du diagnostic [34, 100].

Dans notre série, 16,7% des patients avaient une insuffisance rénale et 16,7% de nos patients ont présenté une HTA au moment du diagnostic.

Les taux de cholestérol et des triglycérides sont élevés dans le GEM en rapport avec le syndrome néphrotique. Dans notre série, 80% des patients avaient une hypercholestérolémie. Les taux de cholestérol total et de triglycérides étaient respectivement de $3,04 \pm 0,89$ g/l et $1,91 \pm 0,99$ g/l au moment du diagnostic.

V. Profil histologique :

A. Microscopie Optique :

Dans notre série, les GEM stade 2 sont les plus fréquentes représentant 56,7 % des cas. Les GEM stade 1 sont retrouvées dans 30% des cas et les GEM stade 3 dans 13,3% des cas.

Bien que la classification d'Ehrenreich et Churg en 4 stades de la GEM ait permis une avancée dans la compréhension de la morphogénèse, elle a certaines limites [85, 102] :

- La classification permet de connaître l'évolution histopathologique de la maladie, mais tous les cas ne progressent pas nécessairement du 1^{er} au 4^{ème} stade.
- Il est parfois difficile de classer exactement un cas de GEM, en raison du chevauchement de plusieurs stades.
- Les 4 stades morphologiques ne sont pas corrélés au taux de protéinurie, de la fonction rénale ou de l'évolution clinique.
- La rémission clinique et biologique ne s'associe pas nécessairement à un changement dans l'apparence des dépôts.

La microscopie optique permet de rechercher des lésions additionnelles au niveau du glomérule, des tubules et de l'interstitium, et des vaisseaux.

La sclérose glomérulaire était retrouvée dans 23,3% des cas dans notre série. Nos chiffres sont proches de ceux de la littérature, où les lésions de sclérose glomérulaire sont présentes dans 20% (13 à 42%) des biopsies rénales de GEM primitive [85, 103, 104]. La présence de lésions de sclérose glomérulaire dans les biopsies de GEM est associée à un taux plus élevé de protéinurie, d'insuffisance rénale et une incidence élevée d'hématurie et d'hypertension artérielle comparé à l'absence de sclérose glomérulaire [105, 106].

La présence de prolifération glomérulaire et mésangiale suggère le plus souvent le diagnostic d'une GEM secondaire [85]. Dans notre série, nous avons retrouvé une prolifération glomérulaire dans 10% des cas et une prolifération mésangiale dans 16,7 %des cas. Leur présence doit faire rechercher une GEM lupique (Classe IV ou V) ou une hépatite virale B ou C [85].

Dans notre série, les lésions tubulo-interstitielles étaient présentes dans 30% des cas. L'atrophie tubulaire, la fibrose interstitielle et l'inflammation interstitielle font partie des lésions tubulo-interstitielles rencontrées dans la GEM. Les lésions tubulo-interstitielles peuvent être dus à une protéinurie prolongée ou peuvent se rapporter à d'autres facteurs tels qu'une ischémie, des changements hémodynamiques pré-rénaux ou une origine médicamenteuse [85, 107].

Dans une étude publiée en 1995, Magil a étudié l'importance des lésions tubulo-interstitielles chez 78 patients avec une GEM. Il a trouvé que le degré de lésions tubulo-interstitielles était corrélé à la protéinurie de 24h et à l'albuminémie. Magil a conclu que la protéinurie jouait un rôle dans le développement des lésions tubulo-interstitielles [108].

Les anomalies vasculaires retrouvées à la biopsie sont souvent un reflet de l'âge du patient et de la présence d'une hypertension systémique. La présence d'un thrombus dans les vaisseaux glomérulaires dans les biopsies rénales avec GEM fait suspecter une thrombose veineuse rénale [1]. Dans notre série, des lésions vasculaires étaient présentes chez 1 patient et n'étaient pas associées à une thrombose veineuse rénale.

B. Immunofluorescence :

La principale composante des dépôts immuns extramembraneux retrouvés dans l'immunofluorescence de la GEM primitive est l'IgG incluant les chaînes légères lambda et kappa. La fixation de la fraction C3 du complément est également présente, vue dans 85% des cas dans une grande série [89]. La fixation d'IgM, IgA et du complexe C1q est présente respectivement dans 47%, 16% et 23% des cas [89].

Les résultats de l'immunofluorescence peuvent orienter la distinction entre la GEM primitive et la GEM lupique, et à un moindre degré les autres formes secondaires de GEM. Dans notre série, nous avons retrouvé une fixation d'IgG seule ou associée à C3 dans 76,6% des cas. Ce résultat évoquait une origine primitive de la GEM. En comparaison à la GEM primitive, la GEM lupique a une plus grande prévalence de fixation d'IgM (62% vs. 47%), IgA (38% vs.

16%), C3 (95% vs. 85%) et C1q (67% vs. 23%). La description classique de la GEM lupique dans l'immunofluorescence est un «full house», par la fixation des 3 immunoglobulines IgG, IgM et IgA et des 2 compléments C3 et C1q [89]. Dans 10% des cas de notre série, les dépôts extra-membraneux fixaient tous les immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) et les compléments (C3 et C1q), évoquant fortement le diagnostic de GEM lupique classe V.

Dans 6,7% des cas de notre série, la fixation d'IgA était associée à IgG et C3 en position extra-membraneuse. La présence de dépôts d'IgA doit faire évoquer une GEM secondaire à une infection par hépatite virale B [109, 110].

L'étude des sous-classes des IgG composant les dépôts immuns dans la GEM permet également d'orienter le diagnostic étiologique [111]. Les GEM liées à une immunisation vis à vis de PLA2R1 et THSD7A se caractérisent par la présence de dépôts majoritairement constitués d'IgG4 polytypiques [2, 61]. Les GEM liées à une immunisation vis à vis de BSA cationique se caractérisent par des dépôts faits d'IgG1 et d'IgG4 [47].

Des études de l'isotype de l'IgG ont également été effectuées dans des GEM secondaires. Dans les GEM lupiques classe V, les sous-classes prédominantes sont IgG1, IgG2 et IgG3 [112, 113]. Les GEM associées à certaines tumeurs malignes ont des dépôts comportant des IgG1 et IgG2 [114].

VI. Diagnostic étiologique:

A. Enquête étiologique :

La GEM est divisée en formes primitives et secondaires de la maladie. Il convient d'éliminer une cause secondaire causale de la GEM avant de parler d'une GEM primitive. Les résultats de la biopsie rénale permettent seulement d'évoquer l'origine primitive ou secondaire de la GEM. La recherche de causes secondaires se fait par l'anamnèse et des examens complémentaires orientés par la clinique.

A l'anamnèse, on recherche les prises de médicaments, l'exposition à des toxiques, la notion d'un voyage récent dans une zone endémique.

A l'examen, on recherche en particulier les signes de maladie de système.

Les examens complémentaires doivent être le plus exhaustifs possible :

- A la recherche d'une maladie de système : anticorps anti-nucléaire, les anti-DNA natifs, TSH et fractions du complément puis examens selon la clinique.

- A la recherche d'un cancer : une radiographie ou au mieux une TDM thoracique, une PSA et la recherche de sang dans les selles, une échographie rénale essentiellement. Une recto-coloscopie et une mammographie chez malades âgés de plus de 60 ans.

- A la recherche d'une cause infectieuse : sérologie des hépatites B et C, de la syphilis et du VIH puis selon l'orientation clinique.

La recherche des anticorps anti-PLA2R1 était positive chez 4 patients confirmant l'origine primitive de la GEM.

Les GEM primitives prédominent dans notre série, représentant 90% des cas. Les GEM secondaires sont fait exclusivement de causes auto-immunes et représentent 10% des cas. Ainsi, la GEM lupique classe V était retrouvée chez 3 patientes (10%).

Nous avons comparé nos résultats à ceux de la littérature (Tableau 11). La GEM primitive est largement plus prévalente que les GEM secondaires. La GEM secondaire est prépondérante dans les zones d'endémie de l'hépatite B, de la bilharziose et du paludisme. L'âge relativement jeune de nos patients ($38,6 \pm 14$ ans) peut expliquer la prédominance des GEM primitives dans notre série. Ainsi, dans une revue de 9 séries publiées entre 1975 et 1989, Glassock a trouvé une prévalence de 23% de GEM secondaires [115]. La prévalence de GEM secondaires était plus élevée (35%) chez les sujets âgés de plus de 60 ans et les enfants de moins de 15 ans comparée aux adultes entre 16 et 60 ans (20%).

Le service de néphrologie du CHU d'Avicenne a publié une étude rétrospective menée sur 12 ans (2000-2011) et portant sur 30 patients ayant une GEM secondaire. La GEM lupique est retrouvée dans 56,7% des cas, les causes infectieuses (HVB, HVC et tuberculose) dans 30 % des cas et les causes néoplasiques dans 13,3% des cas. Un cas de cirrhose biliaire primitive était rapporté. [116]

Tableau 11 : Données étiologiques dans la littérature.

	Zeng et al [16] (Chine)	Abe et al [117] (Japon)	Cahen et al [118] (France)	Honkanen et al [119] (Finlande)	Notre série
Effectif	N = 390	N = 137	N = 82	N = 86	N = 30
GEM primitive	31,8%	65%	79,3%	69,8%	90%
GEM secondaire	68,2%	35%	20,7%	30,2%	10%
Maladie auto-immune	50%	25,7%	7,1%	17,7%	10%
Néoplasie	3,1%	1,7	4,9%	2,1%	-
Infection	12%	5,1	2,5%	-	-
Toxiques, médicaments	3,1%	2,5	6,2%	10,4%	-

B. GEM secondaire et maladies associées :

Le Lupus érythémateux systémique (GEM lupique classe V) est la cause la plus retrouvée dans la GEM secondaire [115, 116]. Une majorité de cas de GEM secondaire est due à des maladies auto-immunes, des infections, des néoplasies ou des agents thérapeutiques et toxiques. Le tableau 12 détaille les étiologies reconnues dans la GEM secondaire.

Tableau 12 : Cas rapportés de GEM secondaires.

Causes auto-immunes :

- Lupus érythémateux systémique
- Arthrite rhumatoïde
- Dermatomyosite
- Spondylarthrite ankylosante
- Sclérose systémique
- Myasthénie grave
- Pemphigoïde bulleuse
- Thyroïdite auto-immune
- Syndrome de Sjogren
- Artérite temporale
- Maladie de Crohn et RCH
- Maladie du greffon contre l'hôte

Infections :

- Hépatite B
- Hépatite C
- VIH
- Syphilis
- Paludisme
- Bilharziose
- Schistomiase
- Filariase
- Endocardite entérococcale
- Kyste hydatique
- Lèpre

Néoplasies :

→ **Carcinomateuses :**

- Poumon
- Seins
- Système digestif (Colon, estomac, œsophage)
- Rein
- Ovaire
- Prostate
- Oropharynx

→ **Non carcinomateuses :**

- Lymphomes
- Leucémie chronique lymphoïde
- Mélanome
- Adénome hépatique
- Hyperplasie angiolymphatique
- Neuroblastome
- Schwannome
- Ganglioneurome surrénalien

Médicaments / Toxiques :

- Sels d'or
- Pénicillamine
- Captopril
- AINS et anti-cox2
- Triméthadione
- Clopidogrel
- Mercure
- Lithium
- Hydrocarbures

Autres causes :

- Diabète sucré
- Sarcoïdose
- Drépanocytose
- Cirrhose biliaire primitive
- Syndrome de Guillain Barré
- Maladie de Weber-Christian
- Dermatite herpétiforme
- Vascularite urticaire
- GEM après transplantation rénale

1. Causes auto-immunes :

Dans la classification ISN/RPS des néphropathies lupiques [120], la classe V fait référence à la GEM lupique pure. Elle représente 11 à 20% des cas de néphropathies lupiques [121, 122, 123]. La GEM lupique classe V peut également être associée à des lésions prolifératives (Classe III + V ; IV +V). L'ensemble de ces formes représente 22 à 31% des cas de néphropathies lupiques [124]. Les patients avec une GEM lupique sont plus susceptibles de présenter la maladie rénale avant la survenue d'autres atteintes systémiques du lupus. Le diagnostic est principalement histologique. L'histoire naturelle de la GEM lupique est marquée par un faible taux de progression vers l'insuffisance rénale chronique avec un fort taux de comorbidités en raison des complications thromboemboliques [125].

Dans notre série, les 3 cas de GEM lupique étaient de sexe féminin avec un âge moyen de 29 ± 13 ans et une protéinurie de 24h moyenne de $5,3 \pm 2,6$ au moment du diagnostic. La biopsie rénale était évocatrice de GEM lupique dans les 3 cas. Les examens complémentaires ont retrouvés un bilan d'auto-immunité positif associé à une hypocomplémentémie.

Les thyroïdites auto-immunes, aussi bien la thyroïdite de Hashimoto que la maladie de Basedow, ont été décrites en association avec la GEM [126,127]. La présence de thyroglobuline a été démontrée le long de la membrane basale glomérulaire chez l'homme au cours de GEM secondaires à une hyperthyroïdie [128].

La vascularite urticarienne hypocomplémentémique se complique le plus souvent de glomérulopathie mésangioproliférative, mais des cas de GEM ont également été rapportés [129, 130].

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde peuvent développer une GEM induite par les sels d'or ou la D-pénicillamine, mais également spontanément. Nakano et al ont recensé neuf patients sans traitement avant l'apparition de la GEM [131].

Chez l'enfant, des GEM en association avec un anticorps anti-membrane basale tubulaire ont été décrites. Cette forme se caractérise par un syndrome de Fanconi complet ou incomplet et par la possibilité d'atteintes extrarénales telles qu'une hémorragie alvéolaire ou une atrophie villositaire intestinale [132].

2. Causes infectieuses :

Les agents infectieux tels que le paludisme, la bilharziose et l'hépatite B sont probablement les causes les plus fréquentes dans le monde [98]. En Asie, l'hépatite B est répertoriée comme l'agent étiologique le plus fréquent. [133]

À Taiwan, où 20 % de la population est AgHBs-positif, une étude de 1989 portant sur 52 enfants atteints de GEM a trouvé dans 96% des cas des AgHBs positifs [134]. Une stratégie de vaccination efficace peut avoir un impact profond sur l'incidence de la maladie. À Taiwan, après l'introduction universelle du vaccin contre l'hépatite B en 1984, l'incidence de la GEM liée à l'HBV chez les enfants néphrotiques a décliné de 11,6% avant 1984 à 2,1% entre 1994 et 2004 puis à 0% dans la période entre 2004 et 2009. [135]

Le rôle pathogénique propre de l'antigène Hbs est discuté, son poids moléculaire élevé ne lui permettant pas de franchir la membrane basale glomérulaire. Il est le plus souvent absent des dépôts immuns en immunofluorescence. L'antigène Hbe, d'un poids moléculaire de 30 000 daltons, est plus probablement l'agent pathogène. Il est le plus fréquemment retrouvé dans les dépôts extramembraneux. [134, 136]

Dans cette forme étiologique, les patients peuvent avoir une hypocomplémentémie (27 à 91 % des patients). Le pronostic est relativement favorable, avec 8 % d'insuffisance rénale terminale dans une série d'adultes. Les facteurs de non-rémission identifiés sont l'âge supérieur à 6 ans, la durée de la protéinurie supérieure à 12 mois, l'absence de séroconversion pour l'AgHBe, le stade histologique II et III. [137]

D'autres infections peuvent être en cause de la GEM (Tableau 12).

3. Causes néoplasiques :

Les cancers sont une cause importante de GEM particulièrement chez le sujet âgé [138, 139]. Les cancers les plus incriminés sont par ordre de fréquence : les carcinomes, les cancers hématopoïétiques et les lymphomes (Tableau 12). La GEM peut précéder de plusieurs années l'apparition d'un cancer, justifiant un suivi régulier de ces malades. La valeur d'une recherche extensive d'un cancer primitif au diagnostic de la GEM n'a pas encore été établie.

La confirmation de la relation causale entre la néoplasie et la GEM repose dans un 1^{er} temps sur l'exclusion d'autres causes de GEM secondaire. Dans un 2^{ème} temps, elle est confirmée par la relation temporelle existant entre la

néoplasie et la GEM. L'ablation de la tumeur par la chirurgie, la chimiothérapie ou une autre méthode thérapeutique conduit à la rémission clinique de la GEM avec une résolution de la protéinurie [140, 141]. De façon similaire, la récurrence de la néoplasie est accompagnée par un retour de la protéinurie [142]. (Figure 34)

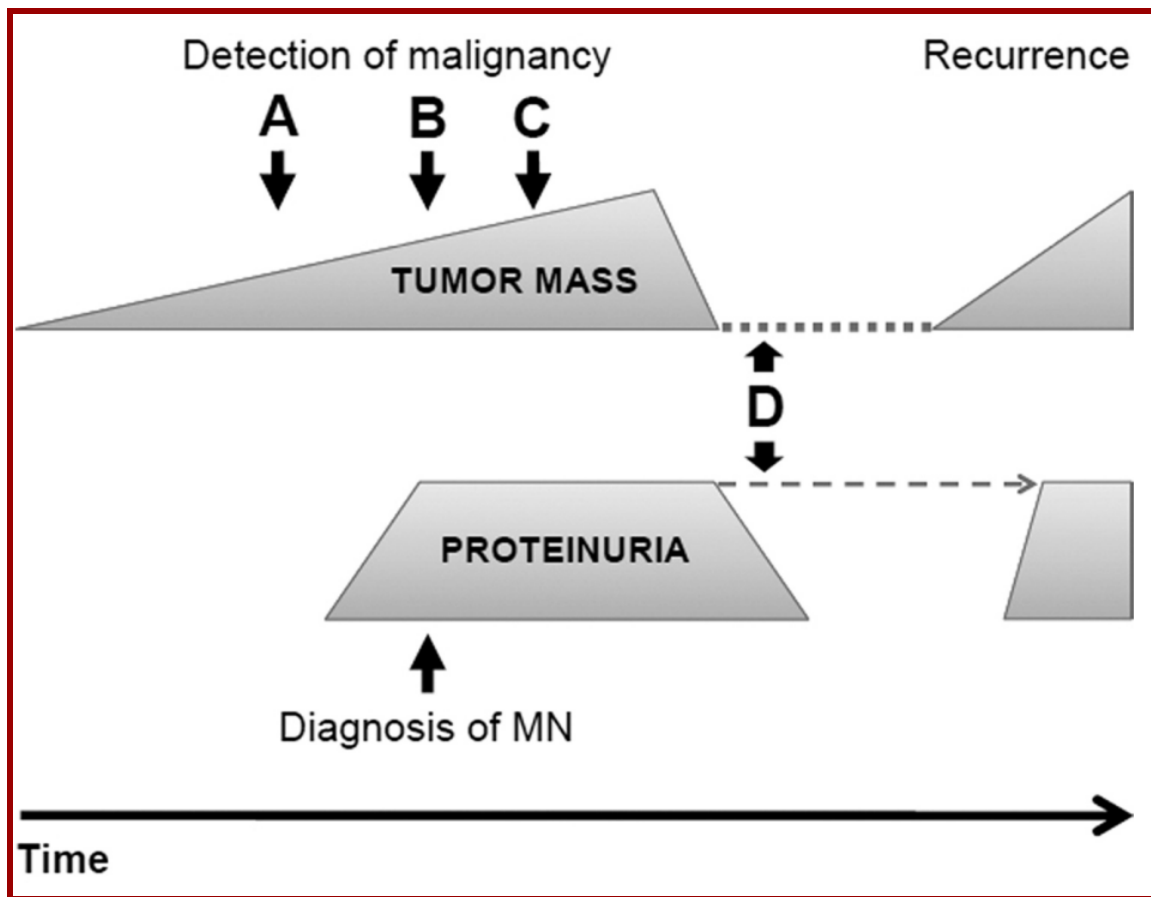


Figure 34 : Relation temporelle entre la néoplasie et la GEM. La néoplasie est généralement détectée avant (A) ou simultanément au diagnostic de GEM (B). Dans 20% des cas, la GEM peut précéder l'apparition d'un cancer (C). La présence infraclinique de cellules malignes et d'antigènes tumoraux peut perpétuer la maladie glomérulaire et la protéinurie (D) malgré une rémission clinique du cancer. [142]

4. Causes médicamenteuses :

Le syndrome néphrotique secondaire aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est le plus souvent lié à une glomérulopathie à lésions glomérulaires minimes, mais la survenue de GEM n'est pas rare [143]. Radford et al ont montré que sur 125 patients atteints de GEM, 29 avaient pris des AINS et 13 remplissaient des critères d'imputabilité du médicament, avec notamment une régression rapide de la protéinurie à l'arrêt de celui-ci [143]. Toutes les classes d'AINS sont impliquées [144]. Larsen et al rapportent la présence de fixation de PLA2R1 à l'immunofluorescence chez 3 patients ayant une GEM secondaire à la prise d'AINS [145]. Des études plus poussées sont nécessaires pour caractériser le profil d'IgG et la fixation de PLA2R1 dans la GEM secondaire aux AINS.

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par les AINS, sel d'or et D-pénicillamine peuvent entraîner une GEM dans 5 à 10% des cas [146]. La néphropathie est souvent précoce et l'arrêt du médicament incriminé entraîne une régression clinique rapide suivie d'une régression biologique.

Quelques observations rapportent l'association de GEM et de captopril [147] ou de clopidrogel [148]. Ces cas ont été largement critiqués.

Des cas de GEM après traitement à l'iode radioactif de la maladie de Basedow ont également été rapportés [128].

D'autres agents thérapeutiques ont été associés à la GEM, bien que la littérature soit limitée à leur sujet. Des cas individuels ont rapporté une GEM suivant un traitement par carbonate de lithium [149], interféron bêta-1b [150], thérapie anti-TNF α [151], bucillamine [152] et fluconazole [153].

5. Causes toxiques :

L'exposition chronique au mercure est associée à la survenue de syndrome néphrotique, avec à la biopsie rénale une GEM [154]. Une étude publiée par Li et al en 2010 a décrit 11 cas de GEM induits par l'exposition au mercure en Chine [155]. Les expositions rapportées sont des médicaments contenant du mercure (5 patients), des produits cosmétiques (5 patients) et une exposition industrielle (1 patient). La durée d'exposition variait de 2 à 60 mois.

L'intoxication au formaldéhyde survient dans des habitations où il est utilisé dans des résines d'assemblage ou anciennement dans l'isolation. Une série de 4 patients ayant une GEM liée à l'exposition de formaldéhyde a été rapportée [156].

VII. Complications :

Une majorité des complications de la GEM est une conséquence de la présentation clinique et notamment du syndrome néphrotique massif. Certaines complications sont plus spécifiques de la GEM, ou du moins plus fréquentes [157] :

➤ Hypoalbuminémie avec œdèmes périphériques. Dans notre série, 96,7% des patients avaient un syndrome œdémateux à la présentation.

➤ Hypovolémie avec insuffisance rénale fonctionnelle. Elle concerne un tiers des malades et peut être aggravée par l'utilisation des diurétiques.

➤ Troubles des métabolites qui sont normalement liés à l'albumine :

- Hypocalcémie aggravée par la perte urinaire de la vitamine D-binding globulin.

- Troubles des hormones thyroïdiennes.

➤ Augmentation de la fréquence des infections due à l'utilisation des immunosuppresseurs d'une part et la fuite urinaire des IgG.

➤ Asthénie et léthargie importante probablement dues à la fuite urinaire des oligo-éléments [158].

➤ Etat d'hypercoagulabilité avec fréquence accrue d'évènement thrombotique dans la GEM [159]. Dans une récente étude portant sur une cohorte de 898 patients avec une GEM primitive, 1 patient sur 12 a présenté au moins un évènement thrombotique, souvent dans les 2 ans qui ont suivi le diagnostic [160]. L'hyopalbuminémie était le seul facteur de risque indépendant prédisant un évènement thrombotique. Dans notre série, un patient a présenté un évènement thrombotique à type de thrombose veineuse des membres inférieurs.

➤ L'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) est également une complication fréquente dans la GEM. La GEM est la cause prédominante d'AVCI (22 à 30%) chez les patients ayant un syndrome néphrotique [161, 162, 163].

VIII. Evolution et pronostic :

A.Histoire naturelle :

La GEM primitive a une évolution naturelle variable. Certains patients non traités vont avoir une rémission partielle voire complète de la protéinurie, alors que d'autres maintiendront leur protéinurie au rang néphrotique et évolueront progressivement vers l'insuffisance rénale chronique terminale. On admet que la survie rénale est de l'ordre de 90 % à 5 ans et de 65 % à 10 ans [164].

Plusieurs études dans les 3 dernières décennies ont porté sur l'histoire naturelle de la GEM [13, 14, 97, 165]. Parmi ces études, le travail de Schieppati a porté sur la GEM chez 100 patients n'ayant pas reçu de traitement, dont 37 patients non néphrotique [14]. Sur 100 patients atteints de GEM, la probabilité de survie rénale à 5 ans était de $88 \pm 5 \%$ et à 10 ans de $73 \pm 7 \%$.

Il est à noter que ces études incluait des patients non néphrotiques, ce qui menait invariablement à un meilleur pronostic. De plus les traitements anti-protéinuriques (IEC et/ou ARAII) étaient souvent administrés de façon incohérente.

2 études récentes ont réexaminés l'histoire naturelle de la GEM en incluant exclusivement des patients néphrotiques et en prenant en compte l'administration d'un traitement anti-protéinurique. [3, 166]

Une étude multicentrique du groupe espagnol d'étude des maladies glomérulaires (GLOSEN) menée par Polanco et al. a observé l'évolution de 328 patients néphrotiques ayant une GEM diagnostiquée entre 1975 et 2007 [3]. Un traitement par IEC/ARAII était débuté chez 219 patients (66,7%). Un total de 104 patients (31,7%) ont développé une rémission. La majorité des rémissions est survenue dans les 2 ans suivant le diagnostic. Le délai pour atteindre une rémission partielle et complète était respectivement de 14,7 mois et 38,5 mois. Les patients ayant fait une rémission étaient associés à un excellent pronostic à long terme (risque d'IRC à 2% et taux de mortalité à 2%). L'échec de la rémission était associé à un risque important d'IRC (18,7%) et de décès (10,7%).

Deux particularités concernant la rémission sont à souligner dans l'étude de Polanco et al. Premièrement, chez les patients destinés à présenter une rémission, la protéinurie tendait à décliner progressivement. De plus, une diminution de la protéinurie de 24h $> 50\%$ par rapport à sa valeur initiale durant la 1^{ère} année de suivi, a prédit significativement la survenue de rémission. Secondairement, la rémission a été observée chez les patients à haut risque, incluant 25% avec une protéinurie sévère (> 8 g/24h) ou une IRC. Par conséquent, le suivi de patients à haut risque de progression est approprié avant de débiter un traitement immunosuppresseur ; particulièrement s'ils manifestent une diminution progressive de la protéinurie et s'ils ne présentent pas de complications de syndrome néphrotique ni un déclin de la fonction rénale.

Une autre étude publiée par McQuarrie et al. en 2012 a analysé 95 patients néphrotiques diagnostiqués de GEM entre 1997 et 2008. 95% des patients ont reçu un traitement par IEC et/ou ARA II [166]. Tout comme l'étude GLOSEN, l'étude de McQuarrie et al a montré qu'atteindre une rémission (spontanée ou induite par le traitement) était associé à une réduction du risque d'IRC terminale ($P = 0,001$) et une réduction de la mortalité ($P = 0,001$).

Dans notre série, tous les patients ont reçu un traitement non spécifique au moment du diagnostic. À 6 mois, 46,7% des patients ont présenté une rémission. Nos résultats sont semblables aux récentes études de Polanco et al. [3], McQuarrie et al. [166] et Van der Brand et al [167] recommandant un traitement restrictif pour la GEM avant tout traitement spécifique.

B. Facteurs prédictifs :

1. Sexe :

Plusieurs études ont démontré que le sexe masculin était un facteur de pronostic défavorable de progression.

Le sexe féminin est plus associé aux rémissions et à une faible vitesse de progression. [14, 168]

2. Age :

Les sujets âgés de plus de 50 ans sont à risque accru de développer une insuffisance rénale chronique [14,169]. Les sujets âgés, aussi bien de sexe masculin que féminin, ont une clairance de la créatine basse à la présentation, mais la progression de la maladie, chiffrée par le taux de déclin de la clairance de la créatinine (ClCr), est identique. Il semble que la ClCr plus faible initialement chez les sujets âgés explique leur progression plus rapide vers l'IRC, comparé à des sujets jeunes [170]. La clairance de la créatinine initiale plus faible avec l'âge est en corrélation avec des caractéristiques histologiques (sclérose glomérulaire, atteinte vasculaire, fibrose interstitielle) et avec des caractéristiques cliniques (hypertension), mais pas avec la sévérité de la protéinurie. [171]

3. Fonction rénale :

Une fonction rénale altérée à la présentation est associée à une survie rénale diminuée [171]. Cependant, la fonction rénale à la présentation est largement variable et peut être indépendante de la sévérité de la maladie. Une mesure du taux de progression dans le temps par la pente de la clairance de la

créatinine permet une meilleure estimation de l'activité de la maladie et une prédiction de la progression vers l'IRCT [172]. Les patients avec un DFG diminué sont plus susceptibles d'avoir des effets indésirables dus au traitement immunosuppresseur [164].

Il est à noter que la créatininémie et le DFG calculé par la méthode MDRD doivent être interprétés avec prudence chez les patients néphrotiques. L'hyopalbuminémie peut augmenter la sécrétion tubulaire de la créatinine, entraînant une surestimation du DFG dans le syndrome néphrotique [173].

4. Composition de la protéinurie :

Une approche portant sur la sélectivité de la protéinurie permet également de prédire le pronostic rénal. Elle se base sur le taux d'excrétion urinaire d'IgG qui reflète le degré d'atteinte glomérulaire [174]. L'excrétion urinaire d'IgG < 110mg/g est associée à 100% de rémissions versus 20% en cas d'excrétion >110mg/g. Cette approche peut être combinée à la mesure du taux d'excrétion urinaire des β 2microglobulines, reflète une atteinte tubulaire [175, 176]. Des taux d'excrétion urinaire d'IgG > 250 mg/24h et ou/ d'excrétion urinaire de β 2microglobuline > 500 ng/min sont attachés à un risque de progression vers l'insuffisance rénale avec un pouvoir prédictif élevé [172, 177]. Cependant, la quantification urinaire des protéines à haut poids moléculaire (α 1microglobuline, β 2microglobuline, IgM et IgG) n'est pas largement disponible, ce qui limite leur utilisation clinique.

5. Lésions histologiques rénales :

Plusieurs études se sont intéressées à la signification des lésions histologiques dans les biopsies rénales de patients avec une GEM primitive. Les premières études ont trouvé que des lésions histologiques surajoutées étaient significativement associées à un faible taux de rémission et une faible survie rénale [103, 178]. Dumoulin et al ont mené une étude rétrospective portant sur 72 patients dont 30 ayant une sclérose glomérulaire sur un suivi moyen de 68 mois. Le sous-groupe ayant une sclérose glomérulaire avait une tension artérielle plus élevée, une prolifération mésangiale plus importante, des lésions de fibrose interstitielle plus étendues et une survie rénale diminuée [106]. Heeringa et al ont étudié l'évolution de 53 patients avec une GEM primitive dont 22 patients avec une sclérose glomérulaire sur un suivi moyen de 62 mois. Contrairement à Dumoulin et al, la probabilité de survenue d'IRCT était la même dans les 2 groupes. Il y avait une rémission plus importante chez les patients n'ayant pas de sclérose glomérulaire (67.7% vs 45.5%), qui n'était pas statistiquement significative [105]. Troyanov et al ont trouvé que les facteurs cliniques préexistants (âge, HTA, DFG bas à la présentation) étaient corrélés aux lésions histologiques rénales entraînant une réduction des taux de survie rénale [100].

Les lésions histologiques surajoutées semblent représenter un stade avancé de GEM primitive. Il est difficile de déterminer si les lésions histologiques sont un facteur de risque indépendant ou identifient un groupe à haut risque potentiellement à un stade plus avancé de GEM primitive. [164]

6. Rémission :

La survenue d'une rémission complète ou partielle permet un excellent pronostic à long terme et une réduction importante du risque d'IRCT et de mortalité. [3, 166, 179]

7. Anticorps anti-PLA2R1 :

Le développement du test à l'immunofluorescence à la recherche d'anticorps anti-PLA2R1 est un nouvel outil permettant le suivi de l'évolution clinique [53].

Une récente étude prospective multicentrique a révélé que les anticorps anti-PLA2R1 ont une valeur pronostique importante. Les patients qui ont atteint une rémission de la protéinurie après 12 mois avaient un taux d'anticorps anti-PLA2R1 significativement plus bas au moment de l'inclusion à l'étude. [180]

C.Modèle pronostique :

L'évaluation précise du potentiel évolutif de la maladie doit permettre, au stade initial et au cours de l'évolution, d'apprécier la nécessité de débiter un traitement (évaluation du rapport bénéfice/risque).

Pei et al. ont tenté de quantifier le risque évolutif en développant le score de risque de Toronto pour prédire le pronostic. Ce modèle prend en considération la clairance de la créatinine (CICr) initiale, l'évolution de la CICr et la valeur de la protéinurie pendant une période d'observation de 6 mois [181].

L'étude de Pei et al. incluait 184 patients ayant au diagnostic une fonction rénale normale. Sur une moyenne de suivi de 5,8 ans, 26 % des patients ont développé une insuffisance rénale et 26 % sont entrés en rémission. Dans le

modèle étudié pour le pronostic, le traitement immunosuppresseur n'avait pas d'influence sur l'incidence de l'insuffisance rénale ni sur le pourcentage de rémission. La protéinurie sans notion de sa durée avait peu de valeur prédictive. L'évaluation du score de risque en prenant en compte un suivi de 6 mois des valeurs de la protéinurie a démontré une augmentation de la précision globale pour prédire le pronostic du patient. Si la protéinurie reste à une valeur $\geq 4\text{g}/24\text{h}$, sa précision est de 71% ; elle est de 79% pour une valeur $\geq 6\text{g}/24\text{h}$; et 84% pour une valeur $\geq 8\text{g}/24\text{h}$. Si le patient a une ClCr en dessous de la normale à la présentation, ou une altération de la fonction rénale pendant la période d'observation de 6 mois, ses chances de progression sont plus grandes. Ce modèle a bénéficié d'une large validation sur trois populations originaires du Canada, d'Italie et de Finlande (363 patients). [182]

Sur la base de ce modèle, les patients à faible risque de progression présentent une ClCr normale, une protéinurie $\leq 4\text{g}/24\text{h}$ et une fonction rénale stable sur une période d'observation de 6 mois et ont un excellent pronostic à long terme. Les patients à risque modéré de progression (une probabilité de 55% de développer progressivement une maladie rénale chronique après 10 ans) ont une fonction rénale normale, stable pendant 6 mois d'observation, mais continuent d'avoir une protéinurie entre 4 et 8 g/24h. Les patients à haut risque de progression (une probabilité de 65-80% de progresser vers une maladie rénale chronique après 10 ans) ont une protéinurie persistante $> 8\text{ g}/24\text{h}$ indépendamment du degré d'altération de la fonction rénale.

Van der Brandt et al ont comparé le score de risque de Toronto et les marqueurs urinaires pour la prédiction du pronostic. Ils n'ont pas trouvé de différences significatives entre les deux modèles. [183]

L'avantage du score de risque de Toronto est qu'il ne requiert que des mesures standards de la fonction rénale et de la protéinurie de 24h avec leur nature dynamique. L'estimation du risque peut être répétée plusieurs fois pendant la période de suivi du patient.

Dans notre série, l'évaluation du risque de progression à 6 mois des GEM primitives selon le score de risque de Toronto nous a permis d'individualiser 3 groupes : Faible risque de progression (48%), risque modéré de progression (26%) et haut risque de progression (26%).

IX. Traitement :

A. Objectifs du traitement :

Les objectifs thérapeutiques sont :

- à court terme : réduire la protéinurie en visant une rémission complète ou partielle et prévenir les complications du syndrome néphrotique.

- à long terme : freiner la progression vers l'insuffisance rénale chronique et améliorer la qualité de vie des patients.

B. Traitement non spécifique :

1. Education des patients :

La GEM est une maladie chronique. Sa prise en charge passe obligatoirement par l'éducation des patients. Il est nécessaire d'informer le patient de sa maladie et des différentes thérapeutiques offertes, afin de le rassurer sur l'évolution de cette pathologie. Il est nécessaire de souligner :

- L'éviction du tabac ;

- La réduction des facteurs allergisants (désensibilisation si facteurs authentifiés) ;
- La pratique d'une activité physique régulière, adaptée à l'état clinique du patient ;
- L'éducation diététique durant la phase active de la maladie (phase de persistance du syndrome néphrotique) :
 - l'apport énergétique est de 30 à 35 kcal/kg/j ;
 - en présence de syndrome œdémateux, l'apport sodé doit être inférieur à 4g/j ;
 - en l'absence de syndrome œdémateux, la présence d'HTA nécessite un apport limité en sel ;

2. Inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone (ISRAA) :

L'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et l'antagoniste du récepteur de l'angiotensine II (ARAII), en monothérapie ou en association, sont les agents anti-protéinuriques et néphroprotecteurs de choix. L'utilité d'un tel traitement est communément admise quel que soit le niveau de risque.

Dans des essais prospectifs, les IEC diminuent l'excrétion protéique de l'ordre de 40 à 50 % chez des patients néphrotiques, et diminuent également le taux de déclin de la DFG. [184]

L'effet des ARA II est moins étudié dans le cas de GEM que celui des IEC [185]. L'effet antiprotéinurique est probable par analogie avec l'effet démontré dans la glomérulopathie non diabétique [186, 187]. Dans une étude publiée en 2010, les IEC et ARA II avaient un effet similaire sur la réduction de la

protéinurie et l'amélioration de la fonction rénale chez des patients néphrotiques avec une GEM primitive [188].

L'association IEC et ARA II peut résulter en une activité antiprotéinurique additive. Etant donné l'intérêt de cette association, démontré par des études prospectives dans la glomérulopathie non diabétique [187, 189], elle mériterait une évaluation dans la GEM et fait d'ores et déjà partie du traitement symptomatique d'emblée ou en cas de persistance d'une protéinurie néphrotique sous monothérapie. Somme toute, il semble que les IEC et les ARAII réduisent la protéinurie dans les cas modérés mais leur bénéfice reste limité dans les cas sévères. [190]

Les ISRAA sont également utiles au contrôle de la tension artérielle, aussi bien pour prévenir les risques cardio-vasculaires de l'HTA que pour retarder la perte progressive en DFG. [191]

Les recommandations actuelles suggèrent une tension artérielle cible de 125/75 mm hg chez le patient néphrotique [190]. Les IEC et ARA II sont les traitements de premier choix. [191]

Dans notre série, tous les patients ont reçu un traitement par IEC et ARA II, en monothérapie ou en association à visée antiprotéinurique et antihypertensive.

La protéinurie est passée de $8,01 \pm 4,1$ g/24h au moment du diagnostic à $1,83 \pm 2,9$ g/24h ($p=0,001$) après traitement non spécifique, l'albuminémie de $17,27 \pm 7,5$ g/l à $33,06 \pm 8,1$ g/L ($p = 0,004$) et la protidémie de $46,7 \pm 7,3$ g/l à $63,7 \pm 9$ g/l ($p < 0,001$)

La pression artérielle est passée de $72 \pm 12,7$ mm Hg au moment du diagnostic à $118,1 \pm 14,1$ mm Hg après traitement non spécifique pour la systolique (PAS, $p = 0,009$) et de $74,6 \pm 10,4$ mm Hg à $69,6 \pm 10,3$ pour la diastolique (PAD, $p = 0,05$).

La créatininémie est passée de $15,49 \pm 29,47$ mg/L à $13,04 \pm 17,16$ et l'urée sanguine est passée de $0,5 \pm 0,72$ g/L à $0,45 \pm 0,28$ g/L.

3. Diurétiques :

Les diurétiques, associés à un régime hyposodé, sont à la base du traitement des œdèmes néphrotiques. Les patients néphrotiques sont souvent résistants aux diurétiques, même avec un DFG normal. Les diurétiques de l'anse par voie orale sont préférés au traitement intraveineux, pour leur facilité d'administration et leur effet thérapeutique prolongé. Toutefois, dans les syndromes néphrotiques sévères, l'absorption gastro-intestinale du diurétique est incertaine en raison de l'œdème de la paroi intestinale. Un diurétique par voie intraveineuse est nécessaire pour provoquer un effet diurétique. [4]

Dans notre série 73,3% des patients ont reçu un diurétique de l'anse à type furosémide. 96,7% des patients avaient un syndrome œdémateux au moment du diagnostic, contre 6,7% à la rémission ($p < 0,001$).

4. Statines :

L'hyperlipidémie joue probablement un rôle dans l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire chez les patients avec une protéinurie prolongée de haut grade.

Le patient néphrotique a des taux sériques élevés de cholestérol, de triglycérides et de LDL, et des taux normaux ou bas de HDL. Le régime hypolipidique seul a des effets modestes sur l'hyperlipidémie [192]. Dans une étude prospective portant sur neuf patients atteints de GEM avec syndrome néphrotique, la simvastatine, comparée au régime seul, a permis non seulement une amélioration du bilan lipidique, mais aussi une réduction de la protéinurie et une augmentation significative de l'albuminémie. Malgré cela, la progression de l'insuffisance rénale dans le groupe simvastatine était comparable à celle du groupe avec régime seul [193].

Les statines (inhibiteurs de la HMG-CoA réductase) sont bien tolérés et efficaces pour la correction du profil lipidique. Ils n'ont pas prouvé une réduction des événements cardiovasculaires chez le patient avec un syndrome néphrotique. Une attention particulière doit être prêtée aux statines en interaction avec d'autres médicaments, notamment aux inhibiteurs de la calcineurine (Ciclosporine, Tacrolimus) en raison du risque augmenté de myalgie et de myosis. [4]

Dans notre étude, 80% des patients ont reçu un traitement par statine au moment du diagnostic.

Le cholestérol total, la fraction LDL, la fraction HDL et les triglycérides sont passées respectivement $3,07 \pm 0,84$ g/l, $2,21 \pm 0,81$ g/l, $0,51 \pm 0,24$ g/l et $1,96 \pm 1,07$ g/l au début du traitement à $1,91 \pm 0,67$ g/l ($p=0,001$), $1,21 \pm 0,57$ g/l ($p=0,015$), $0,48 \pm 0,14$ g/l et $1,20 \pm 0,5$ g/L ($p=0,002$) après traitement non spécifique.

5. Traitement anticoagulant :

Le risque d'évènements thrombo-emboliques augmente progressivement avec une diminution de l'albuminémie inférieure à 25 g/l [194]. Une anticoagulation prophylactique à faible dose est de pratique courante chez les patients ayant un syndrome néphrotique. Une anticoagulation à pleine dose, à base d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou d'anti-Vitamine K, est indispensable en cas de thrombose artérielle ou veineuse, ou d'embolie pulmonaire documentée. [160]

En absence de contre-indications, un traitement anticoagulant doit être considérée en cas d'albuminémie < 25 g/l associée à au moins 1 de ces critères :

- Protéinurie > 10 g/24h
- Indice de masse corporelle > 35 kg/m²
- Antécédents familiaux d'accidents thromboemboliques.
- Insuffisance cardiaque congestive de classe III ou IV de la NYHA (New York Heart Association).
- Chirurgie abdominale ou orthopédique récente.
- Immobilisation prolongée. [4]

Les anti-vitamines K (Sintrom) sont le traitement de choix à long terme, en chevauchement puis en relai de l'héparinothérapie. Une surveillance accrue de l'INR est nécessaire en début de traitement compte tenu des modifications pharmacocinétiques de cette classe médicamenteuse au cours du syndrome néphrotique. Le taux d'INR doit être maintenu entre 2 et 3 jusqu'à obtention d'une albuminémie supérieure à 25 g/l. L'emploi d'HBPM est

contre indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30ml/mn), et déconseillé dans l'insuffisance rénale légère ou modérée (DFG 30-60ml/mn). Dans ces deux situations, l'héparine non fractionnée peut être utilisée. [4]

Récemment, Lee et al ont développé un outil permettant d'estimer le bénéfice d'un traitement anticoagulant dans la GEM primitive, à partir du taux d'albuminémie et du risque individuel de saignement de chaque patient [195, 196]. Avec cet outil, l'indication d'une anticoagulation prophylactique est personnalisée à chaque patient et adaptable aux changements dynamiques de son état de santé. [197]

Dans notre série, 40 % des patients ont reçu un traitement anti-coagulant par anti-vitamine K. Un patient (3,3%) a présenté une complication thrombo-embolique à type de thrombose veineuse des membres inférieurs.

C. Traitement spécifique :

1. Sélection de patients pour le traitement spécifique [4] :

Le KDIGO recommande de démarrer un traitement immunosuppresseur chez les patients présentant un syndrome néphrotique et avec au moins un des critères suivants :

- Protéinurie persistante > 4 g/24h, qui reste supérieure à 50% de sa valeur initiale et qui ne montre pas de diminution progressive sous un traitement antiprotéinurique et antihypertenseur durant une période d'observation d'au moins 6 mois.
- La présence de symptômes sévères liés au syndrome néphrotique.

- L'augmentation de la créatininémie de plus de 30% dans les 6 à 12 mois suivant le diagnostic, mais avec un DFG qui reste supérieur à 30 ml/min/1.73m², sans que ces changements ne soient expliqués par des complications surajoutées.

Il n'est pas recommandé de démarrer un traitement immunosuppresseur chez les patients ayant :

- Une créatininémie > 35mg/l de façon persistante (ou un DFG < 30 ml/min/1.73m²)
et
- Une réduction de la taille des reins à l'échographie.
ou
- Une infection concomitante sévère ou menaçant le pronostic vital.

2. Traitement immunosuppresseur :

Les traitements immunosuppresseurs qui ont été le plus étudiés pour les GEM primitives incluent les agents alkylants tels que le cyclophosphamide et le chlorambucil, les inhibiteurs de la calcineurine tels que la ciclosporine et le tacrolimus, le mycophénolate mofétil (MMF), le rituximab, et l'hormone adrencorticotrophique (ACTH).

Le tableau 13 montre les schémas couramment utilisés, bien que de nombreuses variantes existent. La qualité de preuve existante pour ces différents protocoles dans la GEM primitive est variable. Les comparaisons entre les études sont notamment entravées par des différences dans le profil de risque des patients et les durées variables de suivi. [198]

Tableau 13 : Agents immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de la GEM primitive.

Agents immunosuppresseurs	Protocoles
Agents alkylants	<p><u>Protocole de Ponticelli :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mois 1, 3, 5: 1 g/j de Methylprednisolone en bolus pendant 3 jours consécutifs, puis prednisone par VO à 0,5 mg/kg pendant 27j. - Mois 2, 4, 6 : 0,2 mg/kg/j de chlorambucil par VO pendant 30J. <p><u>Protocole de Ponticelli modifié :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Mois 1, 3, 5 : idem protocole de Ponticelli - Mois 2, 4, 6 : 2 à 2,5 mg/kg/j de cyclophosphamide pendant 30j.
Ciclosporine A	3.5 mg/kg/j de ciclosporine pendant au moins 6 à 12 mois, puis régression à une dose minimale d'entretien (± corticoïdes à faible dose)
Tacrolimus	0.05 mg/kg/j de tacrolimus pendant 6 à 12 mois, puis régression à une dose minimale d'entretien (± corticoïdes à faible dose)
MMF	2 g/j de MMF pendant 1 an (± corticoïdes à faible dose)
Rituximab	4 doses de rituximab à 375 mg/m ² /semaine. 1 g le 1 ^{er} et le 15 ^{ème} jour.
ACTH	80 U de corticotropine par injection intramusculaire 2 fois par semaine pendant 6 à 12 mois.

a. Agents alkylants et corticoïdes :

Le KDIGO recommande un traitement initial qui consiste en des cures mensuelles alternées de corticoïdes par voie intraveineuse et orale, et d'agents alkylants (Chlorambucil et Cyclophosphamide) par voie orale. Le traitement

initial ne doit être démarré qu'après l'échec d'un traitement conservateur pendant une période d'observation d'au moins 6 mois.

Dès les années 80, l'équipe de Ponticelli a initié des essais randomisés cliniques (ERC) ouverts utilisant des cures mensuelles alternées de Chlorambucil et corticoïdes pendant 6 mois [199, 200, 201]. Après une période de suivi de 10 ans, 92% des patients traités (n=42) et 60% des patients ayant reçu un traitement symptomatique (n=39) étaient en vie, avec une fonction rénale normale ($P = 0,0038$). Il y avait une rémission de 61% (40% de rémission complète) et 33 % (5% de rémission complète) respectivement dans les 2 groupes.

Dans un autre ERC [202], ce même schéma (chlorambucil et corticoïdes) était comparé à un schéma utilisant les corticoïdes seuls pendant une période 6 mois (Chlorambucil a été remplacé par la prednisolone orale à dose de 0,5 mg/kg/j). Une proportion significative plus élevée de patients traités par Chlorambucil était en rémission dans les 3 premières années. La durée de rémission était également plus prolongée chez les patients traités par Chlorambucil.

Ponticelli et al ont mené un autre essai clinique [203] en comparant la même association de chlorambucil et corticoïdes (Protocole de Ponticelli) à un schéma où le chlorambucil était remplacé par la cyclophosphamide orale à une dose de 2,5 mg/kg/j (Protocole de Ponticelli modifié). La rémission du syndrome néphrotique était notée avec une fréquence égale dans les 2 branches (82% vs 93% ; $P = 0,116$). Toutefois, les effets indésirables du traitement

immunosuppresseur étaient plus fréquents dans le groupe traité par Chlorambucil comparé au groupe traité par Cyclophosphamide (12% vs 4%).

D'autres études cliniques et plusieurs méta-analyses ont indiqué que les agents alkylants sont associés à des taux élevés de rémission, sans qu'un effet significatif à long terme sur la survie rénale ne soit démontré. (6, 7, 8, 9)

Les effets secondaires des agents alkylants/cytotoxiques sont considérables. Ils incluent une toxicité gonadique, un cancer de la vessie, une hypoplasie médullaire et des infections opportunistes graves (Tableau 14). La balance des risques et bénéfices peut être altérée par des facteurs dépendant du patient, tels que l'âge et les comorbidités. Le tableau 15 résume certaines contre-indications au schéma agent alkylant/corticoïdes.

Tableau 14 : Risques et bénéfices d'un traitement cycliques par Corticoïdes et agents alkylants dans la GEM. [4]

Bénéfices	Risques
Diminution de progression vers la maladie rénale chronique et l'IRC	Risque élevé d'infections opportunistes
Prévention des complications du syndrome néphrotique	Réactivation de l'hépatite virale
Prolongation de durée vie ; et amélioration de la qualité de vie	Alopécie
	Toxicité gonadique
	Néoplasie (Syndrome myélodysplasique, leucémie aigüe)
	Carcinome des voies urinaires
	Hépatite toxique

Tableau 15 : Contre-indications au traitement cyclique par agent alkylant et corticoïdes dans la GEM [4]

- **Infections (VIH, hépatite B et C, tuberculose, infection fongique,...)**
- **Néoplasies**
- **Rétention urinaire**
- **Leucopénie préexistante (< leucocytes/mm³)**
- **Créatininémie > 35 mg/l**
- **Non compliance au traitement**

Une récente étude méta-analytique de la «Cochrane Collaboration» a évalué l'efficacité et l'innocuité des traitements immunosuppresseurs dans la GEM primitive chez l'adulte avec syndrome néphrotique. Elle a inclut 39 études et 1825 patients. Les schémas de traitement combinant les agents alkylants et les corticoïdes avaient des bénéfices à court et long termes sur les patients néphrotiques avec GEM. Parmi les agents alkylants, le cyclophosphamide avait moins d'effets secondaires que le chlorambucil. Le chlorambucil était associé à plus d'hospitalisations et de retraits du traitement en raison de ses effets secondaires [207]. Il n'y a actuellement pas de preuve suggérant un effet bénéfique du cyclophosphamide par voie intraveineuse dans la GEM.

Dans notre série, 5 patients avec une GEM primitive (16,7%) ont reçu un traitement associant des cures mensuelles alternées de cyclophosphamide à 2,5 mg/kg/j et de corticoïdes pendant 6 mois. Trois patients ont présenté une rémission, dont 2 rémissions complètes et 1 rémission partielle. Nous avons obtenu un échec dans 2 cas. Nous avons noté des effets secondaires chez 2

patients (20%). Il s'agissait dans un cas d'une lymphopénie à 3500 éléments/mm qui a nécessité une réduction de la dose du cyclophosphamide à 2 mg/kg/j, et dans un autre cas d'un érysipèle traité par antibiothérapie.

b. Inhibiteurs de la calcineurine (ICN) :

Ciclosporine :

Les premières études non contrôlées portant sur la ciclosporine dans la GEM ont suggéré un bénéfice initial mais qui était associé à un taux élevé de rechutes [208, 209]. Dans une étude randomisée en simple aveugle, 51 patients avec une GEM résistant aux corticoïdes ont été traités pendant 6 mois par Ciclosporine à la dose de 3,5 mg/kg/j plus la prednisone à faible dose (0,15 mg/kg/j). Ils ont été comparés au groupe contrôle traités par la prednisone à la même dose associée à un placebo [210]. La rémission complète et partielle de la protéinurie était obtenue chez 69% des patients sous ciclosporine sans détérioration de la fonction rénale contre 22% dans le groupe placebo. Le taux de rechute était à 45%, un an après l'arrêt de la ciclosporine. Les données actuelles suggèrent que la prolongation du traitement par ciclosporine pendant 12 mois a pour résultat un taux de rémission complète plus élevé à 1 an de suivi [211, 212]. Il est actuellement recommandé de poursuivre la ciclosporine, en cas de réponse favorable du patient, pour une durée de traitement d'au moins 12 mois [213]. La ciclosporine prolongée à faible dose (1,5 mg/kg/ j) pourrait être considérée pour l'entretien à long terme des patients qui obtiennent une rémission complète ou partielle, en particulier chez les patients à risque élevé de rechute [214]. Une surveillance régulière de la concentration sanguine de ciclosporine ainsi que de la fonction rénale est recommandée. On admet que les

taux de ciclosporine considérés comme non toxiques sont de 125–175 ng/ml à t0, et 400–600 ng/ml à t2 (2h après administration de ciclosporine) [213]. L'amélioration du syndrome néphrotique est donc le bénéfice majeur du traitement par ciclosporine, tandis que le bénéfice en termes de préservation de fonction rénale reste à prouver, d'autant que se surajoute à long terme la néphrotoxicité de la ciclosporine.

Dans notre série, 2 patients (6,7%) ont été traités par ciclosporine à une dose de 3,5 mg/kg/j associée à la prednisone à faible dose pendant 12 mois. Il s'agissait d'un traitement de première ligne chez un patient et un traitement de seconde ligne chez une patiente ayant présenté un échec du traitement initial associant cyclophosphamide et corticoïdes. Nous avons surveillé le traitement par des mesures des taux de la ciclosporine t0 pendant la durée du traitement. Nous avons obtenu une rémission chez les 2 patients (complète dans un cas et partielle dans l'autre). Aucun effet indésirable n'était rapporté.

Tacrolimus :

Dans un essai randomisé clinique utilisant le tacrolimus en monothérapie dans la GEM primitive, 25 patients avec une fonction rénale normale et une protéinurie moyenne de 8g/24h ont reçu le tacrolimus à une dose de 0,05 mg/kg/j pendant 12 mois suivi d'une période de régression de 6 mois. Ils ont été comparés à un groupe de contrôle ayant reçu un traitement conservateur (n=23) [215]. Après 18 mois de suivi, la probabilité de rémission était de 94% dans le groupe tacrolimus et de 35% dans le groupe de contrôle. 50% des patients ont fait une rechute après l'arrêt du tacrolimus, similairement aux patients traités par ciclosporine. Il n'y a que des preuves de faible qualité pour soutenir l'utilisation

prolongée de faible dose de tacrolimus pour maintenir la rémission [4]. L'efficacité à long terme du tacrolimus dans la GEM primitive reste incertaine [216].

c. Corticoïdes en monothérapie :

Une étude de 1979 a rapporté qu'un traitement par prednisone à fortes doses un jour sur deux entraînait une réduction significative de la progression vers l'insuffisance rénale comparé à un placebo, sans qu'il y ait un effet durable sur la protéinurie [217]. Cattran et al ont publié en 1989 les résultats d'un essai clinique randomisé comparant pendant 6 mois un groupe ayant reçu du prednisone un jour sur 2 (n = 81) à un groupe ayant reçu un traitement non spécifique (n= 79). Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de bénéfice significatif au traitement corticoïde en monothérapie, aussi bien dans l'induction de la rémission que dans la préservation de la fonction rénale, même en ajustant les données pour n'inclure que les patients avec une protéinurie néphrotique [218]. Toutefois, des études rétrospectives sur des patients asiatiques ont suggéré un possible bénéfice des corticoïdes en monothérapie [169].

Actuellement, le KDIGO ne recommande pas l'utilisation en monothérapie des corticoïdes pour induire des rémissions de syndrome néphrotique ou retarder l'apparition d'insuffisance rénale progressive dans la GEM primitive. [4]

d. Mycophénolate mofétil (MMF):

Des premières études encourageantes ont indiqué un rôle potentiel du MMF dans le traitement de patients à haut risque dans la GEM primitive [219, 220, 221]. Les études ultérieures ont produit des résultats mitigés. Dussol et al ont publié en 2008 les résultats d'une étude prospective portant sur 36 patients

avec une GEM primitive [222]. 19 patients ont reçu le MMF pendant 1 an et 17 patients du groupe de contrôle ont reçu un traitement conservateur. La probabilité de rémission complète ou partielle ne différait pas entre les 2 groupes après 12 mois. Ainsi, la monothérapie par MMF semble être inefficace.

Deux autres études ont suggéré que le traitement par MMF associé à une corticothérapie avait une efficacité similaire à l'induction de la rémission comparé aux protocoles consistant en des agents alkylants plus corticoïdes [223, 224]. Cependant, les rechutes post-traitement sont problématiques. Dans l'étude de Branten et al [224], 57% des patients ont présenté une rechute dans les 2 ans suivant le traitement par MMF. Les patients dans le groupe MMF étaient moins susceptibles d'être en rémission à la fin de la durée de suivi (médiane de 23 mois) que le groupe ayant reçu le cyclophosphamide (44% versus 75%; $P = 0.02$).

Le KDIGO ne recommande pas le MMF comme traitement de 1^{ère} ligne. [4]

e. Rituximab:

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique qui cible l'antigène CD20 à la surface des lymphocytes B.

Parmi les nouveaux agents immunosuppresseurs à l'étude dans la GEM primitive, le rituximab a émergé comme le candidat le plus susceptible d'être incorporé dans le traitement de 1^{ère} ligne. Bien qu'il n'ait pas encore été testé dans des essais cliniques randomisés, des études d'observation encourageantes ont été faites depuis sa première utilisation rapportée dans la GEM primitive en 2002 [225]. Une étude pilote a utilisé 4 doses hebdomadaires de rituximab

(Tableau 13) chez 8 patients néphrotiques avec une GEM primitive et les a suivi pendant 1 an [225, 226]. La protéinurie a diminué de façon significative après 12 mois, et la fonction rénale est restée stable chez tous les patients. Aucun effet indésirable sévère n'était rapporté. Les mêmes auteurs ont suggéré lors d'une étude descriptive que le rituximab est susceptible d'être plus efficace chez les patients ayant des lésions tubulo-interstitielles minimales [227].

Fervenza et al ont publié le résultat d'une étude prospective portant sur 15 patients avec une GEM primitive et une protéinurie > 4 g/24h malgré un traitement par IEC/ARA II pendant au moins 3 mois [228]. Tous les patients ont reçu le rituximab à 2 semaines d'intervalle (1g à J1 et j15). A 6 mois, les patients ayant gardé une protéinurie >3 g/24h et chez qui le taux de lymphocytes B était > 15 éléments/mm³ ont reçu une deuxième cure identique de rituximab. La protéinurie a diminué significativement de moitié environ à 12 mois ($13 \pm 5,7$ g/24h à $6,0 \pm 7,0$ g/24h ; $P = 0.002$). Le taux de rémission était de 58% après 12 mois de suivi. Une autre étude descriptive a utilisé les taux de lymphocytes B circulants pour guider le dosage de rituximab et réduire ainsi les doses totales reçues par les patients [229]. A 12 mois, la proportion de patients qui ont atteint une rémission était similaire à celui de 24 patients de la littérature ayant reçu le protocole standard de rituximab (4 doses hebdomadaires de rituximab).

Conformément à ces conclusions, une analyse rétrospective d'échantillons de sérum n'a pas montré de différence détectable dans la réduction d'anticorps anti-PLA2R1 dans les 2 protocoles [71]. Quel que soit le protocole d'administration du rituximab, la protéinurie tend à diminuer progressivement et la rémission peut survenir jusqu'à 2 ans après le traitement. Beck et al. ont montré que le délai médian pour atteindre des taux indétectables d'anticorps

anti-PLA2R1 était de 9 mois (écarts de 1 à 18 mois). Ce qui peut expliquer le délai dans les rémissions, car la réduction des taux d'anticorps semble précéder la baisse de la protéinurie par des mois [198].

Les taux de rechute après le traitement par rituximab sont difficiles à estimer en raison des études longitudinales limitées. 2 études publiées ont fait un suivi de 31 patients pendant 24 mois [230, 231]. Les rechutes étaient peu fréquentes, à 6% et 13% respectivement pour les études de Cravedi et al. et Fervenza et al.

Les résultats actuels indiquent avec forte probabilité que le rituximab a un effet bénéfique sur le processus évolutif de la maladie. Un essai randomisé clinique est nécessaire pour confirmer ces résultats.

f. ACTH:

Une étude descriptive et un essai randomisé clinique limité ont fourni des preuves préliminaires de faible qualité pour l'utilisation de l'ACTH à longue durée d'action comme traitement de première ligne dans la GEM primitive.

Dans une étude descriptive de Berg et al, l'ACTH synthétique (Synacthène) administré pendant 1 an chez 10 patients avec GEM primitive a permis une réduction significative de la protéinurie [232, 233].

Un essai randomisé clinique a comparé le protocole associant un agent alkylant aux corticoïdes (n=16) vs l'ACTH synthétique (n=16) comme traitement initial de la GEM primitive [234]. Les résultats ont trouvé une efficacité similaire en termes de rémission, pour un suivi médian de 24 mois. Il est à noter que ces patients étaient naïfs de traitement, avec une fonction rénale préservée et un degré modéré de protéinurie (5-6 g/24h). Les résultats n'étaient

pas aussi favorables dans une étude prospective menée par Hofstra et al. où un analogue synthétique de l'ACTH (tétracosactrine) a été administré à des patients avec GEM primitive à haut risque [235]. Après 9 mois de traitement, seuls 44% des patients ont atteint une rémission et le taux de rechute était élevé.

En attente d'essais randomisés cliniques plus élargis, aucune recommandation n'était faite par le KDIGO pour l'utilisation de l'ACTH en traitement initial de la GEM primitive. [4]

D. Traitement de patients avec une fonction rénale altérée :

De nombreux patients résistants au traitement initial ont une fonction rénale altérée. Ponticelli et al ont publié en 1995 les résultats d'un essai clinique randomisé utilisant la ciclosporine A chez des patients avec une protéinurie à haut grade (> 10 g/24h) et une insuffisance rénale progressive (CrCl initiale < 55 ml/min). Les résultats ont montré une réduction significative du taux de déclin de la fonction rénale avec la ciclosporine [236]. Un récent essai clinique randomisé britannique a inclus 108 patients avec une GEM primitive ayant un déclin d'au moins 20% dans la fonction rénale excrétrice mesurée dans les 2 ans avant leur inclusion dans l'étude [237]. 33 patients ont reçu un traitement par protocole de Ponticelli (Chlorambucil/corticoïdes), 37 patients ont reçu un traitement par ciclosporine pendant 12 mois et 38 patients ont reçu un traitement conservateur seul (IEC et/ou ARAII). Le critère de jugement de l'étude était un déclin supplémentaire de 20% dans la fonction rénale. Le risque d'un déclin de 20% dans la fonction rénale était significativement plus faible dans le groupe traité par Chlorambucil/corticoïdes comparé au groupe ayant reçu un traitement conservateur seul (58% vs 84%). Ce risque n'était pas différent entre le groupe

traité par ciclosporine et le groupe ayant reçu un traitement conservateur (81% vs 84%). Toutefois, les effets secondaires sévères étaient plus fréquents dans le groupe Chlorambucil/corticoïdes que dans les groupes traités par ciclosporine et traitement conservateur seul (48% vs 32% et 21% respectivement).

Chez les patients ayant une créatininémie > 20 mg/l, il est recommandé de ne pas excéder des doses journalières de 0,1 mg/kg pour le chlorambucil et 1,5 mg/kg pour le cyclophosphamide, et de limiter la durée de traitement à moins de 6 mois [4, 238]. L'utilisation d'inhibiteurs de la calcineurine chez ces patients peut être associée à une aggravation de la fonction rénale, due à leur néphrotoxicité.

E. Traitement des GEM résistantes au traitement initial :

Les résultats des essais cliniques utilisant un traitement initial cyclique alternant des agents alkylants et une corticothérapie ou un traitement initial par inhibiteurs de la calcineurine ont montré d'excellents résultats de survie rénale et un taux élevé de rémission, même à long terme. Toutefois, 9 à 28% des patients sont résistants au traitement par corticothérapie et agents alkylants, et environ 25% résistants au traitement par inhibiteurs de la calcineurine. Un traitement supplémentaire devrait être considéré chez les patients qui ne parviennent pas à obtenir une rémission complète ou partielle du syndrome néphrotique, si aucune contre-indication n'existe.

S'il n'y a pas de rémission suite à un traitement cyclique par un protocole agents alkylants/corticoïdes, l'alternative est de passer aux inhibiteurs de la calcineurine. Dans ce sens, la ciclosporine est mieux étudiée que le tacrolimus,

particulièrement pour une administration prolongée et en association avec une faible dose de corticoïdes [239].

Pour les patients ayant reçu la ciclosporine ou le tacrolimus en traitement initial, et qui ne montrent pas de réponse après un délai d'au moins 6 mois, le KDIGO suggère l'utilisation d'un protocole basé sur les agents alkylants à la même dose que le traitement initial. [4]

Les rôles de traitement à base de rituximab, MMF et ACTH restent indéfinis pour les patients résistants au traitement initial par agents alkylants ou ICN [240, 241]. Il n'y a pas eu d'essais cliniques dans ce sens.

Dans notre série, chez une patiente ayant présenté un échec du traitement initial par Cyclophosphamide et corticoïdes, nous avons entrepris un traitement par ciclosporine pendant 12 mois. La patiente a présenté une rémission partielle de la protéinurie.

F. Traitement des rechutes de syndrome néphrotique :

Les rechutes de syndrome néphrotique surviennent chez 25-30% des patients dans les 5 ans après l'arrêt du traitement par agents alkylants, et chez 40 à 50% des patients dans l'année suivant l'arrêt des ICN. Chez ces patients qui parviennent à une rémission complète ou partielle, puis font une rechute du syndrome néphrotique, une deuxième ligne de traitement peut être conduite [242, 243].

En cas de rechute de syndrome néphrotique dans la GEM primitive suivant une rémission, la réintroduction de protocoles d'agents alkylants/corticoïdes ou d'ICN va induire le plus souvent une autre rémission [4].

La plupart des données sur les traitements répétés par immunosuppresseurs se rapportent aux patients chez lesquels les rechutes ont eu lieu après une rémission partielle, et avec une fonction rénale normale [244, 245]. Il n'y a pas d'ECR dans la GEM primitive pour guider le traitement de patients avec une fonction rénale altérée qui rechutent après un traitement initial.

L'induction de néoplasies est le souci majeur avec l'utilisation d'agents alkylants pour une période prolongée. Une dose cumulée de 36g de cyclophosphamide (équivalent à 100mg/j pendant 1 an) est associé à un risque augmenté de cancer de la vessie chez des patients avec la maladie de Wegener [246]. De ce fait, des cures répétées par agents alkylants (plus de 2 cures) ne sont pas conseillées.

Les rechutes non sévères (développement d'une protéinurie sub-néphrotique après une rémission complète) ne nécessitent pas de traitement spécifique. La tension artérielle doit rester < 125/75 mm hg et les IEC et/ou ARA II doivent être utilisés en première ligne de traitement.

Le MMF, le rituximab ou l'ACTH peuvent être considérés pour le traitement de rechutes de GEM primitive. Une étude descriptive a ainsi rapporté un effet bénéfique du rituximab chez les patients présentant une rechute à la réduction de la dose des ICN [247]. Il n'y a pas de preuve suffisante pour faire une recommandation spécifique à propos de ces traitements.

G. Stratégie de prise en charge de la GEM primitive :

Nous retenons la stratégie de prise en charge proposée par Waldman et al., prenant en compte le consensus actuel sur les recommandations de traitement de la GEM primitive [198]. (Figure 35)

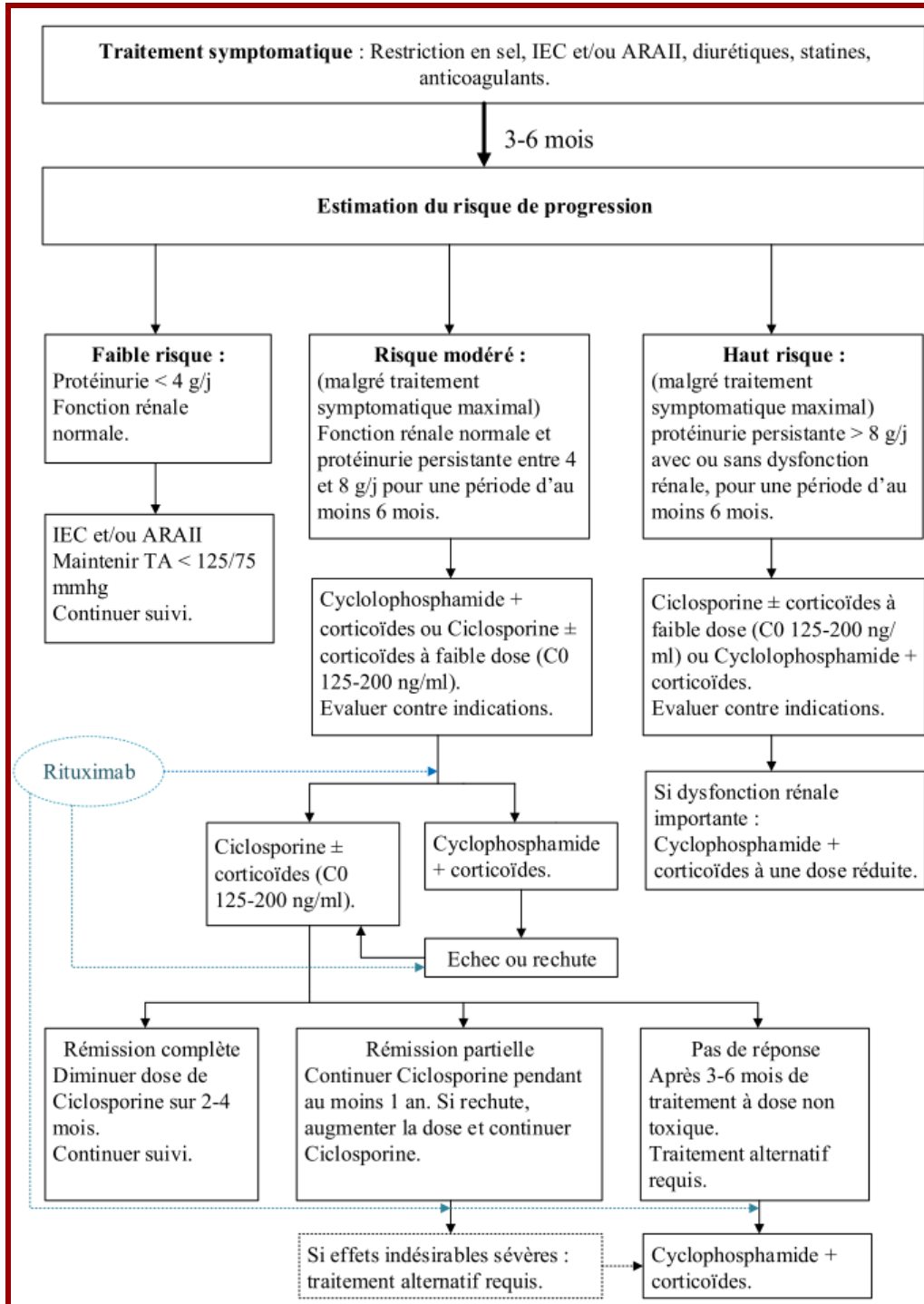


Figure 35 : Stratégie de prise en charge de GEM primitive adaptée de Waldman et al. Position possible de la rituximab dans la prise en charge selon les données actuelles de la littérature. [198]

H. Traitement de la GEM chez l'enfant :

Le KDIGO suggère que le traitement de la GEM primitive chez l'enfant suive les recommandations du traitement de la GEM primitive chez l'adulte. Nos connaissances actuelles sur l'histoire naturelle de la GEM primitive chez l'enfant, les options thérapeutiques et l'évolution à long terme sont issues d'études descriptives non contrôlées [248]. Ces études suggèrent un taux élevé de rémission spontanée et une incidence faible d'insuffisance rénale chronique. En raison du taux élevé de rémission spontanée, les enfants avec une GEM primitive ne nécessitent souvent qu'un traitement conservateur, sauf s'il existe des symptômes sévères du syndrome néphrotique. Dans ce cas, les mêmes protocoles de traitement utilisés chez l'adulte sont suggérés, avec un ajustement posologique approprié [249]. La plupart de ces protocoles utilise le chlorambucil à 0,15 - 0,2 mg/kg/j ou le cyclophosphamide à 2 mg/kg/j pendant 8-12 semaines, en les alternant chaque deux jours à la prednisone. Il n'y a pas de données sur l'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine ou des autres agents immunosuppresseurs dans la GEM primitive chez l'enfant.

I. Traitement des formes secondaires de GEM :

1. GEM lupique :

Le traitement de la GEM lupique se rapproche de la GEM primitive. La prise en charge précoce comporte une inhibition du système rénine angiotensine aldostérone, un contrôle de la tension artérielle et du profil lipidique et une anticoagulation prophylactique [250]. L'indication du traitement immunosuppresseur est posée devant une protéinurie persistante > 4g/24h avec une hypoalbuminémie sévère, une dysfonction rénale, ou l'association de lésions histologiques prolifératives et extramembraneuses [4]. Le traitement

immunosuppresseur a été discuté dans plusieurs directives dont le KDIGO, le Collège américain de rhumatologie (ACR) et la Ligue Européenne contre le Rhumatisme (EULAR) [4,251,252]. Ces directives recommandent une posologie initiale de prednisone à 1 mg/kg/j avec une dégression lente pendant 6 à 12 mois. Le cyclophosphamide est l'agent immunosuppresseur recommandé au traitement de la GEM lupique [4, 253]. Il peut être administré par voie intraveineuse à 0,5-1 g/m² mensuellement pendant 6 mois ou par voie orale à 1-1,5 mg/kg/j (sans dépasser 150mg/j) pendant 2 à 4 mois [4]. La ciclosporine a montré de très bons résultats en termes de rémission mais le taux de rechute à l'arrêt du traitement est élevé [253,254]. La ciclosporine est administrée à une posologie de 4-5 mg/kg/j en 2 prises pendant 12 à 18 mois. Le MMF par voie orale a montré des résultats similaires au cyclophosphamide en termes de rémissions [255, 256]. Le MMF est administré à une posologie initiale de 1g/j en 2 prises qui peut être augmentée par la suite à 3 g/j en 2 prises.

La cible du traitement recommandé par le KDIGO est une rémission complète définie par une protéinurie de 24h < 0,5 g/24h et retour à la normale de la valeur de la créatinine. La réponse au traitement est définie par une réduction > 50% du taux initial de la protéinurie et une stabilisation de la créatininémie.

Dans notre série, parmi les 3 cas de GEM lupique, 2 patientes ont reçu un traitement par cyclophosphamide associé aux corticoïdes et une patiente a reçu une corticothérapie seule en l'absence d'un syndrome néphrotique. Nous avons obtenu une rémission dans les 3 cas, complète dans 2 cas et partielle dans l'autre.

2. GEM secondaires aux infections:

L'interféron alpha, anciennement recommandé pour le traitement de l'hépatite B, n'avait pas d'effet thérapeutique reconnu sur la GEM liée au virus de l'hépatite B [257]. Des cas de régression de la GEM sous traitement antiviral (lamivudine) ont en revanche été publiés [258].

Dans la GEM associée à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), un cas de rémission a été publié après initiation du traitement antirétroviral [259]. Une réponse à la corticothérapie a également été rapportée dans cette étiologie [260].

La pénicilline est le traitement optimal dans la GEM associée à la syphilis [261]. La pénicilline permet une disparition rapide des dépôts extramembraneux, en particulier chez les nourrissons ayant une syphilis congénitale [262].

3. GEM secondaires à une néoplasie :

Plusieurs études rapportent une rémission de la protéinurie à l'éradication de la tumeur [263, 264]. Dans certains cas, une protéinurie peut persister malgré l'éradication de la tumeur. La persistance de la protéinurie peut être expliquée par les changements structuraux résiduels dans le glomérule ou la possibilité qu'une néoplasie non détectée continue d'induire une réponse immunitaire qui maintient l'atteinte glomérulaire [265].

4. GEM secondaires aux médicaments et aux toxiques :

L'arrêt du médicament en cause ou la suppression de l'exposition au toxique permet généralement une rémission de la protéinurie.

A decorative frame with a dark red border and a white inner border. The frame is L-shaped, with the top and right sides being simple lines, and the bottom-left corner featuring an ornate, scrollwork-like pattern. The word "CONCLUSION" is centered within the frame in a brown, serif font.

CONCLUSION

La GEM est la 2^{ème} glomérulopathie primitive en terme de prévalence. Elle touche tous les âges sans prédominance de sexe. Le syndrome néphrotique est le principal mode de révélation. Les GEM primitives sont de loin les plus fréquentes. Les GEM secondaires peuvent être d'étiologies diverses avec une fréquence des causes auto-immunes, d'où l'intérêt d'une enquête étiologique exhaustive.

Au cours des dernières années, de grandes avancées ont été réalisées dans la compréhension de la physiopathologie de la GEM. La découverte de PLA2R1 comme antigène cible de la GEM primitive de l'adulte s'est traduite cliniquement par la mesure d'anticorps anti-PLA2R1 dans le sérum et la détection de PLA2R1 dans les dépôts glomérulaires. La valeur prédictive élevée des anticorps anti-PLA2R1 dans les GEM primitives ouvre la voie à une prise en charge personnalisée de la maladie.

Il est important de faire un diagnostic précoce pour rapidement mettre en place un traitement symptomatique. Notre étude a montré qu'un traitement symptomatique approprié pendant 6 mois permettait un taux élevé de rémission (46,7%). L'estimation du risque de progression à 6 mois permettait ensuite de sélectionner les patients pour un traitement immunosuppresseur. La rémission totale était de 86,9% dans les GEM primitives et 100% dans les GEM secondaires.

Le cyclophosphamide et la ciclosporine A étaient les agents immunosuppresseurs de choix dans notre série. Actuellement, le Rituximab, le MMF et l'ACTH émergent comme les traitements les plus prometteurs dans la GEM. De nombreux essais cliniques sont en cours pour confirmer leurs places dans le traitement de la GEM primitive.



RESUMES

RESUME

Titre: La Glomérulonéphrite extra-membraneuse. Aspects cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs : à propos de 30 cas.

Auteur: El ADRAOUI Yassine

Rapporteur: Pr. BENYAHIA Mohammed.

Mots clés: Glomérulonéphrite extramembraneuse ; Syndrome néphrotique ; Histologie; Traitement ; Evolution.

Introduction: La GEM est la deuxième glomérulopathie primitive en termes de prévalence. L'indication et l'efficacité des différents traitements sont controversées. Notre travail vise à déterminer le profil clinico-biologique et histologique des GEM et à évaluer ses aspects thérapeutiques et évolutifs.

Patients et méthodes: Étude rétrospective sur une période de 5 ans (2010-2014) incluant 30 cas de GEM confirmées par une PBR (MO+IF), avec un suivi minimal de 6 mois. Le critère principal de l'étude était l'obtention d'une rémission du syndrome néphrotique. La rémission complète était définie par une protéinurie <0,3g/24h et la rémission partielle par une protéinurie entre 0,3 et 3g/24h.

Résultats: 30 patients ont une GEM sans prédominance de sexe avec un âge moyen de 38 ans. Le syndrome néphrotique était le principal mode de révélation (93,3%). Le stade 2 histologique était prédominant à 56,7%. Le bilan étiologique a retrouvé une GEM lupique dans 10% des cas et une GEM primitive dans 90% des cas. Les anticorps anti-PLA2R1 étaient positifs chez 4 patients avec une GEM primitive. À 6 mois, nous avons obtenu une rémission chez 46,7% des patients. Dix patients ont reçu un traitement étiopathogénique. La rémission totale était de 86,9% dans les formes primitives et 100% dans les formes secondaires.

Discussion: Une enquête étiologique est nécessaire pour retenir une GEM primitive ou secondaire. La recherche d'anticorps anti-PLA2R1 a un intérêt diagnostique, pronostique et évolutif. Le traitement immunosuppresseur est réservé aux patients à fort risque évolutif.

Conclusion: Une prise en charge rapide et continue permet une approche thérapeutique visant à obtenir une rémission et réduire la morbi-mortalité liée à la GEM.

ABSTRACT

Title: Membranous nephropathy: Clinical, biological, therapeutic and evolutive aspects: about 30 cases.

Author: El ADRAOUI Yassine

Reporter: Pr. BENYAHIA Mohamed.

Keywords: Membranous nephropathy; Nephrotic syndrome; Histology; Treatment; Evolution.

Introduction: Membranous nephropathy (MN) is the second most common primary glomerular disease. The indication and effectiveness of various treatments remain controversial. Our study aims to determine the clinical, biological and histological profile of MN and evaluate its therapeutic approaches and evolutive aspects.

Patients and methods: We conducted a retrospective study over a period of 5 years (2010-2014) including 30 cases of MN confirmed by renal biopsy, with a minimum follow-up of six months. The primary endpoint of the study was to obtain a remission of nephrotic syndrome. Complete remission was defined as proteinuria <0.3 g/d. Partial remission was defined as proteinuria of 0.3 to 3g /d.

Results: 30 patients were collected: 15 men and 15 women with a mean age of 38 years. Nephrotic syndrome was the main revelation mode (93.3%). In renal biopsy, stage 2 was the most predominant (56.7%). Membranous lupus nephritis was found in 10% of cases and primary MN in 90% of cases. Anti-PLA2R antibodies were positive in 4 patients with primary MN. At six months, we achieved remission in 46.7% of patients. Ten patients received specific treatment. Total remission was 86.9% in primary MN and 100% in secondary MN.

Discussion: Etiological investigation is necessary to distinguish between primary and secondary MN. Serum PLA2R antibody levels have a diagnosis, prognosis and evolutive interest. Immunosuppressive therapy is reserved for patients at high risk of progression.

Conclusion: Early treatment allows adequate therapeutic approach to achieve remission and reduce morbidity and mortality related to MN.

ملخص

العنوان: اعتلال الكلية الغشائي: المظاهر السريرية، البيولوجية، العلاجية والتطورية. حول 30 حالة

من طرف: العضراوي ياسين

مؤطر: ذ. بنحبي محمد

الكلمات الأساسية: اعتلال الكلية الغشائي، المتلازمة الكلوية، التشريح الدقيق، العلاج، التطور.

مقدمة: اعتلال الكلية الغشائي هو ثاني اعتلال كبيبات الكلي البدائي انتشارا في العالم. فعالية ودواعي استعمال مختلف العلاجات المقترحة لازالت مثيرة للجدل. يهدف عملنا هذا إلى تحديد المظاهر السريرية، البيولوجية والنسجية لهذا المرض، مع تقييم مناهجه العلاجية وجوانبه التطورية.

مرضى وطرق: قمنا بدراسة بأثر رجعي لمدة 5 سنوات (2010-2014) تهم 30 حالة لاعتلال الكلية الغشائي مؤكدة بخزعة الكلي، مع حد أدنى للمتابعة من 6 أشهر. نقطة النهاية الأولية للدراسة هي الحصول على مغفرة المتلازمة الكلوية. تم تعريف مغفرة كاملة ببيلة بروتينية أقل من 0,3 غ/24س، ومغفرة جزئية ببيلة بروتينية بين 0,3 و3 غ/24س

نتائج: تم جمع 30 مريضا متوسط أعمارهم 38 سنة مع نسبة جنس ذكور/إناث تساوي 1. المتلازمة الكلوية هي العرض الرئيسي للتشخيص (93,3%). في دراسة خزعة الكلي، كان الطور الثاني الأكثر غالبية (56,7%). تم تشخيص الذئبة الكلوية الغشائية في 10% من الحالات، والاحتفاظ بالطابع البدائي للمرض في 90% من الحالات. كانت الأجسام المضادة لمستقبلات الفوسفوليبيز 2 إيجابية عند 4 حالات للمرض البدائي. بعد 6 أشهر، تم تحقيق مغفرة عند 46,7% من الحالات. تلقى 10 مرضى علاج كابيت للجهاز المناعي. كان مجموع المغفرة في الحالات البدائية للمرض 86,9%، و100% في الحالات الثانوية.

مناقشة: لا بد من تحقيق دقيق في أسباب المرض للتمييز بين الحالات البدائية والثانوية لاعتلال الكلية الغشائي. البحث في المصل عن الأجسام المضادة لمستقبلات الفوسفوليبيز 2 له فائدة في التشخيص والتطور المرضي. يعطى العلاج الكابيت للجهاز المناعي فقط للمرضى في خطر عالي من التطور.

خاتمة: يمكن العلاج المبكر والمستمر من نهج علاجي ملائم لتحقيق مغفرة وخفض معدلات المراضة والوفيات المتعلقة باعتلال الكلية الغشائي.

A decorative frame with a dark red border and a white inner section. The word "BIBLIOGRAPHIE" is written in a brown, serif font in the center. The bottom-left corner of the frame features a decorative scrollwork pattern in silver and red.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Fervenza FC, Ethi S, Pecks SU.** Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3: 905-919.
- [2] **Beck LHJ, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ.** M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med. 2009 Jul 2; 361(1):11-21
- [3] **Polanco N, Gutiérrez E, Covarsi A, Ariza F, Carreno A, Vigil A, et al.** Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol 2010, 21: 697–704.
- [4] **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group.** KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 139–274.
- [5] **Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group.** KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1–150.
- [6] **Schena P.** Survey of the Italian Registry of Renal Biopsie frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 418-26.

- [7] **Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH.** Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 621-31.

- [8] **Braden GL, Mulhern JG, O'Shea MH, Nash SV, Ucci AA Jr, Germain MJ.** Changing incidence of glomerular diseases in adults. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 878-83.

- [9] **Dragovic D, Rosenstock JL, Wahl SJ, Panagopoulos G, DeVita MV, Michelis MF.** Increasing incidence of focal segmental glomerulosclerosis and an examination of demographic patterns. *Clin Nephrol* 2005; 63: 1-7.

- [10] **Davison AM.** The United Kingdom Medical Research Council's Glomerulonephritis Registry. *Contr NephroX* 1985; 48: 24-35

- [11] **Zajjari Y, Aatif T, Bahadi A, Hassani K, El Kabbaj D, Benyahia M.** Kidney biopsy in the military hospital of morocco: Complications and histopathological findings. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015;26:1044-9

- [12] **Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ.** A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995;25: 862 e 75.

- [13] **Donadio JV, Torres VE, Velosa JA, et al.** Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int* 1988; 33: 708-715.
- [14] **Schieppati A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S et al.** Prognosis of untreated patients with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 85-89
- [15] **Yoshimoto K, Yokoyama H, Wada T, et al.** Pathologic findings of initial biopsies reflect the outcomes of membranous nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:148-153.
- [16] **Zeng CH, Chen HM, Wang RS, Chen Y, Zhang SH, Liu L, Li LS, Liu ZH.** Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis.* 2008 Oct;52(4):691-8
- [17] **Flayou K; El Hasni I, Cherkaoui A, Al hamany Z, Ezaitouni F, Benamar L, Bayahia R, Ouzedoun N.** Profil épidémiologique et évolutif de la glomérulonéphrite extra-membraneuse idiopathique : A propos de 40 cas. *Néphrologie & Thérapeutique*, 9 (2013) 332-3.
- [18] **Ait Elhaj S, Bassit N, Fadili W, Laouad I.** Profil clinique et évolutif de la glomérulonéphrite extramembraneuse. *Néphrologie & Thérapeutique* Volume 8, 2012,344-5.

- [19] **Rychlik I, Jancova E, Tesar V, Kolsky A, Lacha J, Stejskal J, et al.** The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994 e 2000. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19: 3040-9.
- [20] **Nair R, Bell JM, Walker PD.** Renal biopsy in patients aged 80 years and older. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 618-26.
- [21] **Vendemia F, Gesualdo L, Schena FP, D'Amico G;** Renal Immunopathology Study Group of the Italian Society of Nephrology. Epidemiology of primary glomerulonephritis in the elderly: report from the Italian Registry of Renal Biopsy. *J Nephrol* 2001; 14: 340-52.
- [22] **Simon P, Ramée MP, et al.** Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age *Kidney International* (1994) 46, 1192–1198;
- [23] **Chen A, Frank R, Vento S, et al.** Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long-term outcome. *BMC Nephrol.* 2007 Aug 6. 8:11.
- [24] **Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SGF, Hunter JL.** Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med* 1959; 100: 660–64.
- [25] **Beck LHJ, Salant DJ.** Membranous nephropathy: Recent travels and new roads ahead. *Kidney Int.* 2010 May;77 (9):765-70.

- [26] **Ronco P, Debiec H.** Des modèles animaux aux glomérulopathies extramembraneuses humaines : l'histoire continue. Actualités néphrologiques. 2011
- [27] **Van Damme BJ, Fleuren GJ, Bakker WW, Vernier RL, Hoedemaeker PJ.** Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. V. Fixed glomerular antigens in the pathogenesis of heterologous immune complex glomerulonephritis. *Lab Invest* 1978; 38: 502–10.
- [28] **Couser WG, Steinmuller DR, Stilmant MM, Salant DJ, Lowenstein LM.** Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest* 1978; 62: 1275–87.
- [29] **Kerjaschki D, Farquhar MG.** The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 5557–61.
- [30] **Kerjaschki D, Farquhar MG.** Immunocytochemical localization of the Heymann nephritis antigen (GP330) in glomerular epithelial cells of normal Lewis rats. *J Exp Med* 1983; 157: 667–86.
- [31] **Raychowdhury R et al.** Autoimmune target in Heymann nephritis is a glycoprotein with homology to the LDL receptor. *Science*, 1989, 244 : 1163-1165.

- [32] **Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, Orlando RA.** The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp 330) and RAP. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 35-47
- [33] **Birn H, Vorum H, Verroust PJ, Moestrup SK, Christensen EI.** Receptor-Associated Protein is important for normal processing of megalin in kidney proximal tubules. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 191-202
- [34] **Ronco P, Debiec.** Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet* 2015; 385: 1983–92
- [35] **Salant DJ, Belok S, Madaio MP, Couser WG.** A new role for complement in experimental membranous nephropathy in rats. *Journal of Clinical Investigation.* 1980;66(6):1339-1350.
- [36] **Cybulsky AV, Quigg RJ, Salant DJ.** Experimental membranous nephropathy redux. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289: 660-671.
- [37] **Shankland SJ, et al.** Cyclin kinase inhibitors are increased during experimental membranous nephropathy: potential role in limiting glomerular epithelial cell proliferation in vivo. *Kidney Int.* 1997; 52(2):404–413.
- [38] **Takano T, Elimam H, Cybulsky AV.** Complement-mediated cellular injury. *Semin Nephrol.* 2013; 33(6):586–601.

- [39] **Meyer-Schwesinger C, et al.** A new role for the neuronal ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) in podocyte process formation and podocyte injury in human glomerulopathies. *J Pathol.* 2009;217(3):452–464.
- [40] **Kitzler TM, Papillon J, Guillemette J, Wing SS, Cybulsky AV.** Complement modulates the function of the ubiquitin-proteasome system and endoplasmic reticulum-associated degradation in glomerular epithelial cells. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1823(5):1007–1016.
- [41] **Meyer-Schwesinger C, et al.** Ubiquitin C-terminal hydrolase-11 activity induces polyubiquitin accumulation in podocytes and increases proteinuria in rat membranous nephropathy. *Am J Pathol.* 2011; 178(5):2044–2057.
- [42] **Beck LH, Salant DJ.** Membranous nephropathy: from models to man. *The Journal of Clinical Investigation.* 2014; 124 (6):2307-2314.
- [43] **Border WA, Ward HJ, Kamil ES, Cohen AH.** Induction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen. *J Clin Invest* 1982; 69: 451–61.
- [44] **Adler SG, Wang H, Ward HJ, Cohen AH, Border WA.** Electrical charge. Its role in the pathogenesis and prevention of experimental membranous nephropathy in the rabbit. *J Clin Invest* 1983; 71: 487–99.

- [45] **Naik A, Sharma S, Quigg RJ.** Complement regulation in renal disease models. *Semin Nephrol* 2013; 33: 575–85.
- [46] **Cybulsky AV.** The intersecting roles of endoplasmic reticulum stress, ubiquitin-proteasome system, and autophagy in the pathogenesis of proteinuric kidney disease. *Kidney Int* 2013; 84: 25–33.
- [47] **Debiec H, Guignonis V, Mougenot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, Deschenes G, Ronco PM.** Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *The New England journal of medicine.* 2002; 346:2053–2060.
- [48] **Debiec H, Nauta J, Coulet F, van der Burg M, Guignonis V, Schurmans T, de Heer E, Soubrier F, Janssen F, Ronco P.** Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. *Lancet.* 2004; 364:1252–1259.
- [49] **Ronco P, Debiec H.** Antigen identification in membranous nephropathy moves toward targeted monitoring and new therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21:564–569.
- [50] **Herrmann M. S, Sethi S, Fervenza FC.** Membranous Nephropathy – The start of a paradigm shift. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012 March; 21(2): 203–210.
- [51] **Llorca O.** Extended and bent conformations of the mannose receptor family. *Cell Mol Life Sci.* 2008; 65(9):1302–1310.

- [52] **Ancian P, Lambeau G, Mattei MG, Lazdunski M.** The human 180-kDa receptor for secretory phospholipases A2. Molecular cloning, identification of a secreted soluble form, expression, and chromosomal localization. *J Biol Chem.* 1995; 270 (15):8963–8970.
- [53] **Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, Steinmetz O, Fechner K, Helmchen U, Stahl RA.** An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26:2526–2532.
- [54] **Aalberse RC, Schuurman J.** IgG4 breaking the rules. *Immunology* 2002; 105: 9–19.
- [55] **Lhotta K, Würzner R, König P.** Glomerular deposition of mannose-binding lectin in human glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 881–86.
- [56] **Ma H, Sandor DG, Beck LH Jr.** The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2013; 33: 531–42.
- [57] **Debiec H, Lefeu F, Kemper MJ, Niaudet P, Deschenes G, Remuzzi G, Ulinski T, Ronco P.** Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin. *The New England Journal of Medicine.* 2011; 364:2101–2110

- [58] **Chen JS, Chen A, Chang LC, Chang WS, Lee HS, Lin SH, Lin YF.** Mouse model of membranous nephropathy induced by cationic bovine serum albumin: antigen dose-response relations and strain differences. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2004; 19:2721–2728.
- [59] **Mogues T, Li J, Coburn J, Kuter DJ.** IgG antibodies against bovine serum albumin in humans, their prevalence and response to exposure to bovine serum albumin. *Journal of immunological methods.* 2005; 300:1–11.
- [60] **Bhimma R, Coovadia HM.** Hepatitis B virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol* 2004; 24: 198–211.
- [61] **Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al.** Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2277–87
- [62] **Mastroianni-Kirsztajn G, Hornig N, Schlumberger W.** Autoantibodies in Renal Diseases – Clinical Significance and Recent Developments in Serological Detection. *Frontiers in Immunology.* 2015; 6:221.

- [63] **Hofstra JM, Wetzels JF.** Anti-PLA2R antibodies in membranous nephropathy: ready for routine clinical practice? *Neth J Med.* 2012; 70(3): 109–113.
- [64] **Schlumberger W, et al.** Differential diagnosis of membranous nephropathy with autoantibodies to phospholipase A2 receptor 1. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(2):108–113.
- [65] **Hoxha E, et al.** Enhanced expression of the M-type phospholipase A2 receptor in glomeruli correlates with serum receptor antibodies in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2012;82(7):797–804.
- [66] **Ronco P, Debiec H.** Membranous nephropathy: A fairy tale for immunopathologists, nephrologists and patients. *Molecular Immunology*, 2015 Nov, 68 (1), 57-62.
- [67] **Qin W, et al.** Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(6):1137–1143.
- [68] **Hofstra JM, et al.** Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23(10):1735–1743
- [69] **Oh YJ, Yang SH, Kim DK, Kang SW, Kim YS.** Autoantibodies against phospholipase A2 receptor in Korean patients with membranous nephropathy. *PLoS One.* 2013.

- [70] **Kanigicherla D, et al.** Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2013; 83(5):940–948.
- [71] **Beck LH Jr, et al. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, Cosio FG, Cattran DC, Salant DJ.** Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(8):1543–1550.
- [72] **Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ.** Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(6):1286–1291.
- [73] **Svobodova B, Honsova E, Ronco P, Tesar V, Debiec H.** Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(7):1839–1844.
- [74] **Debiec H, Ronco P.** PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2011;364(7):689–690.

- [75] **Larsen CP, Messias NC, Silva FG, Messias E, Walker PD.** Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol.* 2013;26(5):709–715
- [76] **Vangelista A, Tazzari R, Bonomini V.** Idiopathic membranous nephropathy in 2 twin brothers. *Nephron* 1988; 50: 79–80.
- [77] **Elshihabi I, Kaye CI, Brzowski A.** Membranous nephropathy in two human leukocyte antigen-identical brothers. *J Pediatr* 1993; 123: 940–42.
- [78] **Vaughan RW, Demaine AG, Welsh KIA.** A DQA1 allele is strongly associated with idiopathic membranous nephropathy. *Tissue Antigens* 1989; 34: 261–69.
- [79] **Sacks SH, Warner C, Campbell RD, Dunham I.** Molecular mapping of the HLA class II region in HLA-DR3 associated idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1993; 39: S13–19.
- [80] **Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, et al.** Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011; 364: 616–26.
- [81] **Bullich G, Ballarín J, Oliver A, et al.** HLA-DQA1 and PLA2R1 polymorphisms and risk of idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 335–43.

- [82] **Lv J, Hou W, Zhou X, et al.** Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1323–29.
- [83] **Liu YH, Chen CH, Chen SY, et al.** Association of phospholipase A2 receptor 1 polymorphisms with idiopathic membranous nephropathy in Chinese patients in Taiwan. *J Biomed Sci* 2010; 17: 81–88.
- [84] **Coenen MJ, Hofstra JM, Debiec H, et al.** Phospholipase A2 receptor (PLA2R1) sequence variants in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 677–83.
- [85] **Jennette JC et al.** *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, Seventh Edition. 2014
- [86] **Fogo A, Kashgarian M.** *Diagnostic Atlas of Renal Pathology*, second edition. 2011
- [87] **Ehrenreich T, Churg J.** Pathology of membranous nephropathy. *Pathol Annu.* 1968, 3:145–186
- [88] **Nochy D, Lefaucheur C, Bariety J.** Biopsie rénale : les différentes techniques. *Néphrologie & Thérapeutique* (2009) 5, 314—330
- [89] **Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG.** Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. *Kidney Int* 1983; 24: 377-385.

- [90] **Sigal LH.** Basic science for the clinician 58: IgG subclasses. *J Clin Rheumatol* 2012; 18: 316-318.
- [91] **Doi T, Mayumi M, Kanatsu K, et al.** Distribution of IgG subclasses in membranous nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1984; 58: 57-62
- [92] **Haas M.** IgG subclass deposits in glomeruli of lupus and nonlupus membranous nephropathies. *Am J Kidney Dis* 1994;23:358-364.
- [93] **Huang CC, Lehman A, Albawardi A, et al.** IgG subclass staining in renal biopsies with membranous glomerulonephritis indicates subclass switch during disease progression. *Mod Pathol* 2013; 26: 799-805.
- [94] **Brennes BM.** *The Kidney*, 7th edition, Vol 1, 1314-1321, 2004.
- [95] **Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG.** Pathologic differentiation between lupus and non-lupus membranous nephropathy. *Kidney Int* 24: 377-385, 1983.
- [96] **Glassock RJ.** Diagnosis and natural course of membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2003; 23: 324–332.
- [97] **Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, Cattran DC, and the Metropolitan Toronto Glomerulonephritis Registry.** The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1417–22.
- [98] **Wasserstein AG.** Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 664–674.

- [99] **Sprangers B, Bomback AS, Cohen SD, et al.** Idiopathic membranous nephropathy: clinical and histologic prognostic features and treatment patterns over time at a tertiary referral center. *Am J Nephrol* 2012;36:78-89.P.292
- [100] **Troyanov S, Roasio L, Pandes M, et al.** Renal pathology in idiopathic membranous nephropathy: a new perspective. *Kidney Int* 2006;69:1641-1648.
- [101] **Cattran DC, Fervenza FC.** Membranous nephropathy. *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases (Sixth Edition) 2014, Pages 176–184*
- [102] **Honkanen E, Tornroth T, Gronhagen-Riska C.** Natural history, clinical course and morphological evolution of membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7(Suppl 1):35-41.
- [103] **Wakai S, Magil AB.** Focal glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1992 41:428–434.
- [104] **Gupta R, Sharma A, Mahanta PJ, et al.** Focal segmental glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis: A clinico-pathological and stereological study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 444-449.

- [105] **Heeringa SF, Branten AJ, Deegens JK, et al.** Focal segmental glomerulosclerosis is not a sufficient predictor of renal outcome in patients with membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2201-2207.
- [106] **Dumoulin A, Hill GS, Montseny JJ, et al.** Clinical and morphological prognostic factors in membranous nephropathy: significance of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 38-48.
- [107] **Wehrmann M, Bohle A, Bogenschutz O, et al.** Long-term prognosis of chronic idiopathic membranous glomerulonephritis. An analysis of 334 cases with particular regard to tubulo-interstitial changes. *Clin Nephrol* 1989; 31: 67-76.
- [108] **Magil AB.** Tubulointerstitial lesions in human membranous glomerulonephritis: relationship to proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 375-379.
- [109] **Lai FM, To KF, Wang AY, et al.** Hepatitis B virus-related nephropathy and lupus nephritis: morphologic similarities of two clinical entities. *Mod Pathol* 2000; 13: 166-172.
- [110] **Li P, Wei RB, Tang L, et al.** Clinical and pathological analysis of hepatitis B virus-related membranous nephropathy and idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2012; 78: 456-464.

- [111] **Asmandar S. et al**, Place de l'étude des sous-classes d'IgG dans les glomérulonéphrites extramembraneuses : à propos d'un cas. *Néphrol Ther*, 2015.
- [112] **Song YS, Min KW, Kim JH, Kim GH, Park MH**. Differential diagnosis of lupus and primary membranous nephropathies by IgG subclass analysis. *Clin J Am Soc*. 2012 ; 1947-55
- [113] **Kuroki A, Shibata T, Honda H, Totsuka D, Kobayashi K, Sugisaki T**. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. *Intern Med* 2002; 41:936–42.
- [114] **Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, Okuyama S, Masai R, Maki N, et al**. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 574–9.
- [115] **Glassock RJ**. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (1):64-71.
- [116] **Cherkaoui A; Flayou K; Azzaoui A; Benamar L; Ezaitouni F; Bayahia R; Ouzeddoun N**; Profil des glomérulonéphrites extramembraneuses secondaires. *Néphrologie & Thérapeutique*. Volume 9, Issue 5, September 2013, Page 342

- [117] **Abe S, Amagasaki Y, Konishi K et al.** Idiopathic membranous glomerulonephritis: aspects of geographical differences. *J Clin Pathol* 1986; 39: 1193–1198.52: 691–698.
- [118] **Cahen R, Francois B, Trollet P et al.** Aetiology of membranous glomerulonephritis: a prospective study of 82 adult patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 172–180.
- [119] **Honkanen E.** Survival in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1986; 25: 122–128.
- [120] **Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al.** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:241e250.
- [121] **Austin HA, Illei GG.** Membranous lupus nephritis. *Lupus.* 2005;14:65e71.
- [122] **Chen Q, Hu WX, Liu ZH, et al.** Clinicopathologic study in 152 patients with class V lupus nephritis. *Chin J Nephrol.* 2002;18:417e422.
- [123] **Sqalli Houssaini T, Benabdallah L, Arrayhani M, Amar Y, Rhou H, Ouzeddoun N, Bayahia R, Benamar L.** Forme initiale et évolution de la glomérulonéphrite extramembraneuse lupique pure. *Presse Med.* 2008; 37: 559–563
- [124] **Schwartz MM, Kawala K, Roberts JL, Humes C, Lewis EJ.** Clinical and pathological features of membranous glomerulonephritis of systemic lupus erythematosus. *Am J Nephrol.* 1984; 4:301e311.

- [125] **Houssiau FA.** Traitement de la néphropathie lupique. *Actualités Néphrologiques* 2005. Paris: Flammarion Médecine-Sciences;2005. (p. 133–144).
- [126] **Grcevska L, Polenakovic M, Petrusavska G.** Membranous nephropathy associated with thyroid disorders. *Nephron* 2000;86:534-535.
- [127] **Jordan SC, Buckingham B, Sakai R, et al.** Studies of immune-complex glomerulonephritis mediated by human thyroglobulin. *N Engl J Med* 1981;304:1212-1215.
- [128] **Becker BA, Fenves AZ, Breslau NA.** Membranous glomerulonephritis associated with Graves' disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33:369–373.
- [129] **El Maghraoui A, Abouzahir A, Mahassine F, Tabache F, Bezza A, Ghafir D, Ohayon V, Archane MI.** Vascularite urticarienne hypocomplémentémique de McDuffie. Deux observations et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2001 Vol 22 - N° 1 P. 70-74.
- [130] **Kobayashi S, Nagase M, Hidaka S, Arai T, Ikegaya N, Hishida A, et al.** Membranous nephropathy associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis: report of two cases and review of the literature. *Nephron* 1994;66:1–7.
- [131] **Nakano N, Ueno M, Nishi S, Shimada H, Hasegawa H, Watanabe T, et al.** Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1998; 50: 154–160.

- [132] **Ivanyi B, Haszon I, Endreffy E, Szenohradzky P, Petri IB, Kalmar T, et al.** Childhood membranous nephropathy, circulating antibodies to the 58-kd TIN antigen, and antitubular basement membrane nephritis: an 11-year follow-up. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1068–1074.
- [133] **Wong SN, Yu EC, Chan KW.** Hepatitis B virus associated membranous glomerulonephritis in children: experience in Hong Kong. *Clin Nephrol* 1993; 40:142–147.
- [134] **Hsu HC, Wu CY, Lin CY, Lin GJ, Chen CH, Huang FY.** Membranous nephropathy in 52 hepatitis B surface antigen carrier children in Taiwan. *Kidney Int* 1989;36:1103–1107.
- [135] **Liao MT, Chang MH, Lin FG, et al.** Universal hepatitis B vaccination reduces childhood hepatitis B virus-associated membranous nephropathy. *Pediatrics* 2011; 128: 600-604.
- [136] **Johnson RJ, Couser WG.** Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990; 37:663-676.
- [137] **Lai KN, Li PK, Lui SF, Au TC, Tam JS, Tong KL, et al.** Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1991; 324: 1457–1463.
- [138] **Bjorneklett R, Vikse BE, Svarstad E, et al.** Long-term risk of cancer in membranous nephropathy patients. *Am J Kidney Dis* 2007;50:396-403.

- [139] **Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al.** Membranous nephropathy and cancer: epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006;70:1510-1517.
- [140] **Ronco PM.** Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int.* 1999;56:355-77.
- [141] **Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP.** Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;70:39-58.
- [142] **Beck LHJ.** Membranous nephropathy and malignancy. *Seminars in Nephrology*, Vol 30, No 6, Nov 2010, pp 635-644
- [143] **Radford MG, Holley KE, Grande JP, Larson TS, Wagoner RD, Donadio JV, et al.** Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA* 1996;276:466–469.
- [144] **Nawaz FA, Larsen CP, Troxell ML.** Membranous Nephropathy and Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents *Am J Kidney Dis.* 2013
- [145] **Larsen CP, Messias NC, Silva FG, Messias E, Walker PD.** Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol.* 2013;26(5):709-715.
- [146] **Hill GS.** Drug-associated glomerulopathies. *Toxicol Pathol* 1986; 14: 37-44.

- [147] **Textor SC, Gephardt GN, Bravo EL, et al.** Membranous glomerulopathy associated with captopril therapy. *Am J Med* 1983;74:705-712.
- [148] **Tholl U, Anlauf M, Helmchen U.** Clopidogrel and membranous nephropathy. *Lancet*. 1999 Oct 23;354(9188):1443-4.
- [149] **Phan L, Coulomb F, Boudon M, et al.** Extramembranous glomerulonephritis induced by lithium. *Nephrologie* 1991; 12:185-187.
- [150] **Ikeda K, Okamoto T, Yamamura T, et al.** Nephrotic syndrome in multiple sclerosis patients who had undergone long-term interferon beta-1b therapy. *Rinsho shinkeigaku (Clinical neurology)* 2013; 53: 19-23.
- [151] **Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, et al.** Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1400-1406.
- [152] **Obayashi M, Uzu T, Harada T, Yamato M, Takahara K, Yamauchi A.** **Clinical** course of bucillamine-induced nephropathy in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Nephrol*. 2003 Dec; 7(4): 275-8.
- [153] **Shin GT, Yim H, Park J, et al.** Membranous nephropathy associated with fluconazole treatment. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 318-322.
- [154] **Miller S, Pallan S, Gangji AS, et al.** Mercury-associated nephrotic syndrome: a case report and systematic review of the literature. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:135-13.

- [155] **Li SJ, Zhang SH, Chen HP, et al.** Mercury-induced membranous nephropathy: clinical and pathological features. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 439-444.
- [156] **Breyse P, Couser WG, Alpers CE, et al.** Membranous nephropathy and formaldehyde exposure. *Ann Intern Med* 1994; 120: 396-397.
- [157] **Barbour S, Reich H, Cattran D.** Short-term complications of membranous nephropathy. *Contrib Nephrol.* 2013; 181:143-51.
- [158] **Tulpar S, Gunduz Z, Sahin U, et al.** Trace Elements in Children Suffering from Idiopathic Nephrotic Syndrome. *The Eurasian Journal of Medicine.* 2014;46(3):187-191.
- [159] **Barbour S, Greenwald A, Djurdjev O et al.** Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012; 81: 190–195.
- [160] **Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL et al.** Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 43–51.
- [161] **Ordonez JD, et al.** The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 44:638.
- [162] **Iwaki H, Kuriyama M, Neshige S.** Acute ischemic stroke associated with nephrotic syndrome: Incidence and significance. Retrospective cohort study. *eNeurologicalSci* 1 2015; 47–50

- [163] **Sasaki Y, Raita Y, Uehara G, et al.**, Carotid thromboembolism associated with nephrotic syndrome treated with dabigatran, Case Rep. Nephrol. Urol. 4 (2014) 42–52.
- [164] **Segal P.E., Choi M. J.** Recent Advances and Prognosis in Idiopathic Membranous Nephropathy Advances in Chronic Kidney Disease, Vol 19, No 2, 2012: pp 114-119
- [165] **Davison AM, Cameron JS, Kerr DN, Ogg CS, Wilkinson RW:** The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults. Clin Nephrol 1984; 22: 61–67.
- [166] **McQuarrie EP, Stirling CM, Geddes CC.** Idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome: outcome in the era of evidence-based therapy. Nephrol Dial Transplant. 2012 Jan; 27(1):235-42.
- [167] **Van den Brand JA, van Dijk PR, Hofstra JM, Wetzels JF.** Long-term outcomes in idiopathic membranous nephropathy using a restrictive treatment strategy. J Am Soc Nephrol. 2014 Jan; 25 (1): 150-8.
- [168] **Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR.** Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: A meta-analysis. J Am Soc Nephrol 11: 319–329, 2000
- [169] **Shiiki H, Saito T, Nishitani Y et al.** Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. Kidney Int 2004; 65: 1400–1407.

- [170] **Zent R, Nagai R, Cattran D.** Idiopathic membranous nephropathy in the elderly: A comparative study. *Am J Kidney Dis* 1997 29: 200–206.
- [171] **Cattran et al.** Management of Membranous Nephropathy: When and What for Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005 16: 1188–1194.
- [172] **Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF.** Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1998;31:1-11.
- [173] **Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF.** Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:707-711.
- [174] **Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF.** Urinary IgG excretion as a prognostic factor in idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1997; 48:79–84.
- [175] **Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF.** Urinary excretion of beta 2-microglobulin predicts renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1666–1669.
- [176] **Hofstra JM, Deegens JK, Willems HL, Wetzels JF.** Beta-2-microglobulin is superior to N-acetyl-beta-glucosaminidase in predicting prognosis in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2546 e 51.

- [177] **Branten AJ, Du Buf-Vereijken PW, Klasen IS, Bosch FH, Feith GW, Hollander DA, et al.** Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:169 e 74.
- [178] **Lee HS, Koh HI.** Nature of progressive glomerulosclerosis in human membranous nephropathy. *Clin Nephrol.* 1993;39:7-16.
- [179] **Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al.** Toronto Glomerulonephritis Registry G. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004;66:1199-1205.
- [180] **Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA.** Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:1357 e 66.
- [181] **Pei Y, Cattran D, Greenwood C.** Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42: 960–966.
- [182] **Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM et al.** Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997; 51: 901–907.
- [183] **Van den Brand JA, Hofstra JM, Wetzels JF.** Prognostic value of risk score and urinary markers in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1242-1248.

- [184] **Ruggenti P, et al.** Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet*. 1997 Jun 28, 349:1857-63.
- [185] **Miyauchi N, Nakamura Y.** Antiproteinuric effect of an angiotensin II receptor antagonist in membranous nephropathy. *Nephron* 2001; 88:183–184.
- [186] **Jafar TH, Schmid CH, Landa M et al.** Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. 2001 Jul 17;135(2):73-87.
- [187] **Ruggenti P et al.** Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II antagonism in nondiabetic chronic nephropathies. *Semin Nephrol* 2004; 24: 158–167.
- [188] **Kosmadakis G1, Filiopoulos V, Georgoulas C, Tentolouris N, Michail S.** Comparison of the influence of angiotensin-converting enzyme inhibitor lisinopril and angiotensin II receptor antagonist losartan in patients with idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome. *Scand J Urol Nephrol*. 2010 Sep; 251-256

- [189] **Nakao N, Yoshimura A, Ideura T.** Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2003 Jan, 11; 361: 117-124.
- [190] **Upadhyay A, Earley A, Haynes SM et al.** Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med* 2011; 154: 541–548.
- [191] **Agarwal A, Haddad N, Hebert LA.** Progression of kidney disease: diagnosis and management. Evidence based Nephrology, 1st edn. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2008, pp 311–322.
- [192] **Kassimatis TI, Goldsmith DJA.** Statins in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Pharmacological Research* 2014 Oct; 88: 62–73.
- [193] **Rayner BL, Byrne MJ, van Zyl Smit R.** A prospective clinical trial comparing the treatment of idiopathic membranous nephropathy and nephrotic syndrome with simvastatine and diet versus diet alone. *Clin Nephrol* 1996;46:219–224.
- [194] **Glassock RJ.** Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome: a clinical conundrum. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2221–2225.
- [195] **Lee T, Biddle AK, Lionaki S, Barbour SJ, Cattran D et al.** Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy [En ligne] www.gntools.com

- [196] **Lee T, Biddle AK, Lionaki S et al.** Personalized prophylactic anticoagulation decision analysis in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 2014; 85: 1412–1420.
- [197] **Glassock R J.** Thrombo-prevention in membranous nephropathy: a new tool for decision making? *Kidney International* (2014) 85, 1265–1266;
- [198] **Waldman M., Howard A.;** Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1617–1630.
- [199] **Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E et al.** Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 310: 946–950.
- [200] **Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al.** A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 8–13.
- [201] **Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al.** A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600–1604.
- [202] **Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al.** Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 599–603.

- [203] **Ponticelli C, Altieri P, Scolari F et al.** A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 444–450.
- [204] **Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS.** Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1553–1558.
- [205] **Jindal K, West M, Bear R et al.** Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 61–67.
- [206] **Jha V, Ganguli A, Saha TK et al.** A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1899–1904.
- [207] **Chen Y, Schieppati A, Chen X, Cai G, Zamora J, Giuliano GA, Braun N, Perna A.** Immunosuppressive treatment for idiopathic membranous nephropathy in adults with nephrotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10.
- [208] **Ambalavanan S, Fauvel JP, Sibley RK et al.** Mechanism of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 290–298.

- [209] **Guasch A, Suranyi M, Newton L et al.** Short-term responsiveness of membranous glomerulopathy to cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 472–481.
- [210] **Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al.** Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484–1490.
- [211] **Meyrier A, Noel LH, Auriche P et al.** Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. *Kidney Int* 1994; 45: 1446–1456.
- [212] **Alexopoulos E, Papagianni A, Tsamelashvili M et al.** Induction and long-term treatment with cyclosporin A in membranous glomerulonephritis with the nephrotic syndrome (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 780A.
- [213] **Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P et al.** Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome: workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72: 1429-1447.
- [214] **Tao JL1, Liu LL, Wen YB, Gao RT, Li H, Li MX, Li XM, Li XW.** Cyclosporine treatment in idiopathic membranous nephropathy nephrotic syndrome in adults: a retrospective study spanning 15 years. *Chin Med J (Engl)*. 2011 Nov;124(21):3490-4.

- [215] **Praga M, Barrio V, Juarez GF et al.** Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007; 71: 924–930.
- [216] **Chen M, Li H, Li XY et al.** Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Med Sci* 2010; 339: 233–238.
- [217] **Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome.** A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy.. *N Engl J Med* 1979; 301: 1301–1306.
- [218] **Cattran DC, Delmore T, Roscoe J et al.** A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 210–215.
- [219] **Miller G, Zimmerman R 3rd, Radhakrishnan J, Appel G:** Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2002 36: 250–256
- [220] **Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, Atta MG, Scheel PJ, Sothinathan R, Briggs WA:** Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002 61: 1098–1114
- [221] **Polenakovic M, Grcevska L, Dzikova S:** Mycophenolate mofetil in treatment of idiopathic stages III-IV membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2003 18: 1233–1234

- [222] **Dussol B, Morange S, Burtey S, Indreies M, Cassuto E, Mourad G et al.** Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: A 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008 52: 699–705.
- [223] **Chan TM, Lin AW, Tang SC, Qian JQ, Lam MF, Ho YW, Tse KC, Chan KW, Lai KN, Tang CS:** Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2007 12: 576–581.
- [224] **Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, Wetzels JF:** Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: A clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 2007 50: 248–256.
- [225] **Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M et al.** Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002; 360: 923–924.
- [226] **Ruggenti P, Chiurciu C, Brusegan V et al.** Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1851–1857.
- [227] **Ruggenti P, Chiurciu C, Abbate M et al.** Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 738–748.

- [228] **Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB et al.** Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73: 117–125.
- [229] **Cravedi P, Ruggenti P, Sghirlanzoni MC et al.** Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 932–937.
- [230] **Cravedi P, Sghirlanzoni MC, Marasà M, Salerno A, Remuzzi G, Ruggenti P:** Efficacy and safety of rituximab second-line therapy for membranous nephropathy: A prospective, matched-cohort study. *Am J Nephrol* 2011; 33: 461–468.
- [231] **Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, Irazabal MV, Eirin A, Specks U, Nachman PH, Bergstralh EJ, Leung N, Cosio FG, Hogan MC, Dillon JJ, Hickson LJ, Li X, Cattran DC;** Mayo Nephrology Collaborative Group: Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: A 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 2188–2198, 2010
- [232] **Berg AL, Nilsson-Ehle P, Arnadottir M.** Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56: 1534–1543.
- [233] **Berg AL, Arnadottir M.** ACTH-induced improvement in the nephrotic syndrome in patients with a variety of diagnoses. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1305–1307.

- [234] **Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M et al.** A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 233–240.
- [235] **Hofstra J, Brink H, Van de Kerkhof J, Wetzels J:** Synthetic ACTH is less effective than cyclophosphamide in patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: A773.
- [236] **Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S et al.** A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995; 47: 1130–1135.
- [237] **Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al.** Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 744–751
- [238] **Reichert LJ, Huysmans FT, Assmann K et al.** Preserving renal function in patients with membranous nephropathy: daily oral chlorambucil compared with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1994; 121: 328–333.
- [239] **Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al.** Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484–1490

- [240] **Passerini P, Ponticelli C.** Treatment of Primary Glomerulonephritis, 2nd edn. Oxford University Press: Oxford, UK, 2009, pp 261–312.
- [241] **Ballarin J, Poveda R, Ara J, Pérez L, Calero F, Grinyó JM, Romero R.** Treatment of idiopathic membranous nephropathy with the combination of steroids, tacrolimus and mycophenolate mofetil: Results of a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3196–3201.
- [242] **Waldman M, Austin III HA.** Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 469–479.
- [243] **Du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF.** Efficacy of a second course of immunosuppressive therapy in patients with membranous nephropathy and persistent or relapsing disease activity. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 2036–2043.
- [244] **Ponticelli C, Passerini P, Altieri P et al.** Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(Suppl 1): 85–90.
- [245] **Suki WN, Trimarchi H, Frommer JP.** Relapsing membranous nephropathy. Response to therapy of relapses compared to that of the original disease. *Am J Nephrol* 1999; 19: 474–479.
- [246] **Faurschou M, Sorensen IJ, Mellekjaer L et al.** Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008; 35: 100–105.

- [247] **Segarra A, Praga M, Ramos N et al.** Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1083–1088.
- [248] **Menon S, Valentini RP.** Membranous nephropathy in children: clinical presentation and therapeutic approach. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1419–1428.
- [249] **Makker SP.** Treatment of membranous nephropathy in children. *Semin Nephrol* 2003; 23: 379–385.
- [250] **Haridasan S, Sharma A, Rathi M,** Treatment of membranous lupus nephritis *Clinical Queries: Nephrology* 04/2014; 106-113
- [251] **Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al.** American college of rheumatology guidelines for screening, treatment and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res.* 2012; 64: 797e808.
- [252] **Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al.** Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71: 1771e1782.

- [253] **Austin HA, Illei GG, Braun MJ, et al.** Randomized, controlled clinical trial of prednisone, cyclophosphamide and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 901e911.
- [254] **Hu W, Liu Z, Shen S, et al.** Cyclosporine A in treatment of membranous lupus nephropathy. *Chin Med J.* 2003;116: 1827e1830.
- [255] **Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al, For the Aspreva Lupus Management Study (ALMS).** Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1103e1112.
- [256] **Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II , Appel GB.** Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int.* 2010; 77: 152e160.
- [257] **Lai KN, Li PK, Lui SF, Au TC, Tam JS, Tong KL, et al.** Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1991; 324: 1457–1463.
- [258] **Connor FL, Rosenberg AR, Kennedy SE, Bohane TD.** HBV associated nephrotic syndrome: resolution with oral lamivudine. *Arch Dis Child* 2003;88:466–469.

- [259] **Alarcon-Zurita A, Salas A, Anton E, Morey A, Munar MA, Losada P, et al.** Membranous nephropathy with nephrotic syndrome in a HIV positive patient-remarkable remission with triple therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1097–1098.
- [260] **Mattana J, Siegal FP, Schwarzwald E, Molho L, Sankaran RT, Gooneratne R, et al.** AIDS-associated membranous nephropathy with advanced renal failure: response to prednisone. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 116–119.
- [261] **Inam N, Izhar A, Gonzales Y, et al.** Membranous glomerulonephritis secondary to syphilis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:B43.
- [262] **Losito A, Bucciarelli E, Massi-Benedetti F, et al.** Membranous glomerulonephritis in congenital syphilis. *Clin Nephrol* 1979; 12:32-37.
- [263] **Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM.** Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis*.1993; 22: 5-10.
- [264] **Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP.** Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009; 70: 39-58.
- [265] **Couser WG, Wagonfeld JB, Spargo BH, Lewis EJ.** Glomerular deposition of tumor antigen in membranous nephropathy associated with colonic carcinoma. *Am J Med.* 1974; 57: 962-70.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 333

سنة : 2015

اعتلال الكلية الغشائي:

المظاهر السريرية، البيولوجية، العلاجية والتطورية

بصدد 30 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: ياسين العضاوي

المزداد في: 07 غشت 1990 بتطوان

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: اعتلال الكلية الغشائي – المتلازمة الكلوية – التشريح الدقيق –
العلاج – التطور.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

مشرف

أعضاء

السيدة: لبنى بنعمر

أستاذة في أمراض الكلي

السيد: محمد بنيحيى

أستاذ في أمراض الكلي

السيد: يوسف سكاش

أستاذ في الطب الباطني

السيد: محمد أوقبلي

أستاذ في علم التشريح الدقيق