



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2017

Thèse N° 119

Glomérulonéphrite extramembraneuse : profil épidémiologique, clinique, étiologique et évolutif : A propos de 33 cas

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05 /06 /2017

PAR

Mlle. **Ilham LAGSYER**

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Gomérulonéphrite extramembraneuse – Présentation clinique –
étiologies – évolution

JURY

Mme.	I. LAOUAD Professeur de Néphrologie	PRESIDENT
Mme.	W. FADILI Professeur agrégée de Néphrologie	RAPPORTEUR
Mme.	M. ZAHLANE Professeur agrégée de Médecine Interne	} JUGES
Mr.	A. FAKHRI Professeur agrégé d'Anatomie Pathologie	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ
وأن أعمل صالحاً ترضاه
وأصلح لي في ذريّتي
إنّي تبنت إليك و إنّي من المسلمين"
صدق الله العظيم





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.

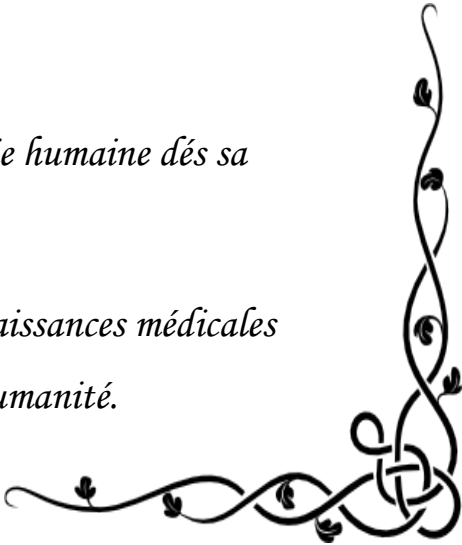
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

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 strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.





**LISTE DES
PROFESSEURS**



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KISSANI Najib	Neurologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENELKHAIIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale

BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SARF Ismail	Urologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	ZOUHAIR Said	Microbiologie

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HADEF Rachid	Immunologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique

AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUCHE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUCHE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUCHE Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale

CHAFIK Rachid	Traumatologie-orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumatologie-orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

Professeurs Assistants

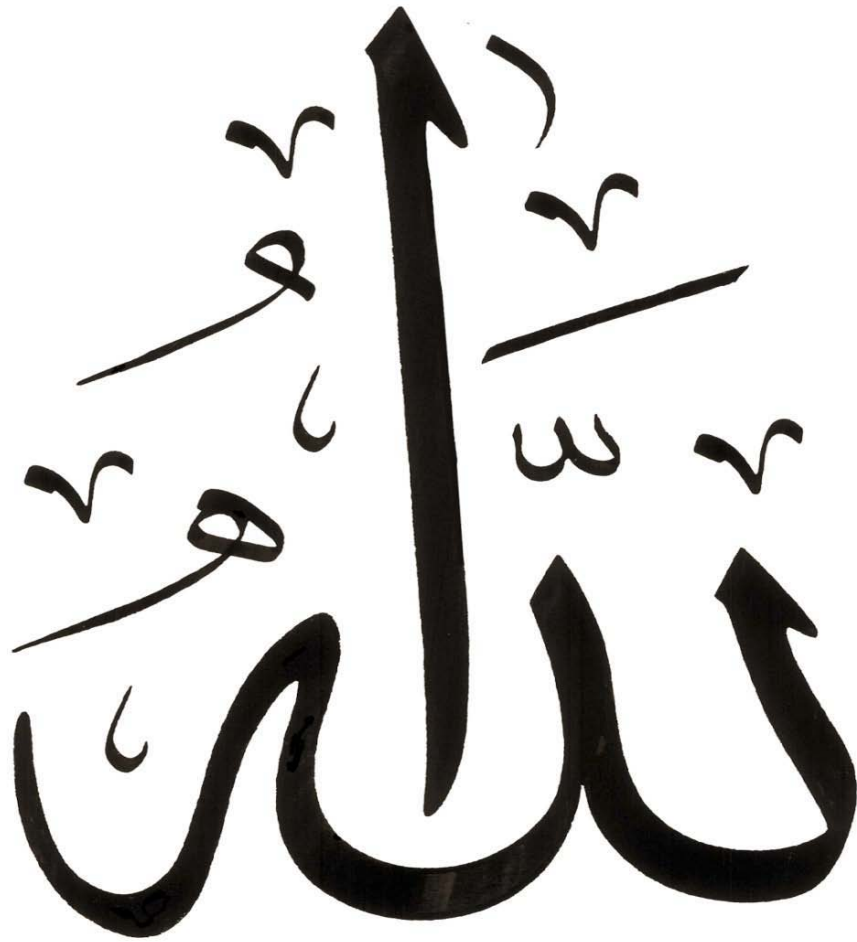
Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFTTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale

ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELOQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire
Hammoune Nabil	Radiologie		



DEDICACES





*A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*

Je dédie cette thèse...

*A MA TRÈS CHÈRE MÈRE :
M'BARKA GHANNAMI*

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré
D'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.*

*Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours.
Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes
études, tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait.
En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma
vive reconnaissance et ma profonde estime.
Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te
comblé à mon tour.*

*A MON TRÈS CHER PÈRE :
LHAJ LAGSYER HASSAN*

*A celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenue toute ma vie, à
celui à qui je dois ce que je suis et ce que je serai.
Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la
profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu
n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être.
Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands
efforts et tes immenses sacrifices.
Puisse Dieu tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et
t'accorder une longue et heureuse vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce
que je te dois. Je t'aime très fort, mon très cher papa, et j'espère que tu seras toujours
fier de moi.*

A MON FRÈRE

ABDELLATIF LAGSYER, SON EPOUSE ASMA ET LE PETIT OMAR

*Permettez-moi de vous témoigner tout le respect que vous méritez ainsi que ma
profonde affection que je vous porte sans condition.*

*Je vous remercie pour vos encouragements et votre soutien tout au long de
mon parcours*

*Je vous dédie ce travail tout en vous souhaitant une vie meilleure pleine de bonheur,
de prospérité, et de réussite.*

A MA CHÈRE SOEUR

HAYAT LAGSYER ET ADAM

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération.

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les
plus chaleureux,*

*Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la
preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer.*

Tous mes vœux de bonheur et de santé...

A MON CHER GRAND FRÈRE

*ABDENNASER, SON EPOUSE NADIA, AYMAN ET LA PETITE
MARJAM*

Pour toute l'affection que je leur porte sans condition.

Je les remercie pour leurs encouragements.

Puisse Dieu combler votre vie de bonheur santé et beaucoup de succès.

A MA CHÈRE SOEUR

NAJAT, SON EPOUX, SIMOHAMED, MOUAD ET ILYAS

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération.

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les
plus chaleureux,*

*Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la
preuve du désir que j'aie depuis toujours pour vous honorer.*

Tous mes vœux de bonheur et de santé...

A MON CHER GRAND FRERE

ABD ELOUAFI, SON EPOUSE, ROEYA ET MOHAMED YASSINE
Merci pour votre soutien inconditionnel et votre affection. Je prie Dieu le tout
puissant de vous accorder santé et beaucoup de bonheur

A MA CHERE GRANDE SOUEUR
RACHIDA, SON EPOUX, IMAN, ANAS, MARIAM ET LE PETIT
ABDESSAMAD

En témoignage de mon attachement et de ma grande considération.
J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les
plus chaleureux.
Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect que je porte à votre égard, et soit la
preuve du désir que j'ai depuis toujours pour vous honorer.
Tous mes vœux de bonheur et de santé...

A MON CHER GRAND FRERE
NOUREDDINE LAGSYER

Pour toute l'affection que je te porte sans condition.
Je te remercie pour leurs encouragements.
Puisse Dieu combler ta vie de bonheur santé et beaucoup de succès.

A LA MEMOIRE DE MES GRAND-PERES
ET MA GRANDE MERE PATERNELLE

J'aurais tant aimé que vous soyez présents.
Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde

MA CHERE GRAND-MERE MTERENELLE

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé
de formuler dans vos prières.
Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

*À MES CHERS ONCLES, TANTES, LEURS EPOUX ET
EPOUSES*

A MES CHERS COUSINS ET COUSINES

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon Affection

A ILHAM, DOUNIA, ASMA, KHOULOUD, ASMA

*Nous voilà arrivés à la fin d'un long et difficile parcours, Je pense toujours aux
Beaux moments que nous avons passé ensemble... et aussi à tous les souvenirs qu'on
a partagé ensemble depuis plus de huit ans. Vous étiez toujours là pour moi dans
mes hauts et mes bas.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.
Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, santé et prospérité. Et Je prie Dieu pour
que notre amitié et fraternité soient éternelles...*

A MES AMIS :

*SOUKAINA, WIDAD, NIDAL, WISSAL, RACHID, KHALID, HASSAN
et toutes les personnes qui, d'une quelconque manière, m'ont apporté leur amitié, leur
attention, leurs encouragements, leur appui et leur assistance
En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments
agréables que nous avons passés ensemble.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus
profond et mon affection la plus sincère.*

*À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ A
L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL À TOUS CEUX QUE J'AI
OMIS DE CITER*



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DE THESE.

PROFESSEUR LAOUAD INASS

PROFESSEUR D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR AU CHU DE

MARRAKECH

CHEF DU SERVICE DE NEPHROLOGIE

À L'HOPITAL ERRAZI MARRAKECH

*Pour le très grand honneur que vous nous faites en acceptant
de juger et de présider notre thèse.*

*Nous vous conservons toujours notre profonde reconnaissance en souvenir de votre
modestie de savoir. Nous vous prions de trouver, ici, le témoignage de notre profond
respect et de notre haute estime.*

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

PROFESSEUR WAFAA FADILI

PROFESSEUR AGREGEE AU SERVICE DE NEPHROLOGIE

À L'HOPITAL ERRAZI DE MARRAKECH

*Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail auquel vous avez grandement contribué en
nous guidant, en nous conseillant et en nous consacrant une grande partie de votre temps
précieux.*

*Votre bureau nous était toujours ouvert avec toute la gentillesse et la modestie qui vous
caractérisent.*

J'espère que ce travail est à votre goût, tout l'honneur vous revient.

Veillez accepter ici, l'assurance de notre estime et de nos sincères remerciements. .

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE,

PROFESSEUR MOUNA ZAHLANE

PROFESSEUR AGREGÉE AU SERVICE DE MÉDECINE INTERNE À

L'HOPITAL ERRAZI MARRAKECH

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi les membres de notre respectable jury de thèse.

Vous nous avez accueillis avec modestie et beaucoup de simplicité.

Puisse ce travail être pour nous l'occasion de vous exprimer notre respect et notre grande estime

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THÈSE,

PROFESSEUR FAKHRI ANAS

PROFESSEUR AGREGÉE AU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIE À

L'HOPITAL ERRAZI MARRAKECH

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi ce jury.

Votre sympathie, votre gentillesse ne peuvent que solliciter de notre part sincère reconnaissance et admiration.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond estime et respect.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations :

AAN	: Anticorps Antinucléaires
Ac DNA	: Anticorps anti-DNA natifs
ACTH	: Hormone adénocorticotrope
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
Ag	: Antigène
ANCA	: Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ARAI	: Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II.
AVK	: Antivitamine K
C1q	: Fraction 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.
EPN	: Endopetidase neutre
FCV	: Frottis cervico-vaginale
GEM	: Glomérulonéphrite extra-membraneuse.
HBV	: Virus de l'hépatite B
HBPM	: Héparine de bas poids moléculaire .
HDL	: Lipoprotéine de haute densité
HTA	: Hypertension artérielle
ICN	: Inhibiteurs de la calcineurine
IEC	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion.
IF	: Immunofluorescence.
IG	: Immunoglobuline
IM	: Intramusculaire.
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
LED	: lupus érythémateux disséminé
MBG	: Membrane basale glomérulaire
MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease
ME	: Microscopie électronique
MMF	: Mycophénolate mofétil
MO	: Microscopie optique
PAC	: Pains à cacheter
PAS	: Acide périodique de Schiff
PBR	: Ponction biopsie rénale
PLA2R1	: Récepteurs de la Phospholipase A2 de type 1
PSA	: Antigène prostatique spécifique
PU	: Protéinurie urinaire
SAB	: Sérum albumine bovine
SRAA	: Système rénine angiotensine aldostérone
TDM	: Tomodensitométrie
TG	: Triglycérides
TVP	: Thrombose veineuse profonde
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VS	: Vitesse de sédimentation



PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS & MÉTHODES	3
I. Type d'étude :	4
II. Critères d'inclusion et d'exclusion :	4
1. Critères d'inclusion:	4
2. Critères d'exclusion:	4
III. Variables étudiées :	4
IV. Définitions :	5
V. Analyse statistique	6
RÉSULTATS	7
I. Données démographiques:	8
1. l'âge :	8
2. Le sexe :	9
II. Résultats cliniques :	9
1. Antécédents:	9
2. Données cliniques :	10
III. Résultats paracliniques :	12
1. Données biologiques:	12
2. Présentation syndromique :	13
3. L'échographie rénale :	14
IV. Ponction biopsie rénale:	14
1. Technique:	14
2. Résultats:	14
V. Bilan étiologique :	16
VI. Étiologies :	17
VII. Traitement :	17
1. Traitement symptomatique :	17
2. Traitement de la GEM primitive :	18
3. Traitement de la GEM secondaire :	19
VIII. Évolution et éléments de mauvais pronostic:	19
1. Évolution :	19
2. Éléments de mauvais pronostic :	20
DISCUSSION	21
I. Définition :	22
II. Épidémiologie :	22
1. Incidence et prévalence :	22
2. Age :	23
3. Sexe :	23
III. Physiopathologie:	24
1. La néphrite de heymann ;	24
2. Le model humain de la GEM primitive :	25

3. La GEM secondaire :	27
IV. Anatomie pathologique :	28
1. Microscopie optique :	28
2. Immunofluorescence :	33
3. Microscopie électronique :	36
V. Les données clinico-biologiques :	36
1. Présentation clinique :	36
2. Signes biologiques :	37
VI. Les étiologies :	38
1. Enquête étiologique :	38
2. GEM secondaire :	39
3. La GEM primitive :	39
VII. Traitement :	41
1. traitement conservateur :	42
2. Traitement spécifique de la GEM primitive:	43
VIII. Évolution et pronostic :	48
IX. Complications :	51
CONCLUSION :	52
ANNEXES :	54
RÉSUMES :	60
BIBLIOGRAPHIE :	67



INTRODUCTION



La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) représente l'une des causes les plus fréquentes du syndrome néphrotique de l'adulte [1].

C'est une glomérulonéphrite définie histologiquement par un épaississement uniforme de la paroi du capillaire glomérulaire en microscopie optique, causé par 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 peut être idiopathique ou secondaire à différentes pathologies. Environ 80 % des cas de GEM sont idiopathiques. La GEM lupique (néphropathie lupique de classe V) est la cause la plus courante de GEM secondaire dans les pays développés, tandis que les infections telles que l'hépatite virale, la bilharziose (schistosomiase), le paludisme et la syphilis prédominent dans les pays en développement. La GEM peut également être associée à différents médicaments et toxiques tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'or, la pénicillamine et le mercure. Il existe également une association avec différents types de tumeurs solides [2].

L'évolution clinique de la GEM est variable rendant les décisions thérapeutiques difficiles. Environ 15 à 30 % des patients peuvent évoluer vers la rémission spontanée, près de 30 % progressent vers l'insuffisance rénale terminale et les autres patients présentent une protéinurie persistante, d'où la nécessité de commencer par un traitement anti-protéinurique avant de discuter un traitement immunosuppresseur [3].

Notre travail a pour objectifs :

- Une analyse descriptive des données épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques, ainsi que le profil évolutif de l'ensemble des patients atteints de GEM colligés au service de Néphrologie- Dialyse et Transplantation Rénale du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI.
- Une évaluation des facteurs de risque d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale.



**PATIENTS
&
MÉTHODES**



I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, colligée au service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, portant sur une période de 3 ans, allant de janvier 2014 au mois de décembre 2016.

II. Critères d'inclusion et d'exclusion :

1. Critères d'inclusion:

- Patients adultes âgés de plus de 16 ans.
- Diagnostic anatomopathologique de GEM.

2. Critères d'exclusion:

- Les dossiers dont les données cliniques ou paracliniques étaient incomplètes.
- Les patients perdus de vue.

III. Variables étudiées :

Nous avons relevé les données démographiques (âge et sexe) et les données cliniques (co-morbidités, les antécédents et la présentation clinique) à partir des dossiers médicaux.

Les données biologiques étudiées sont la protéinurie de 24h, le protidogramme, le débit de filtration glomérulaire (DFG en ml/mn/1,73m²) selon la formule de MDRD, l'ECBU l'hémogramme, le bilan inflammatoire (VS, CRP) et le bilan lipidique (Cholestérol total, TG)

Le diagnostic histologique est basé sur l'examen anatomopathologique du parenchyme rénal obtenu par ponction-biopsie-rénale. Les éléments histologiques étudiés sont les signes histologiques en microscopie optique (épaississement de la paroi du capillaire glomérulaire, les

spicules de la MBG, les dépôts incorporés dans la MBG, la MBG irrégulière) et les signes de chronicité (pains à cacheter, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire). L'aspect en immunofluorescence (IF) a permis de distinguer des dépôts des sous types des Ig (IgG ,IgA,IgM), de C3 et du C1q.

Nous avons également étudié le bilan étiologique à la recherche d'une cause secondaire de la GEM:

- Les sérologies (hépatitiques, syphilitiques et HIV).
- Le bilan radiologique (radiographie thoracique, échographie abdomino-pelvienne).
- Le bilan immunologique de maladies de système et à la recherche d'Ac anti_recepteur de la phospholipase A2 de type M.
- Le bilan à la recherche de causes néoplasiques (écho-cervicale avec un bilan thyroïdien, TDM thoracique, mammographie, FCV avec examen gynécologique, colonoscopie, PSA totale).

Nous avons analysé les différentes modalités thérapeutiques: le traitement symptomatique, la corticothérapie et les immunosuppresseurs.

Nous avons évalué l'évolution fonctionnelle rénale (rémission complète, partielle ou pas de rémission) et l'évolution générale des patients (complications ou décès).

IV. Définitions :

La rémission complète est définie par une protéinurie inférieure à 0,3 g/24h, associée à une albuminémie et une fonction rénale normales.

La rémission partielle est définie par une protéinurie inférieure à 3 g/24h avec une diminution de 50% ou plus de la valeur maximale de la protéinurie sans atteindre une $PU < 0.3g/j$, associée à une amélioration ou une normalisation de l'albuminémie et une créatininémie stable.

L'absence de rémission est définie par la persistance ou l'aggravation de la protéinurie et/ou de l'IR voire l'évolution vers l'IRCT.

V. Analyse statistique:

L'analyse statistique des données a été réalisée grâce au logiciel SPSS version 20. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart-type ou en médiane (min - max), et ont été comparées à l'aide du test t de Student. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage et ont été comparées par le test Chi 2. Une analyse univariée et multivariée a permis d'évaluer les facteurs pronostiques d'évolution de la GEM. Le seuil de signification a été fixé à $p < 0,05$.



RÉSULTATS



:

Un total de 33 patients avec une GEM répondant aux critères d'inclusion a été rapporté.

I. Données démographiques:

1. l'âge :

La moyenne d'âge des patients a été de $41,24 \pm 15,98$ ans, La médiane d'âge était de 41 ans avec des âges extrêmes allant de 19 ans à 90 ans. Le tableau 1 représente la répartition des patients par tranche d'âge.

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

Tranches d'âge	Total	Pourcentage
19ans -30ans	10	30.3%
31ans-40 ans	5	15.1%
41ans-50 ans	9	27.2%
> 50 ans	9	27.2%

La comparaison des groupes de patients âgés de moins et de plus de 40 ans note la prédominance de la GEM chez les patients de plus de 40 ans (57,5% des cas).

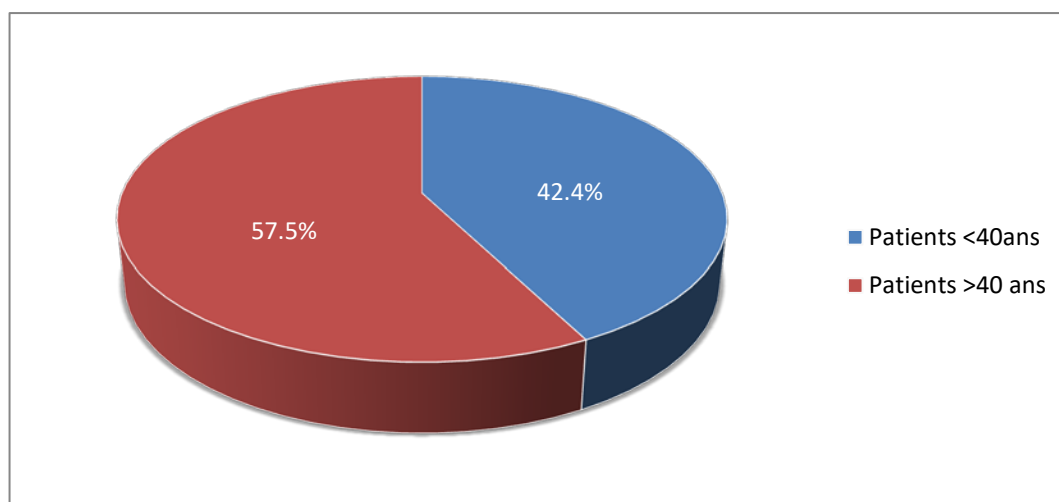


Figure 1 : Répartition des malades selon les groupes âgés de moins et de plus de 40 ans

2. Le sexe :

Dans notre série, on note une prédominance féminine:19 femmes soit 57.6% contre 14 hommes soit 42.4% avec un sexe ratio homme/femme de 0.74 (figure2).

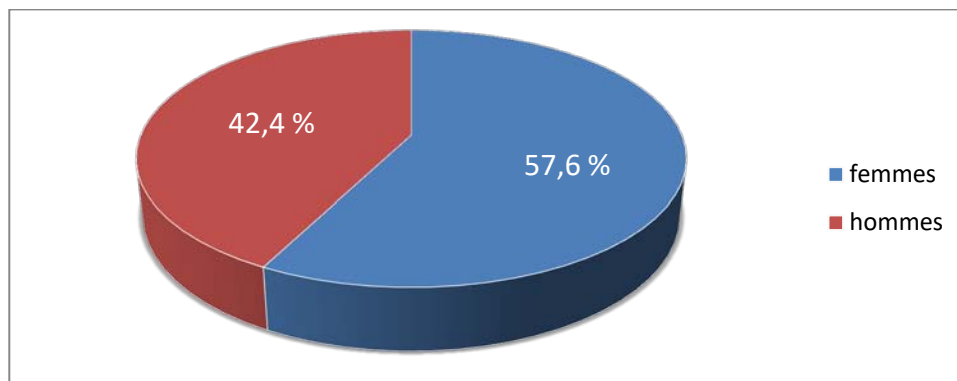


Figure2: Répartition des malades selon le sexe.

La comparaison de la répartition des malades selon le sexe et l'âge note une légère prédominance féminine chez les 2 groupes comparés (tableau 2).

Tableau 2 : Répartition des patients selon le sexe et l'âge.

Groupes	Nombres de cas d'hommes	Nombres de cas des femmes
<40 ans	6	8
>40 ans	8	11

II. Résultats cliniques :

1. Antécédents:

On n'a pas noté d'antécédents pathologiques particuliers chez 21 patients soit 63.6%, deux patients avaient des ATCDs urologiques (2 cas de lithiases urinaires), quatre patients étaient suivis pour lupus érythémateux systémique, cinq patients avaient une prise chronique d'AINS et une patiente était suivie pour dermatomyosite (tableau3).

Tableau 3 : Illustration des ATCD pathologiques

ATCDs	Nombres de cas
ATCDs urologiques	2
Lupus	4
Dermatomyosite	1
Prise médicamenteuse (AINS)	5

2. Données cliniques :

2.1. Délai de consultation :

Un délai de consultation de moins d'un mois a été rapporté chez 10 patients (soit 30.3% des cas), entre 1 mois et 6mois chez 17 patients (soit 51.5% des cas) et de plus de 6 mois chez 6 patients (soit 18.2% des cas). (Tableau 4)

Tableau 4 : Délai entre le début des symptômes et l'admission des patients.

Délai de consultation	Effectifs	Pourcentage
<1 mois	10	30.3
1 mois<X<6mois	17	51.5
>6mois	6	18.2

2.2. Signes rénaux :

Les différents signes rénaux retrouvés chez nos patients ont été (figure 3):

- Des œdèmes des membres inférieures chez 27 patients soit 81.8 % des cas.
- Un état d'anasarque chez 2 patients soit 6.1% des cas.
- La découverte systématique d'une protéinurie chez 25 patients soit 75.5 % des cas associée à une hématurie microscopique chez 16 patients soit 48.5 % des cas.
- Une hypertension artérielle chez 21 patients soit 63.6 % des cas.
- Une oligurie chez 2 patients soit 6.1% des cas.
- Un syndrome urémique clinique chez 3 patients soit 9.1% des cas.
- Des complications thromboemboliques (TEB) chez 2 patients soit 6.1 % des cas.
- Des complications infectieuses chez 2 patients soit 6.1% des cas à type de péritonite médicale.

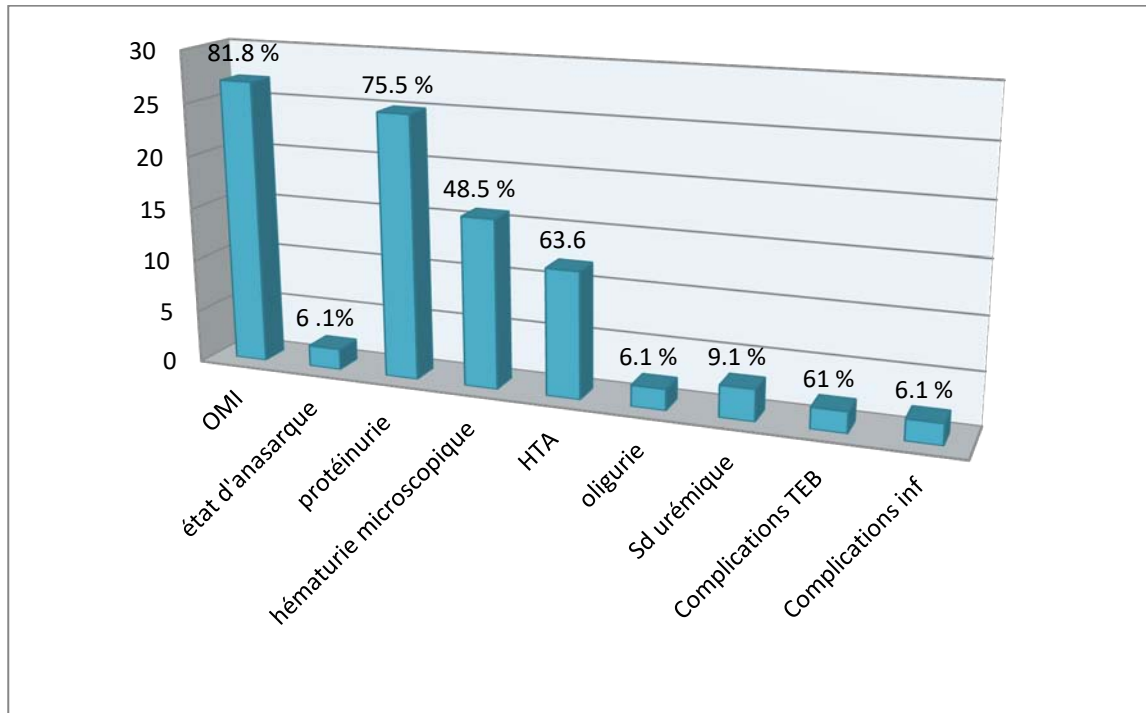


Figure 3 : Répartition des signes rénaux rencontrés chez nos malades

2.3. Signes extrarénaux :

Les signes extrarénaux étaient présents seulement chez 12 patients soit 36,3% des cas (tableau 5):

- les arthralgies chez 2 patients soit 6.1% des cas.
- Une atteinte musculaire à type de myosite chez 1 patient soit 3% des cas
- les signes dermatologiques à type d'érythème, de photosensibilité et de lésions érosives de la muqueuse chez 9 patients soit 18,1% des cas.
- les signes neurologiques ont été observés chez 2 patients soit 6,1% des cas, sous forme de convulsions et d'encéphalopathie hypertensive.
- Les signes cardiorespiratoires ont été observés chez 1 patient soit 3% des cas en rapport avec une péricardite sèche.

Tableau 5 : Illustration des signes extrarénaux observés

	Nombre de cas	Pourcentage
-Signes articulaire Polyarthralgies inflammatoires	2	6.1%
-signes musculaires Myosite	1	3%
-signes dermatologiques Erythème Photosensibilité Lésions érosives des muqueuses	3 2 1	18,1%
-signes neurologiques Convulsions Encéphalopathies hypertensives	1 1	6,1%
-signes cardiovasculaires	1	3%

III. Résultats paracliniques :

1. Données biologiques:

Les signes biologiques notés chez nos patients ont été (tableau 6) :

- La protéinurie était positive chez tous nos patients. Elle était supérieure à 3 g/24h chez 20 patients soit 66.76 % des cas. la protéinurie moyenne était de 5.72 g/24h \pm 4.08 g/24h.
- La protidémie moyenne était de 45.44 \pm 11.9 g/l. Vingt patients (66.76%) ont présenté une hypoprotidémie <60g/l.
- L'albuminémie moyenne était de 25.2 \pm 7.4 g/l. vingt patients avaient une hypoalbuminémie <30g/l à leur admission soit 66.76 % des cas.
- Un syndrome néphrotique a été noté chez 20 patients (soit 66.67%).
- L'urée sanguine moyenne à l'admission était de 0,76 \pm 0,129 g/l.

- Le taux médian de la créatininémie était de 11.58 mg/l avec des extrêmes de 2.50 mg/l et 157.20 mg/l chez nos patients.
- La médiane du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD était de 80.56 ml/mn avec des extrêmes de 3.75ml/min et 361,63ml/min chez nos patients
- Sept patients soit 21.2% des cas avaient un DFG >120 ml/min, 10 patients soit 30.3% avaient un DFG entre 80 ml/min et 120 ml/min, 4 patients soit 12.1% avaient un DFG entre 60 ml/min et 80 ml/min et 12 patients soit 36.3 % des cas avaient un DFG < 60 ml/min.
- Un sédiment urinaire actif a été noté chez 48.5 % des patients avec une hématurie microscopique et une leucocyturie.
- L'hémoglobine moyenne était de 12.21± 2.99 g/dl ,12 patients ont présenté un anémie soit 36.36% des cas
- Une hypercholestérolémie a été notée chez 8 patients soit 25% des cas.
- Une hypertriglycéridémie était présente chez 24 patients soit 74,7% des cas.

Tableau 6: Signes biologiques à l'admission des malades

	Taux moyen	Ecart-type
Protéinurie de 24h	5.72	4.08
Protidémie	35.44	11.09
Albuminémie	25.2	7.41
Urée	0.76	1.29
Créatinémie	22.03 [2.5mg/l-157.2mg/l]	-
DFG	80.56 [3.75ml/min-361.63ml/min]	-
Hémoglobine	12.21	2.99
Cholestérol total	2,51	0,89
Triglycéride	1.95	0.99

2. Présentation syndromique :

- Un syndrome néphrotique massif >5 g/j : 15 patients (45.4% des cas)

- Un syndrome néphrotique pur : 6 patients (18.1% des cas).
- Un syndrome néphrotique impur avec hématurie et/ou HTA et/ou IR : 14 patients (42.4% des cas).
- Un syndrome glomérulaire associant une protéinurie < 3g/j, une HTA une IR et/ou une hématurie : 13 patients 39.4 % des cas.

3. L'échographie rénale :

L'échographie rénale a trouvé des reins de taille normale, de contours réguliers et bien différenciés chez 28 patients soit 84.8% des cas. Un patient avait un kyste rénal droit classé type 1 de bosniak et 4 autres patients avait des reins à différenciation cortico-médullaire réduite.

IV. Ponction biopsie rénale:

1. Technique:

La ponction biopsie rénale a été réalisée après vérification du bilan d'hémostase et contrôle de la tension artérielle. Le prélèvement a été réalisé après repérage échographique du rein sous une anesthésie locale à la Xylocaïne par un trocad Bard pour prélever une carotte d'environ 1 cm x 1 mm, directement sous capsulaire, renfermant généralement 5 à 30 glomérules.

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

2. Résultats:

2.1. Caractéristiques en microscopie optique :

L'aspect en microscopie optique a montré la présence de spicules dans 24.2 % des cas, un aspect rigide de la membrane basale dans 60.6 % des cas et la présence d'une prolifération endocapillaire chez 03 patients présentant un lupus.

Les lésions histologiques de chronicité sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Lésions histologiques de chronicité en MO

	Nombre	(%)
Pains à cacheter	20	60.8%
Fibrose interstitielle	19	57.6%
Atrophie tubulaire	07	21.2%
Artériosclérose	06	18.2%

2.2. Étude en Immunofluorescence :

L'étude en immunofluorescence a retrouvé des dépôts d'IgG dans 100% des cas associés à des dépôts de C3 dans 45 % des cas (tableau 8).

Tableau 8 : Types de dépôts en immunofluorescence :

	Nombre	(%)
IgG	33	100%
IgM	06	18.2%
IgA	03	9.1%
C3	15	45.5%
C1q	04	12.1%

2.3. Stades de la GEM :

Les GEM de stade III étaient les plus fréquentes représentant 56,7 % des cas (n=17), les GEM de stade II ont été retrouvées dans 30% des cas (n= 8), les GEM de stade I ont été objectivées dans 13,3 % des cas (n=4) et les GEM de stade IV chez 13.3% des cas (n=4) (figure 4).

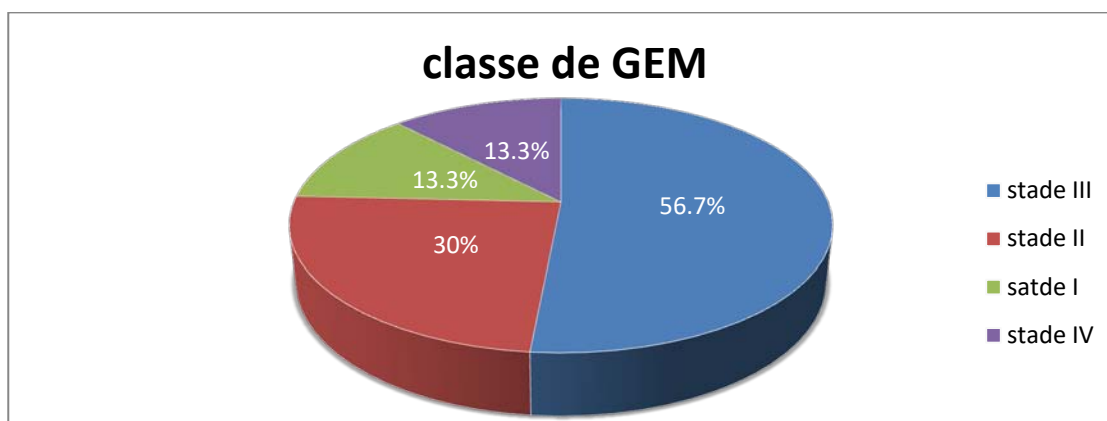


Figure 4 : Stades histologiques de la GEM dans notre série.

V. Bilan étiologique :

Le bilan étiologique a été réalisé chez tous nos patients, et il a été orienté selon le contexte clinique de chaque patient.

- Les sérologies de l'hépatite virale B et C, de la syphilis et de l'HIV : 33 patients (100%)
- Les anticorps anti-récepteur de la phospholipase A2 de type M : 2 patientes (6%)
- Le complément sérique C3 et C4 : 33 patients (100%)
- Les anticorps anti-nucléaires et anti-DNA : 19 patients soit 57.6%.
- La mammographie avec frottis cervico-vaginal : 19 patients soit 57.6%.
- Un bilan thyroïdien avec une échographie cervicale : 19 patients soit 57.6%.
- Une radiographie thoracique : 33 patients (100 % des cas).
- Un dosage de la PSA : 18 patients soit 54.5%.
- Une électrophorèse des protéines sériques : 33 patients (100 % des cas).
- Une tomodensitométrie thoracique : 5 patients (15.1 % des cas).
- Une colonoscopie : 1 patiente (3% des cas).
- Une rectosigmoïdoscopie : 1 patient (3% des cas).

Le bilan étiologique était négatif chez 26 patients soit 79% des cas , dont 2 patients avaient des anticorps anti-récepteur de la phospholipase A2 de type M.

La sérologie syphilitique était positive chez un patient en faveur d'une syphilis secondaire et une antigénémie B positive a été rapportée chez un patient.

Une patiente était suivie pour un tableau de dermatomyosite et le bilan immunologique du lupus était positif chez 4 patientes.

L'échographie cervicale a montré des nodules thyroïdiens avec un bilan thyroïdien normal chez 3 patientes.

VI. Etiologies :

Suite au bilan étiologique, la GEM a été considérée primitive chez 26 patients dont 2 patientes ayant des anticorps anti-récepteur de la phospholipase A2 de type M.

Dans notre série, la GEM a été secondaire à une syphilis secondaire (1 cas soit 3% des cas), une hépatite virale B chronique (1 cas soit 3 % des cas), une dermatomyosite (1 cas soit 3 % des cas) et au lupus érythémateux aigu disséminé (4 cas soit 12.1% des cas).

La GEM lupique était associée à une néphropathie lupique proliférative (classe IV) chez 3 patientes.

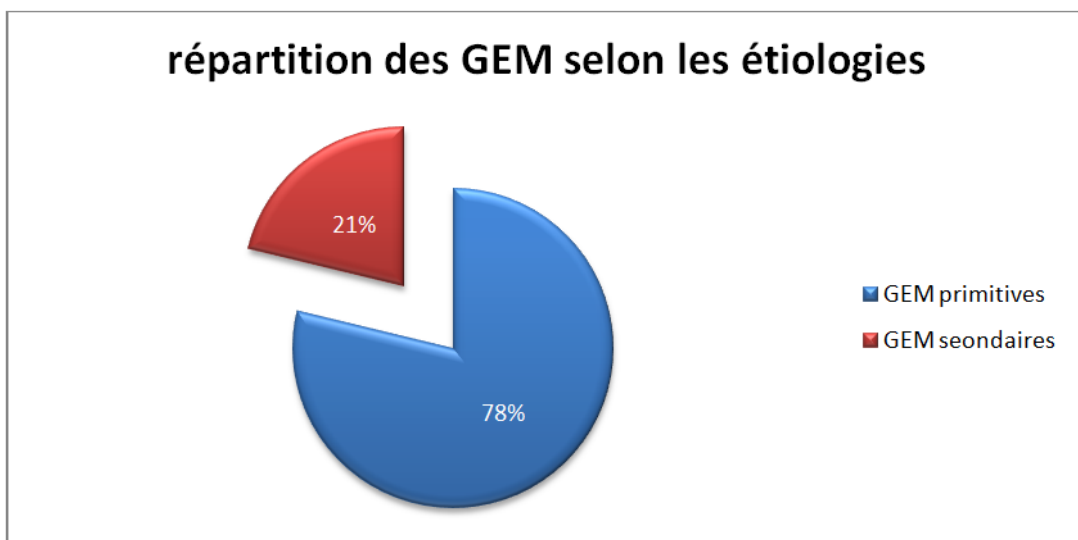


Figure 5 : Répartition des GEM selon les étiologies :

VII. Traitement :

1. Traitement symptomatique :

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique (figure 6).

- Un traitement antihypertenseur fait d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez 28 patients soit 84.8% et d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II à visée également antiprotéinurique chez 4 patients soit 12.1% des cas.

- Le syndrome œdémateux a été traité par le régime sans sel et les diurétiques de l'anse chez 28 patients soit 84.8% des cas.
- Une anticoagulation prophylactique à base d'HBPM a été indiquée chez 13 patients soit 39.4 % des cas.
- Un traitement par des antiagrégants plaquettaire a été indiqué chez 20 patient soit 66.7%
- Les statines ont été prescrit chez 20 patients soit 66.7% des cas.
- L'épuration extra rénale par technique d'hémodialyse a été réalisée chez 6 patients soit 10,4% des cas.

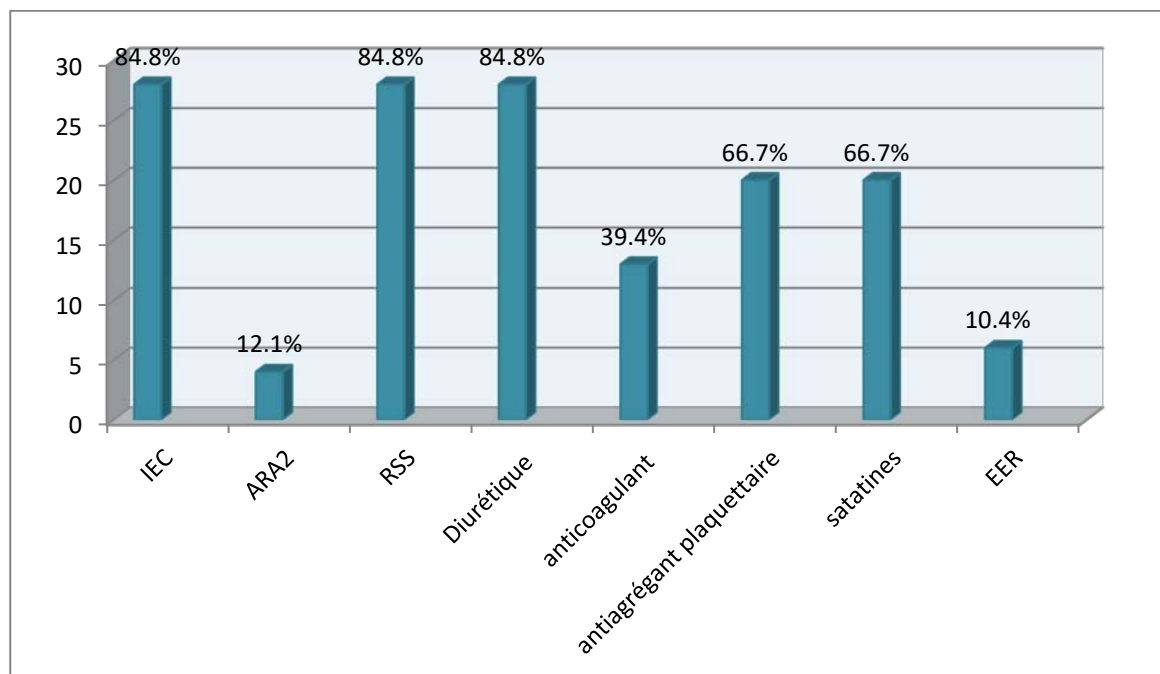


Figure 6: Traitement symptomatique de la GEM chez nos patients.

2. Traitement de la GEM primitive :

- Quatorze patients ont bénéficié uniquement d'un traitement néphroprotecteur.
- Trois patients ont été traités par protocole Ponticelli.
- Neuf patients ont reçu l'association d'une corticothérapie orale et de la ciclosporine.

3. Traitement de la GEM secondaire :

Le traitement étiologique a consisté en une ;

- Antibiothérapie par pénicilline intramusculaire chez le patient présentant une syphilis secondaire.
- Association de bolus de solumédrol et de cyclophosphamide en cas de GEM lupique
- Corticothérapie orale chez la patiente présentant une dermatomyosite.

Le patient présentant une hépatite virale B n'a pu être traité par défaut de moyens

VIII. Evolution et éléments de mauvais pronostic:

1. Evolution :

- Vingt-huit patients ont évolué vers la rémission (84,8% des cas), alors que 5 patients soit 15,1% des cas ont évolué vers le stade d'IRCT.
- la rémission a été spontanée chez 14 patients (42.4%) présentant une GEM primaire. Elle a été obtenue sous traitement par ciclosporine chez 9 patients .Elle a été totale chez 10 patients et partielle chez 13 patients.
- Les trois patients traités par protocole Ponticelli et le cas de Dermatomyosite et d'HVB ont évolué vers le stade d'IRCT.
- Le traitement de la syphilis a permis la résolution de la GEM.
- Toutes les patientes avec GEM lupique ont obtenu une rémission complète sous corticothérapie et bolus de cyclophosphamide .

La figure suivante montre l'évolution globale des GEM (figure 7).

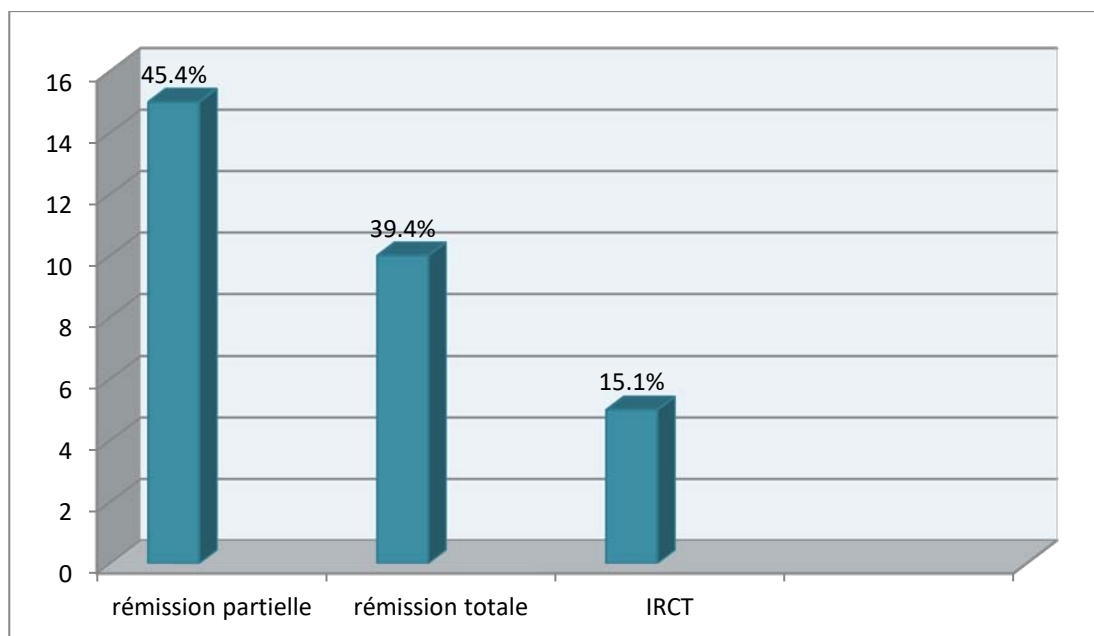


Figure 7: Evolution globale des GEM

2. Éléments de mauvais pronostic :

En analyse univariée, le DFG à l'admission, l'anurie, le taux de créatininémie et d'urée étaient significativement liés à l'absence de rémission (tableau 9).

Mais en analyse multivariée , on n'a relevé aucun facteur indépendant d'évolution vers l'IRCT.

Tableau 9 : Élément de mauvais pronostic et valeurs du p en analyse univariée

Éléments de mauvais pronostic	valeurs du p
DFG	0.007
L'anurie	0.01
Taux de créatininémie	0.005
Taux d'urée	0.021



DISCUSSION



I. Définition :

La GEM est définie par un aspect caractéristique de dépôts immuns sous épithéliaux en immunofluorescence et en microscopie électronique associés à un épaissement de la membrane basale glomérulaire [4].

La GEM primitive est une maladie auto-immune spécifique du glomérule et représente environ 75 à 80% des cas [4].

Les études récentes ont prouvé que la majorité des patients avec GEM primitive ont des anticorps circulants anti-récepteur de la phospholipase A2 (PLA2R)[4].

Les GEM secondaires comptent pour les 20 à 25% restants, elles peuvent être secondaires à des maladies auto-immunes systémiques, des infections chroniques, des néoplasies ou à des médicaments [4].

L'évolution de la GEM primitive est variable et peut être marquée par des rémissions spontanées et des rechutes [4].

Les agents immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide et la ciclosporine ont démontré leur efficacité en cas de syndrome néphrotique massif ou d'aggravation de la fonction rénale au cours de la GEM idiopathique [4], et 40% des cas de GEM récidivent après transplantation rénale [4].

II. Epidémiologie :

1. Incidence et prévalence :

La GEM primitive (ou idiopathique) représente la cause la plus fréquente du syndrome néphrotique (SN) de l'adulte atteignant 22% à 33% de la population caucasienne [5,6].

L'incidence et la prévalence de la GEM restent difficile à préciser puisque environ 25% des malades ont une protéinurie asymptomatique .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 (>1g/24h), plus de 20% des spécimens présentaientt une GEM [7]. Dans un autre registre de biopsies établi au nord-ouest britannique sur une durée de 5 ans (1990- 1994), l'incidence annuelle des glomérulopathies non diabétiques était supérieure à 55 cas/million d'habitant/an, dont 20% avaient une GEM.

Dans un registre de biopsies de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat de Janvier 2008 à Janvier 2012 se basant sur 130 biopsies rénales, la GEM a représenté 12,3% des glomérulonéphrites primitives [8] .

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

Dans notre étude, la GEM a représenté 13,2 % de toutes les biopsies.

2. Âge :

La maladie peut se voir à tout âge, avec un pic d'incidence entre 30 et 50 ans [9], ce qui est concordant avec notre série où l'âge moyen au moment du diagnostic était de 41,24 ans \pm 15,98 ans avec des extrêmes de 19 à 90 ans.

3. Sexe :

Dans la littérature, la GEM peut atteindre les 2 sexes avec une prédominance masculine et un sex-ratio homme/femme de 2,1 [9].

Cependant, une étude rétrospective sur 38 mois allant de septembre 2008 à octobre 2011 menée au Service de néphrologie du CHU Mohammed-VI de Marrakech a montré une prédominance féminine [10].

Une prédominance féminine avec un sex-ratio homme/femme de 0.74 a été retrouvée également dans notre série .Le tableau suivant résume les résultats épidémiologiques des différentes études.

Tableau 10 : Prévalence du sexe et l'âge moyen de la GEM selon les différentes études.

Auteurs et références	Pays/ville	Nombre de Cas	Age moyen	Sex-ratio
Jmahri [11]	Rabat	60	48	1,6
Flayou [12]	Rabat	40	43,4	1,6
Ennachit [13]	Casablanca	60	41	1.14
Charfi [14]	Sfax-Tunisie	145	40	1,04
Bensalem [15]	Monastir-Tunisie	47	45,7	-
Ait el Haj [10]	Marrakech	17	34.6	-
Notre étude	Marrakech	33	41.24	0.74

III. Physiopathologie:

1. La néphrite de heymann ;

Le model expérimental de la néphrite de Heymann (NH) a permis en grande partie d'expliquer les mécanismes pathogéniques de la GEM [16].

En 1959, Walter Heymann a décrit un modèle expérimental de rats présentant une maladie de dépôts immuns qui ressemblait morphologiquement et cliniquement au modèle humain de la GEM [16].

Ces rats immunisés activement ou passivement par des fragments de la bordure en brosse du tubule proximal (Fx1a) ont développé une protéinurie de niveau néphrotique secondairement à des dépôts sous épithéliaux de complexe immuns contenant des IgG[16].

La fixation in situ d'immunoglobulines à un antigène exprimé sur la surface de la base des pieds des podocytes a été démontré ultérieurement par deux autres études [17,18].

Le composant antigénique primaire du Fx1a a été identifié comme le récepteur endocyttaire de la bordure en brosse tubulaire « la mégaline » [19,20].

La mégaline, présente chez les rats mais non retrouvée chez l'homme, se situe également sur les pieds des podocytes ou elle sert de cible aux anticorps circulants anti Fx1a [20].

D'autres études de modèles expérimentaux de la GEM ont permis de mieux clarifier la pathogénie de cette glomérulopathie. L'activation locale du complément par des complexes immuns aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-9 (MAC) qui s'insère dans la membrane plasmique à la base du pied du podocyte .Ceci entraîne une cascade d'évènement maladaptés causant un influx de calcium, une augmentation de la génération des métabolites d'acide arachidonique et la production de radicaux libres oxygénés.

Les modifications consécutives du cytosquelette sont responsables d'une simplification ou d'effacement des pédicelles, de la perte du diaphragme de fente et de la perte non sélective massive de protéines dans les urines.

Les podocytes agressés sécrètent et déposent de la matrice extracellulaire entre et autour des dépôts immuns entraînent une expansion de la membrane basale glomérulaire (MBG) [21,22].

2. Le model humain de la GEM primitive :

L'absence de la mégaline, cible antigénique de la néphrite de Heymann au niveau du glomérule humain, a soulevé l'hypothèse de la présence d'une protéine alternative sur la surface des podocytes qui serait la cible des anticorps cytotoxiques responsables du modèle humain de la GEM.

Le cas clinique de Debiec et al a permis de démontrer pour la première fois une protéine podocytaire endogène impliquée dans la GEM chez l'homme.

En effet, une première observation de la GEM néonatale a été décrite en 2002 consécutive à une immunisation materno-fœtale dirigée contre l'endopeptidase neutre présente à la surface des podocytes, la mère de l'enfant présentait un déficit constitutionnel en endopeptidase neutre [23] (figure 8).

Le second grand progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la GEM primaire a été la découverte récente d'anticorps circulants anti-récepteur de la phospholipase A2 de type M (PLA2R) chez la majorité des patients ayant une GEM primitive [24].

Au moins 70% des patients avec une GEM primitive présentent ces auto-anticorps quand ils sont initialement néphrotiques, contrairement aux formes secondaires, aux autres glomérulopathies et aux sujets sains [24].

Ces auto-anticorps sont de la sous-classe IgG4 témoignant de l'activation des cellules T helpers de types 2 et ont été retrouvés dans la plupart des ethnicités à travers le monde .

Le rôle pathogénique des anticorps anti-PLA2R a été suspecté par la forte association entre la présence de ces anticorps et l'activité de la maladie .En effet, la disparition de ces anticorps s'associe à la rémission spontanée ou sous traitement de la GEM avec la possibilité de rechute en cas de leur réapparition [24].

La présence d'anticorps anti-récepteurs de la pospholipase A2 semble être restreinte aux formes primitives de la GEM. En effet, ils sont habituellement non retrouvées dans les formes associées au lupus, aux hépatites virales ou aux médicaments et ils sont également absents chez les sujets sains ou présentant une autre maladie glomérulaire [25]. La recherche des anticorps anti-PLA2R peut ainsi devenir un moyen fort de dépistage et de monitoring en association à la biopsie rénale et à la surveillance de la protéinurie (figure 8).

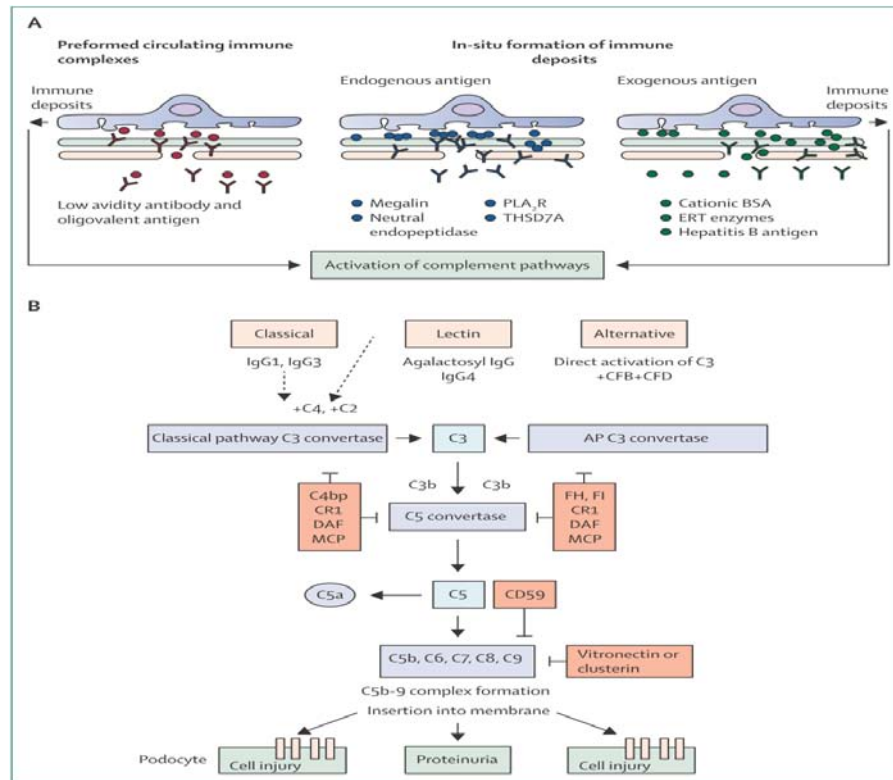


Figure 8 : Mécanisme de formation des dépôts extramembraneux, activation du complément et atteinte podocytaire[26].

- 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.

3. La GEM secondaire :

Les mécanismes de la formation de dépôts sous épithéliaux au cours de la GEM secondaire ne sont pas bien élucidés et peuvent correspondre à des antigènes plantés ou à des complexes immuns de faible avidité plutôt qu'à des anticorps dirigés contre les antigènes podocytaires .

La présence d'ADN-histone et d'antigène HBVe a été démontré au seins des dépôts immuns de la GEM secondaire respectivement au lupus et à l'hépatite virale B.

IV. Anatomie pathologique :

L'étude anatomo-pathologique permet le diagnostic positif de la maladie. La GEM est caractérisée par des lésions variables dans le temps témoignant d'un processus évolutif.

1. Microscopie optique :

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

A cette étape, quatre colorations sont systématiquement réalisées : Hématéine-Eosine-Safran, Trichrome de Masson, Imprégnations argentiques (Jones) et la coloration de Periodic-Acid-Schiff.

Les dépôts sont bien visibles avec le trichrome de Masson ou sur la coloration à l'acide périodique de Schiff. La coloration de Trichrome colore généralement en vert turquoise, mais cela dépend de l'intensité des colorants (rose, rouge, jusqu'au violet) (figure 9). La coloration argentique met en évidence l'aspect spiculé qui confère un aspect hérissé à la MBG [27].

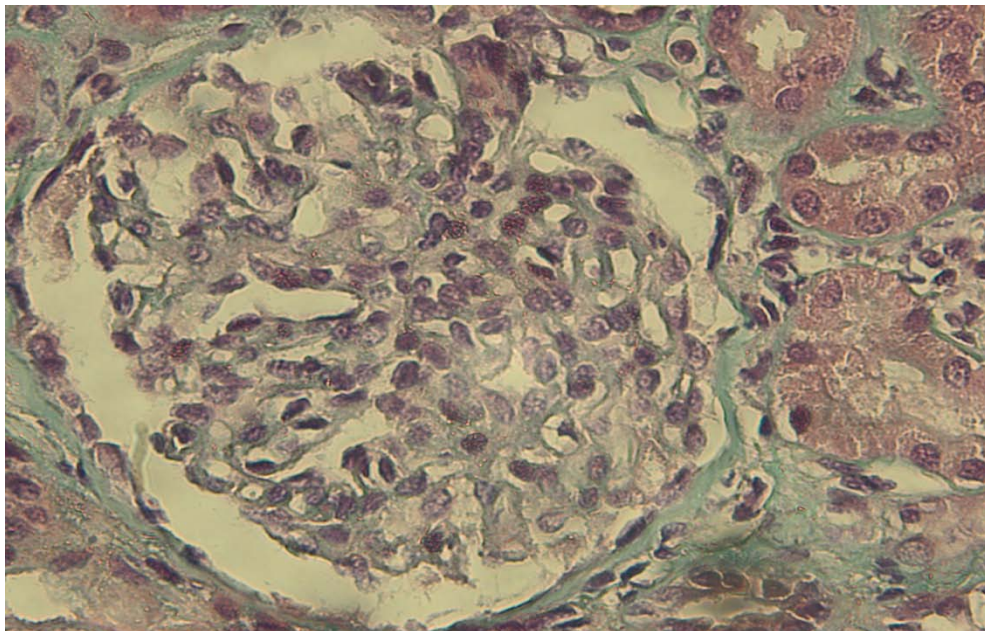


Figure 9 : Aspect normale du glomérule sans fibrose ni épaissement de la MBG (trichrome de Masson)(x400)

[Service d'anatomie-pathologie, CHU Mohamed VI de Marrakeh].

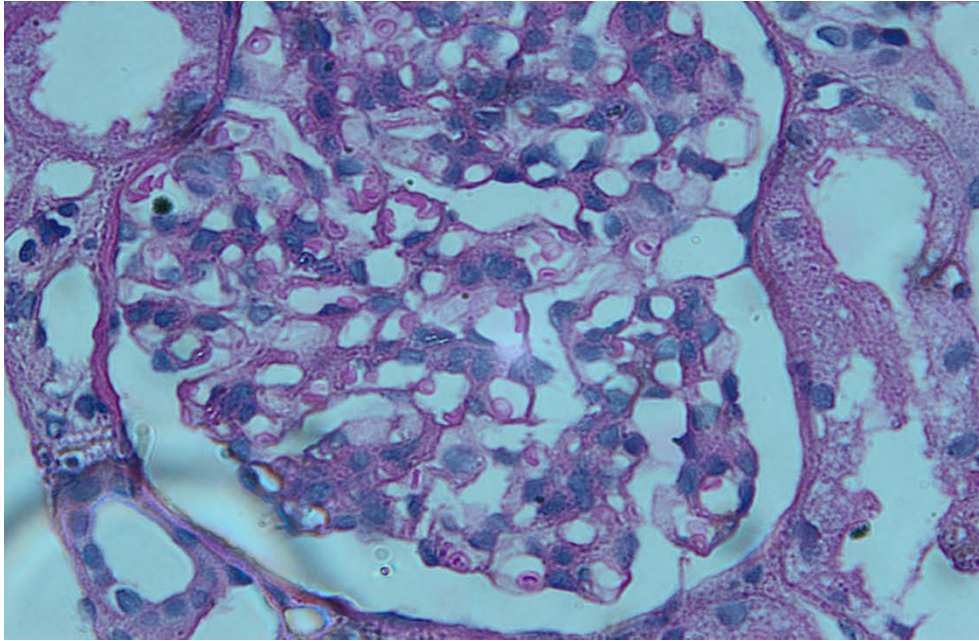


Figure 10 : Aspect de spicule de la membrane basale glomérulaire (Periodic–Acid–Schiff)(x400)
[Service d’anatomie pathologique,CHU Mohamed VI de Marrakech.]

La GEM est une glomérulopathie non proliférative, elle est caractérisée par un épaissement diffus et uniforme de la paroi du capillaire glomérulaire secondaire à la présence de dépôts extramembraneux, lui conférant un aspect rigide (figure 11).

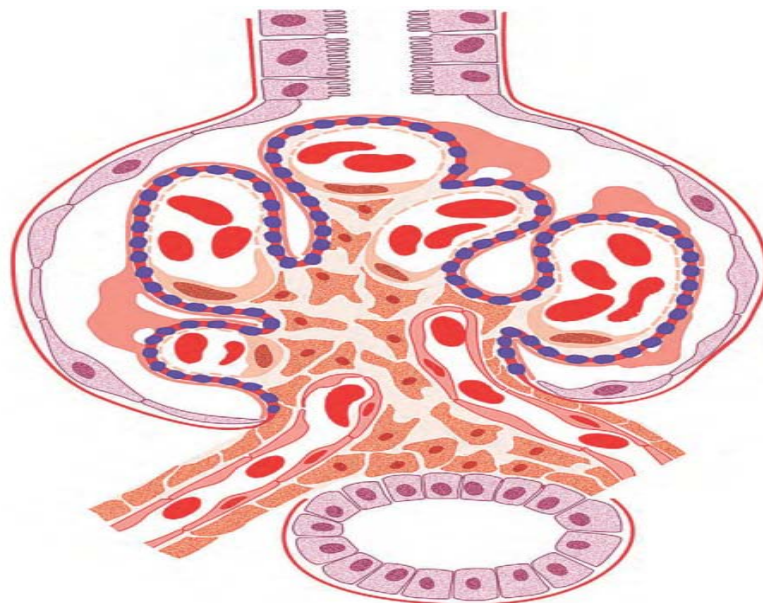


Figure 11 : Dépôts extramembraneux diffus au niveau de la membrane basale glomérulaire.
[28]

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.

Dans des sections tangentielles, des petites zones transparentes peuvent être détectées, représentant l'absence de fixation de la coloration argentique par les dépôts. Ces lacunes transparentes sont les premières manifestations de la GEM en MO.

La progression de la maladie est marquée par l'apparition des spicules sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire. La MBG va réagir en absorbant ces spicules donnant à la fin un aspect en chainettes. Cette progression a été décrite pour la première fois par Ehrenreich et Churg [29] qui ont défini quatre stades :

1.1. Stade I :

Les glomérules apparaissent normaux. Seul un léger épaissement segmentaire des parois capillaires est noté. Après imprégnation argentique, la plupart des parois capillaires paraissent normales, toutefois certaines anses sont finement ponctuées ou hérissées de petits spicules sur le versant externe (figure 12 et 13).

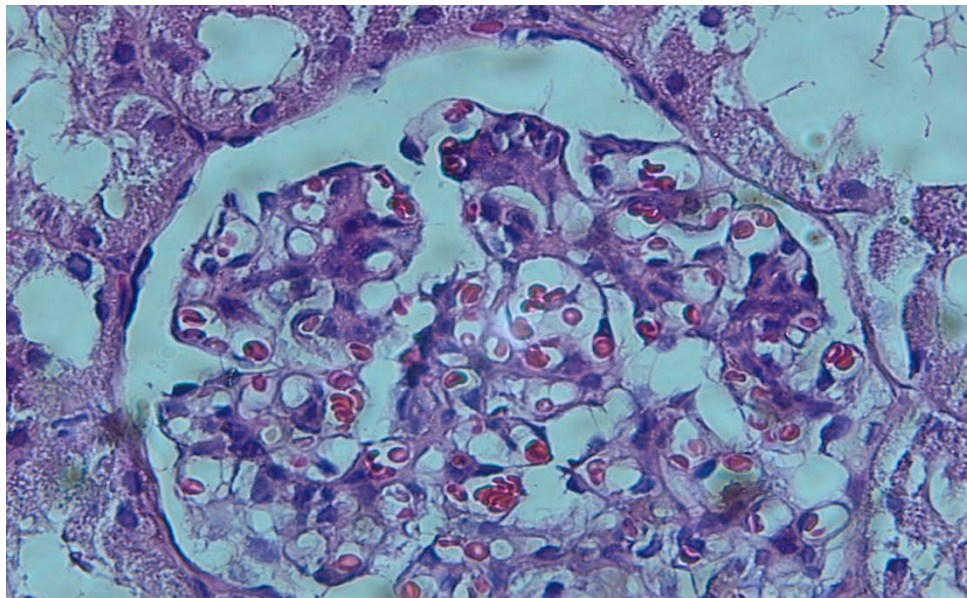


Figure 12 : Aspect subnormal des glomérules avec un léger épaissement de la membrane basale glomérulaire(x400).

Service d'anatomie-pathologie, CHU Mohamed VI de Marrakech]

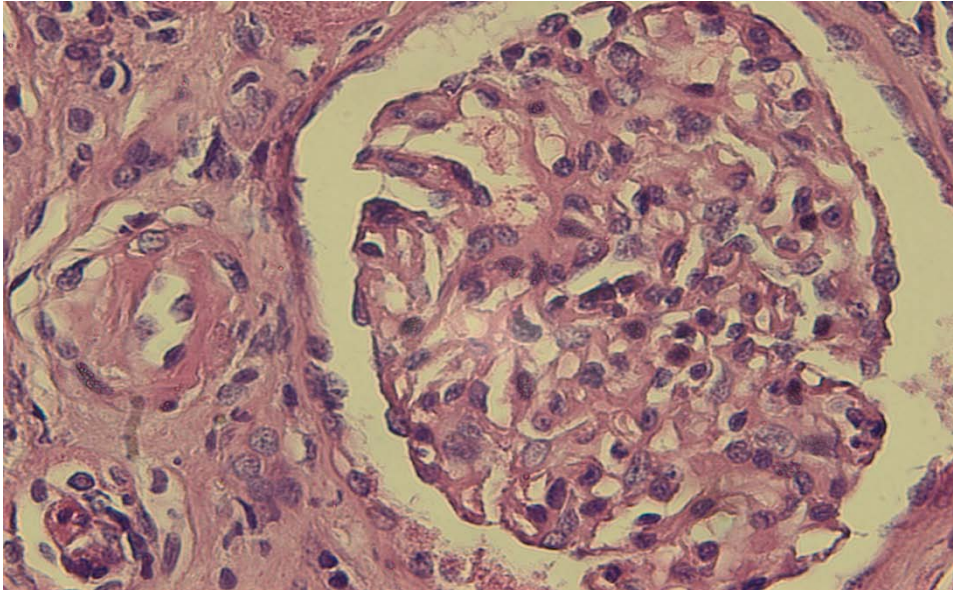


Figure 13 : épaississement de la membrane basale glomérulaire au niveau du versant externe HE (x400)

[Service d'anatomie-pathologie, CHU Mohamed VI de Marrakech]

1.2. Stade II

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

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

1.3. Stade III :

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

1.4. Stade IV :

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

Selon les données de la littérature, le stade I et II de la GEM sont les plus fréquents, retrouvés dans 55 % (stade I) et 37,5% (stade II) selon l'étude d'Aden [30]

Dans notre série, les GEM de stade III étaient les plus fréquentes représentant 56,7 % des cas (n=17), les GEM de stade II ont été retrouvées dans 30% des cas (n=8), les GEM de stade I ont été objectivées dans 13,3 % des cas (n=4) et les GEM de stade IV chez 13.3% des cas (n=4) (tableau 11).

Tableau 11 : les différents stades de la GEM selon les études.

Références	Pays	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
M.Ennachit[13]	Casablanca, Maroc	56%	42%	2%	-
S. Ait Elhaj[10]	Marrakech, Maroc	11,7%	70,5 %	17,6 %	-
S. Aden[30]	Monastir, Tunisie	55 %	37,5 %	7,5 %	-
Notre Etude	Marrakech, Maroc	13.3%	30%	56.7%	13.3%

Les différents stades de la GEM peuvent être associés à des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires [27]. La sclérose glomérulaire, la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire sont associées à un mauvais pronostic.

Notre analyse confirme les données de la littérature à savoir que dans notre série les lésions tubulo-interstitielles à type d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle étaient présentes chez 78.8% des patients, tandis que dans la série de Flayou [12] ces lésions ont été notés chez 17,5 % malades et dans la série d'Ennachit [13], elles étaient présentes chez 45% des malades.

Les lésions tubulo-interstitielles peuvent être dus à une protéinurie prolongée ou être en rapport à d'autres facteurs tels qu'une ischémie, des changements hémodynamiques pré-rénaux ou une origine médicamenteuse [31,32].

Dans une étude publiée en 1995, Magil a étudié l'importance des lésions tubulo-interstitielles chez 78 patients avec une GEM. Il a trouvé une corrélation entre des lésions tubulo-interstitielles, la protéinurie de 24h et l'albuminémie. Magil a conclu que la protéinurie jouait un rôle dans le développement des lésions tubulo-interstitielles [33].

Les anomalies vasculaires retrouvées à la biopsie sont souvent un reflet de l'âge du patient et de la présence d'une hypertension artérielle systémique. La présence de thrombi-intraglomérulaire fait suspecter une thrombose veineuse rénale [1]. Dans notre série, des lésions vasculaires étaient présentes chez 6 patients à type d'artériosclérose .

Des croissants peuvent être retrouvés exceptionnellement dans des cas de GEM primitive. Ils sont le plus souvent associés à une GEM secondaire à un lupus. 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 [27].

2. Immunofluorescence :

A l'IF, les dépôts extramembraneux sont visualisés comme une fixation granulaire, diffuse et uniforme le long de la paroi capillaire.

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 (figures 14, 15, 16).

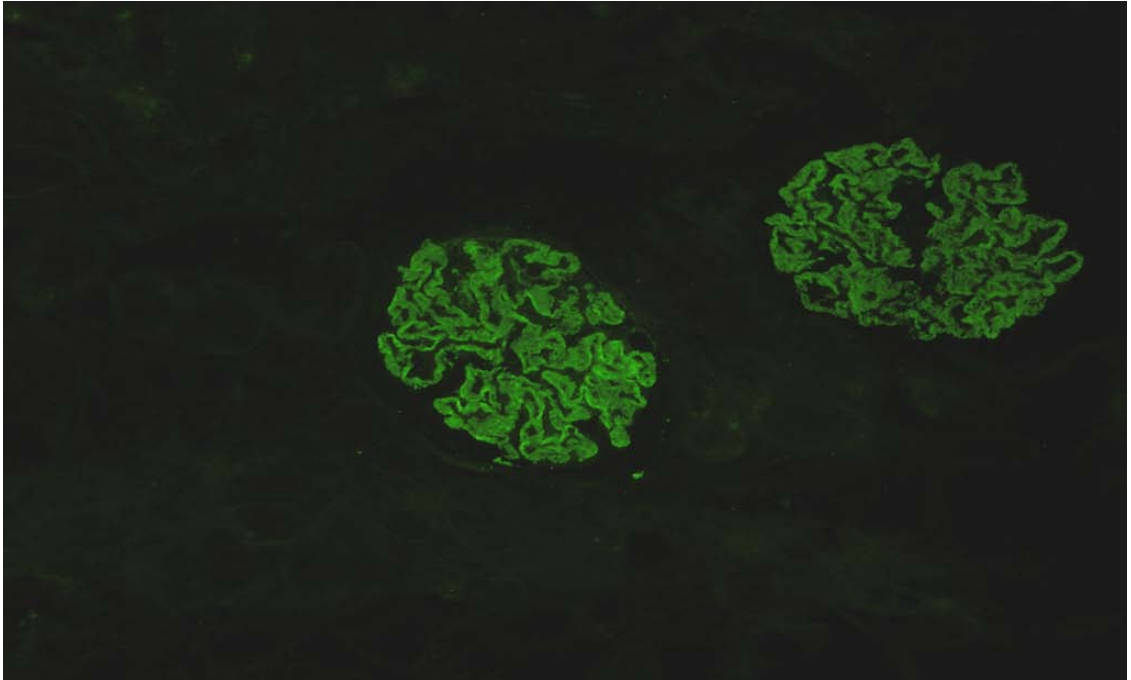


Figure 14 : Deux glomérules présentant des dépôts finement granuleux sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire des anticorps Anti IgG (stade I) (x100).
[Service d'anatomie-pathologie, CHU Mohamed VI de Marrakech.]

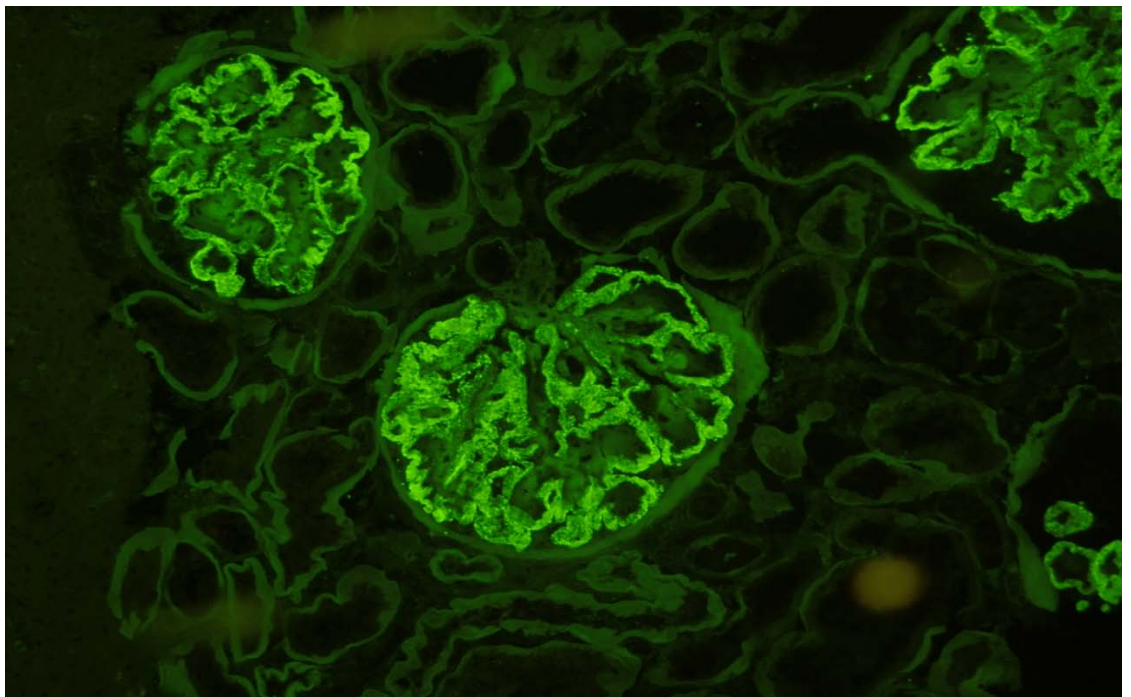


Figure 15 : Trois glomérules avec des dépôts dense d'intensité modérée le long du versant externe de la MBG (stade II) (x100).
[Service d'anatomie-pathologie, CHU Mohamed VI de Marrakech.]

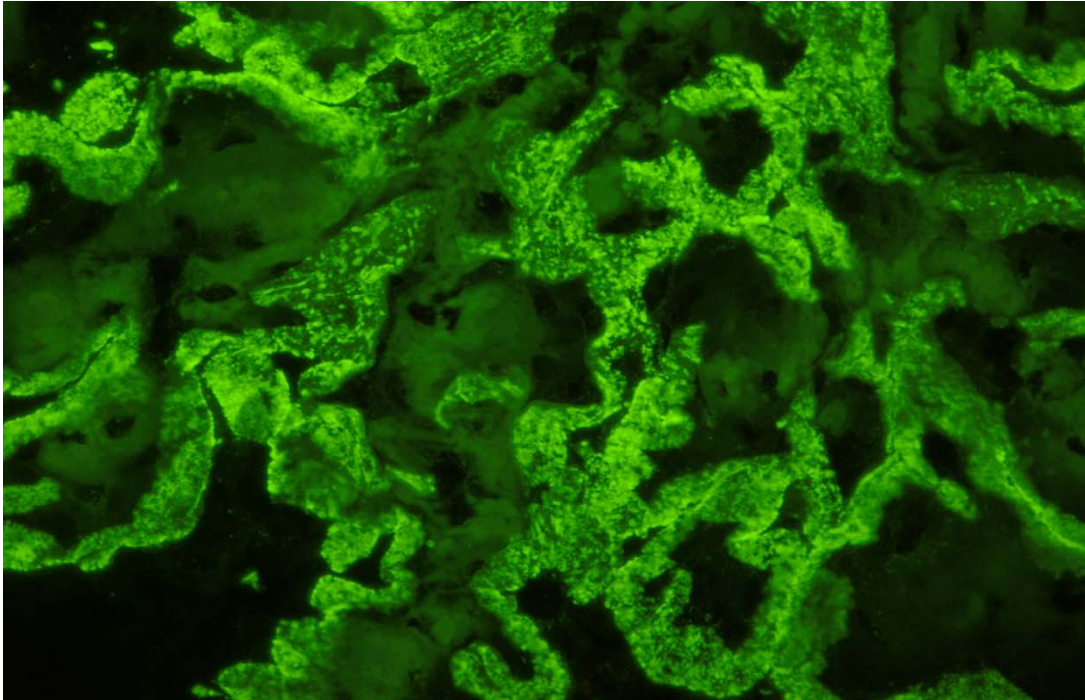


Figure 16 : Un glomérule avec des dépôts granuleux épais le long du versant externe de la membrane basale glomérulaire (stade III) (x400).
[Service d’anatomie–pathologie, CHU Mohamed VI de Marrakech.]

L’immunoglobuline prédominante est l’IgG. La fraction C3 du complément est retrouvée dans 85% des cas [34]. Les dépôts mésangiaux sont typiquement présents dans la GEM secondaire, et absents dans une majorité de cas de GEM primitive.

Les sous-classes d’IgG peuvent orienter également le pathologiste. Les sous-classes IgG 1 et 4 se voient dans les GEM idiopathiques. Les sous-classes IgG 2 et 3 sont plutôt vues lors du lupus ou des tumeurs [35]. Dans la GEM idiopathique, la distribution du C3 est similaire à l’IgG. Si le C1q est retrouvé, l’infection par le virus de l’hépatite B ou le lupus doivent être suspectés [36].

Dans notre étude, une fixation d’IgG seule ou associée au C3 était retrouvée chez 81.8% des cas. Ce évoquerait une origine primitive de la GEM. La GEM lupique avait une plus grande prévalence de fixation d’IgM (18.2% vs. 47%), IgA (9.1% vs.16%), C3 (45.5% vs. 85%) et C1q (12.1% vs. 23%). La description classique de la GEM lupique dans l’immunofluorescence est un «full

house», par la fixation des trois immunoglobulines IgG, IgM et IgA et des deux fractions du compléments C3 et C1q [34].

Chez 9.1 % de nos patients, les dépôts extra-membraneux fixaient toutes les Immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) et les compléments (C3 et C1q), évoquant fortement le diagnostic de GEM lupique classe V.

Dans 3% des cas de notre série, la fixation d'IgA était associée à celle de l'IgG et C3 en position extra-membraneuse. La présence de dépôts d'IgA doit faire rechercher une GEM secondaire à une infection par hépatite virale B [37,38].

3. Microscopie électronique :

Les dépôts sont bien visibles en position sous-épithéliale au contact des processus pédieux podocytaires. Ils sont électron-denses [39].

V. Les données clinico-biologiques :

1. Présentation clinique :

L'installation des signes cliniques de la GEM se fait typiquement de façon insidieuse, contrairement au début plus brutal du syndrome néphrotique à lésion glomérulaire minime ou de la hyalinose segmentaire et focale primaire.

La majorité des patients présentent une prise de poids, des œdèmes, une protéinurie et d'autres signes du syndrome néphrotique avec une évolution progressive sur des mois. Jusqu'à un tiers des cas peuvent présenter une hypertension artérielle au moment du diagnostic [4]

Dans notre série, le syndrome œdémateux était le premier motif de consultation (27 patients soit 81.8% des cas), l'hypertension artérielle était présente chez 12 patients soit 63.6%

des cas ,l'hématurie microscopique était présente chez 16 patients soit 48.5 % de nos malades, alors qu'aucun patients n' avait une hématurie macroscopique .

Les complications thromboemboliques telles que la thrombose veineuse profonde, l'embolie pulmonaire et la thrombose de la veine rénale peuvent être le signe révélateur chez certains patients avec GEM [40].

Ces complications sont plus fréquentes en cas de GEM qu'au cours des autres néphropathies même après ajustement pour l'âge et le degré de protéinurie.

En effet, la GEM représente la néphropathie la plus fréquemment associée à la thrombose de la veine rénale qui peut être asymptomatique ou être révélée par une embolie pulmonaire, une douleur lombaire, une hématurie ou une altération de la fonction rénale [40].

Dans notre série, 2 patients ont présenté des complications thromboemboliques à type de thrombophlébite des deux membres inférieures étendues à la veine cave inférieure et d'embolie pulmonaire.

2. Signes biologiques :

Le bilan biologique des patients ayant une GEM montre une protéinurie abondante le plus souvent néphrotique. Un plus faible pourcentage de patients ont une protéinurie sub-néphrotique au moment du diagnostic . La protéinurie est non sélective faite d'une grande proportion d'immunoglobulines [4].

Dans notre étude, Le syndrome néphrotique était présent chez 20 patients soit 66.67% des cas au moment du diagnostic avec une protéinurie moyenne de 24 h de 5.72 g/24h et une albuminémie moyenne de 25.2 g/l au moment du diagnostic.

L'hypoalbuminémie, l'hyperlipidémie, une hypovitaminose D et une lipidurie (corps gras ovalaires, cylindres graisseux) sont habituellement retrouvés du fait de la protéinurie abondante le plus souvent néphrotique [4].

Dans notre étude 25% des patients présentaient une hyperlipidémie, les taux moyens du cholestérol total et des triglycérides étaient respectivement de 2,1 g/l et 1,95 g/l au moment du diagnostic.

Une dysfonction tubulaire proximale responsable d'une glucosurie peut survenir en cas de protéinurie abondante. La fonction rénale est habituellement normale, elle s'altère progressivement après plusieurs années d'évolution de la maladie [4].

Dans notre étude, 48,4% des malades présentaient une insuffisance rénale à l'admission.

Le tableau suivant représente les différentes présentations clinico-biologiques rapportées par plusieurs auteurs.

Tableau 12: Manifestations rénales selon les différentes études.

Auteurs et Références	Pays/Ville	Nombre de cas	Sd néphrotique	Hématurie Microscopique	IR
Y. Wang et al [9]	Chine	21	81%	51.7%	9.5%
Flayou [12]	Rabat, Maroc	40	100 %	-	27,5%
Ennachit [13]	Casablanca, Maroc	60	77%	20%	98%
Ait Elhaj [10]	Marrakech Maroc	17	88,2 %	-	58,8%
Aden [30]	Monastir, Tunisie	42	52,4 %	23,8 %	33,4%
Zeng, et al [41]	Chine	390	39.5%	17.7%	-
Notre série	Marrakech Maroc	33	66.67%	48.5%	48,4%

VI. Les étiologies :

1. Enquête étiologique :

La GEM peut être répartie en formes primitives et secondaires de la maladie. Néanmoins une enquête exhaustive à la recherche d'une cause secondaire se pose par :

- L'anamnèse, à la recherche d'une prise de médicaments, l'exposition à des toxiques ou la notion d'un voyage récent dans une zone endémique.
- L'examen clinique à la recherche des signes de maladies de système.

- Les examens complémentaires doivent être orientés par la clinique :
 - A la recherche d'une maladie de système : anticorps anti-nucléaires, les anti-DNA natifs selon l'orientation 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 les 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.

2. La GEM primitive :

La GEM est le plus souvent idiopathique. Les formes secondaires représentent 21.2% des cas, elles sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte [42].

Dans une revue de 9 séries publiées entre 1975 et 1989, Glassock a trouvé une prévalence de 23% de GEM secondaires [43]. 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%).

Nous avons comparé nos résultats avec celles de la littérature, on a noté une prédominance de la GEM primitive, représentant ainsi 79% des cas.

3. GEM secondaire :

Le Lupus érythémateux systémique (GEM lupique classe V) est la cause la plus fréquente de la GEM secondaire [43, 44].

Les autres causes de la GEM secondaire sont les autres maladies auto-immunes, les infections, les néoplasies ou des agents thérapeutiques et toxiques (tableau13).

Le tableau 13 : Les étiologies reconnues de la GEM secondaire [55]:

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 et C ,VIH ,syphilis ,paludisme, bilharziose, schistosomiase ,kyste hydatique ,lèpre,filariose ,endocardite,endocardite enterococcale
Néoplasies :	. Carcinomateuses :Poumon seins, système digestif (Colon, estomac, oesophage) ,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 ,mithium ,hydrocarbures
Autres causes :	.Diabète sucré, sarcoïdose, drépanocytose, cirrhose biliaire primitive, syndrome de Guillain Barré , maladie de Weber-Christian ,dermatite herpétiforme ,vascularite urticarienne, GEM après transplantation rénale

Dans notre série, les GEM secondaires de causes auto-immunes étaient prédominantes , représentant 15% des cas. La GEM lupique classe V était retrouvée chez 4 patientes (57% des formes secondaires) , la dermatomyosite chez 1 patiente représentant 14.2% des formes secondaires .

la GEM a été secondaire à une syphilis chez 1 patient (14.2% des formes secondaires)et à une hépatite virale B chronique chez 1 patient (14.2% des formes secondaires).

Nos résultats sont similaires à l'étude menée par Ait Ihaj qui a rapporté 17.1% de GEM secondaire (tableau 14).

Tableau 14: Etiologies rapportées des GEM selon les séries

Pays	Maroc	Chine	Tunisie	Maroc	Maroc
Auteurs et références	Ennachit [13] (N=60)	Zeng et Al [41] (N=390)	Aden et Al. [30] (N=82)	Ait AlHaj [10] (N=17)	Notre étude (N=33)
GEM idiopathique	78%	31,8 %	73,%	82.3%	79%
GEM secondaires :	22%	68,2 %	27 %	17.1%	21.2%
• Maladies auto-immunes	7%	50,0%	-	66.7%	71.4%
• Infections	7%	12,0%	-	33.3%	28.5%
• Tumeurs	7%	3,1 %	-	-	-
• Médicaments ou toxiques	1%	3,1 %	-	-	-

VII. Traitement :

Les objectifs du traitement de la GEM sont la préservation de la fonction rénale , la réduction de la protéinurie et la minimisation des complications du syndrome néphrotique . Il est important de différencier entre une GEM primitive et secondaire afin d'établir un traitement adapté.

Les formes secondaires répondent au traitement spécifique de l'étiologie. La rémission de la protéinurie peut survenir progressivement après le traitement d'une infection telle que l'hépatite virale B ou la syphilis, l'arrêt du médicament incriminé ou la cure d'une néoplasie.

Le traitement de la GEM lupique peut être similaire à l'approche thérapeutique de la GEM primaire et se baser sur les anticalcineurines, le cyclophosphamide ou le mycophenolate mofétil [45].

Les objectifs doivent être comparés aux risques associés au traitement en cas de GEM primitive .La balance bénéfice-risque de chaque option thérapeutique n'a pas permis d'avoir un consensus concernant la première ligne thérapeutique de la GEM primitive .Les schémas thérapeutiques à base d'agents alkylants et de ciclosporine sont les plus connus mais la toxicité de ces médicaments et l'émergence de nouveaux agents thérapeutiques avec moins d'effets secondaires a maintenu la controverse quant au régime thérapeutique optimal.

1. Traitement conservateur :

Tous les patients avec GEM doivent être initialement traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou les anti-récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) pour réduire la protéinurie.

Ces recommandations découlent de l'efficacité de ces médicaments observées dans d'autres maladies rénales protéinuriques bien que les données dans la GEM ne soient pas nombreuses [46].

Les diurétiques et le régime sans sel sont nécessaires pour traiter l'œdème du fait de la rétention rénale du sodium et pour promouvoir l'effet anti-protéinurique des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone [46].

D'autres traitements antihypertenseurs doivent être ajoutés si la cible tensionnelle de 130/80 mmHg n'est pas obtenue [46].

Les statines doivent être utilisées et titrées pour contrôler l'hyperlipidémie [46].

Dans notre série, 28 patients ont reçu un traitement par IEC soit 84,4% des cas et 4 patients ont été traités par ARA II soit 12,1% des cas, 28 patients soit 84,4% des cas présentant un syndrome œdémateux ont été traité par un diurétique et 20 patients soit 66.6% des cas ont reçu un traitement par statines.

Du fait du risque thromboembolique élevé de la GEM, l'anticoagulation prophylactique doit être instaurée lorsque l'albumine sérique est inférieure à 20g/l, ou bien même à des valeurs supérieures si le patient a des antécédents de thrombose veineuse ou s'il présente des facteurs de risque tels que la thrombophilie héréditaire, une malignité, une contraception orale ou l'immobilité [46].

Dans notre série, 13 patients soit 39.4 % des cas ont reçu un traitement anti-coagulant par de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) .Deux patients (6% des cas) ont présenté des complications thromboemboliques à type de thrombophlébite des deux membres inférieurs

étendue à la VCI et d'embolie pulmonaire. Vingt patients soit 66,7% des cas ont reçu un traitement par un antiagrégant plaquettaire.

D'autres aspects du traitement non spécifique du syndrome néphrotique sont la supplémentation en vitamine D du fait de la perte urinaire de la vitamine D-binding protéine et la surveillance étroite de la survenue d'infection [46].

2. Traitement spécifique de la GEM primitive:

Malgré de nombreuses études et en raison de la survenue de 30 % de rémissions spontanées, l'intérêt des traitements spécifiques des GEM idiopathiques reste très débattu.

Il est d'ailleurs bien admis qu'en raison de ces rémissions spontanées fréquentes, les traitements spécifiques ne doivent pas être introduits avant 6 mois, voire un an d'évolution de la maladie, sauf en cas de dégradation rapide de la fonction rénale [47] , ou l'existence d'une protéinurie de fort débit (supérieure à 5 g/24 h) pendant plus de 6 mois. Plusieurs thérapeutiques ont successivement été évaluées. L'efficacité d'un traitement par corticoïdes seuls semble mineure [48]. 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 les immunoglobulines intraveineuses.

Le tableau suivant résume les différents protocoles thérapeutiques de la GEM.

Tableau 15 : Agents immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de la GEM primitive [49].

Agents Immunosuppresseurs	Protocole
Agents alkylants	<p>Protocole de Ponticelli :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 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. 2. Mois 2, 4, 6 : 0,2 mg/kg/j de chlorambucil par VO pendant 30j. 3. Protocole de Ponticelli modifié : 4. Mois 1, 3, 5 : idem protocole de Ponticelli 5. 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 dégression à une dose minimale d'entretien (\pm corticoïdes à faible dose)
Tacrolimus	0.05 mg/kg/j de tacrolimus pendant 6 à 12 mois, puis dégression à une dose minimale d'entretien (\pm corticoïdes à faible dose)
MMF	2 g/j de MMF pendant 1 an (\pm corticoïdes à faible dose)
Rituximab	4 doses de rituximab à 375 mg/m ² /semaine. 1 g le 1er et le 15ème jour.
ACTH	1 mg tétracosactrine en intramusculaire 2 fois par semaine pendant 6-12 mois . 80 UI corticotrophine en intramusculaire 2 fois par semaine pendant 6-12 mois .

2.1. Corticoïdes et agents alkylants :

L'efficacité des corticoïdes en monothérapie n'a pas été démontrée [48].

L'association corticoïdes et agents alkylants est la plus étudiée et a fait l'objet d'études contrôlées randomisées avec une longue période de suivi. Ponticelli en 1989 a pu prouver que l'association corticoïdes-chlorambucil permettait une réduction significative de la protéinurie, une augmentation de la probabilité d'obtenir une rémission du syndrome néphrotique et un ralentissement de la progression de l'insuffisance rénale [50]. Plus tard, la même équipe a confirmé ces résultats après 10 ans de suivi et a retrouvé une efficacité similaire de l'association corticoïdes-cyclophosphamide (par voie orale) mais avec un meilleur profil de tolérance [51,52].

Ces résultats ont plus récemment été confirmés par Juha et al, par la méta analyse de Chen et al, puis par Howman et al. spécifiquement chez les patients ayant une insuffisance rénale [53–54].

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 16).

Tableau 16 : Risques et bénéfices d'un traitement cycliques par Corticoïdes et agents alkylants dans la GEM. [55]

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

La balance des risques et bénéfices peut être altérée par des facteurs dépendants du patient, tels que l'âge et les comorbidités. Le tableau 17 résume certaines contre-indications au schéma agent alkylant/corticoïdes.

Tableau 17 : Contre-indications au traitement cyclique par agent alkylant et corticoïdes dans la GEM [55]

Contre-indications au traitement cyclique par agent alkylant et corticoïdes
<ul style="list-style-type: none"> - Infections (VIH, hépatite B et C, tuberculose, infection fongique,...) - Néoplasies - Rétention urinaire - Leucopénie préexistante (< 4000/mm³) - Non compliance au traitement

Dans notre série, 3 patients avec une GEM primitive ont reçu un traitement associant des cures mensuelles alternées de cyclophosphamide à 2,5 mg/kg/j et de corticoïdes pendant 6 mois.

2.2. La ciclosporine :

Les inhibiteurs des calcineurines (ICN) en association aux stéroïdes sont efficaces en matière de rémission du syndrome néphrotique. Cependant, l'effet sur la survie rénale est incertaine et le taux de rechute est très important à l'arrêt du traitement ce qui impose le maintien d'un traitement prolongé [56–57]. Une surveillance régulière de la concentration sanguine de la 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) [58].

Dans notre série, 9 patients soit 27,2%, ont été traités par ciclosporine en association à une corticothérapie orale dont l'évolution a été marquée par la rémission complète.

2.3. Autres immunosuppresseurs

a. Azathioprine :

L'ensemble des études utilisant ce produit n'ont montré aucun bénéfice de son utilisation dans la GEM [59,60,61,62,63]

b. Mycophénolate mofétil :

La place du Mycophénolate mofétil dans le traitement de la GEM ne peut encore être établie[59,60,61,62,63] . Le MMF pourrait actuellement être proposé comme traitement de seconde intention en cas d'échec du traitement de première ligne. La dose optimale et la durée du traitement restent à établir [59,60,61,62,63] .

c. Rituximab :

Le Rituximab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes B. Un essai inaugural a testé le rituximab chez huit patients néphrotiques avec clairance de la créatinine supérieure à 20 ml/min. Ces patients étaient sans rémission depuis une moyenne de 29 mois, sous IEC à pleine dose et statines, et n'avaient pas reçu de traitement immunosuppresseur antérieur. Ils ont reçu au total quatre perfusions hebdomadaires de 375 mg m² de rituximab. Au cours d'une période de 20 semaines, deux patients sont entrés en rémission complète et trois en rémission partielle (protéinurie < 3,5 g /24 heures). A la fin de l'étude, la protéinurie avait diminué de 62 %. Selon une étude complémentaire à 1 an, la protéinurie était inférieure à 0,5 g/24 heures chez deux patients et inférieure à 3,5 g/24 heures chez trois patients. Le suivi de ces mêmes patients a montré la persistance de la rémission à 12 mois, avec une réduction persistante de 66 % de la protéinurie par rapport à l'état basal. La fonction rénale est restée stable pendant cette même période, mais il n'y a pas eu d'analyse de la fonction rénale avant et après traitement. Aucune conclusion quant à la préservation de fonction rénale ne peut actuellement être avancée. La même équipe a rapporté sous forme d'abstract les facteurs prédictifs de réponse au rituximab. Seuls les facteurs histologiques ont une valeur prédictive, avec une moindre réduction de la protéinurie chez les patients à index élevé de lésions tubulo interstitielles et vasculaires [59,60,61,62,63]

d. Immunoglobulines [59, 64, 65,66] :

Une équipe japonaise a rapporté son expérience chez 86 patients atteints de GEM, suivis pendant au moins 5 ans, dont 30 ont été traités par immunoglobulines de façon ouverte. Le traitement comprenait une à trois cures d'immunoglobulines à raison de 100 à 150 mg /kg/j pendant 6 jours. Il y avait respectivement 68 et 70 % de patients néphrotiques dans les groupes avec et sans Ig. La créatininémie était inférieure à 1,5 mg/ dl dans la majorité des cas dans les deux groupes. Dans le groupe n'ayant pas reçu d'Ig, 39 % des patients ont reçu des corticoïdes associés à un agent alkylant et 30 % des corticoïdes seuls. L'analyse de la survie à 15 ans par la

méthode de Kaplan Meier n'indique aucun bénéfice en termes d'allongement de la survie rénale (18 % de perte rénale dans le groupe Ig contre 10 % dans le groupe témoin).

e. Autres alternatives :

❖ Hormones adrenocorticotrophique (ACTH) :

L'ACTH représente un autre agent thérapeutique qui peut être efficace dans le traitement de la GEM.

Berg et al ont traité 14 patients avec GEM par de l'ACTH sous-cutanée pendant 8 semaines et ont pu obtenir des résultats encourageants à court terme [67].

Une autre étude randomisée a conclu 32 patients avec GEM primitive et fonction rénale conservée et a scindé les patients en un groupe traité par ACTH pendant 1 an et un groupe traité par agents alkylants alternés avec des corticoïdes pendant 6 mois [68]. A un an ,87% d es patients sous ACTH ont obtenu une rémission complète ou partielle ,versus 93% dans le groupe sous agents alkylants .Bien que non significative , la rémission complète était deux fois plus fréquente dans le groupe ACTH. L'efficacité de l'ACTH dans le traitement de la GEM peut être expliquer par le fait que la partie 13 N-terminale amino-acide de l'ACTH comprend une petite hormone immunomodulatrice connue sous le nom de alpha-melanocyte stimulating hormone.

VIII. Evolution et pronostic :

La GEM idiopathique a une évolution variable. Certains patients non traités présentent une rémission partielle voire complète de la protéinurie alors que d'autres maintiennent une protéinurie au rang néphrotique et évoluent progressivement vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Toutefois, on admet que globalement, La survie rénale est de l'ordre de 90 % à 5 ans et de 65 % à 10 ans [69,70,71,72,60].

La GEM n'est plus considérée comme une maladie rénale bénigne et indolente. En effet, dans une étude prospective réalisée chez 100 patients atteints de GEM non traités, la probabilité

de survie rénale à 5 ans était de 88 ± 5 % et de 73 ± 7 % à 10 ans. Cette étude incluait 37 patients non néphrotiques et la moyenne de protéinurie de la cohorte était de $5 \pm 3,6$ g/24 heures. Mais l'étude du sous groupe de patients néphrotiques a montré en fait que la survie rénale diminuait de moitié. De plus, plusieurs patients avaient de multiples rechutes [69,70,71,72,60].

Dans notre série ,28 patients ont évolué vers la rémission (84,8% des cas), alors que 5 patients soit 15,1% ont évolué vers le stade d'IRCT. La rémission a été spontanée chez 14 patients soit 42.4% des cas présentant une GEM primaire . Elle a été obtenue sous traitement par ciclosporine chez 9 patients, elle a été totale chez 10 patients et partielle chez 13 patients.

Les 3 patients traités par protocole Ponticelli et le cas de Dermatomyosite et d'HVB ont évolué vers le stade d'IRCT.

Le traitement de la syphilis a permis la résolution de la GEM.

Toutes les patientes avec GEM lupique ont obtenu une rémission complète sous corticothérapie et bolus de cyclophosphamide (tableau 18).

Tableau 18: Profil évolutif de la GEM selon les différentes études

	Recul	Rémission complète	Rémission Partielle	Sans rémission	Evolution vers l'IRCT
Ait el haj [10] (N=17)	6 mois		59%	29%	18%
Jmahri [11] (N=60)	24 mois	32%	18 %	50%	7%
M. Ennachit [13] (N=60)	20 mois	26%	38%	36%	17%
Notre étude (N= 33)	6mois	45.4%	39.4%	-	15.1%

L'évolution de la maladie est influencée par certains facteurs pronostiques, notamment le sexe, l'âge, l'IR, la protéinurie, l'obtention ou non de la rémission et les lésions histologiques rénales [69,70,71,72,60].

Le sexe féminin est beaucoup plus associé aux rémissions spontanées et à une faible vitesse de progression de la maladie .

L'âge représente un autre facteur pronostique. Les enfants étaient classiquement considérés comme ayant un bon pronostic rénal avec une survie rénale à 10 ans de 90%.

Cependant, de récents rapports ont montré qu'en fait un quart des enfants avec syndrome néphrotique traités ou non par les immunosuppresseurs étaient à risque d'évoluer vers l'IRC. En plus les complications thromboemboliques sont plus fréquentes chez les enfants. Les sujets âgés > 60 ans ont un pronostic bien plus péjoratif puisque leurs créatininémie au moment du diagnostic sont élevées et sont à risque accru de développer l'IRC [69,70,71,72,60].

Une créatininémie élevée au moment du diagnostic présagerait d'une insuffisance rénale terminale. Mais il ne faut pas oublier qu'un bon nombre d'insuffisance rénale sont fonctionnelles, causées par l'hypovolémie relative du syndrome néphrotique.

Le rôle pronostique du débit de la protéinurie est très controversé. Toutefois, se basant sur le model de Cattran validé sur les populations italienne, canadienne et finlandaise :

- o Une créatinine sérique normale et une protéinurie de 24h < 4 g pendant plus de 6 mois correspondaient à un faible risque de progression.

- o Une créatinine sérique normale ou presque normale et une protéinurie entre 4 et 8 g/24h pendant plus de 6 mois correspondaient à un risque modéré de progression.

- o Une créatinine sérique élevée ou s'aggravant ou une protéinurie > 8 g/24h pendant plus de 6 mois sont à haut risque de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

La qualité de la protéinurie influence également le pronostic rénal. L'excrétion urinaire de l'IgG et de l'a1-microglobuline et non pas de l'albumine et de la transferrine est associée à des lésions tubulo-interstitielles étendues. (ex : l'excrétion urinaire d'IgG < 110mg/g est associées à 100% de rémissions spontanées versus 20% en cas d'excrétion >110mg/g). Une excrétion urinaire de Béta 2-microglobuline > 0,5 µg/ml est également prédictive d'insuffisance rénale chez les patients ayant une GEM .

La rémission partielle non néphrotique a également un bon pronostic rénal [69,70,71,72,60].

Les lésions histologiques rénales joueraient un rôle pronostique. En dehors d'une hyalinose segmentaire et focale surimposée, il n'existe pas de corrélations entre les lésions

glomérulaires et le risque de progression vers l'insuffisance rénale. Le facteur histologique déterminant est l'existence de lésions tubulo-interstitielles [69,70,71,72,60].

IX. Complications :

La 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 [73] :

- Augmentation de la fréquence des infections due à l'utilisation des immunosuppresseurs d'une part et la fuite urinaire des IgG. Dans notre série, 2 patients ont présenté des complications infectieuses.
- Asthénie et léthargie importantes probablement dues à la fuite urinaire des oligo-éléments [74].
- Etat d'hypercoagulabilité avec fréquence accrue d'évènement thrombotique dans la GEM [75]. 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 [76]. L'hypalbuminémie était le seul facteur de risque indépendant prédisant un évènement thrombotique. Dans notre série, 2 patients ont présenté des complications thromboemboliques à type de thrombophlébite des deux membres inférieures étendues à la VCI et d'embolie pulmonaire.
- 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 [77, 78,79].



CONCLUSION

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

Le syndrome néphrotique d'installation insidieuse est le principal mode de révélation et le diagnostic de cette affection est d'ordre histologique.

Les GEM primitives sont les plus fréquentes. Les GEM secondaires peuvent être d'étiologies diverses en particulier les causes auto-immunes, d'où l'intérêt d'une enquête étiologique exhaustive.

En matière de physiopathologie, de nombreux progrès ont été réalisés dans la compréhension de la forme idiopathique de cette pathologie avec principalement l'identification du principal antigène cible de cette pathologie, le récepteur de la phospholipase A2 (PLA2R), retrouvé chez 70 % des patients. L'identification de cet anticorps circulant et le suivi sérologique des patients permet d'évaluer la sévérité de la maladie, de suivre précocement son évolution et de guider la prise en charge thérapeutique.

Cette prise en charge thérapeutique est, par ailleurs, très controversée, d'où l'importance d'un diagnostic précoce et d'une mise en place rapide d'un traitement symptomatique, Il est recommandé dans un premier temps de prescrire un traitement néphro-protecteur associant un traitement bloqueur du système rénine-angiotensine, des diurétiques et une prévention des facteurs de risque cardiovasculaire. En effet, notre étude a montré qu'un traitement symptomatique bien mené peut aboutir à un taux élevé de rémission (42.4%). En cas de persistance d'un syndrome néphrotique de plus de 6 à 12 mois, un traitement immunosuppresseur doit être introduit.

Les traitements immunosuppresseurs recommandés actuellement, notamment l'association de corticoïdes et de cyclophosphamide ou les anticalcineurines, ont représenté les agents immunosuppresseur de choix dans notre étude, cependant le rituximab, le MMF et l'ACTH pourraient représenter une alternative prometteuse dans la prise en charge de la GEM, avec un profil de tolérance satisfaisant.



Fiche d'exploitation :

I. Identité

- Nom et prénom :
- Sexe : H F – Age :
- Race : Noire Blanche

II. Antécédent

1) Personnels :

Urologique : lithotritie

Autres :

Néphrologique : néphropathie connue
Néphropathie familiale

Maladies de système : vascularite

Lupus
Sarcoïdose
Sd GS
Autres

Maladies infectieuses : bactériennes

Virales
Parasitaires

Pathologies néoplasiques : hémopathies malignes

- ADK rénale ADK du colon ADK de l'estomac ADK du poumon
- ADK su sein ADK se la prostate ADK de la thyroïde

Prise médicamenteuse : captopril

- Clopidogrel
- AINS ET ANTI COX 2
- Pénicillamine
- Autres médicaments néphrotoxiques

Toxiques : mercure

- Or
- Hydrocarbures volatiles
- Autres

2) familiaux

- ATCD des pathologies auto-immunes :
- Cas similaires dans la famille :

III. Manifestations cliniques

Le délai entre le début des symptômes et l'admission :

1) Signes généraux

- Oui Non
- Asthénie amaigrissement Fièvre
- Syndrome œdémateux Episode infectieux précédent

2) Manifestations rénales : Oui Non

- Œdèmes Protéinurie HTA
 Oligurie anurie diurèse conservée
 Hématurie macroscopique hématurie microscopique à la BU

3) Manifestations rhumatologiques : Oui Non

- Polyarthralgie : non oui : inflammatoire mécanique
- Arthrite : Oui Non
 Aigue subaigüe chronique

4) Manifestations musculaires Oui Non Myalgie Myosite

5) Manifestation dermatologiques : Oui Non

- Lésions spécifiques de lupus : Oui Non
 Érythème photosensibilité lésions érosives des muqueuses
 Phénomène de Raynaud livedo purpura autres :
■ Autres : Alopécie Lésions bulleuses

6) Manifestations neurologiques

- Convulsions sd méningé neuropathie périphérique AVC
 Troubles psychiques : Dysthymie Sd confusionnel Délire dépression réactionnelle
Autres :

7) Manifestations cardiovasculaires Oui Non

- Palpitations Syncope Lipothymie Signes d' ICD Signes d'ICG
Signes d'IC globale
Autres :

8) Manifestations respiratoires : Oui Non

- Toux Hémoptysie dyspnée sd d'épanchement Liquidien
 Autres :

9) Manifestations abdominales : Oui Non

- Diarrhée vomissement sensibilité abdominale
 Autres

10) Manifestations hématologiques : Oui Non

- Sd anémique Sd hémorragique

11) Manifestations ORL : Oui Non

- Angines sinusite pharyngite otite
 Autres :

12) Manifestations Ophtalmiques :

- Conjonctivite xérophtalmie
Autres :

V. Para-clinique :

1) Syndrome inflammatoire : Oui Non

- NFS : Hb : GB : PQ :
- VS : Normale augmentée, taux :
- CRP : normale augmentée, taux :
-

2) Bilan rénal :

- Créat à l'admission Urée à l'admission DFG(MDRD)
- Nécessité de la dialyse : Nombre de séances
- Protéinurie de 24h :
- Protidémie :
- Albuminémie : 0
- ECBU : H : L : Culture

- Echo rénale : normale :
 Pathologique :
- **PBR** : non faite faite
Résultats : MO : épaissement de la paroi du capillaire glomérulaire
Spécules de la MBG
Dépôts incorporés dans la MBG
MBG irrégulière
Fibrose interstitielle
Atrophie tubulaire
Arterioscleroses
IF: C1q C3
Depots d'IgG
Dépôts d' IgA
Dépôts d'IgM

3) Bilan lipidique

Cholestérolémie, triglyceridmie

4) bilan à la recherche de complications thrombo- emboliques :

Doppler des veines rénales : oui non

Résultats :

BILAN ETIOLOGIQUE

1) Bilan immunologique

Ac anti_recepteur de la phospholipase A2

Auto anticorps

- + AAN : négatifs positifs, titre :
- + Anti DNA natifs : négatifs positifs, titre :
- + Anti-Sm : négatifs Positifs, titre :
- + Anti-SSa : négatifs Positifs, titre :
- + Anti SSB : négatifs Positifs, titre :
- Sérologie hépatitique : -VHC Positif Négatif

Chimiothérapie :

Immunosuppresseurs :

C- Autre TTT associés :

VIII. Evolution:

Rémission complète

Rémission partielle

Aggravation : - IRC séquellaire

- IRCT

- Décès :

:

Les éléments de mauvais pronostic :

-Age

-Sexe masculin

-Retard diagnostic

Perdue de vue Non Oui



RESUME :

La glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM) constitue la cause la plus fréquente du syndrome néphrotique de l'adulte. Cependant, les données épidémiologiques de cette maladie demeurent non encore suffisamment connues dans notre pays.

Le but de notre étude vise à déterminer le profil épidémiologique, clinico-biologique, histologique, thérapeutique et évolutif de cette affection.

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique, réalisée au service de néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, sur une période de 3 ans (2014 – 2016), incluant 33 cas de GEM confirmées par une PBR (MO+IF), avec un suivi minimal de 6 mois.

Tous les patients ont reçu un traitement non spécifique puis réévalués à 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 avec une fonction rénale normale et la rémission partielle par une protéinurie entre 0,3 et 3g/24h avec stabilisation de la créatininémie.

L'âge moyen chez nos patients était de 41.24 ± 15.98 avec une prédominance féminine et un sexe ratio de 0.74. Le principal mode de révélation était le syndrome œdémateux retrouvé dans 81.8% des cas. Les manifestations systémiques étaient retrouvées dans 45% des cas. Le syndrome néphrotique était objectivé dans 66.67% des cas, il a été impur chez 42.4% des cas .

L'étude histologique a objectivé une prédominance du stade 3 chez 56,7% des cas. Le bilan étiologique a retrouvé une GEM lupique dans 12.1% des cas ,une dermatomyosite chez 3% des cas ,une GEM secondaire à une hépatite virale B dans 3 % des cas , une syphilis secondaire dans 3 % des cas et une GEM primitive dans 79% des cas, dont 2 patient avaient des anticorps anti-PLA2R1 positifs .

Après un suivi minimal de 6 mois, nous avons obtenu une rémission chez 84.8% des patients. Dix-huit patients ont reçu un traitement étiologique. La rémission totale était de 45.4%, partielle chez 39.4% et une aggravation a été notée dans 15.1% des cas, évoluant vers l'IRCT.

L'évolution de la glomérulonéphrite extramembraneuse est très variable , toutefois elle reste une cause importante de l'insuffisance rénale chronique terminale d'où la nécessité d'une prise en charge rapide et continue afin d'obtenir une rémission et de réduire la morbi-mortalité liée à la GEM.

ABSTRACT:

Membranous nephropathy is the most common cause of nephrotic syndrome in adults. However, the epidemiological data of this disease are not yet sufficiently known in our country.

The aim of our study was to determine the clinical, biological and histological profile of MN and to evaluate its therapeutic approaches and evolutive aspects.

We conducted a single-center retrospective study in the nephrology department of the University Hospital Center Mohammed VI, over a period of 3 years (2014–2016) including 33 cases of MN confirmed by renal biopsy, with a minimum follow-up of six months.

All patients were started on supportive therapy and then reassessed at six months. The nature of the next treatment was determined on an individual basis according to the risk of progression of each patient. The primary endpoint of the study was to obtain a remission of nephrotic syndrome. Complete remission was defined as proteinuria <0.3 g/d and normal renal function , partial remission was defined as proteinuria of 0.3 to 3g /d and a stabilization of creatininemia .

The mean age of the patients was 41.24 ± 15.98 years. The clinical presentation was dominated by edematous syndrome found in 81.8% of cass. Systemic manifestations were found in 45% of cases. Nephrotic syndrome was objectified in 66.67% of cases. It was impure in 42.4% of cases.

The histological study showed a predominance of the stage 3 in 56.7% of cases. Membranous lupus nephritis was found in 12.1% of cases , dermatomyositis in 3% of cases, viral hepatitis B in 3% of cases, secondary syphilis in 3% of cases and primary MN in 79% of cases. Anti-PLA2R antibodies were positive in 2 patients with primary MN.

After a minimal 6 months follow-up, we achieved remission in 84.8% of patients. Eighteen patients received etiopathogenic treatment. Total remission was found in 45.4% of

patients, partial in 39.4% of patients, and an aggravation was noted in 15.1% of the cases progressing towards end-stage renal failure.

The evolution of membranous nephropathy is highly variable, but it remains a considerable cause of end-stage renal failure, hence the need for rapid and continuous management is high in order to achieve remission and reduce the morbi- Mortality related to membranous nephropathy.

ملخص

يعتبر التهاب كبيبات الكلى الغشائي السبب الأكثر شيوعا للمتلازمة الكلوية لدى البالغين. مع ذلك, البيانات الوبائية لهذا المرض لا تزال غير معروفة بشكل كاف في بلدنا.

الهدف من دراستنا هو تحديد الحالة الوبائية, السريرية, البيولوجية, النسيجية, العلاجية لهذا المرض و دراسة تطوره.

أجرينا دراسة استعادية بقسم أمراض الكلى في المستشفى الجامعي محمد السادس, على مدى 3 سنوات (2014-2016) و تشمل 33 حالة مؤكدة لالتهاب كبيبات الكلى الغشائي, مع متابعة لا تقل عن 6 أشهر.

تلقى جميع المرضى علاجا غير نوعي, ثم تم تقييمهم بعد 6 أشهر. تم تحديد النقطة الرئيسية للدراسة في تحقيق التعافي للمتلازمة الكلوية, وقد عرف التعافي الكامل بنسبة بروتين في البول اقل من 0.3 غرام / اليوم, اما التعافي النسبي فعرف بنسبة بروتين في البول بين 0.3 و 3 غرام / اليوم.

متوسط أعمار المرضى لدينا هو $41.24 \pm 15,98$ مع غالبية من الإناث وبنسبة جنس مقدارها 0.74. تعتبر متلازمة ذمي المظهر الرئيسي لاكتشاف المرض, و تم العثور عليها في 81.8% من الحالات. كما تم العثور على مظاهر جهازية في 45% من الحالات. اما بالنسبة للمتلازمة الكلوية فقد تم العثور عليها في 66.67% من الحالات, و في 42.4% من الحالات كانت ملوثة.

بين الفحص النسيجي وجود اغلبية الحالات في المرحلة 3 بنسبة 56.7%. و قد بين البحث التشخيصي ان 12.1% من الحالات مصابة بالذئبة الحمامية, كما وجد التهاب الجلد والعضلات في 3% من الحالات, التهاب كبيبات الكلى الثانوي لالتهاب الكبد الفيروسي B في 3% من الحالات, مرض الزهري الثانوي في 3% من الحالات و التهاب كبيبات الكلى البدائي في 79% من الحالات, بما في ذلك حالتين حيث وجدت الأجسام المضادة المكافحة

ل PLA2R1.

بعد فترة من المتابعة لا تقل عن 6 أشهر، تم تحقيق التعافي لدى 84.8% من المرضى. حيث تلقى ثمانية عشر مريضاً العلاج المخصص للمرض المسبب. تم تحقيق التعافي الكامل لدى 45.4% من المرضى و الجزئي في 39.4%، ولوحظ تدهور الحالة لدى 15.1% من المرضى و تطورها الى الفشل الكلوي المزمن. تطور التهاب كبيبات الكلى الغشائي متغير بدرجة كبيرة، ومع ذلك، فإنه لا يزال أحد أهم أسباب الفشل الكلوي المزمن و لذلك هناك حاجة إلى استجابة سريعة ومستمرة لتحقيق الشفاء وخفض معدلات الاعتلال و الوفيات.



BIBLIOGRAPHIE



:

1. **Fervenza FC, Ethi S, Pecks SU.**
Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3: 905–919.
2. **HAAS M.**
IgG subclass deposits in glomeruli of lupus and nonlupus membranous nephropathies. Am J Kidney Dis, 1994, 23 : 358–364
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. **Laurence Beck David Salant .**
Membranous nephropathy .schrier’s Diseases of kidney 2013 (51): 1398 _1413. In 9th Edition of wolters Kluwer
5. **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.
6. **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.
7. **Davison AM.**
The United Kingdom Medical Research Council’s Glomerulonephritis Registry. Contr NephroX 1985; 48: 24–35
8. **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
9. **Y. Wang, G.P. Wang, B.M. Li and Q.K. Chen.**
Clinicopathological analysis of idiopathic membranous nephropathy in young adults. Genetics and Molecular Research 14 (2): 4541–4548 (2015).
10. **S. Ait Elhaj et al.**
Profil clinique et évolutif de la glomérulonéphrite extramembraneuse. Néphrologie & Thérapeutique, Volume 8, Issue 5, Septembre2012, Pages 344–345.

11. **Jmahri, H., et al.**
Glomérulonéphrite extra-membraneuse idiopathique: expérience de dix ans. Néphrologie & Thérapeutique 11.5 (2015): 342–343.
12. **K. Flayou, et al.**
Profil épidémiologique et évolutif de la glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique : à propos de 40 cas. Néphrologie &Thérapeutique, Volume 9, Issue 5, September 2013, Pages 332–333.
13. **Ennachit, Mina.**
Glomérulonéphrite extramembraneuse. FMPC 2005.
14. **A. Charfi et al.**
Aspect étiologique des glomérulonéphrites extramembraneuses: à propos de 145 cas. Néphrologie & Thérapeutique, Volume 7, Issue 5, September 2011, Page 444.
15. **M. Bensalem et al.**
Glomérulonéphrite extramembraneuse : aspects cliniques, épidémiologiques et évolutifs. Néphrologie & Thérapeutique, Volume 9, Issue 5, September 2013, Pages 340–341.
16. **Heymann W . Hackel DB ,Harwords .**
Production of nephritic syndrome in rats by Freud's adjuvants and rat kidney suspensions . Proc soc Esp Biol Med 1959;100:660–664 .
17. **Nangaku M , Shankland SJ , Couser WG ,**
Cellular response to injury in Membranous nephropathy . J Am Soc Nephrol . 2005 ;16 : 1195–1204 .
18. **Couser WG , Steinmuller DR , Stilmant MM .**
Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat Kidney . J clin Invest . 1978 ;62:1275–1287
19. **kerjaschki D , Farquhar MG .**
The pathogenic antigen of heymann nephritis is a membrane glycoprotein of renal proximal tubule brush border .Proc Natl Acad Sci USA . 1982 ;79;5557–5561
20. **Saito A , Pietromonaco S ,loo AK .**
complete cloning and sequencing of rat gp 330/megalin , a distinctive member of the low density lipoprotein receptor gene family Proc Natl Acad Sci USA . 1994 ; 91; 9725–9729

21. **Cybulsky AV , Quigg RJ , Salant DJ**
experimental membranous nephropathy redux Am J Physiol Renal Physiol
2005;289:F660–671
22. **Minto AW , Fogel MA , Natore Y.**
Expression of type I collagen m RNA in glomerule of rats with passive Heymann nephritis
.Kidney Int .1993 ; 43 : 121–127
23. **Debiec H , Guignonis V , Mougenot B**
Antenal membranous glomerulonephritis due to anti–neutral endopeptidase antibodies .N
Engl J Med 2002 ; 346 :2053 – 2060
24. **Beck LH Jr , Bonegio RG , Lambeau G.**
M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous
nephropathy N Engl J Med ;2009 ; 361 :11–21
25. **Qin ,Beck LHJr , Zeng C,etal**
Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy , J Am soc
Nephrol .2011,22 :1137–1143
26. **Ronco P, Debiec.**
Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's
care. Lancet 2015; 385: 1983–92 .
27. **Nochy D, Lefaucheur C, Bariety J.**
Biopsie rénale : les différentes techniques. Néphrologie & Thérapeutique (2009) 5, 314—
330
28. **Fogo A, Kashgarian M.**
Diagnostic Atlas of Renal Pathology, second edition. 2011
29. **Ehrenreich T, Churg J.**
Pathology of membranous nephropathy. Pathol Annu. 1968, 3:145–186
30. **S. Aden, S. Aloui.**
Glomérulonéphrite extramembraneuse : à propos de 42 cas
Néphrologie & Thérapeutique, Volume 8, Issue 5, Septembre 2012, Page 366.
31. **Jennette JC et al.**
Heptinstall's Pathology of the Kidney, Seventh Edition. 2014

32. **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.
33. **Magil AB.**
Tubulointerstitial lesions in human membranous glomerulonephritis: relationship to proteinuria.
Am J Kidney Dis 1995; 25: 375-379.
34. **Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG.**
Pathologic differentiation,between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy.
Kidney Int 1983; 24: 377-385.
35. **C Lefaucheur, B Stengel, D Nochy, P Martel, GS Hill, C Jacquot and J Rossert for the GNPROGRESS Study Group,**
Membranous nephropathy and cancer:
Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association, Kidney International (2006) 70, 1510.1517.
36. **Malluche et al.**
Membranous Nephropathy ,Chapter 1.6, p 23, Clinical Nephrology, Dialysis and Transplantation
37. **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.
38. **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.
39. **Wei Ling Lai , Ting Hao Yeh, Ping Min Chen et al.**
Membranous nephropathy: A review on the pathogenesis, diagnosis, and treatment.
Journal of the Formosan Medical Association: 102- 111, 2015.
40. **Glasscock RJ .**
prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome :a clinical conudrum.Jam soc nephrol 2007,18 :2221-2225

41. **Cai-Hong Zeng, PhD, Hui-mei Chen, PhD, Rui-Shi Wang, MD, Yan Chen, MD, Su-Hua Zhang, MD, Li Liu, MD, Lei-Shi Li, MD, and Zhi-Hong Liu, MD.**
Etiology and Clinical Characteristics of Membranous Nephropathy in Chinese Patients. *Am J Kidney Dis* October 2008 Volume 52, Issue 4, Pages 691-698.
42. **Ashton Chen, Rachel Frank, Suzanne Vento, Virginia Crosby, Manju Chandra, Bernard Gauthier, Elsa Valderrama and Howard Trachtman.**
Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long-term outcome. *BMC Nephrology* 2007, 8:11.
43. **Glasscock RJ.**
Secondary membranous glomerulonephritis.
Nephrol Dial Transplant 1992; 7 (1):64-71.
44. **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
45. **Austin HA ,III GG , Braum MJ , et al .**
Randomized , controlled trial of prednisone , cyclophosphamide , and cyclosporine in lupus membranous nephropathy *J Am Soc nephrol* .2009;20:901-911
46. **Hladunecich MA, Troyanov S, Calafati J et al,**
The natural history of non-nephrotic membranous nephropathy patient *clin J Am soc nephrol* .2009 ;4 :1417-1422].
47. **Cattran D.**
Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1188-94.
48. **Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, et al.**
A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989;320:210-5.
49. **Waldman Meryl, and Howard A. Austin.**
"Treatment of idiopathic membranous nephropathy." *Journal of the American Society of Nephrology* 23.10 (2012): 1617-1630.

50. **Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnoli L, Pozzi C, Passerini P, et al.**
Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 12 avr 1984;310(15):946–950.
51. **Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, et al.**
A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int.* nov 1995;48(5):1600–1604.
52. **Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al.**
A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* Mars 1998;9(3):444–450.
53. **Jha V, Ganguli A, Saha TK, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al.**
A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* juin 2007;18(6):1899–1904.
54. **Howman A, Chapman TL, Langdon MM, Ferguson C, Adu D, Feehally J, et al.**
Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet.* 2 mars 2013;381(9868):744–751.
55. **Kidney Disease:**
Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 139–274.
56. **Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al.**
Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int.* avr 2001;59(4):1484–1490.
57. **Ballarin J, Poveda R, Ara J, Pérez L, Calero F, Grinyó JM, et al.**
Treatment of idiopathic membranous nephropathy with the combination of steroids, tacrolimus and mycophenolate mofetil: results of a pilot study. *Nephrol. Dial. Transplant.* nov 2007;22(11):3196–3201.
58. **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.

59. **Pierre Ronco and Hanna Debiec,**
Molecular Pathomechanisms of Membranous Nephropathy: From Heymann Nephritis to Alloimmunization, *J Am Soc Nephrol* 16: 1205-1213, 2005.
60. **L. Mercadal ,**
Glom Érulopathie extramembraneuse,
EMC-NÉphrologie 1 (2004) 55-72
61. **Reichert LJM, Hogan SL , Huysmans EThM, Assmann K, et al .**
Preserving: daily oral function in patients with intermittent monthly pulses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1994;121 :328-33.
62. **Branten AJW , Reichert LIM , Koene RAP , et al .**
Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *Q J Med* 1998; 91: 359-66.
63. **Daniel Cattran**
Management of Membranous Nephropathy: When and What for Treatment, *J Am Soc Nephrol* 16: 1188-1194, 2005
64. **Wasserstein AG;**
Membranous glomerulonephritis . *J Am Soc Nephrol* 1997; 664-74.
65. **Marx BE, Marx M.**
Prediction in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56: 666- 73.
66. **Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, et al.**
A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:862-73
67. **Berg AI , Nilsson Ehlep ,Araadotter M .**
Benifical effets of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy . *kidney Int* .1999 ;56 :1534-1543
68. **Ponticelli C, Passerini P , Salvadori M .**
A randomized pilot trial comparing methyprednisolone plus cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotropic hormone in idiopathic membranous nephropathy . *Am J kidney Dis* 2006;47:233-240

69. **Colin D. Short and Netar P. Mallick ,**
Membranous Nephropathy, Chapter 63, Diseases of the Kidney and Urinary Tract, 7th edition (2001).
70. **Malluche et al.**
Membranous Nephropathy ,Chapter 1.6, p 23, Clinical Nephrology, Dialysis and Transplantation.
71. **Ronald J. Ealk M.D,**
Membranous Glomerulopathy, p 1315 , Benner & Rector's the Kidney 7th edition (2003)
72. **Claudio Ponticelli,**
Membranous nephropathy, Journal of nephrology 2007; 20: 268–287
73. **Barbour S, Reich H, Cattran D.**
Short-term complications of membranous nephropathy. Contrib Nephrol. 2013; 181:143–51.
74. **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.
75. **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.
76. **Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL et al.**
Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 43–51.
77. **Ordonez JD, et al.**
The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. Kidney Int 1993; 44:638.
78. **Iwaki H, Kuriyama M, Neshige S.**
Acute ischemic stroke associated with nephrotic syndrome: Incidence and significance. Retrospective cohort study. eNeurologicalSci 1 2015; 47–50
79. **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.

قسم الطبيب

أقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أَرَأَيْتَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَأْفَةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بَادِلَةً وَسَعِي فِي انْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَادِلَةً رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،

لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، وَأَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوقِرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ

الطَّبِيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهِ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدًا

التهاب كبيبات الكلى الغشائي
الحالة الوبائية، السريرية، المسببات والتطور
بصدد 33 حالة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 05 / 06 / 2017

من طرف

السيدة إلهام لتّصير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التهاب كبيبات الكلى الغشائي – الحلة السريرية – المسببات - التطور.

اللجنة

الرئيس

أ. لعود

السيدة

المشرف

أستاذة في أمراض الكلى

و. فضيلي

السيدة

أستاذة مبرزة في أمراض الكلى

م. زحلان

السيدة

أستاذة مبرزة في الطب الباطني

أ. فخري

السيد

الحكام

أستاذ مبرز في التشريح المرضي