



MEMOIRE

N° : MS 099 2021
Pour l'obtention du

DIPLOME NATIONAL DE SPECIALISTE EN NEPHROLOGIE

LES GLOMERULONEPHRITES EXTRA MEMBRANEUSES

Profil épidémiologique, clinique, étiologique et évolutif à propos de 71 cas

Réalisé par :
Dr. JDIDOU Mariam

Sous la direction de :
Mme le professeur N. OUZEDDOUN

ANNÉE UNIVERSITAIRE
2020 - 2021

Abréviations

AAN :	Anticorps antinucléaire
Ac DNA :	Anticorps anti-DNA natif
LED :	Lupus érythémateux disséminé
ANCA :	Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires
Ag :	Antigène
LHN :	Lymphome non hodgkinien
AINS :	Anti-inflammatoire non stéroïdien
HVB :	Hépatite virale chronique B
ECBU :	Examen cyto bactériologique des urines
Fg :	Fibrinogène
GEM :	Glomérulonéphrite extra membraneuse
HTA :	Hypertension artérielle
HU :	Hématurie
TVP :	Thrombose veineuse profonde
IF :	Immunofluorescence
Ig :	Immunoglobuline
IR :	Insuffisance rénale
Ac PLA2R :	Anticorps anti récepteur phospholipase A2
IRC :	Insuffisance rénale chronique
MO :	Microscopie optique
ME :	Microscope électronique
PBR :	Ponction biopsie rénale
PAC :	Pains à cacheter



MBG :	Membrane basale glomérulaire
SN :	Syndrome néphrotique
PU :	Protéinurie
BSRAA	Bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone
ARA II :	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II
IEC :	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
HBPM :	Héparine de bas poids moléculaire
HNF :	Héparine non fractionnée
MMF :	Mycophénolate mofétil
CYC :	Cyclophosphamide
AVK :	Antivitamine K
CTC :	Corticothérapie
ACTH :	Hormones adrenocorticotrophique
BPCO :	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine
PA :	Pression artérielle
NEP :	Endopeptidase neutre

Plan

Abréviations	2
Plan.....	4
Introduction générale.....	5
Partie théorique	7
I. Physiopathologie de la GEM primitive :	8
II. Anato-mo-pathologie :	9
Partie pratique	12
I. Objectif de l'étude :.....	13
II. Matériel et Méthodes de l'étude :	13
III. Résultats :	15
IV. Discussion :	25
Conclusion	35
Références.....	38



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohamed V de Rabat



Introduction générale

La GEM est la cause la plus fréquente des SN primitifs de l'adulte. Elle se manifeste principalement par une PU souvent néphrotique.

L'identification du récepteur de la PLA2R comme cible antigénique des formes primitive de la maladie constitue une véritable révolution pour la compréhension, le suivi et la prise en charge de cette pathologie.

Le diagnostic est confirmé par l'histologie rénale en présence d'un épaissement de la MBG causé par des dépôts d'immunoglobulines (Ig), et de complément sur le versant externe de celle-ci (1).

La GEM est le plus souvent idiopathique (80% des cas), bien qu'elle puisse être secondaire à une infection (VHB, syphilis ...), à une pathologie néoplasique (carcinomes, LNH...), à une maladie de système (lupus érythémateux disséminé...), ou à une prise médicamenteuse (D-pénicillamine, sels métaux lourds,...).

L'évolution clinique de la GEM est variable. Quinze à 30 % des cas évoluent vers une rémission spontanée, et un tiers des cas évoluent progressivement vers l'IRCT.

Partie théorique

I. Physiopathologie de la GEM primitive :

A. Déterminisme génétique: (2)

Deux cibles majeures de la réponse immune dans la GEM idiopathique sont identifiées : le locus 2q24 sur le chromosome 2 qui contient le gène PLA2R1, et le locus 6p21 sur le chromosome 6 qui contient le gène HLA-DQA1.

B. Apport de la néphrite de Heymann (2):

Le modèle expérimental de GEM ou néphrite de Heymann a permis la compréhension de la pathogénie de la GEM. Les dépôts immuns sont formés in situ suite à la liaison d'Ac IgG avec un Ag exprimé à la surface des podocytes appelée la mégaline. Ces derniers sont responsables de l'activation du complément, et de la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-9 qui s'insère dans la membrane podocytaire. Ce complexe donne lieu à l'apparition des lésions podocytaires et de la PU (**Figure 1**).

C. Le modèle humain de la GEM primitive :

Du fait que la mégaline n'est pas la cible antigénique de la GEM humaine ; les chercheurs ont soulevé l'hypothèse de la présence d'une protéine alternative responsable de l'apparition des lésions podocytaires.

1. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A)

En 2014, l'équipe de B.Seitz (3) a identifié un 3^{ème} Ag podocytaire chez l'homme. Ce travail est parti de l'observation d'un patient co-infecté par le VIH et le VHC sans Ac anti-PLA2R.

Le THSD7A pourrait également être impliqué dans la pathogénèse de certaines GEM associés à la malignité. La sous-classe IgG4 est la prédominante et le titre d'Ac est bien corrélé à l'activité de la maladie.

2. Anticorps circulants anti-récepteur de la phospholipase A2 (PLA2R)

Ces Ac anti PLA2R, dont Les IgG4 sont la sous classe prédominante (4), sont impliqués dans 70 à 80% des GEM primitives, Leur recherche est un moyen efficace de dépistage et de monitoring en plus des données de la PBR et de l'évolution de la PU.

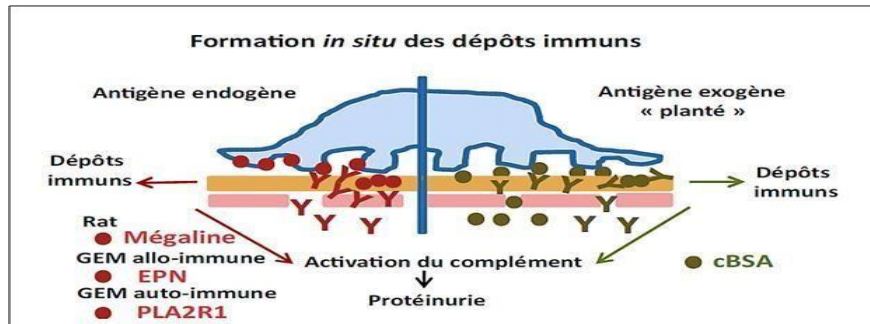


Figure 1: Mécanisme de formation des dépôts extra membraneux (2)

3. Endopeptidase neutre (NEP)

Ronco et al (2) ont identifié un antigène podocytaire impliqué dans la forme anténatale de la GEM. Ceci s'explique par le passage transplacentaire des Ac anti-NEP (provenant de mère génétiquement déficiente en NEP, et qui a été allo-immunisée lors de sa première grossesse) provoquant l'apparition des lésions de GEM chez son deuxième enfant dès les 34^{ème} semaines d'aménorrhée.

4. Autres Antigènes impliqués dans la GEM primitive

❖ **Sérum albumine bovine cationique :**

Une cause de GEM idiopathique chez le jeune enfant. Les Ag alimentaires et les facteurs environnementaux peuvent ouvrir la voie à la survenue de la GEM.

❖ **Neural epidermal growth factor-like 1 (NELL-1) :**

Peut-être l'Ag responsable de GEM idiopathique PLA2R négatif dans environ 16 % des cas. Les données de spectrométrie de masse suggèrent que la sous-classe d'IgG prédominante est l'IgG1 plutôt que l'IgG4.

II. **Anatomo-pathologie :**

A. **Microscopie optique (MO) :**

La GEM est une glomérulopathie non proliférative, elle est caractérisée par un épaissement diffus et uniforme de la MBG consécutif à des dépôts extra membraneux, lui conférant un aspect rigide.

Ehrenreich et Churg ont défini quatre stades d'évolution (5):

Stade I :

La MBG apparaît normale ou légèrement épaissie, toutefois certaines anses sont finement ponctuées ou hérissées de petits spicules sur le versant externe.

Stade II :

Il correspond à l'aspect classique et habituel de la GEM. A ce stade, Les parois glomérulaires sont épaissies et soulignées par des dépôts situés sur le versant épithélial de la MBG. A la coloration argentique les parois capillaires sont hérissées par des spicules ou des massues. (5) (Figure 3 et 4).

Stade III :

La coloration au trichome de Masson montre un épaississement irrégulier des parois capillaires. Après imprégnation argentique, les parois sont hérissées par des massues sur le versant externe des parois capillaires avec des aspects complexes en chaînettes.(5)(Figure 5).

Stade IV :

La MBG apparaît irrégulière et épaissie. De nombreux glomérules sont entièrement sclérosés "pain à cacheter ", et le mésangium est épaissi.

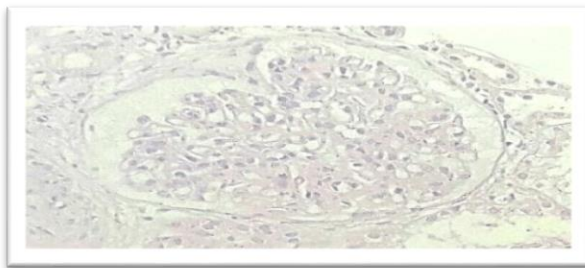


Figure 2 : GEM stade I, Coloration au HES (6)

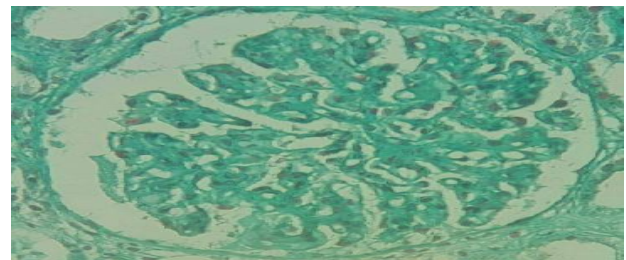


Figure3 : GEM Stade II, Trichrome de Masson (6)

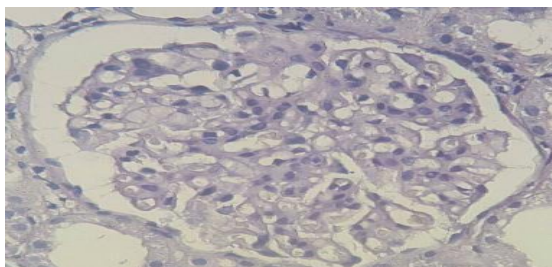


Figure 4 : GEM stade II, coloration au PAS (6)

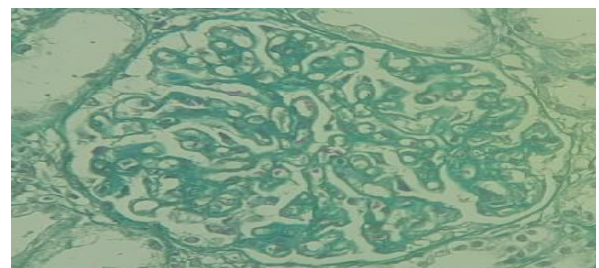


Figure 5 : GEM Stade III (Coloration au trichrome de Masson)

B. Immunofluorescence (IF) (7) :

L'IF est plus sensible que la MO et la ME. Elle est caractérisée par la fixation diffuse, granulaire, et uniforme le long de la paroi capillaire des dépôts d'Ig et de la fraction C3 du complément sérique. (Figure6).

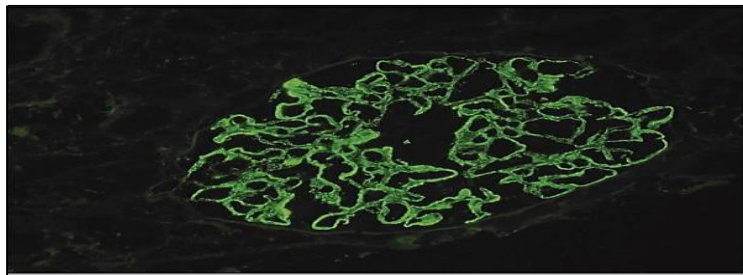


Figure 6 : Dépôts extra membraneux granuleux d'IgG en immunofluorescence. (7)

C. Microscopie électronique :

Elle permet de mettre en évidence des dépôts denses aux électrons (8) (Figure7).

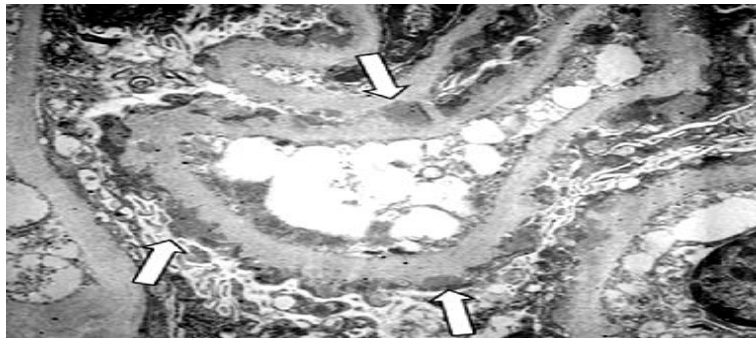


Figure 7 : Micrographie électronique d'une GEM. Les flèches correspondent aux dépôts. (7)

Partie pratique

I. Objectif de l'étude :

Le but de notre travail est de :

- Décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques de l'ensemble des patients atteints de GEM.
- Décrire le profil évolutif de ces patients.
- Evaluer les facteurs de risque prédictifs d'évolution vers l'IRCT.

II. Matériel et Méthodes de l'étude :

Notre étude est rétrospective s'étalant sur une période de 10 ans allant de Janvier 2006 à Décembre 2016. Elle comporte tous les patients suivis pour une GEM diagnostiquée à la PBR (MO+IF) et ayant un suivi de 4 ans.

Nos patients sont identifiés à partir du registre anatomo-pathologique. Nous avons recensé 71 patients dont les données cliniques et biologiques sont obtenues grâce à l'analyse des dossiers médicaux.

Nos critères d'inclusion sont : l'âge adulte et un diagnostic de GEM confirmé histologiquement.

Pour chaque patient, nous avons relevé les données suivantes : les renseignements démographiques, les données cliniques, la prise en charge thérapeutique, le suivi et les complications à partir des dossiers médicaux.

Les données biologiques étudiées sont : la protidémie, l'albuminémie, la créatinine sérique avec la clearance de la créatinine selon la formule MDRD, la PU des 24h, le sédiment urinaire, le bilan lipidique, l'hémogramme, et le bilan hépatique.

Le diagnostic histologique est posé grâce à l'examen anatomopathologique du parenchyme rénal obtenu par PBR.

L'enquête étiologique réalisée à la recherche d'une cause secondaire de la GEM repose sur :

- ✓ Un interrogatoire pointilleux (signes rénaux, extra-rénaux, généraux).

- ✓ Un examen clinique complet.
- ✓ Un bilan immunologique : les AC anti PLA2R, AC anti-MBG, AC anti DNA, AAN, fractions C3 et C4 du complément sérique, ANCA, et les anti phospholipides.
- ✓ Un bilan infectieux comprenant :
 - ✚ Les sérologies virales : HIV1 et 2, HVB et HVC,
 - ✚ La sérologie syphilitique : TPHA-VDRL.
- ✓ Un bilan néoplasique avec une radiographie pulmonaire de face, une échographie abdomino-pelvienne, un bilan thyroïdien biologique et radiologique, une recherche de sang dans les selles avec éventuelle colonoscopie, un frottis cervico-vaginal et mammographie chez la femme, dosage de PSA chez l'homme, et bien d'autres bilans selon le contexte clinique.

Nous avons retenu les définitions suivantes :

- La rémission complète est définie par une $PU < 0,3 \text{ g}/24\text{h}$, une albuminémie $> 30 \text{ g/l}$ et une FR normale.
- La rémission partielle est définie par une $0.3 < PU < 3 \text{ g}/24\text{h}$, une albuminémie $> 30 \text{ g/l}$, et une FR stable.
- L'absence de rémission est définie par l'aggravation ou la persistance de la PU et/ou de l'IR voir l'évolution vers l'IRCT.

Une analyse statistique des différentes données est réalisée grâce au logiciel Jamovi Windows version 20. Les variables qualitatives sont décrites en effectif et pourcentage, et l'étude comparative est faite par le test de khi-deux ou de Fischer exact. Les variables quantitatives de distribution gaussienne sont exprimées en moyenne et écart type, et sont comparées par le test Student. Les variables quantitatives de distribution non gaussienne sont exprimées en médiane et en intervalle interquartile. L'étude comparative est réalisée par le test de Mann Whitney. La p value est considérée significative pour une valeur inférieure à 0.05.

III. Résultats :

A. Données démographiques :

1. Age :

L'âge moyen de nos patients au moment du diagnostic est de 43.5 ans avec des extrêmes allant de 20 à 76 ans. (Figure 8)

La GEM est plus fréquente chez les patients âgés de plus de 40 ans (57.7% des cas).

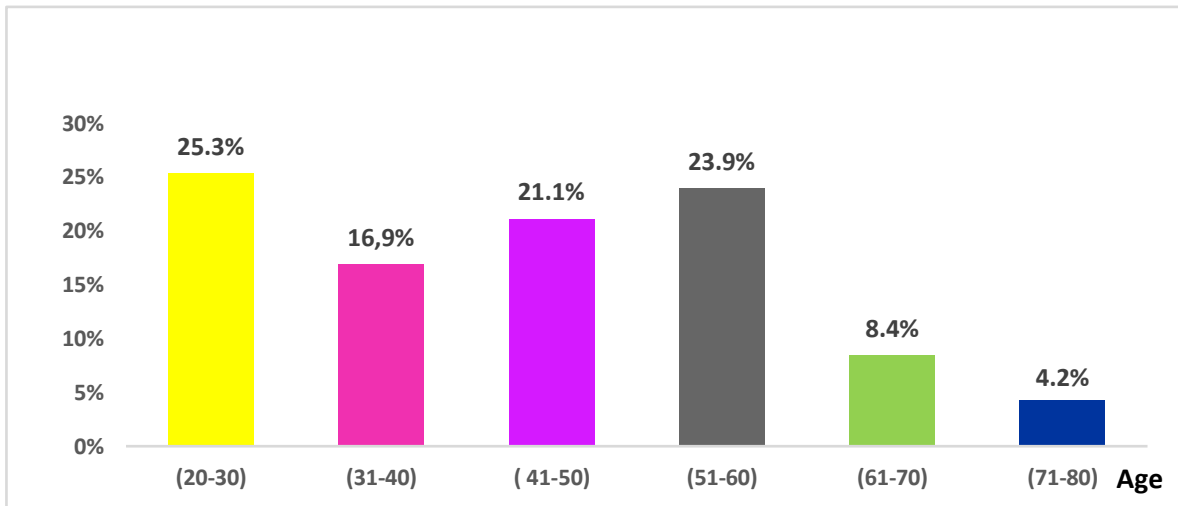


Figure 8 : Répartition des malades selon la tranche d'âge

2. Sexe :

40 femmes (56.3%) contre 31 hommes (43.7%) avec un sexe ratio homme/femme de 0.8 (Figure 9).

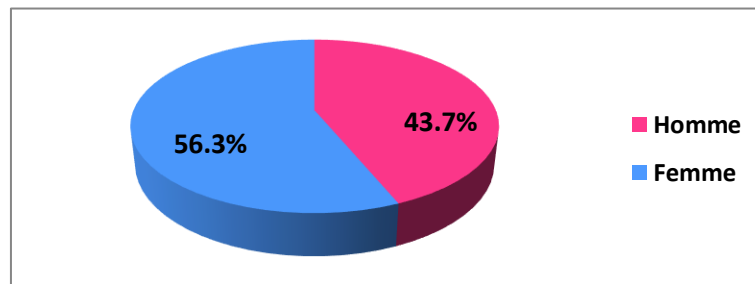


Figure 9: Répartition des patients selon le sexe

Le début des troubles s'est manifesté pour 30 patients (42.2%) avant l'âge de 40 ans avec une prédominance féminine, et pour 41 (57.7%) patients à un âge ≥ 40 ans avec une prédominance masculine (**Tableau 1**).

	Hommes (n)	Femmes (n)
<40 ans	8	22
≥40 ans	23	18

Tableau 1 : Distribution des malades selon le sexe et l'âge

3. Délai du diagnostic :

Le délai moyen entre l'installation des symptômes et le diagnostic de GEM est de 2.7mois avec des extrêmes allant de 15 jours à 12mois.

Ce dernier est < 1 mois pour 7% des patients, compris entre 1et 6 mois dans 78.8% des cas, et dépasse 6mois dans14% des cas (**Figure 10**).

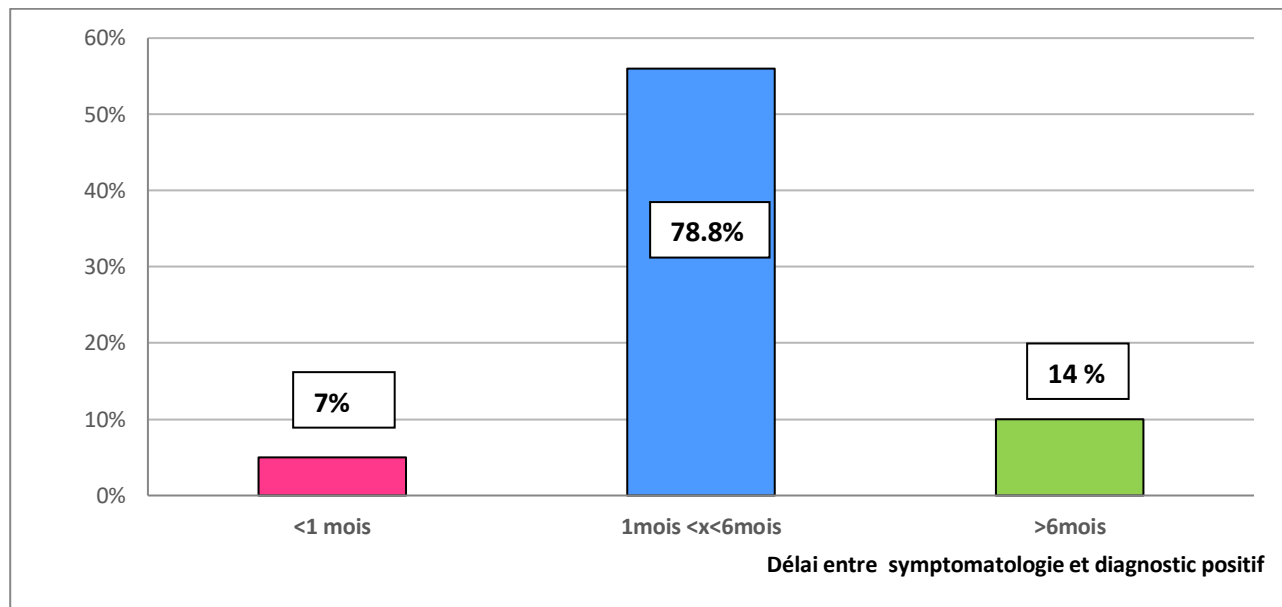


Figure 10 : Répartition des patients selon le délai entre la symptomatologie et le diagnostic de GEM

B. Données cliniques :

1. Antécédents :

Vingt-neuf de nos patients (40.8%) ont des antécédents personnels, détaillés comme suit sur le tableau 2 :

ATCD	Nombre de patients (n)
HTA	9
Lupus érythémateux disséminé	4
Hépatite virale B non traitée	3
Prise d'AINS	2
Syphilis traitée et guérie	1
Péricardite tuberculeuse traitée et guérie	1
BPCO	1
Asthme	1
Hypothyroïdie auto-immune	1
Hypertrophie bénigne de la prostate	1
Cancer du larynx	1
Cancer du poumon	1
Cancer du colon	1
Diabète type 2	1
Cardiopathie ischémique	1

Tableau 2 : ATCD pathologiques notés chez nos patients

2. Signes néphrologiques :

Différents signes rénaux sont observés chez nos patients à l'admission. Il s'agit :

- ✓ d'une hypertension artérielle chez 14 patients (19.7 %)
- ✓ d'œdèmes des membres inférieurs chez 44 patients (62%)
- ✓ d'un état d'anasarque chez 4 patients (5.6%)
- ✓ d'un syndrome urémique clinique chez 3 patients (4.2%)
- ✓ et d'une hématurie chez 24 patients (34%).

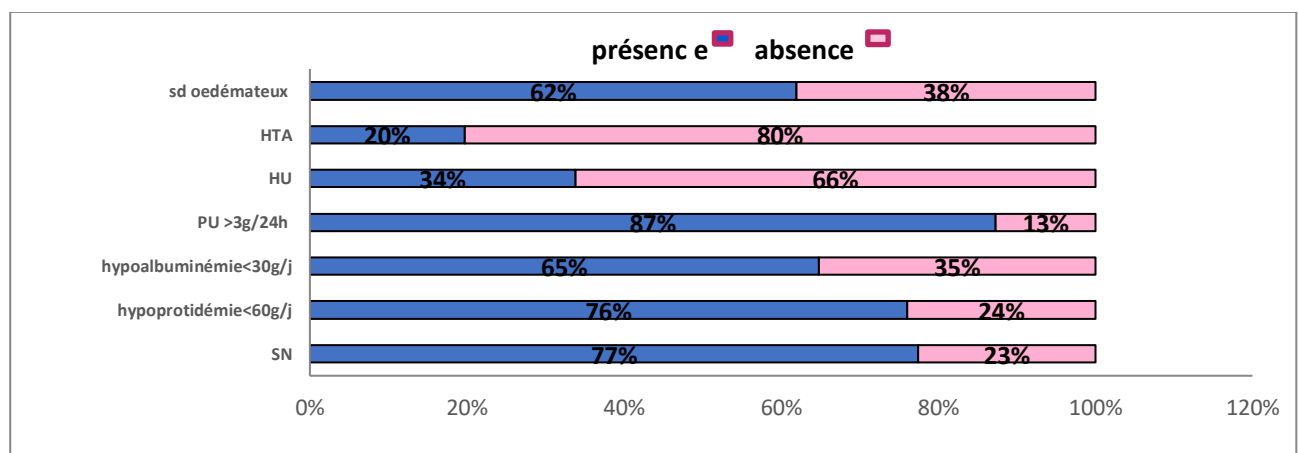


Figure11 : Signes rénaux notés chez nos malades

3. Signes extrarénaux :

Les signes extrarénaux sont présents chez 19 patients (26.7%). Il s'agit :

- ✓ d'arthralgies chez 12 patients (16.9%).
- ✓ de signes dermatologiques à type d'érythème malaire, de photosensibilité et/ou de lésions érosives de la muqueuse buccale chez 5 patients (7%).
- ✓ de signes digestifs à type d'épigastralgies, de rectorragies et/ou de vomissements dans 4 cas (5.6%).
- ✓ de signes neurologiques à type d'encéphalopathie hypertensive chez 1 patient (1.4%).
- ✓ et de complications thromboemboliques chez 2 patients à type de thrombose veineuse des membres inférieurs (2.8%).

Signes extra-rénaux	Nombre de cas	Pourcentage
Polyarthralgies	12	16.9%
Signes cutanéomuqueux :	5	7%
- Erythème malaire	2	
- Photosensibilité	2	
- Ulcérations buccales	1	
Signes digestifs :	4	5.6%
- Ascite	1	
- Epigastralgies	1	
- Vomissements chroniques	1	
- Rectorragies	1	
Signes neurologiques :		
Encéphalopathie hypertensive	1	1.4%
Complications thromboemboliques	2	2.8%

Tableau 3 : Signes extra-rénaux observés chez nos patients

C. Résultats para cliniques :

1. Données biologiques:

Les signes biologiques notés chez nos patients sont les suivants :

- ✓ La protidémie moyenne est de 48.8 ± 10.7 g/l. Elle est <60 g/l chez 54 patients (76%).

- ✓ L'albuminémie moyenne est de 25.2 ± 11.6 g/l. Elle est < 30 g/l chez 46 patients (65 %).
- ✓ La PU moyenne est de 9.1 g/24h ± 4.21 g/24h, elle est néphrotique dans 87 % des cas.
- ✓ Un SN est noté chez 55 patients (77.5%),
- ✓ L'insuffisance rénale est notée dans 38% avec une créatininémie moyenne à 22.8 mg/l.
- ✓ La moyenne de DFG estimée selon la formule MDRD est à 82.4 l/mn/1.72m²/SC. Il est ≥ 60 ml/mn pour 44 patients (51.8%), et reste < 60 ml/mn pour 27 patients (38%).
- ✓ Une hématurie microscopique est notée chez 28% des patients.
- ✓ L'hypercholestérolémie est présente chez 8 patients (11.2%) et une hypertriglycéridémie chez 24 patients (33.8%) (tableau 4).

	Moyenne	Ecart type
Hémoglobine (g/l)	12.1	2.99
Albuminémie (g/l)	25.2	11.6
Protidémie (g/l)	48.8	10.7
Urée (g/l)	0.76	1.29
Créatinine sérique (mg/l)	22.8	-
DFG (ml/min/m ² /sc)	82.4	-
PU de 24h (g/jr)	9.1	4.21
Triglycérides (g/l)	1.95	0.99
Cholestérol (g/l)	2.51	0.89

Tableau 4 : Profil biologique à l'admission

2. Echographie rénale :

A l'échographie, les reins sont bien différenciés et de taille normale chez 67 patients (94.3%) de notre série.

3. Histologie rénale:

❖ En microscopie optique :

- Le nombre moyen de glomérules par biopsie est de 14 avec des extrêmes allant de 2 à 30.
- Une prolifération mésangiale est observée chez 12 patients ;
- La présence de dépôts glomérulaires anormaux est notée chez 36 patients. Ils sont :
 - ✚ Extra membraneux, diffus avec aspect en spicules dans 32% des cas;
 - ✚ Extra membraneux, diffus avec aspect en chaînettes dans 8.4% des cas ;

✚ Mésangiaux dans 4.2% des cas (**figure 12**).

– Les lésions chroniques sont caractérisées par la présence de (**figure 13**) :

- ✚ PAC dans 28 cas (39.4%),
- ✚ Epaissement de la paroi des anses capillaires chez 40 patients (56.3%)
- ✚ Sclérose glomérulaire globale chez 10 patients (14%),
- ✚ Croissants fibrocellulaires (12.5%) chez 4 patients (5.6%).

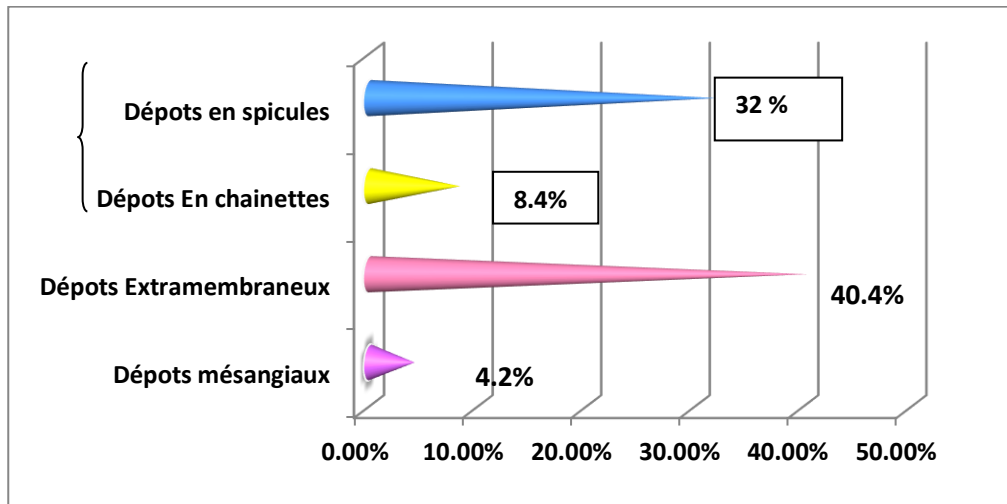


Figure 12: Aspect histologique en MO

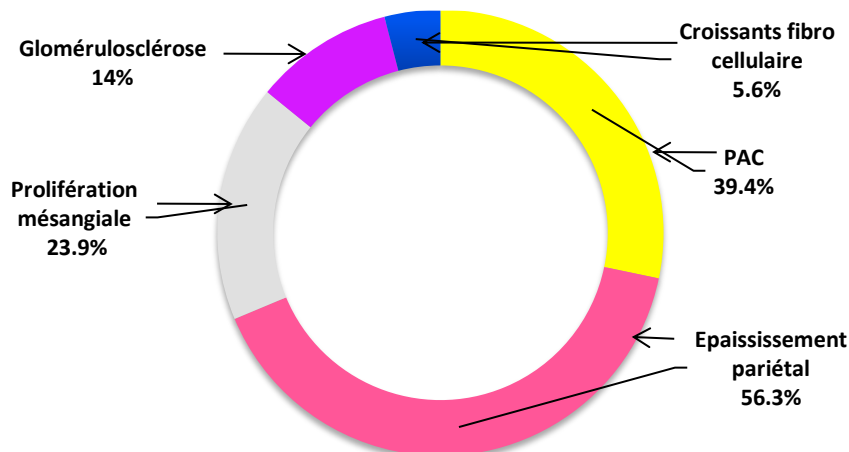


Figure 13 : Lésions glomérulaires observées chez nos patients

L'atteinte tubulo-interstitielle est observée chez 40 patients. Elle est minimale, modérée et sévère dans respectivement 22, 10 et 8 cas. La fibrose interstitielle, l'infiltrat inflammatoire, l'œdème inflammatoire, l'atrophie tubulaire et la nécrose tubulaire sont observés chez

respectivement 10,14, 10, 30 et 21 patients (**Figure 14**).

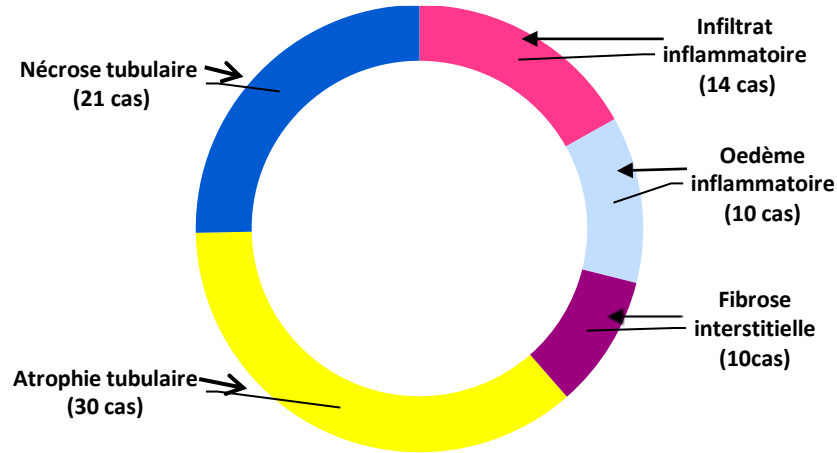


Figure14 : Lésions tubulo-interstitielles observées en MO

Les atteintes vasculaires se résument à 31 cas d'endartérite fibreuse.

❖ **En Immunofluorescence :**

Les dépôts d'IgG sont présents dans 52.1% des cas, et la fraction C3 existe chez 22.5% des cas (**Figure15**).

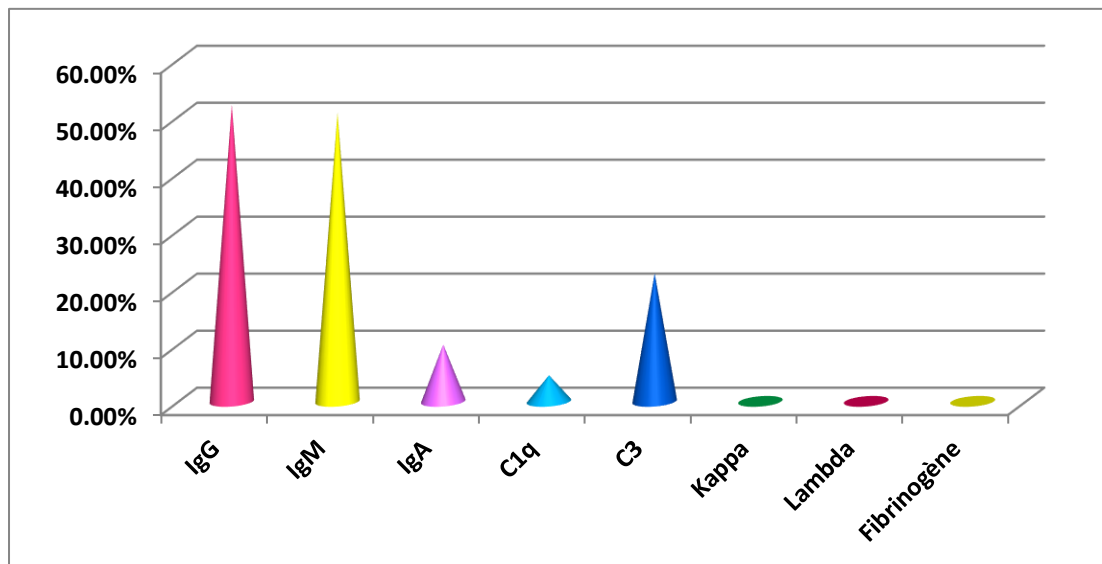


Figure 15: Type de dépôts en IF

Les GEM stade II sont les plus fréquentes. Elles sont notées dans 59.2% des cas (n=42). Quant aux stades I, III et IV, ils sont notés dans respectivement 22.5% (n= 16), 1.4 %(n=1) et 16.9% (n=12) des cas (**Figure 16**).

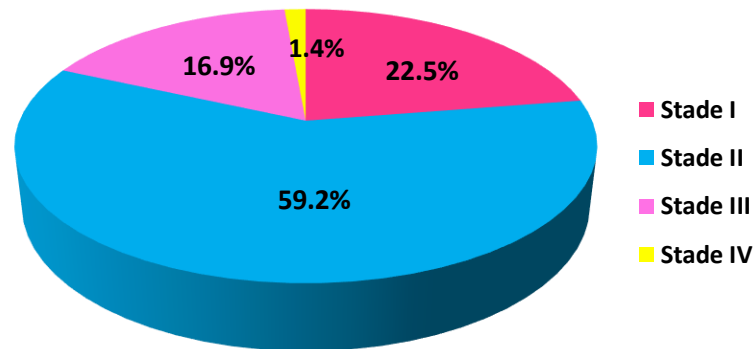


Figure 16 : Stades de la GEM dans notre série

D. Etiologies :

Un bilan étiologique orienté selon le contexte clinique est réalisé chez tous nos patients.

La GEM est considérée primitive chez 58 patients (81.6%), et secondaire dans 13 cas (18.3%). Les différentes causes retenues sont :

- ✓ Une cause infectieuse chez 4 patients : un cas de syphilis secondaire et 3 cas d'hépatite virale B chronique.
- ✓ Une cause néoplasique chez 3 patients : un cas de carcinome épidermoïde du larynx, un cas d'adénocarcinome colique et un cas de cancer pulmonaire.
- ✓ Une thyroïdite auto-immune chez un seul patient.
- ✓ Une péricardite tuberculeuse dans un cas, traitée et déclarée guérie.
- ✓ Un lupus érythémateux disséminé chez 4 patients (5.6%),

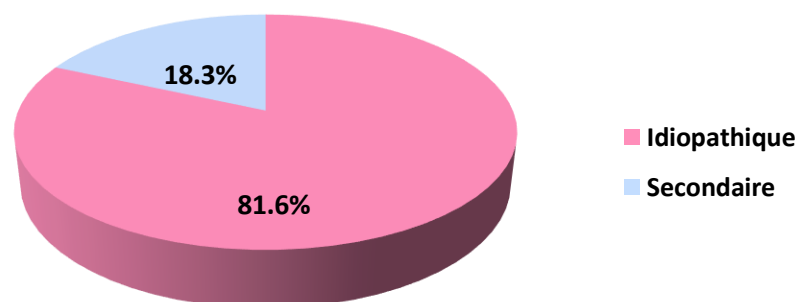


Figure 17: Répartition des GEM selon l'étiologie

E. Traitement :

1. Traitement symptomatique :

- ✓ Tous nos malades ont reçu un traitement par BSRAA : soixante-trois (88.7%) sont traités par IEC et huit (11.2%) par ARAII.

- ✓ Un traitement anticoagulant par HBPM ou HNF relayé par AVK est instauré chez 22 patients (39.9 %). Un antiagrégant plaquettaire seul est administré chez 13 patients (18.3%).
- ✓ Un traitement par statine est donné à 5 patients (7%), et un diurétique de l'anse à 19 patients (26.7%).

2. Traitement de la GEM primitive (58 cas) :

- ✓ Un traitement immunosuppresseur selon le protocole de Ponticelli est instauré chez 23 patients (protocole de Ponticelli classique dans 17 cas et modifié dans 6 cas). Ce protocole est utilisé d'emblée pour 3 patients, et après échec du traitement par BSRAA pour 20 patients.
- ✓ Une seule patiente a bénéficié d'un traitement à base d'antiCD20 en première intention
- ✓ Aucun patient de notre série n'a reçu un traitement par inhibiteur de calcineurine.

3. Traitement de la GEM secondaire (13 cas):

Il repose sur le traitement de la cause :

- ✓ Une antibiothérapie en cas de syphilis secondaire.
- ✓ Un traitement immunosuppresseur chez les patients présentant une GEM lupique,
- ✓ Traitement chirurgical chez les deux patients présentant le cancer du côlon et pulmonaire, et traitement par cisplatine dans le cas de carcinome épidermoïde du larynx.

F. Evolution :

- ✚ La rémission globale, toute GEM confondue, est marquée par une rémission complète chez 23 patients, partielle dans 30 cas, alors que 18 patients ont évolué vers l'IRC.
- ✚ Si l'on ne considère que la GEM primitive (58cas), la rémission est obtenue chez 43 patients (74.1%). Celle-ci est complète chez 18 patients (41.8%) après une durée moyenne d'évolution de 8.4 mois, et partielle dans 25cas (58.1%).Cependant, 15patients (25.8%) sont en IRC dont 10 au stade terminal, après un recul moyen de 15 mois.
- ✚ Onze patients (18.9%) sont perdus de vue après une durée moyenne de suivi de 13.6 mois.

- ✚ Douze patients ont présenté une rechute après un délai moyen de 9 mois (4-24mois) **(Figure 18)**.

Concernant les cas de GEM secondaire et qui sont au nombre de 13 :

- ✚ Le traitement de la syphilis a permis la guérison de la GEM.
- ✚ Les 3 patients ayant une HVB ont évolué vers l'IRC du fait de l'absence du traitement.
- ✚ Les 4 cas de GEM lupique sont en rémission complète après CTC et bolus de CYC.
- ✚ Pour les GEM secondaires à un néoplasie, le traitement chirurgical radical du cancer pulmonaire et du cancer colique a permis une rémission partielle de la GEM, et le traitement par cisplatine a permis la rémission complète de la GEM associée au carcinome épidermoïde du larynx.
- ✚ Le traitement étiologique de la péricardite tuberculeuse et la prise en charge adéquate de la thyroïdite auto-immune ont permis une rémission complète de la GEM.

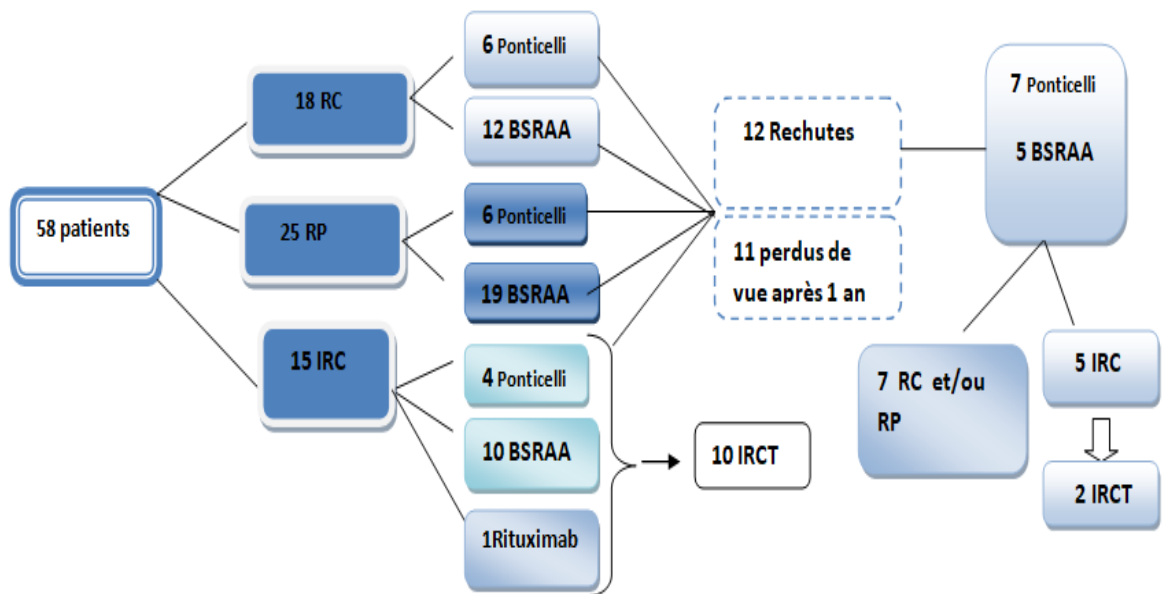


Figure 18 : Evolution des GEM primitives de notre série

RC : rémission complète, RP : rémission partielle, BSRAA : bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone.

G. Eléments de mauvais pronostic des GEM primitives :

En analyse univariée, les facteurs de risque prédictifs d'IRCT sont : la clairance de créatinine basse à l'admission ($p=0.01$) et la fibrose interstitielle de plus de 50% ($p=0.041$), qui sont inférieure à 0.05, ce qui est statistiquement significatif (**Tableau 9**).

Paramètres	Rémission complète (n=18)	Rémission partielle (n=25)	IRC (n=15)	p
Age > 50 ans *	3(15.8)	8(42.1)	8 (42.1)	0.082
Sexe masculin*	5(18.5)	15 (55.6)	7(25.9)	0.11
PU > 5g/jr*	11 (33.3)	15(45.5)	7(21.2)	0.64
Insuffisance rénale à l'admission*	0(0)	9 (45)	11 (55)	0.001
Protocole de Ponticelli*	6 (27.3)	12(54.5)	4(18.2)	0.35
Lésions tubulo-interstitielles > 50%*	2(15.4)	4(30.8)	7(53.8)	0.041

*effectifs (pourcentage %)

Tableau 9: Facteurs prédictifs d'IRCT

IV. Discussion :

A. Données épidémiologiques :

1. Incidence et prévalence :

La GEM idiopathique est la cause la plus déterminante du SN de l'adulte ; sa fréquence est de 20% à 33% des cas. Il demeure difficile de déterminer son incidence puisque 25% des patients ont une PU asymptomatique.

Parmi 27116 PBR répertoriées dans le registre espagnol « Spanish Registry of glomerulonephritis 2020 revisited, et sur une période de 26 ans de (1994 à 2019), la GEM est identifiée dans 9.9% des cas (9). L'absence d'un registre national de PBR rend difficile la détermination de la situation épidémiologique au Maroc. Dans notre étude, la GEM représente 11,2% de l'ensemble des biopsies rénales.

2. Âge :

La maladie affecte tous les âges, avec un pic d'incidence entre 30 et 50 ans (10). Ceci concorde avec les résultats de notre série, où l'âge moyen est de 43,5 ans avec des extrêmes allant de 20 à 76 ans.

3. Sexe :

La maladie touche préférentiellement les hommes selon un sexe ratio de 2 :1. Mais dans notre série on note une dominance féminine avec un sex-ratio de 0.8.

Le tableau ci-dessous illustre les résultats épidémiologiques des études suivantes :

Auteurs (références)	Pays/ Ville	Nombre de cas (n)	Age moyen (ans)	Sexe ratio
Schieppati et al (11)	Italie / Bergame	107	51	2.1
Joël Rosenberg (12)	France / Nice	29	55.3	1.4
Wang et al (13)	Chine/ Pékin	231	47.3	1.47
Notre étude	Maroc / Rabat	71	43.5	0.8

Tableau 11 : Résultats épidémiologiques des différentes études

B. Données clinico-biologiques :

1. Début de la maladie:

Selon les données de la littérature, le début de la maladie est presque toujours insidieux. D'après nos résultats, il est progressif dans 92.8% des cas et aigu dans 7% des cas.

2. Signes rénaux :

La PU glomérulaire est le signe biologique prépondérant. Selon plusieurs séries, 7 à 54% des patients ont une PU asymptomatique, mais dans 40 à 80% des cas la PU est néphrotique (14). La PU moyenne des 24h dans notre série est de 9.1 ± 4.21 g/24h avec une albuminémie moyenne à 25.2 ± 11.6 g/l au moment du diagnostic. Le SN est présent chez 55 patients.

Une HU microscopique est notée dans environ 25 à 85 % des cas (14). En revanche, l'HU macroscopique est peu commune et doit faire évoquer un autre diagnostic ou une complication, notamment une thrombose des veines rénales. Dans notre étude, l'hématurie

est présente dans 34% des cas. Elle est macroscopique dans 6% des cas seulement, alors qu'elle est microscopique dans 28% des cas. Elle accompagne la PU dans 27 à 71% des cas. L'HTA est signalée de façon très variable selon les auteurs (14). Elle est observée chez 20% de nos patients.

La présence de l'IR est rarement le signe révélateur de la maladie: dans notre série, 33.8% des malades sont en IR à l'admission avec une créatininémie moyenne à 22.8 mg/l.

Auteurs / (Références)	Pays /ville	Nombre de cas	SN	HTA	HU microscopique	IR
Zeng et al (15)	Chine/Pékin	390	39.5%	29.8%	17.7%	-
Aden (16)	Tunisie/Monastir	42	52.4%	28%	23.8%	33.4%
Notre étude	Maroc/Rabat	71	77%	20%	28%	33.8%

Tableau 12 : Manifestations rénales selon les différentes études

C. Données histologiques :

L'analyse histologique permet le diagnostic positif de la pathologie. Dans notre série, les GEM de stade II ont une fréquence dominante de 59.2% des cas. Quant aux stades I, III et IV ils sont retrouvés dans respectivement 22.5% (n= 16), 1.4 %(n=1) et 16.9% (n=12) des cas ; en concordance avec les données de la littérature ou le stade I et II sont prépondérants. Ils sont retrouvés dans 95% des cas selon l'étude de Wang et al (10), alors que le stade III est observé dans seulement 4.3% des cas.

Les lésions tubulo-interstitielles et vasculaires peuvent durer tout au long des différents stades de la GEM. Dans notre série, on a pu circonscrire des lésions tubulo-interstitielles à type d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle chez 56.3% des patients, tandis qu'elles sont présentes dans 45% des cas de la série d'Ennachit (17).

L'étude menée par Magil et al (18), souligne l'existence d'une corrélation entre la PU et le développement des lésions tubulo-interstitielles. Tandis que notre série, n'a pas donné lieu à cette association (p=0.51).

Les anomalies vasculaires retrouvées à la PBR fonctionnent comme un double indice, elles révèlent l'âge du patient, et la présence d'une HTA. Dans notre série, des lésions vasculaires à type d'endartérite fibreuse sont identifiées chez 31 patients.

Selon les données de la littérature, l'Ig prédominante à l'IF est l'IgG dont les sous-classes peuvent renseigner le pathologiste : les sous-classes IgG 2 et 3 se trouvent dans les GEM secondaires (tumeurs, lupus), alors que les sous classes IgG 1 et 4 sont contenues dans les GEM idiopathiques. L'infiltration des glomérules par des polynucléaires neutrophiles (8PNN/ glomérule) permet aussi de différencier entre les formes primitives et les formes secondaires à une pathologie néoplasique (19).

Les dépôts de la fraction C3 du complément sérique sont observés dans 85% des cas (20). Dans notre série, la fixation d'IgG seule ou avec la fraction C3 du complément est notée dans 52.1% des cas. Ceci nous permet d'évoquer l'origine primitive de la GEM.

Quant aux dépôts mésangiaux ; nous pouvons signaler leurs absences dans la GEM primitive, et leurs présences dans la plupart des cas de GEM secondaire (20).

D.Etiologies :

Dans 20% des cas, la GEM complique ou précède l'évolution d'une maladie auto-immune, néoplasique, infectieuse ou une prise médicamenteuse. En cas de négativité de l'enquête étiologique soit environ 80% des cas, la GEM est dite primitive (21). (**Tableau13**)

Maladies auto- immunes :	Lupus érythémateux disséminé, Polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante Syndrome de Goujerot-Sjogren, Sarcoïdose Thyroïdite d'Hashimoto, myasthénie, pemphigoïde bulleuse Cirrhose biliaire primitive, maladie de Crohn et RCH
Infectieuses	Hépatite B, Hépatite C, VIH Syphilis, bilharziose Lèpre, kyste hydatique Filariose, tuberculose Paludisme
Néoplasies :	Adénocarcinome (sein, poumon, prostate, ovaire, côlon, estomac, œsophage, pancréas, foie) Mélanome, neuroblastome, schwannome Lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, syndrome myélodysplasique
Médicaments/ Toxiques	pénicillamine, AINS, clopidogrel, Sels d'or, mercure, hydrocarbures, lithium.

Le tableau 13 : Causes des GEM secondaires (2)

Concernant les GEM secondaires rencontrées dans notre série, les causes auto-immunes et infectieuses sont prédominantes. La GEM lupique classe V est notée chez 4 patientes (30.7% des formes secondaires). Nos résultats sont différents de ceux retrouvés dans les séries de Zeng et al (15) et Aden et al (16) où les causes auto-immunes et infectieuses représentent respectivement 50% et 12% des causes secondaires de la GEM.

Une hépatite virale chronique B et une pathologie néoplasique sont mises en évidence chez 3 patients chacune (23%) ; et la syphilis chez 1 patient (7.6%). A la suite d'une étude réalisée par Liao et al (22) en 2011, la prévalence des GEM secondaires à l'hépatite virale chronique B a nettement diminué. Celle-ci passe de 11.6% en 1984 à 0% en 2009 après une vaste campagne de vaccination.

Il existe également une association de la GEM avec les différents types de tumeurs solides. La démonstration de Lefaucheur et al (19) a porté sur une incidence de 10% de cancer, avec une dominance des cancers de la prostate et du poumon.

E. Traitement :

1. Objectifs :

Les objectifs du traitement de la GEM idiopathique sont : la rémission du SN qu'elle soit complète ou partielle et la réduction du risque de progression vers l'IRCT.

2. Traitement symptomatique :

30 % des rémissions surviennent spontanément ; face à ce constat l'intérêt des traitements immunosuppresseurs de la GEM idiopathique reste débattu. Ce dernier ne sera administré qu'après 6 mois d'évolution de la maladie sous BSRAA, hormis chez les patients ayant une dégradation rapide de la FR et / ou un SN persistant.

Les KDIGO 2020 (23) préconisent la prescription dans un premier temps d'un traitement néphroprotecteur non immunosuppresseur sauf dans les formes sévères ou compliquées (37). Ce traitement symptomatique optimal comprend :

- Un BSRAA (IEC, ARA II ou leur association) à la dose maximale efficace avec un objectif tensionnel à 125/75 mmHg.
- Un régime pauvre en sel (< 6 g de sel /j).

- Un traitement diurétique.
- Un traitement hypolipémiant par statine avec comme objectif un taux de LDLc < 1 g/l.
- Un traitement anticoagulant en cas de complications thromboemboliques ou d'hypoalbuminémie sévère (<20 à 25g/l selon les séries) (31).
- L'apport protidique doit être maintenu normal (0.8g/kg/j) chez ces patients, en raison de la fuite urinaire massive.

Praga et al. ont montré que la réduction de la PU est un marqueur de bon pronostic rénal chez des patients néphrotiques (24). Beaucoup d'études ont prouvé l'effet significatif de l'IEC et/ou l'ARAII dans la baisse de la PU chez les patients néphrotiques : ils diminuent l'excrétion protéique de 25 à 85% (25). L'association IEC et ARA II fait l'objet de plusieurs essais contrôlés dans la GEM primitive. La méta-analyse de Catapano et al (26) rapporte un effet additionnel antiprotéinurique de cette association comparée à l'IEC ou à l'ARA II seul.

Dans notre série, 63 (89%) patients ont reçu un IEC et 8 (11.2%) un ARA II. Un diurétique est prescrit chez 19 patients (27.7%) et une statine chez 20 patients (7%). Une anticoagulation prophylactique sous forme d'HNF ou HBPM est administrée à 22 patients (31 %).

3. Traitement immunosuppresseur :

Après 6 mois de néphroprotection sans succès, un traitement immunosuppresseur est indiqué. Les traitements les plus étudiés dans le cadre des GEM idiopathiques sont : les agents alkylants, le mycophénolate mofétil (MMF), le rituximab, et les inhibiteurs de la calcineurine.

Le tableau sous dessous illustre les différents schémas thérapeutiques de la GEM :

Agents Immunosuppresseurs	Protocoles
Agents alkylants (27)	Protocole de Ponticelli modifié : M1- M3- M5 : methylprednisolone 15mg/kg/j pendant 3j, relais prednisone (vo) à 0,5 mg/kg, pendant 24j, et dégression rapide sur 6j. M2- M4- M6 : cyclophosphamide oral : 2 mg/kg/j en deux prises, pendant 30j
Ciclosporine A (19)	3.5 mg/kg/j/ 6 -12 mois, puis dégression, +/- CTC à faible dose. T0 cible= 120-150 ug/ml
Tacrolimus (19)	0.05 à 0.1 mg/kg/j / 6 -12 mois, puis dégression, +/- CTC à faible dose
MMF (28)	2 g/j /12mois, +/- CTC à faible dose
Rituximab (29-30)	375 mg/m²/ semaine / 4 semaines, Ou 1 g à j1 et j15, puis à M6
ACTH (31)	Tétracosactrine 1 mg en IM 2 X/ semaine / 6 – 12 mois. corticotrophine 80 UI en IM 2 X/ semaine / 6–12 mois.

Tableau 15 : Immunosuppresseurs utilisés dans le traitement de la GEM primitive

a) Corticoïdes et Agents alkylants :

L'efficacité des CTC seuls n'a pas été soumise à la démonstration (32). Plusieurs essais randomisés, contrôlés se sont intéressés à l'association CTC et agents alkylants.

L'analyse de Cochrane (32) publiée en 2014, effectuée sur 1 025 patients a conclu que le traitement par agent alkylant- CTC induit 2,37 fois plus de rémission complète.

L'essai STARMEN (33) publié en Novembre 2020 a montré qu'un traitement alternant CTC et CYC est supérieur au traitement séquentiel par tacrolimus et rituximab dans la GEM idiopathique avec plus de négativation des Ac anti PLA2R dans le groupe CYC+CTC à 6mois (92%).

Dans notre série, six patients parmi 23 avec une GEM primitive ont reçu un traitement immunosuppresseur selon le protocole de Ponticelli modifié.

b) Azathioprine (AZA) :

Deux études anciennes contrôlées (34) n'ont pas montré de bénéfice du traitement par AZA associé aux CTC.

c) Mycophénolate mofétil (MMF) :

La place du MMF dans le traitement de la GEM n'est pas établie. Plusieurs études comparant l'association MMF+CTC et protocole de Ponticelli, et, d'autres comparant MMF au traitement néphroprotecteur n'ont pas mis en évidence d'effet bénéfique du MMF (28).

d) Ciclosporine et Tacrolimus :

Les anticalcineurines ont une efficacité significative en monothérapie et/ou en association avec des corticoïdes sur la rémission du SN et sur la progression de l'IR (35) La problématique concernant l'utilisation des anticalcineurines, est le pourcentage élevé de rechute à l'arrêt du traitement évalué à 50%, ainsi que la néphrotoxicité à long terme. Une étude randomisée a comparé la ciclosporine seule, à l'association ciclosporine + CTC chez 51 patients avec SN secondaire à une GEM (35). L'étude a montré une non infériorité du ciclosporine en monothérapie par rapport au protocole ciclosporine +CTC, avec significativement moins de rechutes dans le groupe ciclosporine+ CTC. Des résultats similaires sont rapportés dans une étude comparant tacrolimus seul versus traitement symptomatique : la probabilité de rémission était de 94 % à 18 mois versus 35 % dans le groupe contrôle et le taux de rechute après 18 mois est de 50 % comme sous ciclosporine (24).

e) Rituximab :

Des études pilotes ont montré des résultats intéressants du rituximab dans la GEM idiopathique. Dans l'étude GEMRITUX (24) une rémission du SN est notée dans 65% des cas dans le groupe rituximab versus 34% dans le groupe témoin ($p = 0,0035$). En 2019 l'étude MENTOR (30) a confirmé ces résultats en montrant la supériorité du rituximab en monothérapie aussi bien pour l'obtention d'une rémission clinique qu'immunologique comparativement à la ciclosporine.

f) Autres alternatives :

❖ Hormones adrenocorticotrophique (ACTH) :

L'ACTH en deux injections intramusculaires hebdomadaires entraîne une diminution de la PU et une augmentation du DFG dans de petites séries de patients (35). Son efficacité semble similaire à celle des agents cytotoxiques dans un essai randomisé portant sur 32

patients (la RC est deux fois plus fréquente dans le groupe ACTH versus groupe sous agents alkylants) (31) Néanmoins le peu d'études et le rationnel physiopathologique incitent peu à son utilisation en première intention.

❖ **Immunoglobulines (Ig) (31) :**

Une seule équipe japonaise a rapporté le bénéfice de ce traitement dans la GEM : réduction du SN chez 70% des patients dans le groupe traité par Ig versus 68% dans le groupe non traité par Ig.

4. Traitement des causes secondaires :

Devant toute GEM, il est nécessaire de rechercher une cause secondaire en premier lieu. Il suffit de traiter la maladie causale pour induire une rémission.

Les maladies de système seront traitées par les immunosuppresseurs, Les antiviraux (inhibiteurs de la synthèse de l'ADN de l'HVB) et les antibiotiques seront réservés aux infections. Les cancers seront traités par chirurgie, chimiothérapie et/ou radiothérapie.

Dans notre série, la GEM est secondaire chez 13 patients (18.3%) : le traitement de la cause a reposé sur :

- ✓ Une antibiothérapie en cas syphilis secondaire.
- ✓ Un traitement immunosuppresseur chez les patients présentant une GEM lupique,
- ✓ Un traitement chirurgical chez les deux patients présentant le cancer du côlon et pulmonaire, et traitement par cisplatine dans le cas de carcinome épidermoïde du larynx.

F. Evolution et facteurs pronostiques :

Compte tenu de la variabilité de l'évolution de la GEM. Quinze à 30 % des cas évoluent vers une rémission spontanée et un tiers des cas évoluent progressivement vers l'IRCT.

Dans notre série, 43 patients (74%) sont en rémission, celle-ci est complète chez 18 patients (41.8%) après une durée moyenne d'évolution de 8.4 mois, et partielle chez 25 patients

(58. 1%).Cependant quinze patients (25.8%) sont en IRC dont 10 au stade terminal après un recul moyen de 15 mois. Ces résultats concordent bien avec ceux retrouvés dans la littérature. Selon shippelli et al (62), 5 à 20 % des patients sont en rémission complète à 10

ans, 25 à 50 % en rémission partielle avec une ou plusieurs rechutes de la maladie, et 10 à 25 % sont en IRT.

Pour nos cas de GEM secondaire qui sont au nombre de 13 : le traitement de la syphilis a permis la guérison de la GEM, alors que l'absence de traitement s'est compliqué par l'apparition d'une IRC dans trois cas. Tang et al (35) ont suivi des cas de GEM secondaires à une HVB active, et ils ont démontré que le traitement par la lamivudine est associé à une diminution significative de la PU,

Les 4 cas de GEM lupique sont en rémission complète après CTC et bolus de CYC. Pour la GEM secondaire à une néoplasie, le traitement chirurgical radical du cancer pulmonaire et du cancer colique a permis une rémission partielle de la GEM, et le traitement par cisplatine a permis la rémission complète de la GEM associée au carcinome épidermoïde du larynx. Ces résultats concordent avec ceux rapportés par l'étude de Lefaucheur (31) où le traitement radical de la tumeur est associé à une rémission complète du SN.

Il existe une corrélation significative entre le sexe masculin, l'âge avancé, la PU, l'IR, les lésions tubulo-interstitielles et l'évolution de la GEM. Certaines études observationnelles retiennent l'âge avancé (50ans), et le sexe masculin comme des facteurs indépendants d'évolution vers l'IRCT (36).

L'IR au moment du diagnostic est associé à une diminution de la survie rénale à long terme (36).

Le débit de PU au moment du diagnostic (37), l'existence d'un SN inaugural et l'absence de rémission au moins partielle, sont aussi des facteurs majeurs de progression vers l'IRCT. (36).

L'étude qualitative de la PU a permis l'identification de bio marqueurs précoces prédictifs de l'évolution de la FR : l'excrétion urinaire d'IgG reflétant la perte de sélectivité de la MBG, et l'excrétion urinaire de $\beta 2$ microglobuline attestant d'une atteinte tubulo-interstitielle, semblent corrélées à l'évolution vers l'IRCT (39).

Certains éléments histologiques sont associés à un mauvais pronostic. Il s'agit du degré de la fibrose interstitielle, de la glomérulosclérose, et de l'atteinte vasculaire.

Les facteurs prédictifs d'une évolution vers l'IRCT retenus dans notre étude sont : l'existence d'une IR au moment du diagnostic ($p=0.003$) et la présence d'une atteinte tubulo-interstitielle $> 50\%$ sur la biopsie rénale ($p=0.0016$). Ces résultats concordent avec ceux rapportés par K.Dahon (38) : la présence d'une fibrose interstitielle importante, une clairance de la créatinine basse à l'admission, et un débit de PU $>5g/24h$ sont associés au développement d'une IRCT. Quant à Schieppati et al (12) le sexe masculin et l'âge >50 ans sont les seuls facteurs de mauvais pronostic rénal retenus.



Conclusion

La GEM est responsable de la majorité des SN de l'adulte. Quoique son évolution soit favorable, elle peut se solder d'une IRCT.

Devant toute GEM, il est indispensable de rechercher une cause secondaire en premier lieu. Un traitement adéquat de la cause peut induire une rémission et par conséquent une réduction de la morbi-mortalité liée à cette affection.

La rémission au cours de la GEM idiopathique peut survenir spontanément ou sous traitement immunosuppresseur. Celle-ci est en fonction de la prise en charge de la GEM.

A un stade avancé de la maladie, s'installent une IR et une fibrose interstitielle dépassant les 50% rendant les chances d'une réponse favorable au traitement faibles.

L'échappement thérapeutique dépassant 50 % a amené les experts à chercher d'autres options thérapeutiques pouvant remplacer les protocoles actuels. Les anticalcineurines et le rituximab restent les deux alternatives majeures, mais ils gardent des indications limitées et ne sont pas dénués de risque. Leur efficacité au long cours reste à prouver.

Références

1. **P. Schenà, and the Italian Group of Renal Immunopathology.** Survey of the Italian Registry of Renal Biopsie. *Nephrol Dial Transplant* 1997: 418--426.
2. **P.Ronco :** Physiopathologie des glomérulopathies-extra-membraneuses .*Biologie Aujourd'hui* (2013): 249--259.
3. **B .Sèitz, et al :** Prédiction of membranous nephropathy recurrence after Transplantation by monitoring of anti-PLA2R1: *European Dialysis and Transplant Association.* (2014) :248--250.
4. **W.Quin, et al:** Anti-phospholipaseA2 receptor antibody in membranous-glomerulonephritis .*ASN* (2011):1137–1143.
5. **D.Nochy, et al:** les différentes techniques. *Néphrologie et Thérapeutique* (2009); 314— 330
6. **JP. Rougier, P.Ronco :** Mécanismes des glomérulonéphrites immunes: *La Revue du praticien* 53-18 (2003): 1998-200.
7. **M.Colombat, et al.** Lésions élémentaires des glomérules chez l'adulte. *Néphrologie et Thérapeutique* (2008) ; 617-627
8. **C.Daniel, C.Fernando :** Membranous glomerulonephritis.*National Kidney Foundation on Kidney Diseases* (6).2014, 176-184.
9. **M. L.Gómez.** Spanish Registry of glomerulonephritis 2020 . *New challenges Nephrology.* 2020, 4--8.
10. **Y. Wang; et al.** Clinic pathological analysis of idiopathic membranous nephropathy. *Genetics and Molecular Research* (2015) : 4541--4548.
11. **Schieppati et al:** Prognosis of untreated idiopathic membranous nephropathy. *The new England Journal of Medicine;* (1993). 210--214.
12. **J.Rosenberg:** Glomérulonéphrites extramembraneuses à PLA2R. *Medicine humaine and pathology* (2017): 75--79.
13. **Y.Wang et al:** The clinico-pathological features of patients with membranous glomerulonephritis. *International Journal of Nephrology* (2018):11, 33—40
14. **H. Débiec:** Antenal membranous nephropathy due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *The New England journal of Medicine* (2002), 346:2053 — 2060.
15. **H. Zeng; et al:** “Étiology and Clinical Characteristics of Membranous glomerulonephritis in Chinese Patients”. *American Journal of Kidney Disease* (2008): 691–698.

16. **S. Aden; et al.** Glomérulonéphrite extramembraneuse : Néphrologie et Thérapeutique ,2012 p : 366.
17. **M .Ennachit :** Glomérulonéphrite extramembraneuse. FMPC 2005, 332--333
18. **A .Magil :** Lésions tubulo-interstitielles dans la glomérulonéphrite extramembraneuse : American Journal of Kidney Disease (2015), 25: 375--379.
19. **C. Lefaucheur; et al:** Prògress study, Glomérulonéphrite et cancer. Kidney-International (2006), 1510--1517.
20. **JC. Jeannette, et al:** Pathologic différentiation between lupus and non lupus membranous nephropathy. Kidney Int (1983): 377--385.
21. **M. Wàldman:** Traitement de la glomérulopathie extra-membraneuse idiopathique. JASN (2012): 1617-1630.
22. **M.Liao, et al:** Vaccination reduces childhóod hepatitis B virus associated membranous Nephropathy. (2011), 128, 600--604
23. **Kidney Disease: Improving Glóbal Outcomes:** Clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney International, 2020, 186--197.
24. **M. Praga, et al:** Tacrolimus monotherapy in membranous glomerulonephritis: A randomized controlled trial. Kidney International, (2007)71:924--930.
25. **P.Ruggenenti P ,et al :** ACE inhibition improves glomerular size selectivity in patients with idiopathic membranous nephropathy. AJKD. 2000 (35) :381--391.
26. **F. Catapano, et al.** Antiproteinuric réponse to dual blockade of the rénnin angiotensin system in Idiopathic nephropathy.AJKD 2008.52:475--485
27. **D. Cattran, et al:** Validation of model of idiopathic membranous néphropathy: Clinical and research implications. Kidney International (1997); 51:901--907.
28. **G.Miller,G.Appel:** Use of MMF in résistant membranous nephropathy. AJKD (2000). 36:250-256.
29. **P. Ronco:** Gemritux: Étude multìcentrique randomisée évaluant l'intérêt du rituximab dans le traitement des GEM idiopathiques :JASN.(2019). 28: 348--358.
30. **K.Dahon:** Etude MENTOR: Le rituximab ou la cyclosporine dans le traitement de la glomérulonéphrite GEM idiopathique. Kidney International (2020). 38; 36--46.

- 31. TF.Imperiale , et al:** Cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy. JASN ; (1995):1553--1558.
- 32. Cochrane Library:** Immunosuppressive treatment for primitive membranous glomerulonephritis in adults with nephrotic syndrome. 2014 (2014): p: 42-93.
- 33. G.Frenandez, et al:** The STARMEN: alternating treatment with corticosteroids + cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus + rituximab in primary membranous nephropathy. Kidney international.2020.
- 34.** Controlled trial of azathioprine and prednisone in chronic renal disease. BMJ (1971). 267: 239-242.
- 35. S.Tang , et al.** Lamivudine in HVB associated membranous glomerulonephritis. Kidney International. (2005) 68, 1750--1758.
- 36. E.Hoxha. et al :** PLA2R antibodies and renal function in patients with primary membranous glomerulonephritis. CJASN (2014), 9:1883--1890.
- 37. H. Qin, et al:** Combined assessment of PLA2R antibodies and glomerular deposit in membranous glomerulonephritis. JASN (2016), 10: 3195--3203.
- 38. K.Dahon:** Rituximab for severe membranous glomerulonephritis: A 6 month trial with extended- follow-up. JASN (2017) 28(1):348--358.
- 39. G. Remuzzi G et al:** Rituximab for primary membranous nephropathy. Lancet (2002), 360(9337):923--924.



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohamed V de Rabat

