



*ABBREVIATIONS*



## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AAN</b>	: Anticorps anti noyaux.
<b>BU</b>	: Bandelette urinaire
<b>CTC</b>	: Corticothérapie
<b>DFG</b>	: Débit de filtration glomérulaire.
<b>EPP</b>	: Électrophorèse des protéines plasmatiques
<b>GN</b>	: Glomérulonéphrite
<b>GNMP</b>	: Glomérulonéphrite membranoproliférative
<b>GNRP</b>	: Glomérulonéphrite rapidement progressive
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>HVB</b>	: Hépatite virale B
<b>HVC</b>	: Hépatite virale C
<b>IF</b>	: Immunofluorescence
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>IR</b>	: Insuffisance rénale
<b>IRA</b>	: Insuffisance rénale aiguë
<b>IRC</b>	: Insuffisance rénale chronique
<b>IRCS</b>	: Insuffisance rénale chronique séquellaire
<b>IRCT</b>	: Insuffisance rénale chronique terminale
<b>IS</b>	: Immunosuppresseur
<b>MBG</b>	: Membrane basale glomérulaire
<b>ME</b>	: Microscopie électronique
<b>MMF</b>	: Mycophénolate mofétil
<b>MO</b>	: Microscopie optique
<b>LEAD</b>	: lupus érythémateux aigu disséminé
<b>NL</b>	: Néphropathie lupique
<b>PAC</b>	: Pain à cacheter
<b>PBR</b>	: Ponction biopsie rénale.
<b>Salb</b>	: Albumine sérique
<b>Scr</b>	: Créatinine sérique
<b>SN</b>	: Syndrome néphrotique



*PLAN*

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>PATIENTS Et METHODES</b> .....	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 utilisées : .....	5
V. Analyse statistique: .....	5
<b>RESULTATS</b> .....	6
I. Données démographiques: .....	7
II. Données cliniques: .....	7
III. Données biologiques: .....	10
IV. Bilan étiologique: .....	11
V. Ponction biopsie rénale: .....	12
1. Technique: .....	12
2. Résultats: .....	12
VI. Répartition étiologique des GNMP : .....	14
1. GNMP primitives : .....	14
2. Glomérulopathies secondaires : .....	15
VII. Traitement : .....	17
1. Traitement symptomatique : .....	17
2. Traitement étiologique : .....	18
3. Traitement de la GNMP idiopathique: .....	18
VIII. Evolution: .....	19
1. Aspect global de l'évolution des GNMP : .....	19
2. Eléments de mauvais pronostic: .....	22
<b>DISCUSSION</b> .....	23
I. Définition: .....	24
II. Données épidémiologiques: .....	24
1. Prévalence et incidence: .....	24
2. Age: .....	25
3. Sexe: .....	26
4. Formes de GNMP : .....	26
III. Physiopathologie : .....	27
1. Le système du complément : .....	28
2. Facteur C3 néphritique (C3Nef) : .....	30
3. Rôle du facteur H : .....	30
4. Physiopathologie de la GNMP: .....	31
IV. Classification: .....	34
V. Anatomopathologie: .....	37

1. GNMP à dépôts sous endothéliaux : type I.....	38
2. Maladie à dépôts denses : GNMP de type II.....	43
3. GNMP de type III :.....	46
4. Aspects histologiques divers:.....	47
VI. Présentation Clinique et biologique:.....	49
VII. Etiologies:.....	51
1. GNMP primitives :.....	51
2. GNMP secondaires :.....	52
VIII. Traitement:.....	52
1. Traitement de la GNMP de type I et III:.....	53
2. Traitement de la maladie des dépôts denses:.....	54
IX. Evolution et pronostic:.....	56
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>59</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>61</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>67</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>71</b>



*INTRODUCTION*

Les glomérulonéphrites membranoprolifératives, également nommées glomérulonéphrites mésangiocapillaires, pariétoprolifératives, lobulaires ou hypocomplémentémiques, constituent un groupe hétérogène de glomérulonéphrites caractérisées en microscopie optique par une prolifération cellulaire, une augmentation de la matrice mésangiale, un aspect en double contours de la membrane basale glomérulaire et la présence de dépôts d'immunoglobulines [1,2].

L'IF et la ME ainsi que l'étude du complément sérique ont permis d'individualiser 3 types de GNMP [3].

La nouvelle classification repose sur le mécanisme physiopathologique et permet de distinguer entre GNMP à complexes immuns et GNMP complément dépendante. Les signes cliniques sont superposables quel que soit le type histologique, la protéinurie est constante avec dans environ 50% des cas un syndrome néphrotique impur et dans 25% des cas un syndrome néphritique aigu.

L'hypocomplémentémie est considérée comme une des caractéristiques des GNMP mais elle n'est pas constante.

Les GNMP primitives représentent actuellement moins de 3% des GN. Les formes secondaires des GNMP sont plus fréquentes chez l'adulte. L'évolution clinique des GNMP est chronique, parallèle à l'évolution histologique, pouvant progresser lentement vers l'IRC.

Le but de notre étude est de connaître et décrire les différentes caractéristiques démographiques, clinico-biologiques, étiologiques et thérapeutiques des glomérulonéphrites membranoprolifératives dans notre contexte, ainsi que leurs aspects évolutifs.



*PATIENTS*  
&  
*METHODS*

## **I. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique, réalisée au sein du service de néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, entre janvier 2010 et janvier 2014.

## **II. Critères d'inclusion et d'exclusion :**

### **1. Critères d'inclusion:**

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

### **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, sexe, profession et origine géographique) 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/1,73m<sup>2</sup>) selon la formule de MDRD, l'hémogramme et les facteurs du complément sérique C3-C4.

Le diagnostic histologique est basé sur l'examen anatomopathologique du parenchyme rénal obtenu par ponction-biopsie-rénale. Les éléments histologiques étudiés sont les signes d'activité (prolifération endocapillaire, exudation, prolifération extracapillaire cellulaire et l'inflammation interstitielle) et les signes de chronicité (pains à cacheter, croissants

extracapillaires fibrocellulaires ou fibreux, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire). L'aspect en IF a permis de distinguer les types I et II de la GNMP.

Nous avons également étudié le bilan étiologique à la recherche d'une cause secondaire de la GNMP: les sérologies (hépatitiques, syphilitiques et HIV), le bilan infectieux (échocoeur, radiographie thoracique, examen ORL), le bilan immunologique du lupus érythémateux disséminé, et l'électrophorèse des protéines sériques.

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

Nous avons évalué l'évolution fonctionnelle rénale à 6 mois (rémission complète, partielle ou pas de rémission) et l'évolution générale des patients (complications ou décès).

#### **IV. Définitions utilisées :**

- **Rémission complète:** Disparition de tous les signes cliniques de la maladie, normalisation ou retour à la valeur de base de la créatinine sérique et une protéinurie inférieure ou égale à 0,5g/24h.
- **Rémission partielle:** Amélioration des signes cliniques de la maladie, amélioration ou stabilisation de la créatinine sérique et réduction de la protéinurie de plus de 50% au dessous du seuil du syndrome néphrotique, sans atteindre la valeur de moins de 0,5g/24h
- **Aggravation :** Absence d'amélioration, aggravation des symptômes, ou mort rénale.

#### **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 +- 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 a permis d'évaluer les facteurs pronostiques d'évolution de la GNMP. Le seuil de signification a été fixé à  $p < 0,05$ .



*RESULTATS*

## I. Données démographiques:

Un total de 48 patients avec une GNMP répondant aux critères d'inclusion a été rapporté. La moyenne d'âge des patients a été de 38,27+/-14,4 ans, 45,8% (n=22) étaient de sexe masculin avec un sexe ratio femme/homme de 1,18.

Vingt-cinq patients étaient âgés entre 16 et 35 ans.

Les caractéristiques démographiques de notre population d'étude sont résumées dans le tableau I.

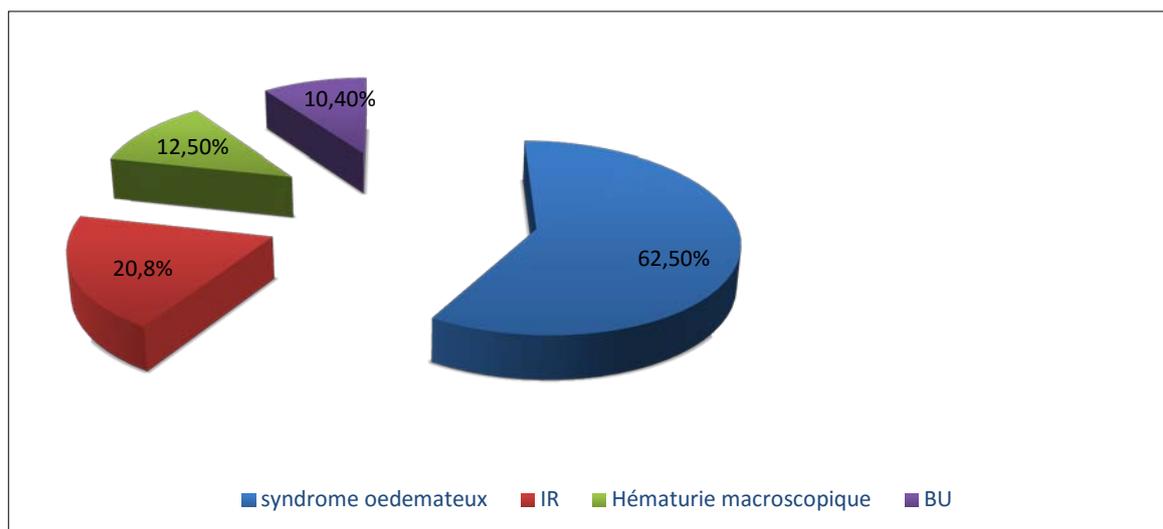
**Tableau I : Les caractéristiques démographiques des patients de notre série.**

Caractéristiques	Valeurs
<b>Nombre total</b>	48 cas
<b>Age : - Moyenne d'âge</b>	38,27+/-14,4 ans
<b>-Tranches d'âge</b>	
• 16- 25 ans	11 cas (22,9%)
• 25- 35 ans	14 cas (29,2%)
• 35- 45 ans	6 cas (12,5%)
• 45 - 55 ans	10 cas (20,8%)
• > 55 ans	7 cas (14,6%)
<b>Hommes</b>	22 cas (45,8%)
<b>Femmes</b>	26 cas (54,2%)
<b>Origine géographique</b>	
- Région du centre	58,3%
- Région du Nord	4,2%
- Région du Sud	37,5%

## II. Données cliniques:

Un délai de consultation de moins d'un mois a été rapporté chez 23 patients (soit 47,9%) et de plus de 6 mois chez 10 patients (soit 20,8%).

La principale circonstance de découverte était le syndrome œdémateux retrouvé dans 30 cas (soit 62,5%). Les autres circonstances de découverte étaient l'hématurie macroscopique chez 6 patients (12,5%), l'IR chez 10 patients (20,8%) et la découverte systématique par bandelette urinaire chez 5 patients (10,4%), plus de 50% des patients avaient au minimum 2 signes associés (figure 1).



**Figure 1 : Circonstances de découverte de la GNMP.**

Des ATCDs de néphropathie familiale ont été rapportés chez 2 patients (soit 4,2%), huit patients étaient suivis pour un LEAD (soit 16,7%).

La protéinurie était constante chez tous les patients, l'hématurie était rapportée chez 43 patients (soit 89,6%), l'oligurie était présente chez 7 patients (soit 14,6%) et l'HTA chez 10 patients (20,8%). Des signes systémiques extrarénaux ont été retrouvés chez 28 patients (soit 58,3%) faits essentiellement de polyarthralgies chez 14 patients (29,2%), des signes cutanés chez 7 patients (14,6 %) et une atteinte cardiaque chez 5 patients (10,4%). Les caractéristiques cliniques sont résumées dans les tableaux II et III.

**Tableau II: Caractéristiques des patients de notre série.**

Caractéristiques	Nombre de cas (%)
<b>Délai de consultation</b>	
- < 1 mois	23 (47,9%)
- 1-6 mois	15 (31,25%)
- > 6mois	10 (20,8%)
<b>Circonstances de découverte</b>	
- Syndrome oedémateux	30 (62, 5%)
- Hématurie macroscopique	6 (12, 5%)
- Découverte systématique	5 (10, 4%)
- Insuffisance rénale	10 (20, 8%)
<b>Antécédents pathologiques</b>	
- Néphropathie familiale	2 (4, 2%)
- LEAD	8 (16, 7%)
- Prise de médicaments ou toxiques:	11 (22, 9%)
• Tabac	3 (6, 3%)
• AINS	3 (6, 3%)
• Plantes médicinales	5 (10,4)

**Tableau III: Présentation clinique des patients dans notre série**

Les signes cliniques	Nombre de cas (%)
<b>Symptômes cliniques</b>	
- Oedèmes	30 (62, 5%)
- HTA	10 (20, 8%)
- Hématurie	43 (89, 6%)
- Protéinurie	48 (100%)
- oligurie	7 (14, 6%)
<b>Signes extrarénaux</b>	
- Cutanés:	7 (14, 6%)
• Photosensibilité	6 (12, 5%)
• Erythème malaire	6 (12, 5%)
• Alopécie	2 (4, 2%)
- Rhumatologiques:	15 (31, 3%)
• Polyarthralgies	14 (29, 2%)
• Arthrite	1 (2,1%)
- Digestifs	4 (8, 3%)
- Oculaires	1 (2, 1%)
- ORL	3 (6, 3%)

### III. Données biologiques:

La valeur moyenne de la protéinurie de 24h au moment du diagnostic a été de 2,71g /24h +/- 1,64 g/24h. Un syndrome néphrotique a été noté chez 15 patients (soit 31,25%). Une hématurie microscopique a été retrouvée à l'examen cyto bactériologique des urines chez 38 patients (79,2%), elle était macroscopique chez 5 cas (soit 10,4%). La médiane du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD a été de 32ml/mn avec des extrêmes de 3 et 208 ml/mn. Une hypocomplémentémie C3 a été retrouvée dans 31,3% des cas. Le tableau IV résume les paramètres biologiques des patients.

**Tableau IV: Paramètres biologiques des patients.**

Paramètres	Valeurs
<b>Urinaires</b>	
– Protéinurie de 24h	2,71 +/- 1,64 g/24h
– Hématurie	404480 +/- 1887135 /ml
– leucocyturie	249721 +/- 47581 /ml
<b>Sanguins</b>	
– Urée	1,14 +/- 0,92 g/l
– Créatinine	21,5 ( 4 - 190 ) mg/l
– Albumine	29,2 +/- 9,2 g/l
– Protides	60,4 +/- 13 g/l
– Hémoglobine	9,95 +/- 2,48 g/dl
– Protéine C réactive	4 (0,3 - 250) mg/l
– Vitesse de sédimentation	5,8 (4 - 154) mm
– Complément C3	0,61 +/- 0,56 UI/l
– Complément C4	0,23 +/- 0,21 UI/l

La présentation syndromique a été un syndrome néphrotique impur chez 15 patients (soit 31,25%) avec comme signes d'impureté : une hématurie chez 13 cas (soit 86,7%), une IR dans 9 cas (soit 60%) et une HTA chez un seul patient (soit 6,7%), un syndrome néphritique aigu chez 10 patients (soit 20,8%), un syndrome de GNRP chez 3 patients (soit 6,2%) et un syndrome glomérulaire fait de protéinurie non néphrotique et d'anomalies du sédiment urinaire chez 20 patients (soit 41,6%). Le tableau V résume les présentations syndromiques chez nos patients.

**Tableau V: Présentations syndromiques dans notre série.**

Présentations syndromiques	Nombre de patients (%)
Syndrome néphrotique	15 (31, 25%)
Syndrome néphritique aigu	10 (20, 8%)
Syndrome GNRP	3 (6, 2%)
Protéinurie non néphrotique	20 (41, 6%)

#### IV. bilan étiologique:

Le bilan infectieux a été positif chez 8 patients (soit 16,67 %), révélant 6 cas d'infection ORL et 2 cas d'hépatite virale (1 cas d'HVB et 1 cas d'HVC).

L'EPP a été réalisée chez 11 patients (22,9%) et a objectivé 4 cas d'hypergammaglobulinémie monoclonale dont un cas de myélome multiple confirmé par la présence de plasmocytes dysmorphiques au myélogramme. Un bilan immunologique du lupus a été réalisé chez 36 patients et a été positif chez 25 patients pour les AAN (soit 52,1%) et chez 17 patients pour les AC anti DNA (soit 35,4%). Le tableau VI résume les résultats du bilan étiologique.

**Tableau VI: Résultats du bilan étiologique dans notre série.**

Bilan étiologique	Nombre de cas (%)
<b>Bilan infectieux :</b>	
– Infection ORL	6 (12,5%)
– Hépatite virale	2 (4,2%)
<b>EPP :</b>	
–Hypergammaglobulinémie monoclonale	4 (8,3%)
–hypogammaglobulinémie	1 (2,1%)
–Hypergammaglobulinémie polyclonale	3 (6,25%)
<b>Bilan immunologique du lupus :</b>	
–AAN	25 (52%)
–AC anti DNA	17 (35%)
–AC anti Sm	4 (8,3%)
–Anti SSA	2 (4,2%)
–Anti SSB	2 (4,2%)

Le bilan étiologique a été négatif chez 17 patients soit 35,4% des cas.

## **V. Ponction biopsie rénale:**

### **1. Technique:**

La ponction biopsie rénale pratiquée après vérification du bilan d'hémostase et contrôle de la tension artérielle a été réalisée sous anesthésie locale par voie percutanée à l'aiguille après repérage échographique du rein.

Deux prélèvements sont réalisés et techniqués en microscopie optique et en immunofluorescence.

### **2. Résultats:**

En MO, la prolifération endocapillaire était présente chez tous les malades. Une prolifération extracapillaire a été retrouvée chez 18 patients (soit 37,5%) et il y avait une prédominance de GNMP de type I (87,5%) (tableau VII).

En IF, la présence de dépôts mésangiaux a été retrouvée dans 75% des cas et les dépôts sous endothéliaux dans 87,5% des cas. Les dépôts de C3 ont été mis en évidence dans toutes les biopsies étudiées (Tableau VIII).

La PBR a objectivé deux classes de GNMP:

- Classe I: la plus fréquente (42 cas soit 87,5%);
- Classe II: caractérisée par la présence des dépôts denses intramembraneux (chez 6 cas soit 12,5%).

**Tableau VII : Résultats de la PBR en MO dans notre série.**

<b>Macroscopie optique</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
Prolifération extracapillaire:	18	(37,5%)
- <50%            {	11	(22,9%)
- >50%	07	(14,6%)
- Cellulaire        {	13	(27,1%)
- Fibrocellulaire	05	(10,4%)
- Fibreuse	00	(00%)
Infiltration par des cellules inflammatoires	16	(33,3%)
Thrombi intracapillaire	03	(6,3%)
Nécrose fibrinoïde	03	(6,3%)
Pains à cacheter	23	(47,9%)
Aspect en double contours	33	(68,8%)
Infiltration interstitielle inflammatoire	43	(89,6%)
Fibrose interstitielle	23	(47,9%)
Atrophie tubulaire	20	(41,2%)

**Tableau VIII : Résultats de la PBR en IF dans notre série.**

<b>Immunofluorescence</b>	<b>Nombre</b>	<b>(%)</b>
Dépôts mésangiaux	36	(75%)
Dépôts sous endothéliaux	42	(87,5%)
Dépôts intramembraneux	06	(12,5%)
IgG	45	(93,8%)
IgM	14	(29,2%)
IgA	08	(16,7%)
C3	48	(100%)
C1q	22	(45,8%)

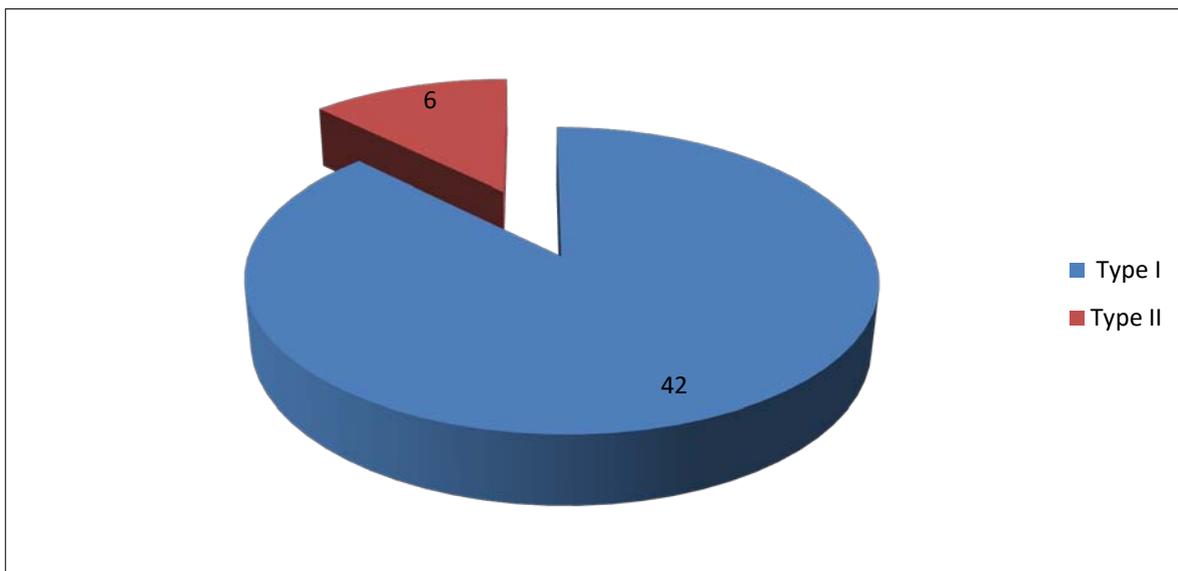


Figure 2: Classification histologique de la GNMP

## **VI. Répartition étiologique des GNMP :**

### **1. GNMP primitives :**

#### **1.1. Fréquence:**

La GNMP était primitive dans notre étude chez 17 patients représentant 35,4% de la population étudiée.

#### **1.2. Age et sexe :**

On note que la fréquence de la GNMP primitive était plus élevée dans la tranche d'âge de 26–35 ans avec 5 cas (soit 29,4%).

Le sexe masculin était prédominant représentant 82,4% des patients (n=14).

#### **1.3. Signes clinico-biologiques:**

Les principaux signes cliniques ont été le syndrome oedémateux chez 11 patients (64,7%), et une HTA chez 6 patients (35,3%). Sur le plan biologique, un sédiment urinaire actif chez tous les patients avec une hématurie microscopique dans 13 cas (76,5%), l'IR a été

retrouvée chez 14 patients soit 82,4% des cas, un syndrome néphrotique impur a été retrouvé chez 7 patients soit (41,2%), la moyenne de la protéinurie de 24h était de 3,45 +/- 1,64g/24h, le dosage du complément était normal dans 100% des cas.

## **2. Glomérulopathies secondaires :**

### **2.1. Fréquences et répartition des étiologies:**

La GNMP était secondaire dans 31 cas soit 64,6%. La néphropathie lupique était prédominante diagnostiquée chez 22 patients (71%) suivie des maladies infectieuses (tableau IX).

**Tableau IX: Fréquence de la GNMP secondaire chez les patients de notre étude.**

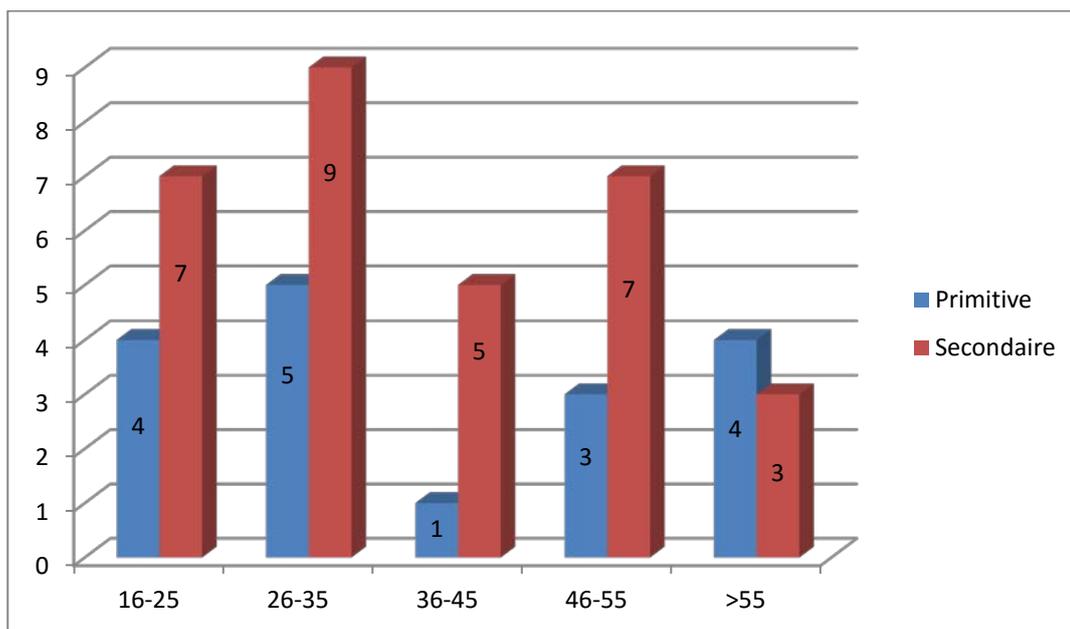
<b>GN secondaires</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Fréquence (%)</b>
Lupus	22	71
HVC+ Syphilis	1	3,2
HVB+Cryoglobulinémie	1	3,2
Myélome multiple	1	3,2
Infections ORL	6	19,4

La relation entre la présence de la GNMP et les 3 cas de gammopathies monoclonales bénignes n'a pu être formellement confirmée vu l'absence de dépôts à caractère monotypique au niveau de l'IF rénale.

### **2.2. Age et sexe:**

On note que la fréquence de la GNMP secondaire était plus élevée entre 16 et 45 ans essentiellement dans la tranche d'âge de 26-35 ans retrouvée dans 29% des cas (n=9) (Figure 3).

Le sexe féminin était prédominant représentant 74,2% des patients (n=23).



**Figure 3:** Répartition des GNMP primitives et secondaires selon l'âge.

### **2.3. Signes clinico-biologiques:**

Les principaux signes cliniques ont été les œdèmes dans 19 cas soit 61,3% et une HTA chez 4 patients soit 12,9%. Les principaux signes extra-rénaux étaient une atteinte articulaire retrouvée chez 15 patients (48,4%) faite de polyarthralgies de type inflammatoire et un cas d'arthrite subaigue et une atteinte dermatologique chez 6 patients (19,4%) faite de photosensibilité et d'érythème malaire.

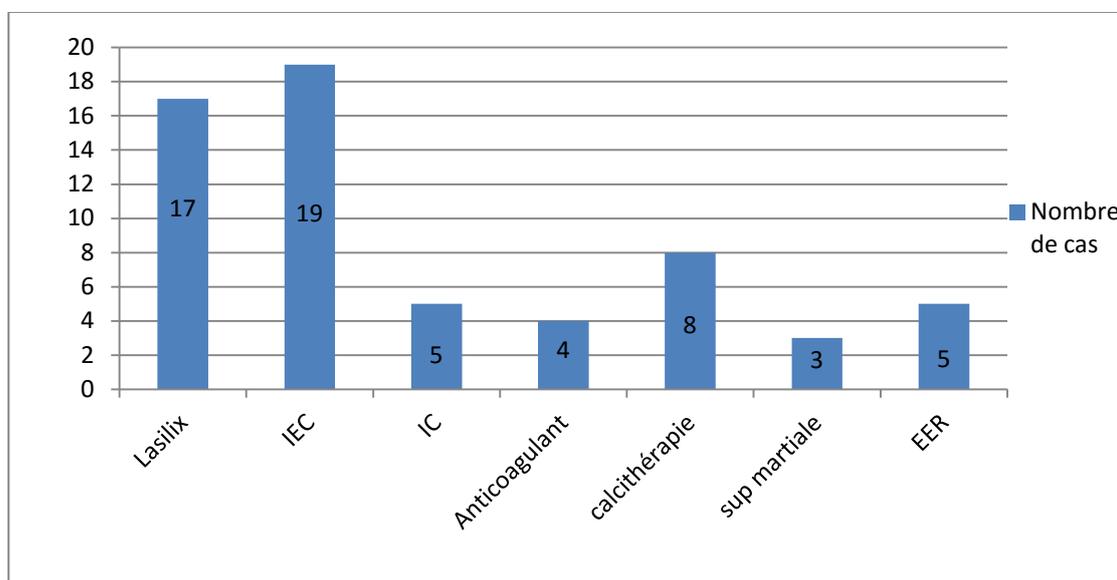
Sur le plan biologique, l'IR a été retrouvée chez 23 patients soit 74,2% des cas, le syndrome néphrotique impur chez 7 patients (22,6%), une hypocomplémentémie C3 chez 13 patients soit 41,9% et C4 chez 6 patients soit 19,4%. Les AAN étaient positifs chez 25 patients soit 80,6% des cas et les anti DNA natifs chez 17 patients soit 54,8% des cas.

## VII. Traitement :

### 1. Traitement symptomatique :

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique. Ce traitement a comporté (Figure 4):

- Un traitement antihypertenseur fait d'inhibiteurs calciques chez 5 patients soit 10,4% et d'inhibiteurs d'enzyme de conversion à visée également antiprotéinurique chez 19 patients soit 39,6%;
- Le syndrome oedémateux a été traité par le régime sans sel et les diurétiques de l'anse chez 17 patients soit 35,42%;
- Une anticoagulation prophylactique a été indiquée chez 4 patients soit 8,3% du fait d'une d'hypoalbuminémie profonde <20g/l;
- L'épuration extra rénale par technique d'hémodialyse a été indiquée chez 5 patients soit 10,4% des cas dont les indications étaient: l'insuffisance rénale aiguë anurique chez 3 patients et le syndrome urémique majeur chez 2 patients.



*IEC: inhibiteur de l'enzyme de conversion;*

*IC: inhibiteur calcique; Sup martiale: supplémentation martiale;*

*EER: épuration extra-rénale.*

**Figure 4:** Traitement symptomatique de la GNMP chez nos patients.

## **2. Traitement étiologique :**

Le traitement a été avant tout étiologique pour les formes secondaires:

- Une antibiothérapie a été prescrite dans 22,6% des cas (n=7), dont un cas de Syphilis.
- Un traitement antiviral a été administré dans 1 cas d'hépatite virale C.
- Une chimiothérapie dans un cas de myélome multiple.
- Un traitement immunosuppresseur dans 22 cas de NL soit 71% des cas secondaires, fait de bolus de méthylprednisolone pendant 3 jours avec relais par corticothérapie orale en association à des bolus mensuels de cyclophosphamide selon le protocole NIH (National Institute Health).

## **3. Traitement de la GNMP idiopathique:**

Dans les glomérulonéphrites membranoprolifératives primitives, les moyens thérapeutiques utilisés ont été soit un traitement néphroprotecteur seul, soit la corticothérapie seule ou associée à un traitement immunosuppresseur à base de cyclophosphamide ou de mycophénolate mofétil.

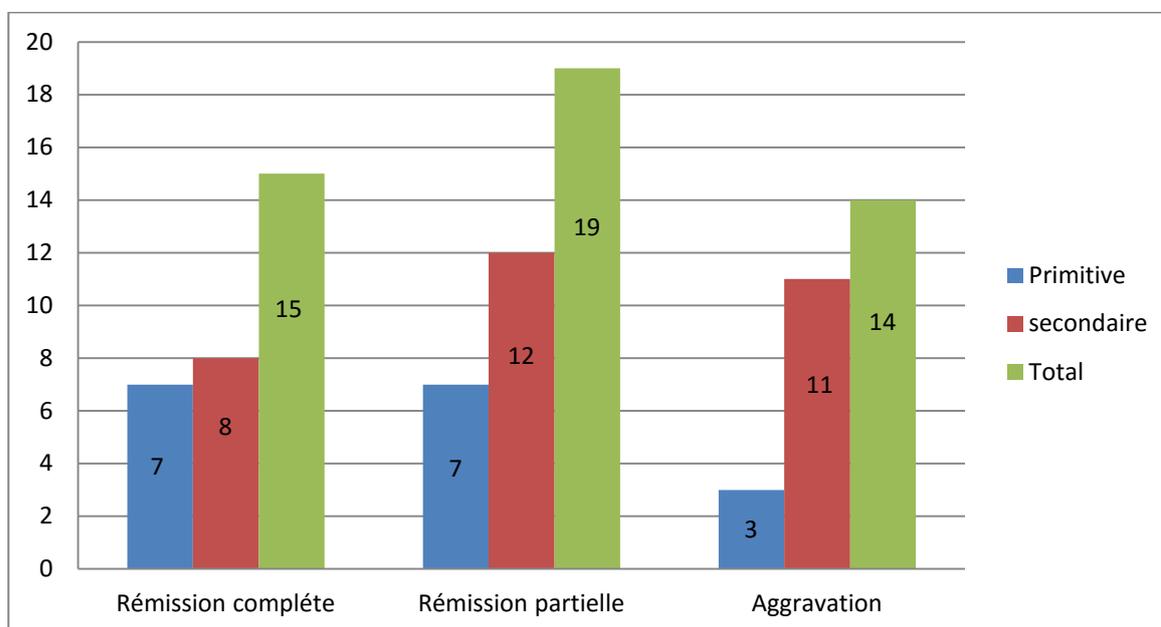
- 6 patients (soit 35,3%) ont été traités par une corticothérapie seule devant un syndrome néphrotique avec une fonction rénale normale;
- 6 patients ont reçu un traitement néphroprotecteur seul (soit 35,3%) dont les indications ont été une protéinurie non néphrotique sans ou avec une insuffisance rénale mais en l'absence de prolifération extra-capillaire cellulaire à la PBR ;
- 3 patients ont reçu des bolus de Méthylprednidolone (solumédrol) et de cyclophosphamide (endoxan) en présence d'une IRA liée à la présence d'une prolifération extra-capillaire (17,6%);
- 2 cas ont été traités par le mycophénolate mofétil (11,8%), dont un cas de syndrome néphrotique.

## VIII. Evolution :

### 1. Aspect global de l'évolution des GNMP :

Une rémission complète a été rapportée chez 15 patients (31,25%). Une rémission partielle a été notée chez 19 patients (39,58%) dont 17 cas présentant une protéinurie persistante avec une moyenne de 1,28 +/- 0,55g/24h dont 7 patients ayant une fonction rénale normale (soit 41,2%), et 10 patients ayant une IRCS (soit 58,8%).

Une aggravation a été notée chez 14 patients soit 29,17% dont 10 cas évoluant vers une IRCT.



**Figure 5 : Evolution globale des GNMP.**

#### 1.1. Evolution des formes primitives:

##### a. Evolution globale:

Une rémission complète a été rapportée chez 7 patients et une rémission partielle chez 7 patients (7 cas de protéinurie persistante associée dans 3 cas à une IRCS) , une aggravation a été notée chez 3 patients évoluant vers une IRCT.

**b. Evolution selon le traitement:**

L'évolution des formes primitives des GNMP ayant reçus uniquement un traitement néphroprotecteur était comme suit:

- Une rémission complète dans un seul cas;
- Une rémission partielle chez 5 patients.

La réponse à la corticothérapie seule dans les formes idiopathiques de la GNMP était comme suit :

- Une rémission complète a été observée chez 4 patients
- Une rémission partielle chez un patient
- Une aggravation du syndrome néphrotique chez un patient.

Parmi les cas ayant une forme primitive de la GNMP traitée par une corticothérapie en association avec du cyclophosphamide ou du mycophénolate mofétil, une rémission complète a été obtenue chez 2 patients, une rémission partielle chez 1 patient et une aggravation chez 2 patients.

**1.2. Evolution des formes secondaires:**

**a. Evolution globale:**

Une rémission complète a été rapportée chez 8 patients (25,8%), une rémission partielle chez 12 patients soit 38,7% des cas (10 cas de protéinurie persistante associée dans 7 cas à une IRCS) et une aggravation a été notée chez 11 patients soit 35,5% des cas dont 7 évoluant vers une IRCT.

**b. Evolution selon les formes étiologiques:**

La GNMP était secondaire au LEAD dans 71% des cas (n= 22) et son évolution était comme suit :

- Une rémission complète a été observée chez 5 patients soit 22,7% des cas.
- Une rémission partielle chez 11 patients soit 50% des cas.

## GNMP : Profil épidémiologique, présentation clinique et aspect évolutif

- Une aggravation à été notée chez 6 patients soit 27,3% des cas dont 4 étaient décédés.

L'évolution des formes secondaires aux infections ORL était comme suit :

- Une rémission complète a été observée chez 3 patients soit 50% des cas.
- Une rémission partielle chez 2 patients soit 33,3% des cas.
- Une aggravation à été notée chez 1 patient soit 16,7% des cas évoluant vers l'IRCT.

Les deux cas de GNMP secondaires aux infections hépatitiques sont décédés au cours de l'évolution.

Le seul cas de GNMP secondaire au myélome multiple a évolué vers une IRCT.

L'évolution sous traitement des patients de notre série est représentée dans les tableaux X et XI.

**Tableau X: Mesures thérapeutiques et formes évolutives de GNMP idiopathique dans notre série :**

Evolution	GNMP idiopathique		
	CTC(n=6)	CTC+IS (n=5)	TTT néphroprotecteur (n=6)
Rémission complète	4	2	1
Rémission partielle	1	1	5
Aggravation	1	2	0

**Tableau XI: Formes évolutives de GNMP secondaire selon les étiologies dans notre série :**

Evolution	GNMP NL	secondaire Infection ORL	Hépatite virale	Myélome multiple
Rémission complète	5	3	0	0
Rémission partielle	11	1	0	0
Aggravation	6	2	2	1

Par ailleurs, on a noté 5 décès classés comme formes secondaires dont les causes étaient comme suit:

- 2 cas de choc septique
- 2 cas d'arrêt cardiorespiratoire
- 1 cas de choc cardiogénique.

## **2. Eléments de mauvais pronostic:**

L'analyse univariée des facteurs de risque d'évolution défavorable de la GNMP a montré que seule la présence de l'IR au moment du diagnostic était un facteur de mauvais pronostic. Les résultats d'analyse des différents facteurs sont enregistrés sur le tableau au dessous.

**Tableau XII : Analyse des facteurs de mauvais pronostic**

<b>Facteurs</b>	<b>p</b>
Age	0,710
Sexe	0,710
Début des symptômes	0,922
Insuffisance rénale	<b>0,046</b>
HTA	0,103
Protéinurie de 24h	0,525
Atrophie tubulaire	0,251
Fibrose interstitiel	0,525
Prolifération extracapillaire	0,251
PAC	0,145
Type de GNMP	0,194



*DISCUSSION*

## **I. Définition:**

Les glomérulonéphrites membranoprolifératives (GNMP), également nommées glomérulonéphrites mésangiocapillaires, pariéto-prolifératives, lobulaires ou hypocomplémentémiques, constituent un ensemble de glomérulonéphrites caractérisées par une prolifération avec une hypercellularité mésangiale, une augmentation de la matrice mésangiale, un épaissement et une duplication de la membrane basale glomérulaire ainsi qu'une augmentation du nombre de lobules au sein du glomérule [1,2].

Elle peut être primitive / idiopathique ou secondaire notamment aux infections chroniques dominées par le virus de l'hépatite C (VHC), à des causes auto-immunes ou à des affections malignes [2,9].

L'immunofluorescence et la microscopie électronique permettent de distinguer trois types de GNMP, selon la nature des dépôts et l'aspect des parois capillaires [3, 4].

Sur le plan immunologique, elles s'associent très souvent à une hypocomplémentémie et dans certains cas , notamment la GNMP de type II, à la présence d'auto-anticorps particuliers à savoir le facteur néphritique (C3Nef) [5, 6, 7, 8].

Les GNMP de type I sont généralement considérées comme des maladies liées à des dépôts de complexes immuns [9], par ailleurs , le type II aussi appelé maladie des dépôts denses (DDD), est définie par la présence des dépôts denses dans le mésangium et dans les membranes basales des glomérules, tubules, et les capsules de Bowman [10].

## **II. Données épidémiologiques:**

### **1. Prévalence et incidence:**

La GNMP représenterait 21, 2% des GN rapportées par la série de Marrakech colligée entre 2009 et 2011 [11], cette fréquence est concordante avec les résultats rapportés par Khalifa [12]

et Okpechi [13] (tableau XIII). En revanche, les différents auteurs occidentaux [14, 15, 16, 17,18] insistent sur la nette régression au cours du temps de l'incidence de cette néphropathie.

L'incidence de la GNMP est actuellement autour de 0.2/100 000/an [19,20,21], alors qu'il y a 20 ans, elle représentait 0.7/100 000/an. Cette diminution dans les pays industrialisés est interprétée comme la conséquence de l'amélioration des conditions d'hygiène et de l'antibiothérapie systématique effectuée précocement dans les infections rhino-pharyngées aiguës streptococciques ou non.

L'incidence de la GNMP chez les patients ayant un syndrome néphrotique est de 7% chez l'adulte et de 4 à 8% chez l'enfant [22]

**Tableau XIII: Fréquence de la GNMP selon les séries.**

<b>Pays</b>	<b>Auteurs</b>	<b>Fréquence (%)</b>
<b>Maroc (Marrakech)</b>	Ait Lahcen [11]	21,2
<b>Tunisie</b>	Ben maiz [23]	11,5
<b>Arabie Saoudite</b>	Huraibi [24]	20,7
<b>Egypte</b>	Barsoum [25]	13□5
<b>Soudan</b>	Khalifa [26]	22□1
<b>Afrique du sud</b>	Okpechi [12]	20,4
<b>Espagne</b>	Rivera [19]	4,6
<b>Italie</b>	Schena [27]	6,6

## **2. Age:**

La moyenne d'âge varie, selon les auteurs et selon l'âge d'inclusion dans l'étude, entre 27 et 52 ans (Tableau XIV). C'est une maladie de l'adolescent et de l'adulte jeune [11] concordant avec l'âge moyen de nos patients qui a été de 38,3 ans.

**Tableau XIV: Moyenne d'âge selon les séries.**

<b>Auteurs</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Age d'inclusion</b>	<b>Moyenne d'âge</b>
Ben salah [28]	22	> 15	36,8
Yimin [29]	34	17-75	53
Hussein [30]	1048	1-84	36,8
U.Das [31]	73	10-80	27
Notre série	48	>16	38,3

### **3. Sexe:**

Dans la littérature, le sex-ratio est diversement apprécié. Simon [13] rapporte dans une étude épidémiologique des GN primitives que la GNMP est 3 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Cet avis est partagé par Abdulmassih [32] alors que Droz [33] et Lagrue [34] soulignent une prédominance féminine. Dans notre série, une prédominance féminine a été notée avec un sex-ratio (H/F) de 0,78.

**Tableau XV: le sex-ratio selon les auteurs.**

<b>Auteurs</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Sex-ratio (H / F)</b>
Ben salah [28]	22	2,17
Yimin[29]	34	2,78
Hussein [30]	1048	1,2
U.Das[31]	73	2,1
Notre série	48	0,78

### **4. Formes de GNMP :**

#### **4.1. GNMP de type I et de type III :**

La forme primitive est relativement rare dans les pays développés, alors que les formes secondaires sont bien plus fréquentes. Elle touche habituellement les enfants et les adultes jeunes avec une nette baisse de son incidence à travers le monde [35].

Ceci peut être dû en partie à l'amélioration des conditions d'hygiène et des facteurs

environnementaux réduisant ainsi l'incidence des infections bactériennes et à un meilleur dépistage des formes secondaires de GNMP [36].

Dans les pays en voie de développement, la GNMP demeure l'une des formes les plus fréquentes des glomérulonéphrites [37]. Cette fréquence est liée essentiellement à l'incidence élevée des infections bactériennes dans ces pays [37]. Johnson et al ont émis l'hypothèse qu'un déséquilibre de la balance immunitaire Th1/Th2, induit par des facteurs d'environnement et d'hygiène, serait à l'origine de l'incidence de cette glomérulopathie [38].

La forme primitive est plus fréquente au sein de la race caucasienne par rapport à la race noire et asiatique. Une prédisposition génétique est possible, les haplotypes HLA B8,DR3, SCO1, GCO2 sont plus fréquents en cas de GNMP de type I et III (13%) qu'au sein de la population générale [39]. Les formes familiales sont rares [40].

#### **4.2. La maladie des dépôts denses :**

La maladie des dépôts denses touche typiquement l'enfant et l'adulte jeune avec un âge moyen entre 10 et 14 ans [41]. Elle touche à égalité les deux sexes et elle est plus fréquente chez les caucasiens [41]. Les formes familiales sont rares.

### **III. Physiopathologie :**

Le rôle des complexes immuns dans la genèse des GNMP de type I et le rôle de la voie alterne d'activation du complément dans la GNMP de type II et dans la glomérulonéphrite à dépôts isolés de C3 a été démontré par plusieurs études. Des travaux récents ont permis de mieux comprendre les relations entre les modifications génétiques des protéines de régulation du complément et l'activation incontrôlée de la voie alterne, principalement dans la maladie des dépôts denses [42, 43 , 44].

La GNMP de type III est encore une entité controversée.

Un trait caractéristique des GNMP est la fréquence de l'abaissement de la concentration sérique du complément hémolytique total et de son composant C3, qui reflète l'activation du

système du complément. L'hypocomplémentémie C3 est plus fréquente dans le type II (70–80% des patients) et dans la GNMP C3 que dans le type I (40–50% des patients) [45].

### **1. Le système du complément :**

Le système du complément peut être activé par trois voies différentes: la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines.

Les complexes immuns activent la voie classique en liant la fraction C1q par la portion Fc des IgG ou IgM, clivant ainsi le C3 en C3a et C3b. Le C3a agit comme une anaphylatoxine et le C3b se lie aux surfaces comme une opsonine et favorise la génération de C5 convertase. Cette dernière clive le C5 pour former le C5a (facteur chimotactique) et le C5b qui déclenchera en cascade la formation du complexe d'attaque membranaire C5b–9 [46].

Dans la voie alterne, le C3 est constamment activé mais à un taux faible entraînant la formation de petites quantités de C3 convertase (C3bBb) après activation des facteurs B et D. Le facteur H ainsi que le facteur I représentent les principales molécules régulatrices de cette voie [46].

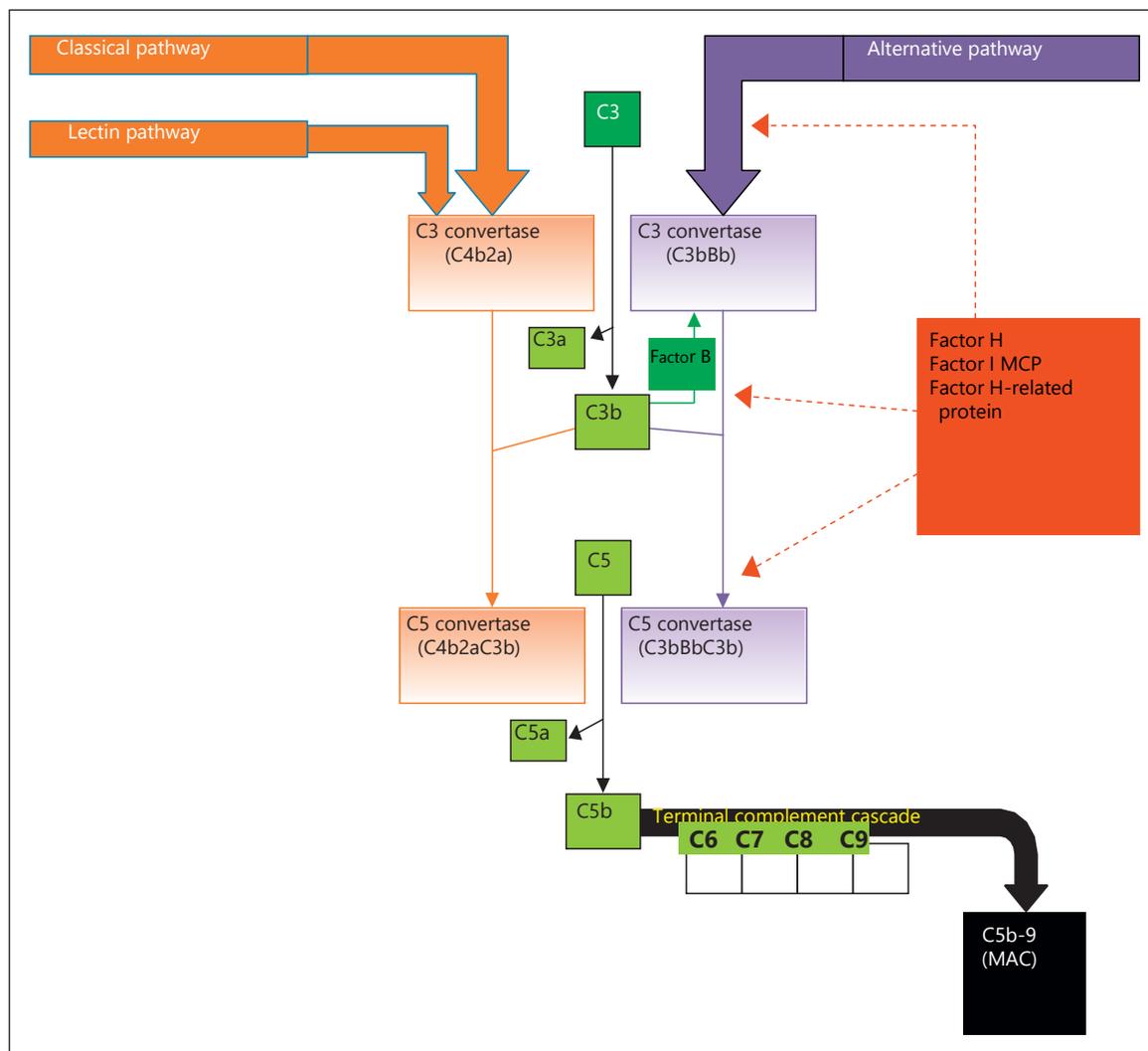


Figure 6: Les mécanismes d'activation des trois voies du complément selon Bombback et Appel [47].

## **2. Facteur C3 néphritique (C3Nef) :**

Le C3 Nef est un groupe hétérogène d'anticorps retrouvé chez environ 80% des cas de maladie des dépôts denses [48]. Le C3Nef se lie à des néo-épitopes du Bb qui est combiné au C3b , stabilisant ainsi la C3 convertase (C3Bb) et la rendant plus résistante à l'inactivation par le facteur H et les autres facteurs inhibiteurs [46].

Le C3Nef peut être retrouvé parfois chez des sujets normaux mais il est le plus souvent associé à la lipodystrophie partielle [49].

## **3. Rôle du facteur H :**

Le facteur H est le plus important facteur régulateur de l'activation du complément au sein de la phase fluide. L'altération de la fonction du facteur H entraîne une activation incontrôlée du complément avec comme conséquence un certain nombre de maladies rénales incluant la maladie des dépôts denses, le syndrome hémolytique atypique et la glomérulopathie à C3 [50]. Les mutations du gène du facteur H du complément (homozygote ou hétérozygote) peuvent être associées au développement de la maladie des dépôts denses [51]. La majorité de ces mutations altère la structure protidique responsable d'un déficit de sécrétion du facteur H dans la circulation [52].

Le polymorphisme His 402 du gène CFH (facteur H du complément), qui altère la capacité de la protéine du facteur H à se lier aux cellules endothéliales, a été décrit chez 85% des patients avec maladie des dépôts denses [53]. Ce polymorphisme est aussi fréquent dans la dégénérescence de la macula et de la membrane rétinienne de Drusen décrite chez le sujet âgé [54].

L'activité du facteur H peut être aussi altérée par un auto-anticorps dirigé contre le facteur H, parfois produit par une gammopathie monoclonale [55].

L'activation de la voie alterne du complément au cours de la maladie des dépôts denses peut être aussi due à la mutation du gène C3 qui permet de former une C3 convertase résistante à l'inactivation par le facteur H [56].

## **4. Physiopathologie de la GNMP:**

### **4.1. La GNMP de type I :**

La GNMP est considérée comme une réponse immune adaptative à une stimulation antigénique chronique entraînant soit la formation de dépôt sous endothéliaux et mésangiaux de complexes immuns circulants (IgG-C3- Antigène) soit le dépôt d'antigènes circulants dans la paroi capillaire glomérulaire (antigènes plantés) avec formation secondaire de complexes immuns in situ [46].

Dans le cas de la GNMP de type I secondaire, plusieurs antigènes ont été incriminés (essentiellement les agents infectieux) mais l'antigène causal dans le cas de la GNMP primaire demeure inconnu [46].

La liaison de la portion Fc des IgG ou des IgM au sein des complexes immuns à la fraction C1q du complément entraîne l'activation du complément via la voie classique du complément, mais cette activation initiale peut être amplifiée par la voie alterne (amplification en boucle) [46].

Le clivage consécutif de la fraction C5 du complément aboutit à la production de facteurs chemotactiques (C5a), d'opsonines (C3b) et du complexe d'attaque membranaire (C5b-9) [46].

Dans quelques cas, l'activation du complément est soutenue par des facteurs néphritiques (le facteur C4 néphritique, C4 Nef ou le facteur C3 néphritique, C3 Nef) [46].

### **4.2. La GNMP de type III :**

La GNMP de type III a été initialement décrite par Burkholder et al en 1970 comme une entité à part du fait d'un aspect histopathologique particulier chevauchant entre GNEM et une GN proliférative [57]. Cependant, la GNMP de type III n'est plus considérée comme une classe différente de la GNMP de type I et les nouvelles classifications omettent d'utiliser ce terme [42].

### **4.3. la GNMP de type II ou maladie des dépôts denses :**

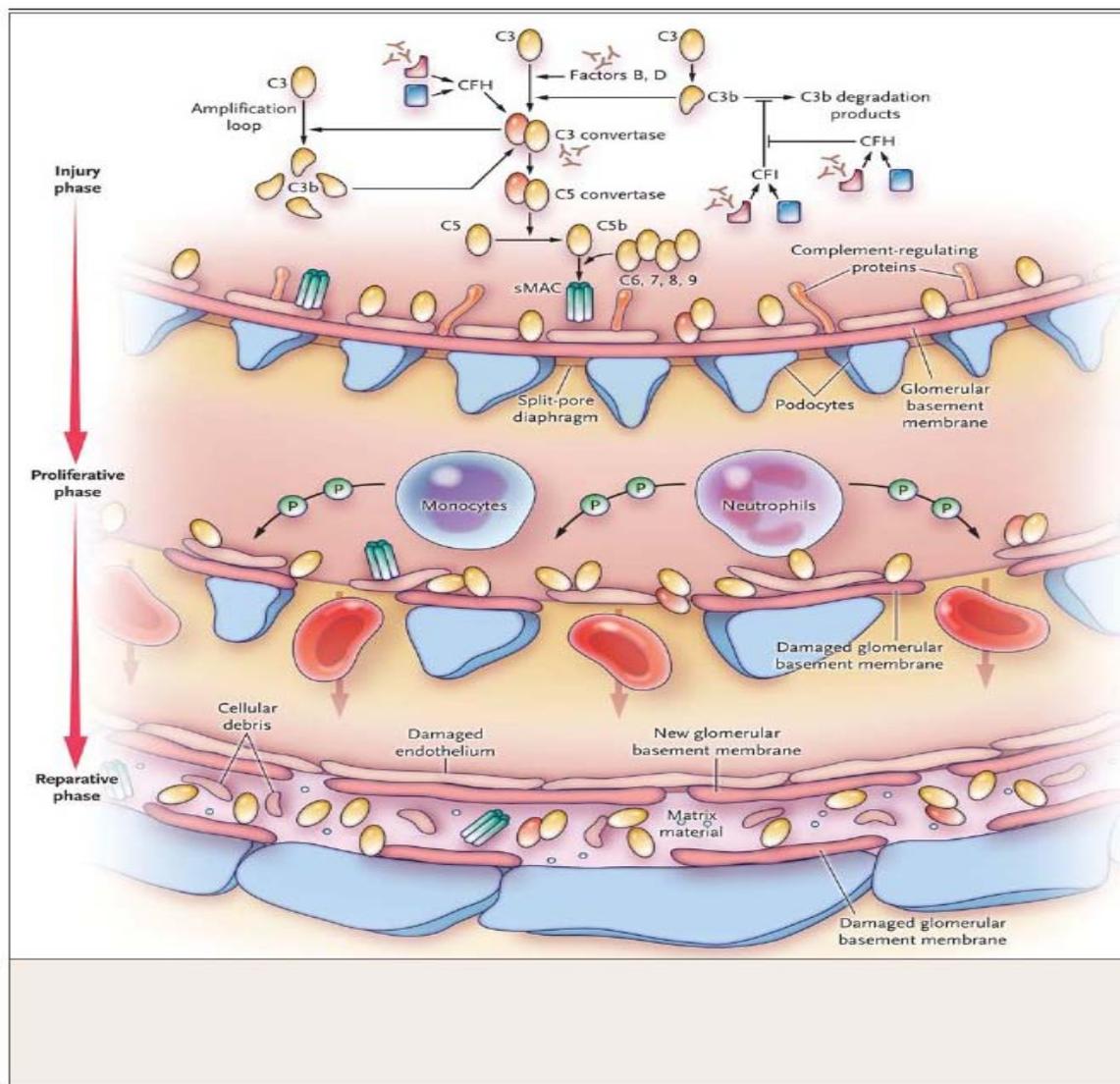
La maladie des dépôts denses est médiée par une activation persistante et excessive de la voie alterne du complément [46]. Chez le sujet sain, la voie alterne est dans un état d'équilibre.

Un faible taux d'activation spontanée du complément C3 est du à un processus appelé « tick over » et aboutit à la formation de la C3 convertase (C3Bb). Cette dernière clive la fraction C3 du complément générant plus de C3Bb et réalisant une boucle d'amplification C3 [58]. Ce processus est contrôlé par une série de protéines de surface et circulantes connues sous le nom de régulateurs de l'activation du complément [59].

Le facteur H est le principal facteur régulateur de la voie alterne du complément. Il inhibe la C3Bb en clivant la Bb et sert également de cofacteur pour le facteur I qui clive la C3b liée aux membranes cellulaires [46].

L'activation excessive de la voie alterne du complément peut être due à un échec de régulation de cette voie secondaire à des mutations des facteurs inhibiteurs de la voie alterne ou à la présence d'anticorps dirigés contre ces facteurs [46]. Un modèle schématique de la GNMP associée à une dérégulation de la voie alterne est représentée dans la figure: 8 [60], 3 phases ont été décrites:

- La phase d'agression: elle se développe en raison de dépôt des fractions du complément de la voie alterne et du complexe terminal du complément du fait de la présence des mutations et d'anticorps anti-protéines de régulation du complément .
- Les phases de prolifération avec afflux au sein du glomérule des cellules inflammatoires (monocytes et neutrophiles) et prolifération des cellules endocapillaire.
- La phase de réparation responsable de l'apparition d'une nouvelle MBG.



**Figure 7: Conséquences rénales de la dysrégulation de la voie alterne**

#### **4.4. La C3 glomérulopathie :**

Ce terme décrit un ensemble de glomérulopathies caractérisées par des dépôts isolés de C3 en l'absence de dépôts d'immunoglobulines. Cette entité est due à une activation incontrôlée de la voie alterne du complément [50].

Ce groupe comporte la maladie des dépôts denses et plusieurs autres glomérulopathies avec des dépôts de C3 à distribution mésangiale et sous endothéliale parfois extramembraneux « hump-like » [61].

L'absence d'immunoglobulines et la baisse du taux sérique de la fraction C3 du complément mais avec un complément sérique C4 normal, est compatible avec une dysrégulation de la voie alterne du complément qui serait responsable de dépôts isolés de C3 au sein du glomérule [46]. La glomérulopathie à C3 serait due aussi bien à la présence d'auto-anticorps (C3Nef, anticorps anti facteur H) qu'à des mutations des protéines de régulation du complément (facteur H, facteur I, membrane cofactor protéine) [50, 62].

**4.5. La néphropathie dépendante de 5 protéines liées au facteur H du complément (complement factor H related protein 5 « CFHR1-5 ») :**

Il existe 5 protéines liées au facteur H du complément (CFHR1-5), codées par des gènes situés sur le chromosome 1 et qui partagent quelques fonctions régulatrices du système du complément similaires au facteur H. Des mutations de ces protéines peuvent être responsables des formes héréditaires de glomérulopathie à C3[63].

#### **IV. Classification:**

La première classification de la GNMP a divisé la GNMP en 3 classes différentes sur la base des caractéristiques anatomopathologiques en IF et en ME (tableau XVI) [1].

**Tableau XVI: La classification histologique de la GNMP**

Optique et électronique Immunofluorescence							
	Aspect de la membrane basale (MB)	Siège des dépôts glomérulaires	Prolifération et interposition	IgG	C3	C1q	C4
Type I	MB intacte	Sous-endothéliaux, mésangiaux	++++	+++	++++	+++	++
Type II	La lamina densa est remplacée par des dépôts intramembraneux	Intramembranaires, mésangiaux, extramembranaires dans 50 %	+	0 à ++	++++	0	0 à +
Type III	MB altérée avec des zones de rupture et des zones de réplication	Sous-endothéliaux, intramembranaires, extramembranaires, mésangiaux	++	0 à ++	++++	0 à +	0 à +

La GNMP de type I représente la forme la plus fréquente et elle est médiée par des dépôts de complexes immuns essentiellement au niveau sous-endothélial et mésangial entraînant une activation de la voie classique du complément [46].

La GNMP de type III présente un aspect histologique similaire à celui du type I mais avec en plus des dépôts de complexes immuns sur le versant épithélial de la membrane basale glomérulaire ou un aspect particulier des dépôts sur la paroi capillaire en microscopie électronique [1]. Il est actuellement de plus en plus considéré que la GNMP de type III ne représente pas une entité séparée de la GNMP de type I.

La maladie des dépôts denses (GNMP de type II) résulte de la dysrégulation de la voie alterne du complément mais peu de cas de maladies de dépôts denses présentent un aspect histologique compatible avec une GNMP [46].

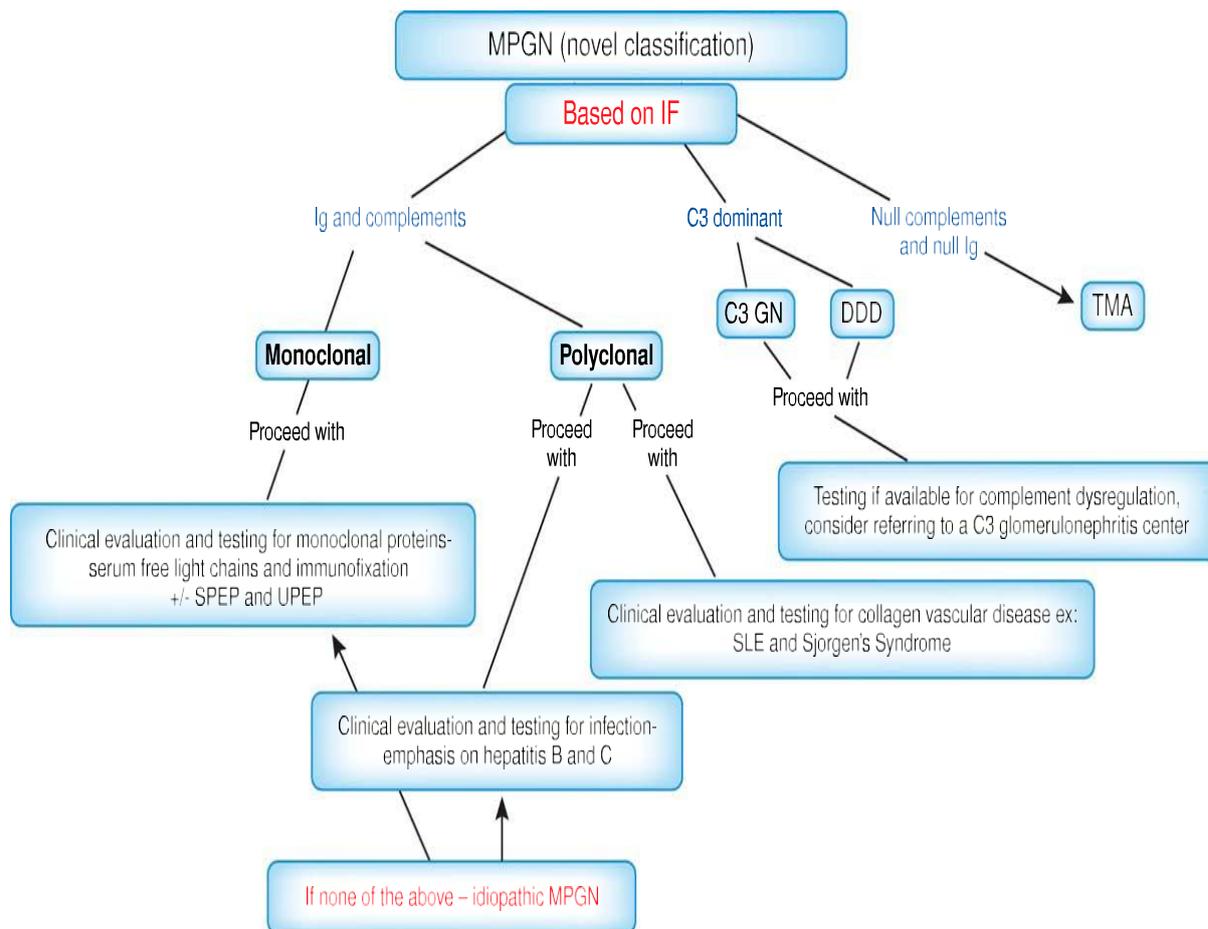
De ce fait, la classification de la GNMP en formes primitives et secondaires et en glomérulopathie à C3 est préférée [35].

Une nouvelle classification physiopathologique subdivise la GNMP en des formes médiées

par des complexes immuns et des formes médiées par le complément [35]. Les complexes immuns dérivent d'un stimulus chronique qui active la voie classique et entraînent des dépôts glomérulaires d'immunoglobulines et de C3 à l'immunofluorescence [35]. La présence de dépôts isolés de C3 en immunofluorescence, en l'absence d'immunoglobulines, caractérise la glomérulopathie à C3 due à une dysrégulation de la voie alterne du complément [35]. (Voir le tableau XVII et la figure 8).

**Tableau XVII : la nouvelle classification de la GNMP [46] :**

Classification	Etiologies associées
<b>GNMP PRIMITIVE :</b>	Idiopathique
<b>GNMP SECONDAIRES:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Maladies infectieuses :</b></li> <li>• <b>Maladies auto immunes :</b></li> <li>• <b>Gammopathies monoclonales:</b></li> <li>• <b>Hépatopathies chroniques:</b></li> <li>• <b>Autres :</b></li> </ul>	<p>Virales (hépatite C, hépatite B, HIV); Bactériennes (néphrite de shunt, abcès viscéraux, endocardite); Protozoaires (malaria, schistosomiasis, lèpre).</p> <p>Lupus érythémateux systémique, cryoglobulinémie mixte, sclérodermie, syndrome de Sjogren, vascularite urticarienne hypocomplémentémique.</p> <p>Gammopathie monoclonale de signification indéterminée, myélome multiple, lymphome à cellules B, leucémie lymphocytaire chronique, macroglobulinémie de Waldenström.</p> <p>Hépatite chronique, cirrhose, déficit en alpha 1 antitrypsine.</p> <p>Tumeurs d'organes solides, fibrose kystique, sarcoïdose, drépanocytose, syndrome hémolytique et urémique, glomérulopathie du transplant, drogues (héroïnes, alpha interféron)</p>
<b>GLOMERULOPATHIE C3</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Maladie des dépôts denses (anciennement GNMP de type II):</b></li> <li>• <b>Glomérulonéphrite à C3 :</b></li> </ul>	<p>Dysrégulation de la voie alterne du complément</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-facteur C3 néphritique (lipodystrophie partielle, drusen rétinien)</li> <li>-auto-anticorps anti facteur B</li> <li>-dysfonction du facteur H (héréditaire ou acquise)</li> </ul> <p>Dysrégulation de la voie alterne du complément</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-facteur C3 néphritique</li> <li>-mutations des protéines régulatrices du complément (facteur H, facteur I, membrane cofactor protein.</li> </ul>



**Figure 8 [64]: la nouvelle classification de MPGN basée sur l' immunofluorescence. DDD: la maladie de dépôt dense; IF: immunofluorescence; SPEP : électrophorèse des protéines sériques; TMA: microangiopathie thrombotique; UPEP : électrophorèse des protéines urinaires.**

## V. Anatomopathologie:

La combinaison des différentes techniques de microscopie optique ou électronique et d'immunofluorescence a permis la subdivision des GNMP en trois types différents selon la nature de l'épaississement des parois capillaires [1].

Le type I est le plus fréquent: 70 % des GNMP. Une interposition du tissu mésangial produit un apparent dédoublement de la paroi capillaire. Cette interposition mésangiale est, en général, associée à des dépôts sous-endothéliaux. C'est la GNMP à dépôts sous-endothéliaux.

Le type II: représente environ 15 % des GNMP. Il est caractérisé par une transformation dense de la membrane basale avec ou sans interposition mésangiale : c'est la GNMP à dépôts denses intramembraneux.

Le type III: environ 15 % des cas, comporte des interruptions de la membrane basale associées à des dépôts denses extramembraneux.

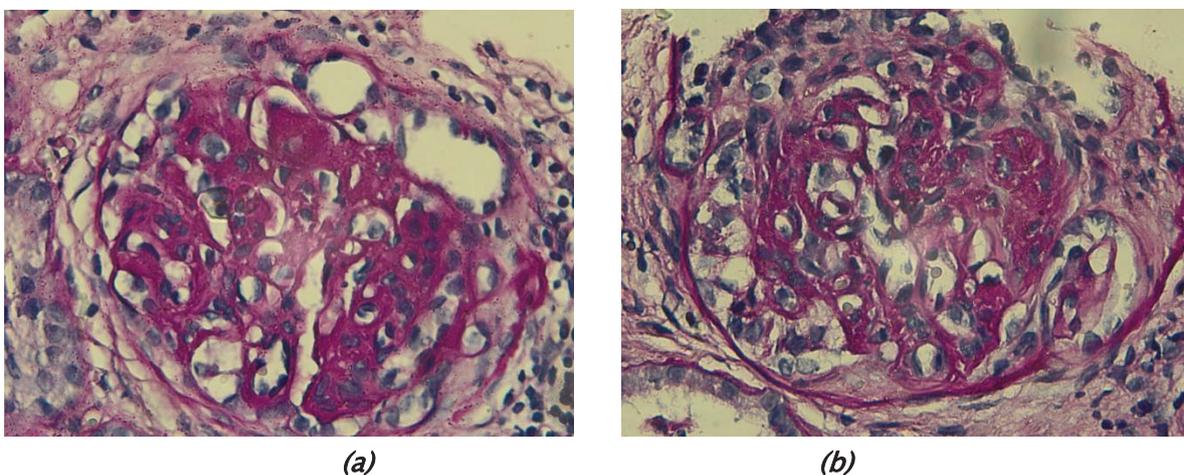
Sur des biopsies itératives, on n'a jamais mis en évidence de passage d'un type à l'autre.

## **1. GNMP à dépôts sous endothéliaux : type I**

### **1.1. En microscopie optique:**

Trois éléments principaux caractérisent le type I et sont bien reconnaissables, si l'on utilise les colorations appropriées, en particulier le trichrome et l'argent:

- La prolifération des cellules mésangiales avec augmentation de la substance mésangiale: c'est dans ce type qu'elle est la plus abondante,
- L'interposition mésangiale entre la lamina densa et l'endothélium donnant un aspect en double contour à la membrane basale (figure 9),

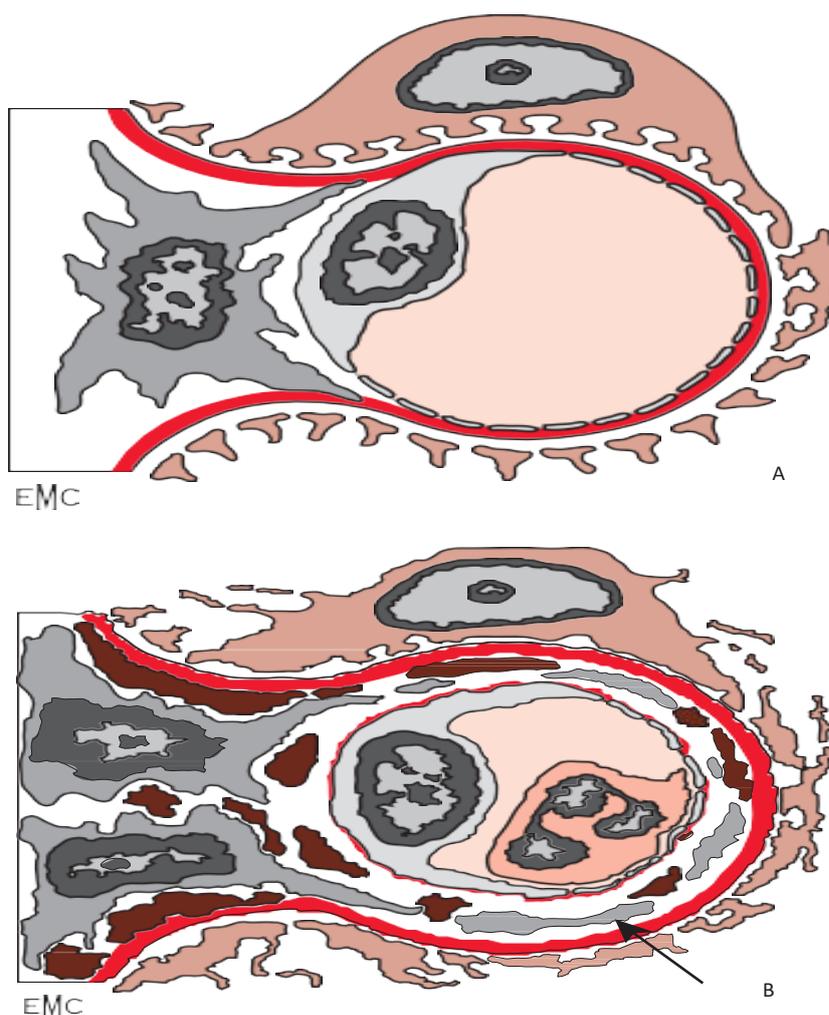


**Figure 9:** GNMP de type I en MO montrant une prolifération et un épaississement des parois capillaires avec aspect lobulaire (a et b) et prolifération extracapillaire (b). ( service d'anatomopathologie, CHU Med VI , Marrakech)

- La présence de dépôts à la fois mésangiaux et sous-endothéliaux. Toutefois, les dépôts

ne sont visibles que s'ils sont très abondants et, le plus souvent, c'est la prolifération mésangiale et les aspects en double contour qui dominent le tableau. La prolifération aboutit souvent à une considérable augmentation de la taille des glomérules.

Le cytoplasme mésangial encercle totalement ou partiellement le capillaire glomérulaire (figure 10). Cette interposition épaisse notablement les parois des capillaires glomérulaires et contribue, avec la prolifération mésangiale, à diminuer nettement les lumières capillaires.



**Figure 10 [1]: Noter la prolifération des cellules mésangiales et la formation du double contours.**

A- Capillaire glomérulaire normal.

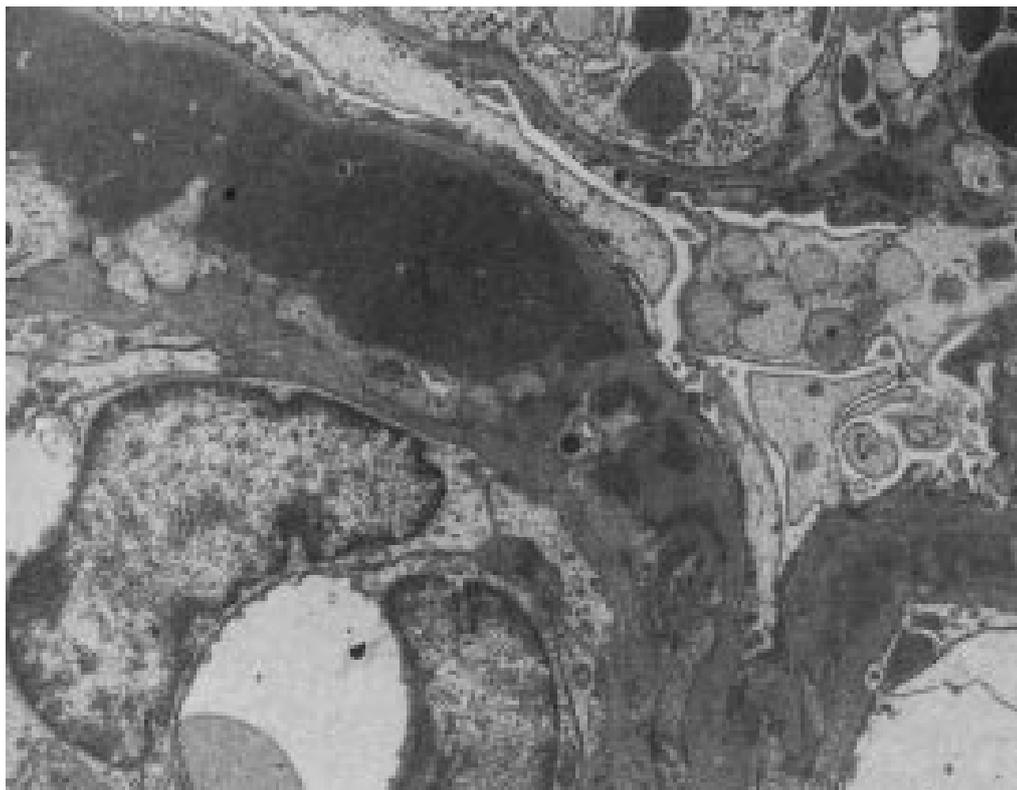
B- Glomérulonéphrite membranoproliférative de type I : interposition mésangiale dans le sous-endothélium (flèche)

D'autres éléments sont également notés en microscopie optique: la présence de

polynucléaires dans les lumières capillaires, la présence de dépôts extramembraneux associés, tantôt volumineux ayant la forme de humps, tantôt plus petits, aplatis sur la membrane basale.

### **1.2. En microscopie électronique**

L'examen en microscopie électronique permet une meilleure définition de la prolifération, de l'épaississement de la paroi capillaire et des dépôts (figure 11).



**Figure 11 [1]: GNMP de type I. Microscopie électronique: présence des dépôts sous-endothéliaux et l'interposition mésangiale, donnant un aspect en double contours.**

- Aspect en double contour : il est le résultat de l'interposition mésangiale entre deux couches argyrophiles : la lamina densa normale sur le versant externe et des bandes de substance mésangiale condensée sur le versant interne. Les cellules endothéliales sont ainsi refoulées vers la lumière. L'épaisseur du tissu mésangial interposé peut atteindre 60 fois l'épaisseur de la membrane basale normale [65]. On y trouve, de façon variable, des prolongements de cellules mésangiales, des restes de membrane cellulaire, des

brins de matrice et des dépôts:

- ✓ Les dépôts sous-endothéliaux, que l'on peut également dénommer endomembraneux, sont en effet plutôt allongés le long de la membrane basale et séparés des cellules endothéliales par l'interposition mésangiale. Ils peuvent être petits, segmentaires, parfois volumineux, allongés et confluent, voire épais et circonferentiels, comme dans les GNMP lupiques, correspondant aux descriptions initiales des aspects en wire-loop.
- ✓ Les dépôts mésangiaux sont tantôt de structure identique aux dépôts sous-endothéliaux, tantôt plus denses, formant des masses granuleuses à l'intérieur de la matrice mésangiale.
- ✓ Les dépôts sous-épithéliaux ou extramembraneux sont fréquents : tantôt véritables humps irrégulièrement disposés le long des capillaires, identiques à ceux observés au cours des glomérulonéphrites aiguës post streptococciques, tantôt plus petits, séparés les uns des autres par des extensions ou spikes de la membrane basale. Ils ressemblent alors aux dépôts caractéristiques de la glomérulonéphrite extramembraneuse.
- Cellules épithéliales: elles sont hypertrophiées et présentent une fusion fréquente des pédicelles. Leur cytoplasme est vacuolisé. Dans quelques cas, elles prolifèrent, formant un croissant. Ailleurs, il existe des synéchies entre la membrane basale glomérulaire et la capsule de Bowman : elles sont constituées de substance mésangiale plus ou moins lâche [66].

### **1.3. En immunofluorescence:**

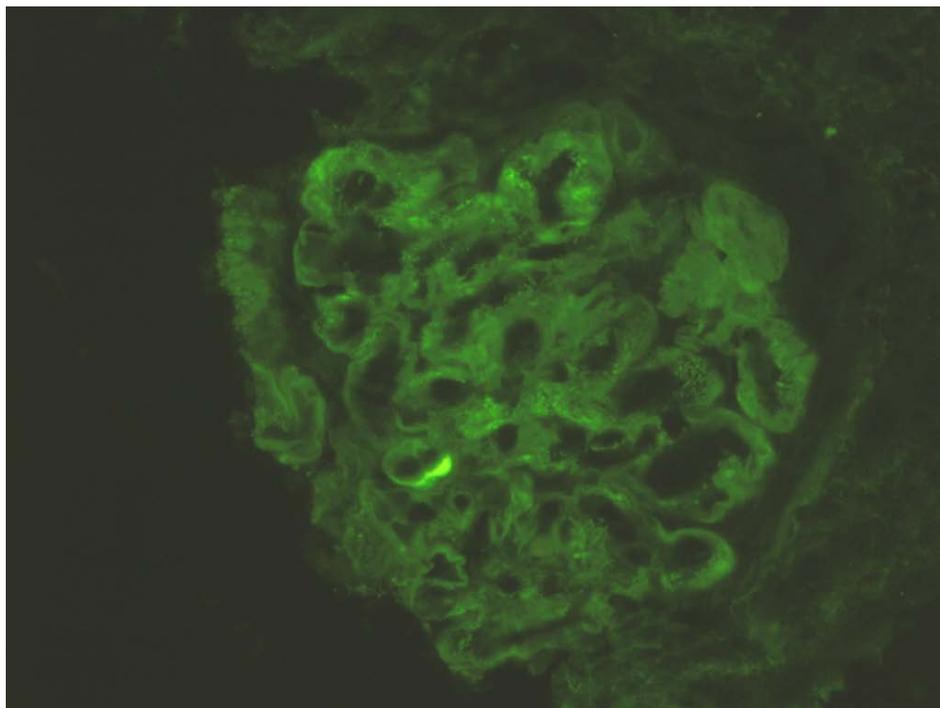
L'examen en immunofluorescence permet de déterminer la composition des dépôts observés. Dans le type I, elle est très hétérogène, autant que celle des dépôts observés dans les glomérulonéphrites lupiques. Les dépôts sont à la fois périphériques, dessinant le pourtour des lobules, et à un degré moindre, mésangiaux [67,68,69,70,71,72].

Deux situations sont schématiquement rencontrées en immunofluorescence, dans la GNMP de type I idiopathique:

- ✓ Dans la plupart des cas, les dépôts contiennent des immunoglobulines et des fractions du complément C1q, C3, C4 en périphérie du flocculus et également dans le mésangium (figure 12). Il existe des cas où, associés aux dépôts périphériques d'immuno- globulines et de fractions du complément, seuls les dépôts de C3 peuvent se voir dans le mésangium.
- ✓ Des cas plus rares ont été regroupés par la présence quasi exclusive de dépôts de C3 à la fois périphériques et mésangiaux tandis qu'immunoglobulines et facteurs précoces du complément sont absents.

Une variante est constituée par la présence de C3 mésangial isolé, que certains considèrent comme une entité distincte [69,66]. Il n'est pas exceptionnel de trouver du fibrinogène le long des parois capillaires, dans le mésangium et naturellement dans la chambre urinaire lorsqu'il existe une prolifération extracapillaire.

Dans les formes secondaires, les résultats de l'immunofluorescence peuvent être différents quant à la distribution et à la nature des dépôts: ce sont souvent des aspects atypiques en immuno- fluorescence qui vont conduire à rechercher une maladie associée.



**Figure 12:** GNMP de type I en IF, Fixation des Ig G sur des dépôts périphériques, irrégulière d'une anse à l'autre. ( Service d'anatomopathologie , CHU Med VI Marrakech)

## **2. Maladie à dépôts denses : GNMP de type II**

La GNMP à dépôts denses au sein de la membrane basale, ou maladie des dépôts denses, est une entité anatomoclinique précise ne revêtant qu'une seule traduction morphologique : la transformation dense des membranes basales rénales. Elle s'individualise également par ses relations étroites avec l'activation du complément par la voie alterne.

### **2.1.En microscopie optique:**

Le principal marqueur de la maladie des dépôts denses est un épaississement rubané, éosinophile, réfringent des membranes basales.

C'est au niveau des capillaires glomérulaires qu'il est le plus net, mais on peut aussi le mettre en évidence au niveau de la capsule de Bowman et dans les membranes basales tubulaires. Cet épaississement est très PAS-positif, du fait d'un excès d'acide sialique, vert foncé

sur le trichrome de Masson. Il présente une coloration bleu foncée caractéristique sur des coupes au bleu de toluidine. Sur les colorations par l'argent, il se colore typiquement en brun clair [73,74,66,75]. Bien que ces modifications membranaires soient très caractéristiques, elles peuvent être sporadiques durant la phase précoce de la maladie. Dans ces cas, le diagnostic en microscopie optique est incertain et la microscopie électronique est nécessaire pour préciser, sans équivoque, les modifications membranaires.

Mise à part cette transformation dense de la membrane basale, tous les éléments caractéristiques de la GNMP de type I peuvent être observés dans le type II, ce qui explique bien des confusions qui ont pu durer jusqu'aux environs des années 1970. Toutefois, la prolifération mésangiale et l'augmentation de la substance mésangiale sont moins marquées que dans le type I. Il n'y a pas de relation nette entre l'importance de l'altération membranaire et le degré de prolifération. En corollaire, les aspects en double contour sont également inconstants [74]. La prolifération peut même être totalement absente. Dans ce cas, certains préfèrent utiliser le terme de « maladie des dépôts denses » à celui de GNMP [66].

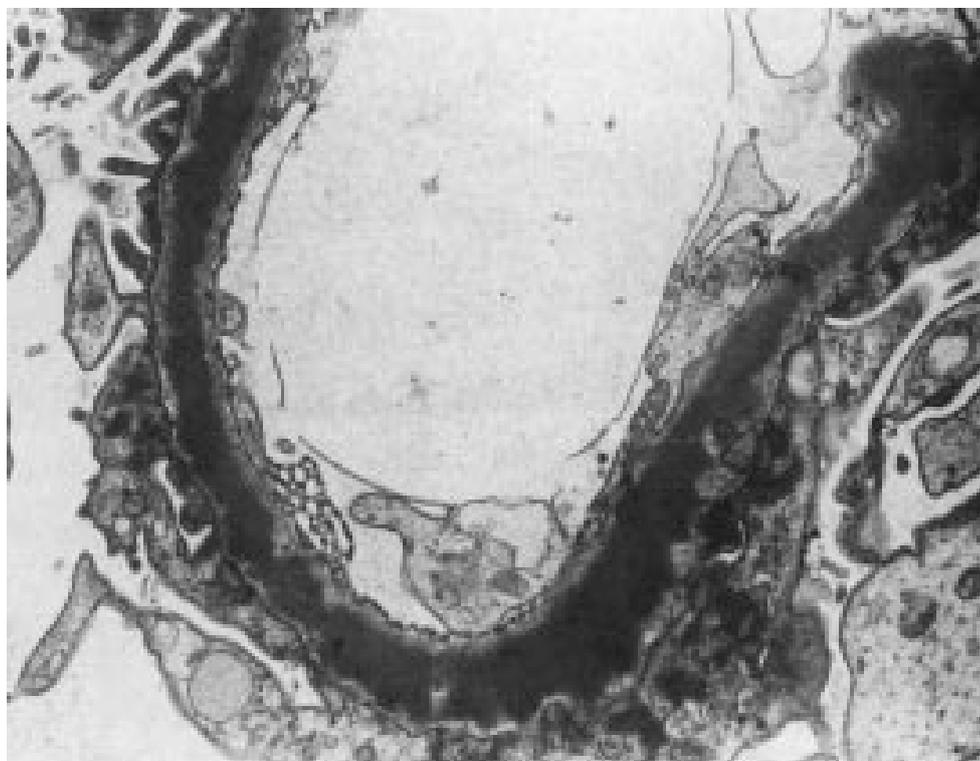
### **2.2.En microscopie électronique:**

Le matériel dense, argyrophile, élargissant la lamina densa, dénommé dépôt, représente en fait probablement une altération de la structure membranaire: en effet, il ne présente pas la composition granuleuse habituellement vue dans la plupart des dépôts [76]. Il est souvent continu, parfois segmentaire, affectant alors plus particulièrement la membrane basale adjacente aux axes mésangiaux.

Les mêmes dépôts denses se voient dans la matrice mésangiale, la capsule de Bowman, la membrane basale des tubes contournés proximaux et, plus rarement, sur les parois des capillaires périlitulaires et dans la lame élastique des artérioles (figure 13). Comme dans le type I, les dépôts sous-épithéliaux observés, qu'il s'agisse de humps ou de dépôts extramembraneux plus petits, ont une structure finement granulaire et ne se différencient pas de ceux que l'on observe dans la glomérulonéphrite aiguë post streptococcique ou la

glomérulonéphrite extramembraneuse respectivement.

Les biopsies itératives révèlent habituellement une diminution de la prolifération mésangiale comme dans le type I et, éventuellement, une régression partielle des dépôts denses.



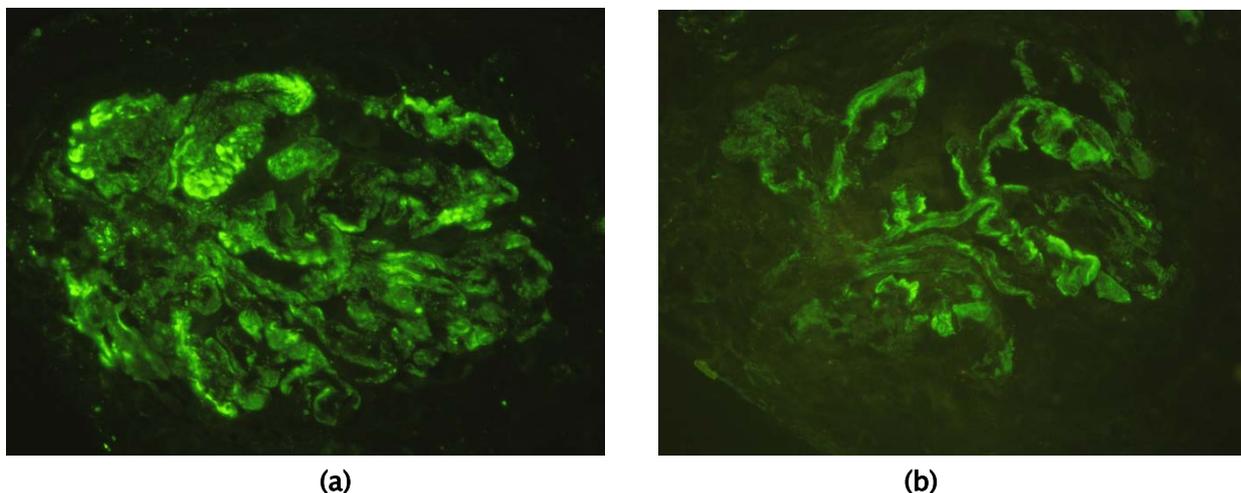
**Figure 13 [1]: GNMP de type II en ME: Récidive de dépôts denses sur transplant notant l'aspect rubané de la membrane basale**

### **2.3.En immunofluorescence:**

L'aspect est homogène et permet le plus souvent un diagnostic de certitude. Il est caractérisé par une fixation quasi exclusive du sérum anti-C3 : celle-ci est faible, linéaire, continue ou discontinue le long des parois capillaires, très brillante au contraire dans le mésangium, formant des nodules assez volumineux.(figure 14).

Un examen plus fin, à un fort grossissement, montre que la fixation membranaire de l'anti-C3 n'est pas homogène et apparaît plutôt comme des « rails » le long du matériel membranaire dense [77]. Une fixation semblable se voit au niveau des capsules de Bowman et le long des membranes basales tubulaires. Des composants précoces de la voie classique Clq et C4

sont absents, de même que la properdine. Des dépôts de fibrine sont notés dans la chambre urinaire lorsqu'il existe des croissants et peuvent être présents le long des parois capillaires glomérulaires.



**Figure 14:** GNMP de type II en IF Fixation faible et discontinue sur les parois capillaires glomérulaires et les membranes basales tubulaires du C3 (a) et de C1q (b). (Service d'anatomopathologie, CHU Med VI Marrakech)

### **3. GNMP de type III :**

Ce troisième type a été individualisé plus récemment en 1977, à la fois par Anders et al et par Strife et al [78,79]. Il regroupe des aspects qui, en microscopie optique, pourraient être classés de type I, mais qui montrent, en microscopie électronique, des zones de rupture de la membrane basale. Ces interruptions sont dues à une importante accumulation, à l'intérieur de la membrane basale, de dépôts granulaires, souvent éosinophiles et réfringents en microscopie optique.

Ils sont associés le plus souvent à des dépôts endomembraneux et à des dépôts extramembraneux. Les colorations par l'argent permettent d'apprécier au mieux l'étendue de ces interruptions de membrane basale. Par ailleurs, un examen en microscopie électronique après imprégnation argentique permet de distinguer les dépôts intramembraneux du type III, négatifs à l'argent, de l'épaississement argyrophile des dépôts denses: ainsi, dans son ensemble,

la membrane basale apparaît épaissie, irrégulière, inhomogène, avec des dépôts irrégulièrement incorporés en son sein.

Le degré de prolifération mésangiale est variable mais, en général, nettement moindre que dans le type I. Elle est le plus souvent segmentaire.

En immunofluorescence, les dépôts de C3 prédominent comme dans les autres types: ils sont notés sur toute la surface glomérulaire, autant au niveau des parois capillaires que dans le mésangium. Des dépôts d'immunoglobulines G sont rarement rencontrés et toujours en petite quantité. Clq et C4 sont généralement absents.

Une controverse demeure quant à l'individualisation du type III comme une entité distincte: ainsi, Habib et Lévy ne le considèrent que comme une variante du type I « dans la mesure où, en dehors de ses caractéristiques morphologiques, le type III n'a aucune originalité sur le plan clinique et immunologique [66].

#### **4. Aspects histologiques divers:**

##### **4.1.Glomérulonéphrite lobulaire:**

Il est apparu, depuis plusieurs années, grâce aux résultats de l'immunofluorescence et aux études cliniques, qu'elle n'était qu'une variété morphologique des GNMP [67,80,66, 81]. On peut voir en effet sur les biopsies tous les degrés de lobularité. La lobulation n'est en rapport ni avec une sévérité accrue, ni avec un stade évolutif de la maladie : elle ne témoigne que d'une hypertrophie majeure de la substance mésangiale allant jusqu'à former des nodules éosinophiles et PAS positifs. Ces nodules sont essentiellement constitués de collagène de type IV et de laminine, tandis que l'essentiel de la masse scléreuse située entre les anses collabées renferme plutôt du collagène de type III que de type IV [82, 83]. À un stade très évolué, l'aspect se rapproche de la glomérulosclérose diabétique nodulaire.

On a récemment décrit une forme de GNMP nodulaire idiopathique, avec volumineux dépôts PAS positifs à la fois mésangiaux et dans les lumières capillaires. Elle ne s'accompagnait

ni de cryoglobulinémie, ni de symptomatologie lupique. En immunofluorescence, il y avait essentiellement des dépôts d'immunoglobulines M et de C4, associés à un degré moindre à des dépôts de C3 et d'immunoglobulines A. L'examen en microscopie électronique montrait des membranes basales glomérulaires d'épaisseur normale, et une grande quantité de dépôts sous-endothéliaux finement granulaires, sans structure fibrillaire ou tubulaire [84].

**4.2.Glomérulonéphrite membranoproliférative à croissants extracapillaires:**

Dans la plupart des cas de GNMP, la chambre urinaire est libre, bien que l'on puisse noter de petites synéchies entre flocculus et capsule de Bowman. Dans certains cas, très rares, la présence d'abondants croissants épithéliaux réalise l'aspect de GNMP à croissants. Ces formes ont été individualisées au sein du groupe hétérogène des glomérulonéphrites à croissants diffus et ont été distinguées, entre autres, grâce à l'immunofluorescence, des glomérulonéphrites prolifératives endo et extracapillaires post-streptococciques [85,66]. Le tableau clinique initial est, dans les deux cas, celui d'une insuffisance rénale rapidement progressive, mais l'évolution ultérieure naturelle est nettement plus mauvaise dans le premier cas que dans le deuxième.

**4.3.Glomérulonéphrite membranoproliférative focale:**

Certains glomérules ont l'aspect caractéristique de GNMP de type I alors que d'autres sont normaux, ou ne présentent qu'une prolifération mésangiale modérée. C'est dans ces formes focales que sont rencontrées, entre autres, des GNMP secondaires aux cirrhoses éthyliques.

Pour ce qui est du type II, certains individualisent les formes focales comme étant plutôt associées à des syndromes néphritiques aigus, qu'à des syndromes néphrotiques, avec complément le plus souvent normal, et meilleure évolution de la fonction rénale que dans les formes diffuses [86].

Quel que soit le type de GNMP, on note la présence de polynucléaires, le nombre de glomérules fibreux, le nombre de croissants, la sévérité des lésions tubulo-interstitielles, vasculaires associées.

## **VI. Présentation Clinique et biologique:**

Les trois types morphologiques de GNMP ne peuvent se distinguer sur le plan clinique.

Schématiquement, on peut individualiser plusieurs tableaux [66,87]:

- Dans 50 % des cas, c'est un syndrome néphrotique impur d'installation progressive.
- Dans 25 % des cas, c'est un syndrome néphritique aigu typique, faisant suite à une infection otorhinolaryngologique. Il est parfois superposable en tous points, du moins initialement, au tableau de la glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique. La persistance d'une hypocomplémentémie associée à une protéinurie et une hématurie au-delà de la huitième semaine est plus évocatrice de la GNMP.
- Dans 15 % des cas, c'est une découverte d'examen systématique chez un malade asymptomatique, mettant en évidence une protéinurie et une hématurie microscopique. Des infections intercurrentes peuvent s'accompagner d'épisodes d'hématurie macroscopique.
- Une autre présentation insidieuse est celle d'une hypertension artérielle, d'abord modérée puis plus difficile à contrôler tandis que la protéinurie et l'hématurie microscopique restent très modérées. De même, une GNMP peut être découverte devant une insuffisance rénale chronique de degré variable, associée en général à une protéinurie, une hématurie microscopique et une élévation de la pression artérielle. Ainsi, les GNMP peuvent être latentes pendant des années et leur révélation n'être que le fait d'un épisode spectaculaire sous forme d'un syndrome néphrotique ou d'un syndrome néphritique aigu.

Dans une étude de Zhao [88], un syndrome oedémateux était retrouvé dans 80,4% des cas et une hématurie dans 52,9% des cas. Dans une autre étude de Yimin-lu [89], un syndrome oedémateux était objectivé dans 100% des cas et une hématurie dans 79,4% des cas.

Par contre, selon une étude de Der-fa [90] et une autre de Khalfaoui [91], l'hématurie était la manifestation prédominante, retrouvée dans 83,6% et 100% des cas respectivement.

Dans notre série, l'hématurie était le signe d'appel le plus fréquent retrouvé dans 89,6% des cas suivi du syndrome oedémateux retrouvé dans 62,5% des cas.

**Tableau XVIII: la présentation clinique au moment de la biopsie selon la littérature:**

Auteurs	Nombre de cas	Oedème	H.macroscopique	H.microscopique	HTA
Zhao-long [88]	51	41	11	27	25
Yimin-lu [89]	34	34	-	27	34
Der-fa [90]	98	37	-	82	53
Khalfaoui[91]	26	-	-	26	-
S.Huraib [92]	122	98	17	51	33
Richard [93]	98	-	-	82	49
Naser[94]	32	12	5	24	-
Notre série	48	30	6	37	10

Le syndrome néphrotique était retrouvé dans 61,5% et dans 79,5% des cas selon Khalfaoui et Huraib respectivement. Concernant l'insuffisance rénale, elle était objectivée dans 52,9% et dans 82,3% des cas selon Zhao-long et Yimin-lu respectivement [88,89].

Dans notre série, la fréquence du syndrome néphrotique était supérieure à celles retrouvées dans les données européennes. Ce taux élevé peut s'expliquer en partie par le fait que nos patients consultaient à un stade avancé de leur maladie où la tolérance clinique est moins bonne, alors que les équipes occidentales biopsient plus de glomérulopathies cliniquement peu symptomatiques et dont les seules anomalies sont retrouvées à l'étude du sédiment urinaire dont les anomalies du culot urinaire sont systématiquement recherchées dans

les différentes structures sanitaires [35, 87, 88].

**Tableau XIX: Résultats du bilan biologique selon les séries.**

Auteurs	Nombre de cas	Sd néphrotique	IR	Protéinurie 24H	Anémie	Hypo C3
Zhao-long[88]	51	27	27	-	24	25
Yimin-lu[89]	34	26	28	-	-	20
Khalfaoui[91]	26	16	20	-	-	17
S.Huraib[92]	122	97	40	-	-	-
Zand[98]	12	-	10	1,97	-	6
Rashad [96]	134	53	24	-	-	-
Sung [97]	46	20	16	4,6	-	13
Naser[94]	32	10	19	4,6	-	20
Ait lahcen[11]	22	9	9	-	-	3
Notre série	48	14	33	2,71	37	15

## **VII. Etiologies:**

Sur le plan étiologique, les GNMP peuvent être primitives, ou secondaires à diverses pathologies, notamment infectieuses ou dysimmunitaires [99]. Les infections chroniques par le VHC pourraient représenter jusqu'à 60 % des cas de GNMP de type I préalablement considérées comme primitives [1]. Au cours des dernières décennies, la fréquence de ces glomérulopathies a nettement diminué, les GNMP ne représentant actuellement qu'une cause rare de syndrome néphrotique dans les pays industrialisés.

### **1. GNMP primitives :**

La GNMP était primitive dans notre étude chez 17 patients représentant 35,4% de la population étudiée. Selon celle de Khalfaoui, elle représentait 23% des cas [91], par contre elle était plus fréquente dans les études de Sang(63%) [97] et Ben salah(59,1%) [28].

## **2. GNMP secondaires :**

La GNMP était secondaire dans notre étude chez 31 patients (soit 64,6%). La néphropathie lupique était la cause la plus fréquente retrouvée dans 71% des cas (n=22), suivie des infections ORL dans 19,4% des cas (n=6), puis les infections hépatitiques dans 6,5% des cas, ce qui concorde avec l'étude de Khalfaoui [91] qui a objectivé 10 cas de LEAD (50%), 4 cas d'HVC (20%), 3 cas d'endocardite bactérienne, 2 cas d'HVB et un cas d'hémopathie maligne.

Dans la série tunisienne de Ben Salah [28], les infections chroniques étaient responsables de GNMP secondaires dans 40% des cas, alors que le LEAD n'est retrouvé que dans 10% des cas. La fréquence élevée du LEAD dans notre pays pourrait s'expliquer par un facteur ethnique et racial.

**Tableau XX:** Profil étiologique des GNMP selon les séries.

<b>Etiologies</b>	<b>Khalfaoui [91] (n=26)</b>	<b>Ben Salah[28] (n=22)</b>	<b>Sung[97] (n=46)</b>	<b>Sethi[100] (n=106)</b>	<b>Notre série (n=48)</b>
LEAD	10 (38,5%)	1 (4,5 %)	-	-	22 (45,8 %)
Infection	9 (34,6%)	4 (18,2%)	16 (34,8 %)	25 (23,6 %)	8 (16,7%)
Gammopathie	-	-	-	28 (26,4 %)	1 (2,1%)
Idiopathiques	6 (23,1%)	13 (59,1 %)	29 (63 %)	53 (50 %)	17 (35,4%)
Autres	1 (3,8%)	4 (18,2%)	1 (2,2%)	-	-

## **VIII. Traitement:**

Le traitement des GNMP est loin d'être parfaitement codifié [1]. L'analyse des résultats thérapeutiques publiés s'avère difficile pour plusieurs raisons [1]:

- ✓ Il s'agit le plus souvent d'études rétrospectives non contrôlées, comprenant principalement des GNMP de type I, dont les critères d'évaluation, les durées de traitement et de suivi diffèrent.
- ✓ D'autre part, ces études ignoraient l'association entre les GNMP de type I et le VHC, qui serait à l'origine de plus de la moitié des cas de GNMP de type I, jusqu'alors considérés comme primitifs.

Parmi les différentes approches thérapeutiques réalisées (anticoagulants, antiagrégants, anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes, cyclophosphamide), seule la corticothérapie chez l'enfant et les antiagrégants plaquettaires chez l'adulte avaient une efficacité démontrée par d'anciennes études prospectives, contrôlées et randomisées [101].

La première étape de la prise en charge de ces glomérulopathies est d'éliminer les formes secondaires qui relèvent d'un traitement étiologique [46].

Le traitement symptomatique, tout aussi important que le traitement spécifique de la GNMP, est similaire aux autres formes de maladies rénales protéinuriques [46].

Un contrôle strict de la pression artérielle par inhibition du système rénine angiotensine aldostérone est la pierre angulaire du traitement.

Le traitement adjuvant comporte la supplémentation en vitamine D, l'inhibition de l'HMG-CoA synthétase (statines) et les antiagrégants plaquettaires.

## **1. Traitement de la GNMP de type I et III:**

La majorité des études chez l'enfant (essentiellement des études de cohorte rétrospectives) proposent l'utilisation de la corticothérapie à dose alternée pour des périodes prolongées.

Une étude du groupe Cincinnati, utilisant du prednisone 2mg/kg à dose alternée pendant au minimum 2 ans, a rapporté une survie rénale de 80% à 10 ans[102].

Un ancien essai contrôlé et randomisé a comparé une cure prolongée de prednisone oral (40mg/m<sup>2</sup>) à du placebo chez 80 enfants avec GNMP, avec un suivi moyen de 5,25 ans [103]. L'échec thérapeutique a été défini comme une augmentation de la créatinine sérique >30% par rapport à la valeur de base ou une augmentation > ou égale à 0,4mg/dl. Cet échec a été retrouvé chez 33% du groupe sous prednisone versus 58% dans le groupe placebo. Le traitement des GNMP chez l'adulte est moins bien codifié. Les adultes présentant un syndrome néphrotique ou une insuffisance rénale peuvent être également traités par 3 à 6 mois de corticothérapie (prednisone 1mg/kg/j). Les patients avec une protéinurie non néphrotique peuvent bénéficier d'un traitement conservateur [104].

Le rôle des autres agents immunosuppresseurs est moins clair, du fait de la rareté de cette glomérulonéphrite. Deux essais prospectifs contrôlés ont montré l'inefficacité du dypiridamole ou de la combinaison du cyclophosphamide, warfarine et du dypiridamole [105].

De petites séries montrent une bonne réponse thérapeutique de GNMP résistantes aux corticoïdes à la ciclosporine ou le tacrolimus et au mycophénolate mofétil [106,107,108].

Le rituximab peut être indiqué, essentiellement en présence du facteur néphritique [109].

Le tableau ci dessous représente les différentes attitudes thérapeutiques utilisées par les auteurs selon la littérature:

**Tableau XXI:** Les choix thérapeutiques selon les séries

Auteurs	Nombre de cas	Prednisone	Methyl-prednisolone	Cyclo phosphamide	Rituximab	MMF
Zand[98]	12	8	-	1	4	1
Naser[94]	32	-	-	18	-	-
Sanjeev[100]	16	9	-	2	2	3
Yimin[89]	43	32	-	25	2	-
Der-fa[90]	98	91	-	7	1	4
Khalifaoui[91]	26	10	12	10	-	-
Yilmaz et al [110]	33	33	24	4	-	1
<b>Notre série</b>	<b>48</b>	<b>46</b>	<b>25</b>	<b>31</b>	<b>-</b>	<b>-</b>

Après transplantation rénale, la GNMP de type I récidive chez 20 à 30% des patients et entraîne la perte du greffon dans environ 50% des cas, bien que ces données historiques ne distinguent pas entre la GNMP typique et les glomérulonéphrites à dépôts de C3 isolés [111]

## **2. Traitement de la maladie des dépôts denses:**

Le meilleur choix thérapeutique de cette pathologie n'est pas clair, et ne peut être guidé par des essais contrôlés et randomisés du fait de la rareté de cette maladie. Le traitement traditionnel consiste en un traitement par de fortes doses alternées de corticoïdes [112].

Un traitement individualisé se base sur la pathogénie de la maladie des dépôts denses est indiqué [113].

En présence du facteur C3Nef, il est possible d'utiliser les échanges plasmatiques pour enlever les anticorps en association au mycophénolate mofétil ou rituximab pour inhiber la production d'auto anticorps. Les échanges plasmatiques peuvent être indiqués en cas de déficit en facteur H pour suppléer à ce déficit par du plasma frais congelé [113].

L'eculizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le complément C5 inhibant ainsi la formation du complexe d'attaque membranaire, a été utilisé avec succès dans le traitement du syndrome hémolytique et urémique et de quelques cas de la maladie des dépôts denses [114,115,116,117]. L'apport de cette thérapie selon différentes séries est représenté dans le tableau XXII.

**Tableau XXII: l'intérêt de l'Eculizumab dans la correction de la fonction rénale et la suppression de l'hématurie.**

Reference	n	Disease	Native/transplant	C3Nef	Response
McCaughan et al. [118],	1	DDD	transplant	(+)	↓ Scr ↓ proteinurie
Daina et al. [119]	1	DDD	native	(+)	↓ Scr ↓ proteinurie ↑ Salb
Vivarelli et al. [120]	1	DDD	native	(+)	↓ proteinurie ↑ Salb
Radhakrishnan et al. [121]	1	MPGN type 1	native	(+)	↓ Scr ↓ proteinurie ↑ Salb
Gurkan et al. [122]	1	C3GN	transplant	(+)	progression of disease
Kerns et al. [123]	1	C3GN	native	not reported	↓ proteinurie
Rousset-Rouviere et al. [124]	1	DDD	native	(+)	↓ Scr ↓ proteinurie
Ozkaya et al. [125]	1	DDD	native	(+)	↓ proteinurie ↑ Salb

## **IX. Evolution et pronostic:**

Dans une étude de Yilmaz et al [110] concernant 33 cas de GNMP idiopathique, une rémission complète a été obtenue dans 60,6% des cas (n=20) dont une était spontanée, 15 sous bolus de méthylprednisolone avec relais par une corticothérapie par voie orale et 4 sous prednisone seul. Une rémission partielle a été observée dans 21,2% des cas (n=7) dont une sous corticothérapie orale et 6 en association avec un bolus de méthylprednisolone. Par ailleurs, Une évolution vers une IRCT a été notée dans 15,2% des cas.

Par contre, Yimin [89] avait rapporté une rémission complète, une rémission partielle et une évolution vers une IRCT dans 11,8%, 17,6% et 5,9% des cas respectivement.

Dans notre étude, l'évolution des patients après un délai de 6 mois était répartie en 3 catégories:

- Une rémission complète a été observée chez 15 patients soit 31,3% (7 cas de GNMP primitive et 8 cas secondaires),
- Une rémission partielle chez 19 patients soit 39,6% (16 cas de protéinurie persistante et 10 d'IRCS),
- Une aggravation chez 14 patients dont 10 évoluaient vers une IRCT soit 20,8%.

Par ailleurs, le nombre de décès était de 3 selon une étude de Naser [94] et un seul décès dans l'étude de Zand [98]. Concernant les cas perdus de vue, ils étaient au nombre de 6 dans l'étude de Sethi [100]. Dans notre série on a noté 5 décès classés comme formes secondaires dont les causes étaient comme suit:

- 2 cas de choc septique
- 2 cas d'arrêt cardiorespiratoire
- 1 cas de choc cardiogénique

Tableau XXIII: aspects évolutifs de la GNMP selon les séries.

<u>Auteurs</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>Rémission complète</u>	<u>Rémission partielle</u>	<u>Stabilisation</u>	<u>IRCT</u>	<u>Décès</u>	<u>Perdue de vue</u>
Zand [98]	12	2	2	5	2	1	-
Vivarelli [126]	11	8	1	2	-	-	-
Naser [93]	32	7	-	13	7	3	-
Sethi [127]	16	-	2	6	2	-	6
Yimin [89]	34	4	6	22	2	-	-
Yilmaz et al [110]	33	20	7	1	5	-	-
<b>Notre étude</b>	48	15	19	-	10	5	-

Pour la plupart des auteurs, le traitement de la GNMP est considéré délicat, et la maladie progresse en IRCT. Dans une étude de Faedda et Satta [128] l'efficacité du traitement immunosuppresseur était étudiée en analysant les taux de rémission, de rechute et de progression vers une insuffisance rénale chronique terminale chez 19 patients présentant une GNMP primitive. Ce traitement consistait en 4 phases:

- 1- Une induction avec un bolus intraveineux de méthylprednisolone associé au cyclophosphamide par voie orale.
- 2- L'entretien par la prednisone par voie orale et la cyclophosphamide orale en dose quotidienne.
- 3- La prednisone seule avec une diminution progressive de la dose.
- 4- Arrêter le traitement si la cyclophosphamide a été omise et retirer la prednisone selon le calendrier de retrait des stéroïdes.

À la fin du traitement qui a duré 10 mois+/-1 mois, l'évolution des patients était comme suit:

- 15 cas en rémission complète;
- 3 cas en rémission partielle;
- 1 cas en progression vers une IRCT.

Par ailleurs, 8 rechutes ont été constatées dont 4 étaient traitées par des cycles répétitifs

ayant remis complètement et 4 refusaient le retraitement et évoluaient vers une IRCT.

Au cours de cette même étude, les auteurs ont déduit qu'un schéma intensif associant les stéroïdes et les agents alkylants à forte dose pendant une période prolongée, est efficace pour induire une rémission complète et arrêter la progression vers l'IRCT.

Dans l'étude de Gerald [129], on a constaté que l'eculizumab empêchait à la fois la formation de C5a, une anaphylatoxine puissante, et la génération d'un complexe d'attaque membranaire, C5b-C9. Il a été utilisé chez un nombre faible de patients atteints de DDD, C3 glomérulonéphrite, et même dans la GNMP I.

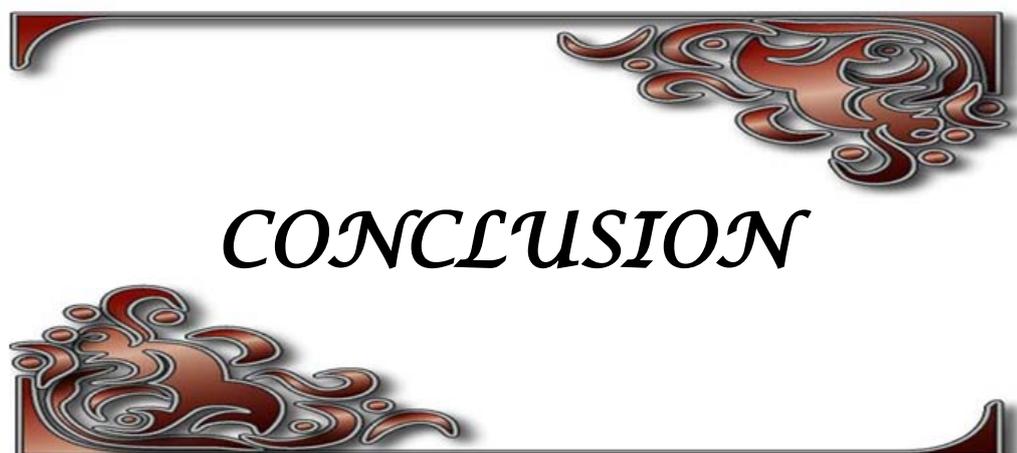
Dans la littérature [130, 33, 105, 106, 131,132], le pronostic rénal des GNMP est dans l'ensemble défavorable. Habib [97] rapporte que 50% des malades atteignent le stade d'IRC terminale 10 à 12 ans après la découverte de la maladie. Dans la série de Simon [16], le risque d'une telle évolution a été évalué à 11,2% des sujets atteints.

Les auteurs soulignent que la diminution de l'incidence de l'IR terminale secondaire à une glomérulonéphrite primitive est en grande partie due au fait de la quasi-disparition des glomérulonéphrites.

Les GNMP sont associées à une détérioration chronique de la fonction rénale conduisant à l'insuffisance rénale terminale en moins de 10 ans chez 50 à 84 % des cas. Le facteur pronostique majeur est la présence d'une insuffisance rénale [133], ce qui concorde avec les résultats de notre étude.

Selon une étude de Yilmaz et al [110], celle de Schwertz et al[134] et une autre de Somars et al, le syndrome néphrotique en cas de GNMP s'associe à un mauvais pronostic.

Par ailleurs, une étude de Chauvet [135] avait objectivé que l'absence du traitement immunosuppresseur ou néphroprotecteur ou la présence de dépôts extramembraneux ou des lésions vasculaires s'accompagnent d'une évolution sévère de la maladie.



*CONCLUSION*

Les glomérulonéphrites membranoprolifératives constituent un groupe hétérogène de glomérulonéphrites caractérisées par une prolifération cellulaire, une augmentation de la matrice mésangiale, un aspect en double contours de la membrane basale glomérulaire et la présence de dépôts immunologiques.

Les manifestations cliniques sont polymorphes dominées par le syndrome néphrotique et le syndrome néphritique aigu.

Sur le plan biologique, cette affection est caractérisée par la présence d'une hypocomplémentémie C3.

Le diagnostic ainsi que la classification reposent sur l'étude anatomopathologique de la PBR en MO, en IF et en ME.

Les étiologies sont multiples dominées par le lupus et les infections chroniques.

Le traitement repose sur un volet symptomatique d'une part et étiologique d'autre part.

Le pronostic de cette pathologie peut être réservé en raison du risque évolutif vers une IRCT.

Les résultats de notre étude rejoignent ceux de la littérature concernant la prédominance féminine, l'âge, et la prévalence des manifestations cliniques et biologiques. La fréquence des étiologies et les mesures thérapeutiques dans notre série sont relativement au deçà de celle décrite dans beaucoup de séries internationales, mais similaires à d'autres, ce qui mérite d'être corroborée par des études multicentriques nationales, en vue d'une meilleure connaissance clinique, thérapeutique et évolutive de cette pathologie au Maroc.



*ANNEXES*

## Fiche d'exploitation

### **GLOMERULONEPHRITES MEMBRANOPROLIFÉRATIVES:** Profil épidémiologique, présentation clinique et aspect évolutif

---

#### I. Identité

---

- Nom et prénom :
- Sexe :  H                       F                      - Age :
- Race :  Noire                       Blanche                      - Origine :
- Ville d'origine :
- Profession :
- Statut matrimonial :  Célibataire    Marié(e)    divorcé(e)    Veuf
- Nb d'enfants :

#### II. Antécédent

---

##### 1) Personnels :

**Urologique** : lithotritie

Autres :

**Néphrologique** : Glomérulopathie connue  
Insuffisance rénale

**Maladies de système** : vascularite  
Lupus  
Autres

**Maladies infectieuses** : bactériennes  
Virales  
Parasitaires

**Pathologies néoplasiques** : hémopathies malignes  
Adénocarcinome rénale

**Pathologies hépatiques** : cirrhose hépatique  
Déficit en alpha 1 antitrypsine

**Habitudes toxiques** : tabac  
Toxicomanie  
Plantes médicinales  
Médicaments néphrotoxiques

Comportement à risque :

##### 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

2) Manifestations rénales :  Oui  Non

- Œdèmes  hématurie  Protéinurie  leucocytaire  pyurie

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 :  Alopecie  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





C- Autre TTT associés :

---

**VIII. Evolution:**

---

Rémission complète

Rémission partielle

Aggravation :

Les éléments de mauvais pronostic :

-HTA mal contrôlée

-Protéinurie néphrotique

-Fibrose interstitielle

- Insuffisance rénale

- prolifération extracapillaire

---

**IX Suivi du patient**

---

- Contrôle de la maladie :

- pas de rémission

- Protéinurie persistante

- IRCS

- IRCT

- Complications liées au TTT =  Non  Oui,  
type :

- Perdue de vue  Non  Oui

- Décès :  Non  Oui

causes :



*RESUMES*

## Résumé

Les données épidémiologiques des glomérulonéphrites membranoprolifératives demeurent non encore suffisamment connues dans notre pays.

Le but de notre étude était de connaître la fréquence de cette affection; décrire ses différentes caractéristiques démographiques, clinico-biologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutives.

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique, réalisée au service de néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, entre janvier 2010 et janvier 2014. Nous avons colligé 48 patients dont 26 femmes (54,16%).

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 38,27+/-14,4 ans. Le tableau clinique était dominé par le syndrome oedémateux retrouvé dans 62,5% des cas. Les manifestations systémiques étaient retrouvées dans 58,3% des cas. Le syndrome néphrotique était objectivé dans 29,2% des cas.

La GNMP était de nature primitive dans 35,4% des cas et secondaire dans 65,6% des cas dont l'étiologie la plus fréquente était le lupus retrouvée dans 71% des cas.

Le traitement a été variable dans les formes primitives et étiologique dans les formes secondaires.

La rémission complète a été observée dans 31,25% et la rémission partielle dans 39,58% des cas. Par ailleurs, une aggravation a été notée dans 29,17% des cas dont 10 cas évoluant vers l'IRCT.

Parmi les facteurs de mauvais pronostic, le seul qui a été prouvé au moment du diagnostic dans notre étude était l'insuffisance rénale.

## Abstract

Epidemiological data of membranoproliferative glomerulonephritis are still not sufficiently known in our country.

The aim of our study was to determine the frequency of this condition; describe its different demographic, clinical, biological, therapeutic and evolutive characteristics. We conducted a single-center retrospective study in the nephrology department of the Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, between January 2010 and January 2014.

There were 48 patients including 26 women (54.16%). The average age at diagnosis was 38.27 +/- 14.4 years. The clinical presentation was dominated by edematous syndrome found in 62.5% of cases. Systemic manifestations were found in 58.3% of cases. Nephrotic syndrome was objectified in 29.2% of cases. MPGN was primitive in 35.4% of cases and secondary in 65.6% of cases with lupus as the most common etiology found in 64.5% of cases.

The treatment was symptomatic in all cases in our serie, and etiological among secondary cases. Complete remission was observed in 31.25% and partial remission in 39.58% of cases. Moreover, worsening was observed in 29.17% of cases, including 10 cases progressing to ESRD.

Among the prognostic factors movais the only one identifiedat the time of your diagnosis in our study was acute renal failure.

## ملخص

إن البيانات الوبائية لمرض التكاثر الغشائي ضمن الإعتلالات الحبيبية تزال غير معروفة بشكل كاف في بلدنا. وكان الهدف من دراستنا هو تحديد ارقام هذه العلة. وصف المميزات الديموغرافية المختلفة السريرية البيولوجية النسيجية والعلاجية .

أجرينا دراسة استعادية في قسم أمراض الكلى بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس، بين يناير 2010 ويناير 2014. وكان هناك 48 مريضا بينهم 26 امرأة (54.16%).

كان متوسط العمر عند التشخيص  $38.27 \pm 14.4$  عاما. و طغت متلازمة ذمي على الصورة السريرية التي وجدت في 71 % من الحالات. تم العثور على مظاهر جهازية في 58.3% من الحالات. تم تجسيدها المتلازمة الكلوية في 29.2% من الحالات.

كانت هذه العلة ذو طبيعة أولية في 35.4% من الحالات والثانوية في 65.6% من الحالات مع المسببات الأكثر شيوعا كانت الذئبة وجدت في 71% من الحالات. كان علاج الأعراض في جميع الحالات في هذه السلسلة، والمسببة بين الحالات الثانوية.

وقد لوحظ تحسن كامل في 31.25% و مغفرة جزئية في 39.58% من الحالات. وعلاوة على ذلك، لوحظ تدهور في 29.17% من الحالات، بما في ذلك 10 حالات التقدم إلى الفشل الكلوي بمراحله الأخيرة. من بين العوامل التشخيص كان الفشل الكلوي الوحيد الذي ثبت في وقت التشخيص الخاص في دراستنا العامل الوحيد الذي يؤثر سلبا على مراحل تطور المرض.



***BIBLIOGRAPHIE***

1. **G Le Mao, A Modesto-Segonds, L Rostaing.** Glomérulonéphrites membranoprolifératives. *Encycl Méd Chir Néphrologie-Urologie*, 18-037-B-10,2003,11p.
2. **Manjusha Yadla.** Membranoproliferative glomerulonephritis current understanding. *clinical queries: nephrology* 2( 2013)126-130
3. **Habib R, Gubler MC, Loirat C, Maiz HB, Levy M.** Dense deposit disease: a variant of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 1975;7:204-215
4. **West CD, McAdams AJ.** Membranoproliferative glomerulonephritis. In : Massry SG, Glasscock RJ eds. *Textbook of nephrology*. Baltimore : Williams and Wilkins, 1983 :46-52
5. **Habib R, Levy M.** Glomérulonéphrite membranoproliférative. In : Hamburger J, Crosnier J, Grunfeld JP éd. *Néphrologie*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1979 : 516-540
6. **Herdman RC, Pickering RJ, Michael AF.** Chronic glomerulonephritis with low serum complement activity (chronic hypocomplementemic glomerulonephritis). *Medicine* 1970 ; 49 : 207-220
7. **Michael AF, McLean RH.** Preuves de l'activation de la voie alterne au cours des glomérulonéphrites. In : Hamburger J, Crosnier J, Funck-Brentano JL éd. *Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker*. Paris : Flammarion, 1974 : 101-115
8. **Randall RE, Williamson WCJr, Mullinax F, Tung MY, Still WJ.** Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med* 1976 ; 60 : 293-299
9. **Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P .** Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 465-470.
10. **F. Paolo Schena, Charles E. Alpers.** Membranoproliferative Glomerulonephritis, Dense Deposit Disease, and Cryoglobulinemic Glomerulonephritis. *Glomerular Disease*. CHAPTER 21; SECTION IV 260-262.
11. **AIT LAHCEN.Z, LAOUAD; I.**Néphropathies glomérulaire : Profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif au CHU Mohamed VI Marrakech. 2013

12. **Khalifa EH, Kaballo BG, Suleiman SM.** Pattern of glomerulonephritis in Sudan: Histopathological and immunofluorescence study. Saudi J Kidney Dis Transpl 2004; 15: 176–179
13. **Okpechi I, Swanepoel C, Duffield M.** Patterns of renal disease in Cape Town South Africa: a 10–year review of a single– centre renal biopsy database. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 1853–1861
14. **Abdulmassih Z, Makdassi R, Bove N, Lalau JD, Lambrey G, Coevoet B.** Epidémiologie des glomérulopathies primitives en Picardie. Ann Méd Int 1990; 141: 129–33.
15. **Stratta P, Secrolini GP, Canavese C, Sandri L, Mazzucco G, Roccatello D.** Incidence of biopsy–proven glomerulonephritis in an italian province. Am J Kidney Dis 1996; 27: 631–39.
16. **Simon P, Ramée MP, Ang KS, Cam G, Benziane A, Kribbii H.** Epidémiologie du syndrome néphrotique idiopathique (LGM et HSF) de l’adulte. Etude prospective sur 15 ans dans une région française. Néphrologie 1993; 14: 59.
17. **Levy M, Stengel B, Simon P.** Epidémiologie des maladies rénales. Encycl Méd Chir, Néphrologie–Urologie, 1997; 18: 25–10.
18. **Simon P, Ang KS, Ramée MP, Carn G.** Epidémiologie des maladies glomérulaires dans une région Française. Presse Méd 1988; 17: 2175–78
19. **Rivera F, López–Gómez JM, Pérez–García R.** Frequency of renal pathology in Spain 1994–1999. Nephrol Dial Transplant 2002; 17:1594–1602
20. **Covic A, Schiller A, Volovat C.** Epidemiology of renal disease in Romania: A 10 year review of two regional renal biopsy databases. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 419–424
21. **Rychlik I, Jancova E, Tesar V.** The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994–2000. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 3040–3049A
22. **Aysun C, Altik Yilmaz, Ozlem Aydog, Sare Gufem Akyuz, Mehmet Bulbl.** The relation between treatment and prognosis of childhood membrano–proliferative glomerulonephritis. Ren Fail, 2014; 36(8): 1221–1225

23. **Ben Maiz H, Abderrahim E.** Évolution du spectre des néphropathies glomérulaires en Tunisie de 1975 à 2005.  
Bulletin Académie méd 2006; 190: 403–418
24. **Huraib S, Al Khader A, Shaheen F.**The spectrum of glomerulonephritis in Saudi Arabia: The result of Saudi registry.  
Saudi J Kidney Dis Transplant 2000; 11: 434–441.Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 419–424
25. **Barsoum RS, Francis MR.** Spectrum of glomerulonephritis in Egypt.  
Saudi J Kidney Dis Transpl 2000; 11: 421–429.
26. **Khalifa EH, Kaballo BG, Suleiman SM.**Pattern of glomerulonephritis in Sudan: Histopathological and immunofluorescence study.  
Saudi J Kidney Dis Transpl 2004; 15: 176–179
27. **Schena FP.** Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies.  
Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 418–426.
28. **M. Ben salah, S.Nouria, Y. guedri, A.Belarabia, S.Mrabet, W. Sahyout, A.Azzabi.** La glomérulonéphrite membranoproliférative : expérience du service de néphrologie de Sousse
29. **Yimin Lu, Pingyan Shen, Xiao Li, Yaowen Xu, Xiaoxia Pan, Weiming Wang.** Re-Evaluation of the Classification System for Membranoproliferative Glomerulonephritis.  
Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2013, vol 181, pp 175–184.
30. **Hussein H. Karnib, Ali G. Gharavi, Georges Aftimos, Ziyad Mahfoud, Reem Saad.** A 5-year survey of biopsy-proven kidney diseases in Lebanon: significant variation in prevalence of primary glomerular diseases by age, population structure and consanguinity.  
Nephrol Dial Transplant (2010) 25: 3962 – 3969
31. **U. Das, K. V. Dakshinamurty, A. Prayaga.** Pattern of biopsy-proven renal disease in a single center of south India: 19 years experience  
Indian Journal of Nephrology October 2011 / Vol 21 / Issue 4
32. **Abdulmassih Z, Makdassi R, Bove N, Lalau JD, Lambrey G, Coevoet B.** Epidémiologie des glomérulopathies primitives en Picardie.  
Ann Méd Int 1990; 141: 129–33
33. **Droz D.** Classification des vascularites rénales et principales caractéristiques anatomocliniques.  
Méd Thérap 2000; 6: 559–65

34. **Guillevin L, Mougnot B, Bindi P, Noël LH, Mignon F, Lesavre P.** les glomérulonéphrites extracapillaires idiopathiques sans depots immuns sont des vascularites : analyse clinique et sérologique.  
Bull Acad Natl Med 1993; 177: 481–98.
35. **a-Sethi S , Fervenza FC.** Membranoproliferative glomerulonephritis– a new look at an old entity.  
N Eng J Med.2012 ,366:1119–1131.
36. **Stratta P.** Incidence of biopsy–proven primary glomerulonephritis in Italian province.  
Am J Kidney Dis.1996;27:631–639.
37. **Hurtado A.** Distinct patterns of glomerular disease in lima, Peru.  
Clin Nephrol 2000;53: 325–332.
38. **Johnson RJ, Hurtado A, Merszei J, Rodriguez –Iturbe B, Feng L.** Hypothesis : dysregulation of immunologic balance resulting from hygiene and socioeconomic factors may influence the epidemiology and cause of glomerulonephritis worldwide.  
Am J Kidney Dis . 2003;42 :575–581.
39. **Welch TR, Beishel L, Balakrishnan K, Quinlan M, West CD.** Major– histocompatibility–complex extended haplotypes in membranoproliferative glomerulonephritis.  
N Eng J Med.1986, 314: 1476–1481.
40. **Bakkaloglu A, Soylemezoglu O, Tinaztepe K, Saatci U, Soylemezo–glu F.** Familial membranoproliferative glomerulonephritis.  
Nephrol Dial Transplant 1995;10:21–24.
41. **Lu DF, Moon M, Lanning LD, McCarthy AM, Smith RJ.** Clinical features and outcomes of 98 children and adults with dense deposit disease.  
Pediatr Nephrol. 2011;27 : 773–781.
42. **Appel GB, Cook HT, Hageman G .** Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update.  
J Am Soc Nephrol, 2005;16 :1392–1404.
43. **Smith RJH, Alexander J, Barlow PN.** New approaches to the treatment of dense deposit disease.  
J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2447–2456.

44. **Walker PD.** Dense deposit disease.  
Curr Opin Nephro Hypertens 2007; 16: 204–212.
45. **Kanfer A, Kourilsky O, Peraldi ME, Combe C.** Néphropathies glomérulaires.  
Néphrologie et troubles hydro électrolytiques.3<sup>e</sup> édition . Elsevier Masson 2014 :27–30.
46. **Jefferson JA, Palma–diaz M, Alpers CE.** Membranoproliferative glomerulonephritis and dense deposit disease.  
In schier’s disease of the kidney. Wolters kluwer ed.2013; 50 : 1380–1398.
47. **Bomback AS, Appel GB:**  
Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. Nat Rev Nephrol 2012;8:634–642.
48. **Aalberse RC, Stapel SO, Schwerman J.** Immunoglobulin G4: an odd antibody.  
Clin Exp Allergy. 2009; 39: 469–477.
49. **Ancian P, Lambeau G, Mattei MG.** The human 180–kDa receptor for secretory phospholipases A2.Molecular cloning,identification of a secreted soluble form, expression and chromosomal localization  
J Biol Chem. 1995; 1572: 364–386.
50. **Fakhouri F, Fremeaux–Bacchi V, Noel LH, Cook HT.** C3 glomerulopathy: a new classification.  
Nat Rev Nephrol. 2010; 6: 494–499.
51. **Servais A .** Heterogenous pattern of renal disease associated with homozygous factor H deficiency.  
Hum pathol 2011.
52. **Dragon–Durey MA .** Heterozygous and homozygous factor H deficiencies associated with hemolytic uremic syndrome or membranoproliferative glomerulonephritis : report and genetic analysis of 16 cases.  
J An Soc Nephrol .2004; 15: 787–795.
53. **Lau KK, Smith RJ, Kolbeck PC, Butani L.** Dense deposit disease and the factor H H402 allele.  
Clin Exp Nephrol. 2008; 12: 228–232.

54. **Bradley DT, Zipfel PE, Hughes AE.** Complement in age -related macular degeneration: a focus on function.  
Eye (lond) 2010.
55. **Sethi S.** Dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance.  
An J Kidney Dis.2010; 56: 977-982.
56. **Martinez-Barricarte R.** Human C3 mutation reveals a mechanism of dense deposit disease pathogenesis and provides insights into complement activation and regulation.  
J Clin Invest.2010 ;120: 3702-3712.
57. **Burkholder PM, Marchand A, Rrueger RP.** Mixed membranous and proliferative glomerulonephritis. A correlative light, immunofluorescence and electron microscopie study.  
Lab Invest 1970 ; 23: 459-479.
58. **Kerjaschki D, Farquhar MG.** Immunocytochemical localization of the Heymann nephritis antigen (GP 330) in glomerular epithelial cells of norm Lewis rats.  
J Exp Med. 1983;157: 667-686.
59. **Makker SP, Singh AK.** Characterization of the antigen (gp 600) of Heymann nephritis.  
Lab Invest. 1984; 50: 287-293.
60. **Sanjeev Sethi, M.D., Ph.D., and Fernando C. Fervenza, M.D., Ph.D.** Membranoproliferative Glomerulonephritis — A New Look at an Old Entity  
N Engl J Med 2012;366:1119-31.
61. **Servais.** Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits : a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome.  
J Med Genet .2007; 44: 193-199.
62. **sethi S.** Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement.  
Clin J An Soc Nephrol.2011 ;6: 1009-1017.
63. **Gale DP.** Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of cypriot origin with glomerulonephritis.  
Lancet. 2010; 376: 974-801.

64. **Naveed Masani, Kenar D. Jhaveri, and Steven Fishbane.** Update on Membranoproliferative GN.  
Clin J Am Soc Nephrol 9: 600–608, 2014
65. **Churg J, Duffy JL, Dikman SH.** Mesangiocapillary glomerulonephritis, light and electron microscopy. In : Proceeding of 6th international congress of nephrology, Florence, 1975. Basel : Karger, 1976 : 439–455
66. **Habib R, Levy M.** Glomérulonéphrite membrano-proliférative. In : Hamburger J, Crosnier J, Grunfeld JP éd. Néphrologie. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1979 : 516–540
67. **Bariety J, Druet P, Loirat P, Lagrue G.** Les glomérulonéphrites pariétoprolifératives. Étude histopathologique en microscopie optique, électronique et en immunohistochimie de 49 cas. Corrélations anatomocliniques.  
Pathol Biol 1971 ; 19 : 259–283
68. **Belgiojoso GB, Tarantino A, Bazzi C, Colasanti G, Guerra L, Durante A.** Immunofluorescence patterns in chronic membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN).  
Clin Nephrol 1976;6:303–310
69. **Berger J, Noel LH, Yaneva H.** Complement deposits in the kidney.  
Adv Nephrol 1974;4: 37–46
70. **Berger J, Yaneva H, Hinglais N.** Immunohistochemistry of glomerulonephritis.  
Adv Nephrol 1971;1:11–19
71. **Levy M, Gubler MC, Sich M, Beziau A, Habib R.** Immunopathology of membranoproliferative glomerulonephritis with subendothelial deposits (Type I MPGN).  
Clin Immunol Immunopathol 1978;10:477–492
72. **Zuchelli P, Sasdelli M, Cagnoli L, Donini U, Casanova S, Rovinetti C.** Membranoproliferative GN. Correlations between immunological and histological findings.  
Nephron 1976 ; 17 :449–461
73. **Churg J, Duffy JL, Bernstein J.** Identification of dense deposit disease. A report for the international study of kidney diseases in children.  
Arch Pathol lab Med 1979 ; 103 : 67–72
74. **Galle P, Mahieu P.** Electron dense alteration of kidney basement membranes. A renal lesion specific of a systemic disease.  
Am J Med 1975 ; 58 : 749–764

75. **Spargo BH, Seymour AE, Ordonez NG.** Mesangiocapillary glomerulonephritis. In : Renal biopsy pathology with diagnostic and therapeutic implications. New York : John Wiley and Sons, 1980 :120-151
76. **West CD, McAdams AJ.** Membranoproliferative glomerulonephritis. In : Massry SG, Glasscock RJ eds. Textbook of nephrology. Baltimore : Williams and Wilkins, 1983 : 46-52
77. **Kim Y, Vernier RL, Fish AJ, Michael AF.** Immunofluorescence studies of dense deposit disease. The presence of railroad tracks and mesangial rings. Lab Invest 1979 ; 40 : 474-480
78. **Anders D, Agricola B, Sippel M, Thoenes W.** Basement membrane changes in membranoproliferative glomerulonephritis. Characterization of a third type by silver impregnation of ultra thin sections. Virchows Arch Pathol Anat 1977 ; 376 : 1-19
79. **Strife CF, Mcenery PT, Mcadams AJ, West CD.** Membranoproliferative glomerulonephritis with disruption of the glomerular basement membrane. Clin Nephrol 1977 ;7:65-72
80. **Cameron JS, Glasgow EF, Ogg CS, White RH.** Membranoproliferative glomerulonephritis and persistent hypocomplementemia. Br Med J 1970;4: 7-11
81. **Spargo BH, Seymour AE, Ordonez NG.** Mesangiocapillary glomerulonephritis. In : Renal biopsy pathology with diagnostic and therapeutic implications. New York : John Wiley and Sons, 1980 : 120-151
82. **Bruneval P, Foidart JM, Nochy D, Camilleri JP, Bariety J.** Glomerular matrix proteins in nodular glomerulosclerosis in association with light chain deposition disease and diabetes mellitus. Hum Pathol 1985 ; 16 : 477-484
83. **Morel-Maroger Striker L, Killen PD, Chi E, Striker GE.** The composition of glomerulosclerosis. I. Studies in focal sclerosis, crescentic glomerulonephritis, and membranoproliferative glomerulonephritis. Lab Invest 1984 ; 51 : 181-192

84. **Ito H, Moriki T, Nishiya K, Yasuoka N, Chijiwa T, Nakamura T** . Lobular form idiopathic glomerulonephritis with massive subendothelial and paramesangial immune deposits, a three-year follow-up case.  
Clin Nephrol 1997 ; 48 : 321-326
85. **Habib R, Kleinknecht C, Gubler MC, Levy M** . Idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis in children. Report of 105 cases.  
Clin Nephrol 1973;1:194-214
86. **Kashtan CE, Burke B, Burch G, Gustav Fisker S, Kim Y** . Dense intramembranous deposit disease: a clinical comparison of histological subtypes.  
Clin Nephrol 1990 ; 33 : 1-6
87. **West CD** . Membranoproliferative hypocomplementemic glomerulonephritis.  
Nephron 1973 ; 11 : 134-146
88. **Zhao-Long WU, Min YUAN, Yi-Qing GUO, Yue-E ZHANG** . Clinicopathology and long-term follow-up of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis  
Hong Kong Journal of Nephrology, April 2000
89. **Yimin Lu, Pingyan Shen, Xiao Li, Yaowen Xu, Xiaoxia Pan, Weiming Wang** . Re-Evaluation of the Classification System for Membranoproliferative Glomerulonephritis  
Copyright © 2013 S. Karger AG, Basel
90. **Der-Fa Lu, Mikyung Moon , Lynne D, Lanning, Ann Marie Mc Carthy, Richard J. H. Smith** . Clinical features and outcomes of 98 children and adults with dense deposit disease  
Pediatr Nephrol (2012) 27:773 - 781
91. **M.A. Khalifaoui , N. Mtioui , S. Elkheyat , M. Zamd , G. Medkouri , M. Benghanem Gharbi** . Profil de la glomérulonéphrite membrano-proliférative : à propos de 26 cas.  
j.nephro.2015.07.274
92. **S. Huraib, A. Al Khader, FAM Shaheen, H. Abu Aisha, M.Z. Souqiyyeh, F. Al Mohana** , The Spectrum of Glomerulonephritis in Saudi Arabia: The Results of the Saudi Registry  
Saudi J Kidney Dis Transplant 2000;11(3):434-441
93. **Richard J.H. Smith , Claire L. Harris , Matthew C. Pickering** . Dense deposit disease.  
All rights reserved. © 2011 Elsevier Ltd.

94. **Korbet SM, Genchi RM, Borok RZ, Schwartz MM.** The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults.  
Am J Kidney Dis 1996; 27: 647-51
95. **Stratta P, Secrolini GP, Canavese C, Sandri L, Mazzucco G, Roccatello D.** Incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in an Italian province.  
Am J Kidney Dis 1996; 27: 631-39
96. **Rashad S. Barsoum and Magdy R. Francis.** Spectrum of Glomerulonephritis in Egypt  
Saudi J Kidney Dis Transplant 2000;11(3):421-429
97. **Sung Ae Woo, Hye Young Ju, Soon Hyo Kwon, Ji-Hye Lee, Soo Jeong Choi, Dong Cheol Han.** Reanalysis of membranoproliferative glomerulonephritis patients according to the new classification: a multicenter study;  
Published by Elsevier. All rights reserved.j.krcp.2014.07.006
98. **Ladan Zand, MD, Andrea Kattah, MD, Fernando C. Fervenza, MD, PhD, Richard J.H. Smith,** C3 Glomerulonephritis Associated With Monoclonal Gammopathy:  
A Case Series by the National Kidney Foundation, Inc© 2013
99. **Rennke HG.** Secondary membranoproliferative glomerulonephritis [clinical conference].  
Kidney Int 1995; 47:643-656
100. **Sanjeev Sethi, Ladan Zand, Nelson Leung, Richard J.H. Smith, Dragan Jevremoni.** Membranoproliferative Glomerulonephritis Secondary to Monoclonal Gammopathy.  
Clin J Am Soc Nephrol 5:770-782,2010.
101. **Levin A.** Management of membranoproliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations.  
Kidney Int [suppl] 1999 ; 70 : 41-46
102. **Braun MC, West CD, Strite CF.** Differences between membranoproliferative glomerulonephritis type I et III in long-term response to an alternate -day prednisone regimen.  
Am J Kidney Dis. 1999; 34: 1022-1032.
103. **Tarshish P, Bernstein J, Tobin JN, Edelmann CM.** Treatment of mesangiocapillary glomerulonephritis with alternate -day prednisone - a report of the international study of kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 1992; 6: 123-130.

104. **Somers M** . Non nephritic children with membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated .  
Pediatr Nephrol. 1995; 9: 140–144.
105. **Donadio JV et offord KP**. Reassessment of treatment results in membranoproliferative glomerulonephritis , with emphasis on life –table analysis.  
An Kidney Dis. 1989; 14: 445–451.
106. **Bagheri N** . Ciclosporine in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis.  
Arch Iran Med. 2008; 11: 26–29.
107. **Haddad M, Lau K, Butani L**. Remission of membranoproliferative glomerulonephritis type I with the use of tacrolimus.  
Pediatr Nephrol.2007; 22: 1787–1791.
108. **Jones G** . Treatment of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with mycophenolate mofetil and steroids.  
Nephrol Dial Transplant. 2004; 19 : 3160–3164.
109. **Dillon JJ** . Rituximab therapy for type I membranoproliferative glomerulonephritis.  
Clin Nephrol . 2012; 77: 290–295.
110. **Aysun C ,altik Yilmaz, Ozlem Aydog, Sare Gu“lfem Akyuz, Mehmet Bulbul**. The relation between treatment and prognosis of childhood membranoproliferative glomerulonephritis  
Ren Fail, 2014; 36(8): 1221–1225
111. **Briganti EM, Russ GR, Mc Neil JJ, Atkins RC, Chadban SJ**. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis.  
N Engl J Med. 2002; 347:103–109.
112. **Mc energy PT, Mc Adams AJ**. Regression of membranoproliferative glomerulonephritis type II ( dense deposit disease):observations in six children.  
An J Kidney Dis. 1988;12 : 138–146.
113. **Smith RJ** . New approaches to the treatment of dense deposit disease.  
J An Soc Nephrol 2007; 18: 2447–2456.
114. **Andrew S. Bomback**. Eculizumab in the Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis  
© 2014 S. Karger AG, Basel

115. **Caroline Rousset-Rouvière & Mathilde Cailliez & Florentine Garaix & Daniele Bruno & Daniel Laurent & Michel Tsimaratos.** Rituximab fails where eculizumab restores renal function in C3nef-related DDD  
Published online:10 january2014
116. **Bomback AS.** Eculizumab for dense deposit disease and C3 glomerulonephritis.  
Clin J An Soc Nephrol 2012.
117. **Daina E, Noris M, Remuzzi G.** Eculizumab in a patient with dense deposit disease.  
N Engl J Med.2012;366:1161–1163.
118. **McCaughan JA, O'Rourke DM, Courtney AE.** Recurrent dense deposit disease after renal transplantation: an emerging role for complementary therapies.  
Am J Transplant 2012;12: 1046–1051.
119. **Daina E, Noris M, Remuzzi G:** Eculizumab in a patient with dense-deposit disease.  
N Engl J Med 2012;366:1161–1163.
120. **Vivarelli M, Pasini A, Emma F.** Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease.  
N Engl J Med 2012;366:1163–1165.
121. **Radhakrishnan S, Lunn A, Kirschfink M.** Eculizumab and refractory membranoproliferative glomerulonephritis.  
N Engl J Med 2012;366:1165–1166.
122. **Gurkan S, Fyfe B, Weiss L, Xiao X, Zhang Y, Smith RJ.** Eculizumab and recurrent C3 glomerulonephritis.  
Pediatr Nephrol 2013;28: 1975–1981.
123. **Kerns E, Rozansky D, Troxell ML:** Evolution of immunoglobulin deposition in C3-dominant membranoproliferative glomerulopathy.  
Pediatr Nephrol 2013; 28: 2227– 2231.
124. **Rousset-Rouviere C, Cailliez M, Garaix F, Bruno D, Laurent D, Tsimaratos M.** Rituximab fails where eculizumab restores renal function in C3nef-related DDD.  
Pediatr Nephrol 2014;29:1107–1111.
125. **Ozkaya O, Nalcacioglu H, Tekcan D.** Eculizumab therapy in a patient with dense-deposit disease associated with partial lipo-dystrophy.  
Pediatr Nephrol 2014;29:1283– 1287.

126. **Vivarelli M, Pasini A, Emma F.** Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N Engl J Med* 2012;366:1163-1165.
127. **Malaviya AN, Chandrasekaren AN, Kumar A, Shamar PN.** Systemic lupus erythematosus in India. *Lupus* 1997;6:690-700
128. **Faedda R1, Satta A, Tanda F, Pirisi M, Bartoli E.** Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephron.* 1994;67(1):59-65.
129. **Gerald B. Appel.** Membranoproliferative Glomerulonephritis – Mechanisms and Treatment. *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 2013, vol 181, pp 163-174
130. **Habib R.** Glomérulonéphrites membranoprolifératives. *Encycl Méd Chir Pédiatrie* 1996; 4: 84-18.
131. **SWAINSON CP, ROBSON JS, THOMSON D et al.** Mesangiocapillary glomerulonephritis : a long-term study of 40 cases. *J Pathol*, 1983, 141 : 449-468.
132. **CANSICK JC, LENNON R, CUMMINS CL et al.** Prognosis, treatment and outcome of childhood mesangiocapillary (membranoproliferative) glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19 : 2769-2777
133. **APPEL GB, COOK HT, HAGEMAN G et al.** Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease) : an update. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16 : 1392-1403
134. **Schwartz R, Rother U, Anders D, Gretz N, Scharer K, Kirschfink M.** Complement analysis in children with idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis: a long-term follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2001 ; 12 : 166-172
135. **Sophie Chauvet, Aude servais, Veronique Fermeaux-bachi.** Glomérulopathies à C3. 2013 association société de néphrologie.

# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال بآذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، بآذلاً رعايتي الطبية

لل قريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبيّة

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

**التكاثر الغشائي ضمن الإعتلالات الحبيبية:  
البيانات الوبائية، العرض السريري  
المظهر التطوري.**  
**الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم 2016/03/25

من طرف

**السيد التيت الحسين**

المزداد في 10 غشت 1988 ببلفاع

طبيب داخلي بالمركز الإستشفائي الجامعي محمد السادس

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:**

التكاثر الغشائي ضمن الإعتلالات الحبيبية - البيانات الوبائية - التشخيص السريري -  
تصنيف - علاج - تطور.

**اللجنة**

الرئيس

المشرف

الحكام

**السيدة ل. السعدوني**

أستاذة في الطب الباطني

**السيدة و. فضيلي**

أستاذة مبرزة في أمراض الكلي

**السيدة إ. العواد**

أستاذة مبرزة في أمراض الكلي

**السيدة ح. الرايس**

أستاذة مبرزة في أمراض الأنسجة

**السيدة س. الزاوي**

أستاذة مبرزة في علم العقاقير