



UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

## **Projet de Fin d'Etudes**

Licence Sciences et Techniques  
Sciences Biologiques Appliquées et Santé  
(LST-SBAS)

# **LES GLOMERULO-NEPHRITES EXTRAMEMBRANEUSES : Aspects cliniques, biologiques et anatomopathologiques.**

**Présenté par : Fatima Zehra Ben Tarraf**

**Encadré par :**

- ❖ Pr. Layla Tahiri El Ousrouti
- ❖ Pr. Saïd Haloti

**Soutenu le : 07/07/2021**

**Devant le jury composé de :**

- ❖ Pr. Saïd Haloti
- ❖ Pr. Fatima Fadil
- ❖ Pr. Layla Tahiri El Ousrouti

**Lieu de stage: CHU Hassan II Fès**

Année universitaire : 2020-2021

# Remerciements

Avant de commencer la présentation de ce rapport, je profite l'occasion pour remercier du fond du cœur toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à **M. Haloti Saïd** professeur encadrant et coordinateur de la filière de SBAS à la faculté des sciences et techniques de Fès, d'une part pour son aide dans ma recherche de stage et d'autre part pour son écoute et ses conseils.

Je tiens à remercier vivement mon maître de stage, **Mme. Layla Tahiri El Ousrouti** professeur assistant à la faculté de médecine et de pharmacie Fès, service d'anatomie-pathologie du CHU Hassan 2 Fès, pour son accueil, son critique et son guide. Grâce à sa confiance j'ai pu accomplir totalement ma mission et grâce à sa gentillesse j'ai pu travailler à l'aise.

Je tiens aussi à remercier **Dr. Imane Gouzi** qui était disponible pour répondre à mes questions, elle m'a encouragé tout le temps.

J'adresse aussi mes vifs remerciements à **Mme Meryem Labrak**, technicien au service d'anapath, pour sa générosité, sa disponibilité et ses explications qui me font faciliter la tâche.

Je remercie également **mes professeurs** pour la richesse et la qualité de leurs enseignements et des grands efforts déployés pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

# *Dédicaces*

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour à tous ceux qui me  
sont chers :

## **A ma chère mère Karima Belaatik**

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me porter depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit le fruit de vos innombrables sacrifices.

Puisse Dieu, le très Haut, vous accorde santé, bonheur et longue vie.

## **A mon père Mohamed Ben Tarraf**

Ce travail est dédié à mon père, l'homme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse.

Il était toujours à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.

Que dieu vous donne une longue et joyeuse vie.

## **A tous ceux qui m'ont aidé**

Soit vous êtes parmi ma famille, mes professeurs ou mes camarades, de près ou loin,

Merci pour vos conseils, votre encouragement et votre amour.

Que dieu vous protège et vous offre la chance et le bonheur.

**MERCI INFINIMENT**

# Liste des abréviations :

<b>AAN</b>	: Anticorps Antinucléaires
<b>Ac DNA</b>	: Anticorps anti-DNA natifs
<b>AFA</b>	: Alcool formol acétique
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoire non stéroïdien
<b>ANCA</b>	: Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
<b>C1q</b>	: Fraction C1q du complément
<b>C3</b>	: Fraction C3 du complément
<b>C5b9</b>	: Complexe d'attaque membranaire
<b>CI</b>	: Complexe immun
<b>ECBU</b>	: Etude Cytobactériologique des Urines.
<b>EPN</b>	: Endopeptidase neutre
<b>GEM</b>	: Glomérulonéphrite extra-membraneuse
<b>HES</b>	: Hématoxyline-Eosine-Safran
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>IEC</b>	: Inhibiteur de l'enzyme de conversion.
<b>IF</b>	: Immunofluorescence
<b>IG</b>	: Immunoglobuline
<b>IR</b>	: Insuffisance rénale
<b>MBG</b>	: Membrane basale glomérulaire
<b>MO</b>	: Microscopie optique
<b>OMI</b>	: Œdème des membres inférieurs
<b>PAS</b>	: Acide périodique de Schiff
<b>PBS</b>	: tampon phosphate salin
<b>PBR</b>	: Ponction biopsie rénale
<b>PLA2R1</b>	: Récepteurs de la Phospholipase A2 de type 1
<b>TCP</b>	: Tube contourné proximal
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TGF <math>\beta</math></b>	: Transforming growth factor $\beta$
<b>TSHD7A</b>	: Thrombospondine Type 1 Domain Containing 7A
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunodéficience humaine

# Liste des figures :

<b>Figure 1:</b> Anatomie du néphron [42]	3
<b>Figure 2:</b> Coupe longitudinale du corpuscule rénale [43].	4
<b>Figure 3:</b> Coupe histologique du glomérule [4].	5
<b>Figure 4:</b> la technique de prélèvement de biopsie rénale [46].	6
<b>Figure 5 :</b> Représentation schématique d'un glomérule en MO identifiant les stades de la GEM [11]:	7
<b>Figure 7:</b> Coupe histologique d'un glomérule montrant le stade 2 de la GEM [44].	8
<b>Figure 8:</b> Coupe histologique d'un glomérule représentant le stade 3 de la GEM [44].	8
<b>Figure 9:</b> Examen en immunofluorescence à l'aide d'un Ac anti-IgG [16].	9
<b>Figure 10:</b> Segment d'un capillaire glomérulaire au cours d'une GEM [16].	10
<b>Figure 11:</b> Mécanismes physiopathologique des GEM [45]	11
<b>Figure 12:</b> Répartition des malades selon le sexe.	21
<b>Figure 13:</b> Répartition des signes rénaux chez nos malades	22
<b>Figure 14:</b> répartition des signes extrarénaux chez nos patients.	23

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> La coloration standard et les colorations spéciales, leur composition et intérêt. ...	18
<b>Tableau 2 :</b> Différence du sexe et d'âge moyen de la GEM selon les différentes études. ....	22
<b>Tableau 3:</b> Les signes rénaux de la GEM selon les études .....	23
<b>Tableau 4:</b> Les signes extra-rénaux selon la littérature.....	24
<b>Tableau 5:</b> les signes biologiques de la GEM. ....	24
<b>Tableau 6:</b> Les signes biologiques selon la littérature. ....	25
<b>Tableau 7:</b> Manifestation rénale selon les différentes études.....	25
<b>Tableau 8:</b> Manifestation rénale selon les différentes études. ....	26
<b>Tableau 9:</b> Les différents stades de la GEM selon les études. ....	27
<b>Tableau 10:</b> Types des dépôts en immunofluorescence:.....	28
<b>Tableau 11:</b> Les dépôts selon les études .....	28
<b>Tableau 12:</b> Caractéristiques cliniques et histologiques selon PLA2R .....	29
<b>Tableau 13:</b> Etiologie de la GEM selon les déférentes études.....	31

# ***Table des matières***

<b><i>INTRODUCTION</i></b> .....	1
<b><i>REUV BIBLIOGRAPHIQUE</i></b> .....	2
I. Histologie rénale et notion de ponction biopsie rénale (PBR) : .....	3
1. Histologie rénale : .....	3
2. Notion de ponction biopsie rénale (PBR) : .....	5
I. Généralité sur la maladie : .....	6
1. Définition : .....	6
2. Histologie : .....	7
3. Physiopathologie : .....	10
4. Etiologie : .....	13
5. Evolution: .....	13
6. Complication : .....	14
7. Traitement : .....	14
<b><i>MATÉRIELS ET MÉTHODES</i></b> .....	16
I. Type d'étude : .....	17
II. Variables étudiées : .....	17
III. L'examen anatomopathologique : .....	17
1. Etude en microscopie directe: .....	17
2. L'immunofluorescence directe : .....	19
<b><i>RÉSULTATS ET DISCUSSION</i></b> .....	20
I. Données démographiques : .....	21
1. Age : .....	21
2. Sexe : .....	21
II. Données cliniques : .....	22
1. Signes rénaux : .....	22
2. Signes extrarénaux : .....	23
II. Données para-cliniques : .....	24
1. Données biologiques : .....	24
2. Présentation syndromique : .....	25
III. Données anatomopathologiques : .....	26
1. Caractéristiques en microscopie optique : .....	26

2. Etude en immunofluorescence : .....	28
IV. Bilan étiologique : .....	29
I. Etiologie : .....	30
<b>CONCLUSION</b> .....	32
<b>RÉSUMÉ</b> .....	33
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	34

# ***INTRODUCTION***

Le corps humain contient 2 reins situés de part et d'autre du rachis, dans la région lombaire, contre la paroi postérieure de l'abdomen, ils ont une forme typique d'un haricot. Chez l'adulte chacun mesure 12 cm sur 6 cm de largeur et 3 cm d'épaisseur et pèse environ 160 g [1].

Les reins contiennent des glomérules qui filtrent le sang, fonctionnant comme des passoires, en retenant les substances de grandes tailles (les protéines et les cellules sanguines) et en laissant passer les déchets, petites substances provenant surtout de l'alimentation, comme l'eau, le sel, l'urée. Ces déchets filtrés se trouvent alors dans les urines.

Un syndrome néphrotique survient lorsque les trous de la passoire s'élargissent laissant passer dans les urines des protéines, essentiellement de l'albumine.

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique chez l'adulte. Elle est caractérisée par la mise en évidence sur une biopsie du rein de dépôts d'anticorps sur le versant externe du filtre, expliquant le terme « extra-membraneux » [2].

Elle est rare (1,2/100.000 nouveaux cas par an), mais grave avec ces complications [3]. Elle est habituellement idiopathique dont l'étiologie est inconnue mais peut être secondaire à certaines maladies préexistantes (plus fréquemment les maladies auto-immunes).

L'évolution clinique de la GEM est variable rendant les décisions thérapeutiques difficiles, toutefois elle reste une cause importante de l'insuffisance rénale chronique terminale d'où la nécessité d'une prise en charge rapide et continue afin d'obtenir une rémission et de réduire les risques [25].

L'objectif de mon travail est de faire :

- Etude rétrospective, descriptive des données démographiques, cliniques, biologiques et anatomopathologiques de 36 patients atteints d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse diagnostiqués au service d'anatomie-pathologie du CHU Hassan 2 de Fès.
- Comparaison de nos résultats avec les données de la littérature.

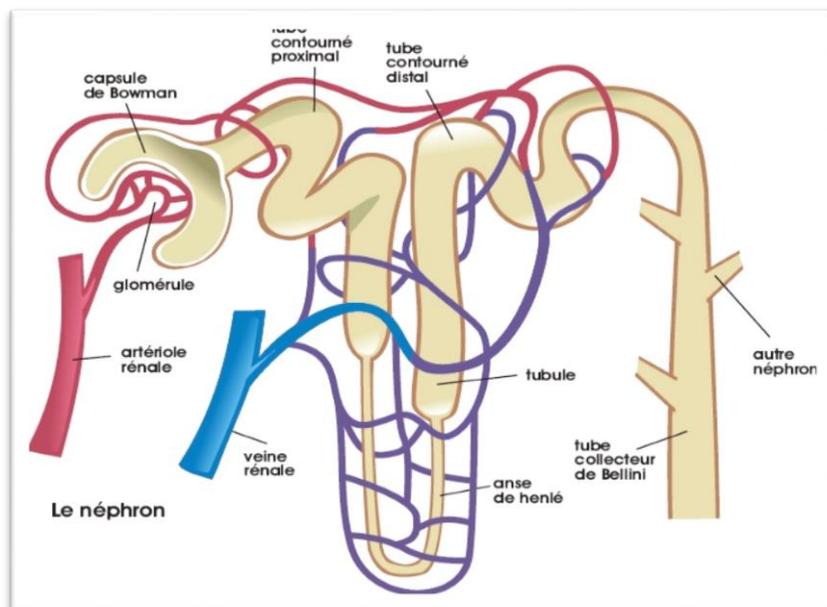
***REVU***  
***BIBLIOGRAPHIQUE***

# I. Histologie rénale et notion de ponction biopsie rénale (PBR) :

## 1. Histologie rénale :

L'unité structurale et fonctionnelle des reins est le néphron qui s'étend du cortex au médulla. Chaque rein en contient environ un million de néphron [4].

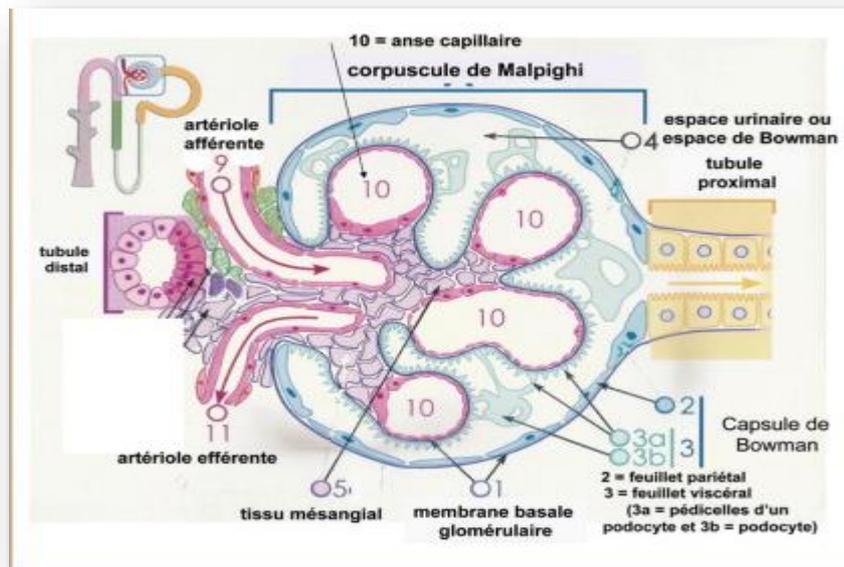
Le **néphron** comprend le glomérule de Malpighi (ou le corpuscule rénal) et le tube urinaire qui est composé de quatre portions s'étendant du corpuscule rénal jusqu'au tube collecteur (Figure 1) [5].



**Figure 1: Anatomie du néphron [42]**

Le tube proximal prend naissance au pôle urinaire du corpuscule de Malpighi, il est formé de deux parties ; la partie contournée sous forme des boucles et la partie droite plonge dans la médulla, et se poursuit par l'anse de henlé qui a une branche descendante fine formant une boucle dans la médulla et reprend un trajet ascendant en s'élargissant pour devenir la branche large de l'anse de henlé qui est suivie par le tube contourné distal contenu entièrement dans la corticale et proche du corpuscule rénal au niveau de son pôle vasculaire, il s'en éloigne pour s'ouvrir dans le tube collecteur [4,5].

**Le glomérule de Malpighi** est une petite vésicule sphérique de 200 micromètres de diamètre [4], comportant le glomérule vasculaire entouré par la capsule de Bowmann et possédant un pôle urinaire où s'insère le TCP et un pôle vasculaire dans lequel pénètre l'artériole afférente en constituant avec la macula densa et le mésangium extra glomérulaire l'appareil juxtaglomérulaire (Figure2) [5].



*Figure 2: Coupe longitudinale du corpuscule rénale [43].*

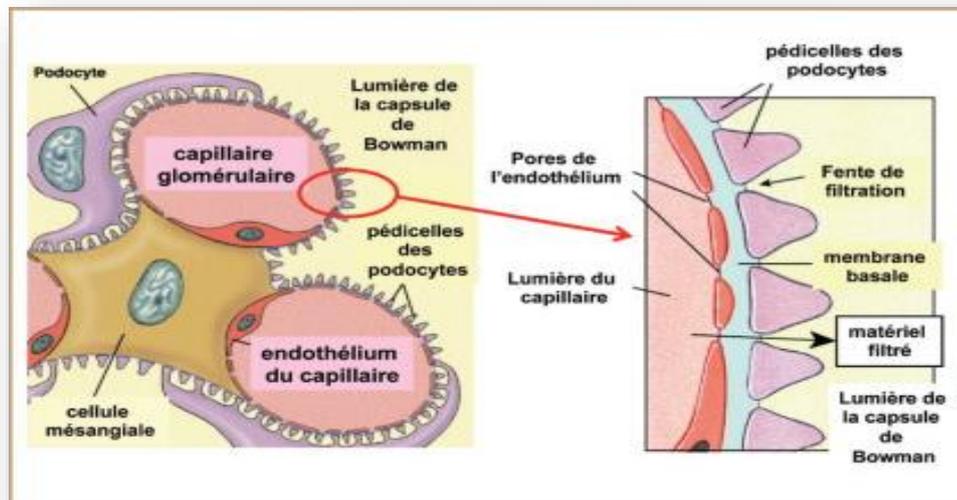
**La capsule de Bowman** est constituée de cellules épithéliales reposant sur une membrane basale épaisse ; **les podocytes**, ce sont de volumineuses cellules en forme de pieuvre possédant des prolongements cellulaires primaires et des pédicelles qui reposent sur la membrane basale et ménagent des fentes de filtration [5].

**La membrane basale glomérulaire** a une épaisseur de 1200 à 1500 nm, en microscopie électronique ; elle est formée de trois couches (lamina rara interna, lamina densa, lamina rara externa) [4].

**Les capillaires glomérulaires** font partie d'un système artériel situé entre les artérioles afférentes et efférentes, l'artériole se divise en 4 à 8 branches. Chacune de ces branches donne naissance à des capillaires anastomosés constituant un lobule. Les capillaires sont disposés autour d'un axe parfois ramifié, la tige mésangiale. Les différents lobules se réunissent pour former l'artériole efférente. Quatre structures composent le lobule glomérulaire : le mésangium intraglomérulaire, les cellules endothéliales, la membrane basale (Figure 4) [5].

Les **cellules endothéliales** sont des cellules perforées de nombreux pores dont le diamètre moyen oscille de 70 à 100 nm [4].

Le **mésangium** est constitué d'une matrice mésangiale et de cellules mésangiales [4].



*Figure 3: Coupe histologique du glomérule [4].*

## 2. Notion de ponction biopsie rénale (PBR) :

### *a. Définition :*

La ponction biopsie rénale est une technique indispensable au diagnostic des maladies rénales primitives et secondaires. Elle fournit les arguments histologiques qui créent les bases de la nosologie des néphropathies. Ce geste demeure invasif avec diverses complications [5,6].

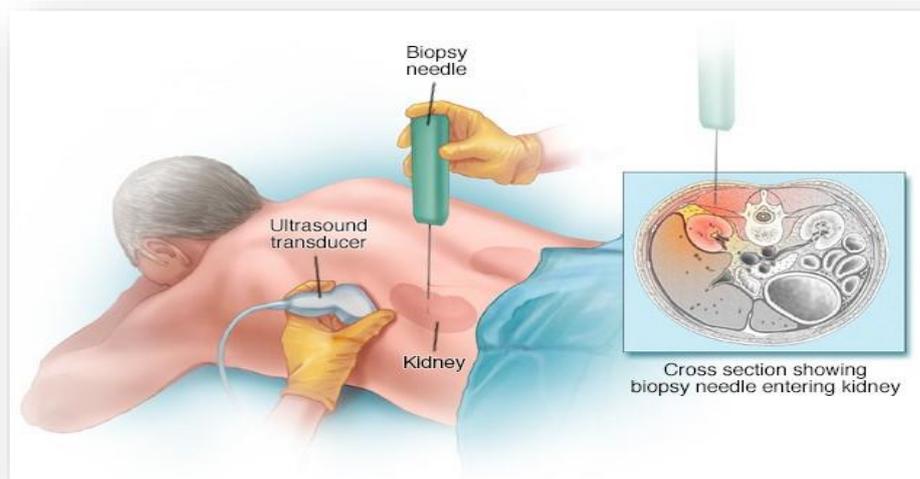
### *b. Technique de prélèvement :*

La ponction biopsie rénale a été réalisée après vérification du bilan d'hémostase et contrôle de la tension artérielle. Le prélèvement a été réalisé par un trocad Bard pour prélever une carotte d'environ 1 cm x 1 mm, directement sous capsulaire, renfermant généralement 5 à 30 glomérules [7]. La position et la technique de prélèvement est représentés dans la figure 4.

Les étapes sont les suivantes :

- L'orientation du plan de guidage à l'aide d'un feutre sur la peau.
- Repérage de la position du rein par échographie.
- Désinfection par Bétadine.
- Anesthésie locale (la Xylocaïne).
- Réaliser une petite incision pour faciliter l'entrée du pistolet de biopsie.

- Introduire l'aiguille du Trocart, à l'approche de la capsule, le patient prend de l'air pour rapprocher le pôle inférieur du rein de l'aiguille et arrête de respirer, l'aiguille est avancée jusqu'à la capsule et le mécanisme du pistolet est enclenché.
- Prélèvement de deux carottes au moins, dont une sera destinée à la fixation (AFA) pour la microscopie optique et l'autre conservée à l'état frais et acheminée directement au laboratoire pour congélation.
- Appuyer sur la plaie pendant 2 à 5 minutes pour l'hémostase et appliquer un pansement pour protéger cette zone.
- Surveillance au moins 24 h.



***Figure 4: la technique de prélèvement de biopsie rénale [46].***

## **I. Généralité sur la maladie :**

### **1. Définition :**

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est une glomérulopathie caractérisée cliniquement par un syndrome néphrotique et histologiquement par un épaissement uniforme de la paroi du capillaire glomérulaire. Elle est causée par le dépôt sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire (MBG) de complexes immuns qui apparaissent sous forme de dépôts granulaire d'IgG à l'immunofluorescence directe et de dépôts dense en microscopie optique [8, 9,10].

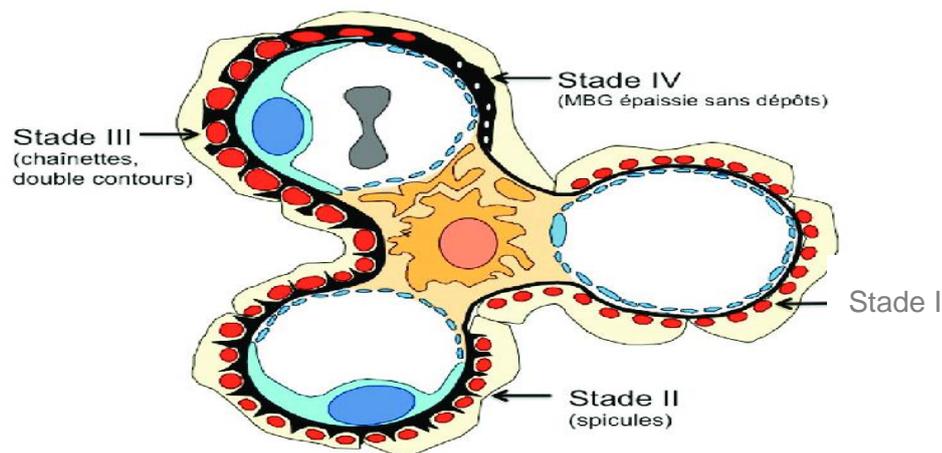
## 2. Histologie :

L'histologie est déterminée par le diagnostic anatomopathologique de la biopsie rénale qui doit comporter au moins deux prélèvements ; un destiné à l'analyse en microscopie optique, et l'autre pour l'étude en immunofluorescence directe.

### *a. Examen en microscopie optique :*

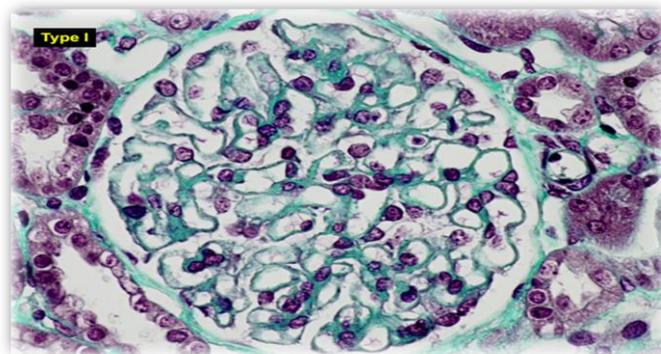
Il permet l'étude morphologique du parenchyme rénal et des lésions élémentaires des biopsies rénales, autrement dit il permet de détecter :

➤ la présence de dépôts extra-membranux qui sont répartis de manière différente permettant de différencier entre quatre stades (Figure 5) [11]:



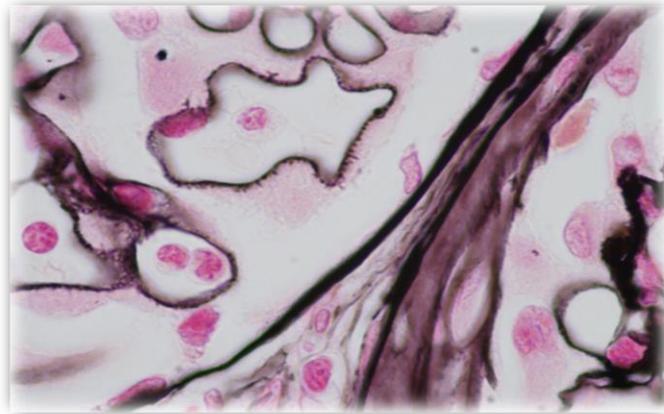
**Figure 5 :** Représentation schématique d'un glomérule en MO identifiant les stades de la GEM [11]:

- Stade 1 : présence de quelques petits dépôts sus-épithéliaux de tel sorte que la MBG peut apparaître normale ou légèrement épaisse (Figure 6).



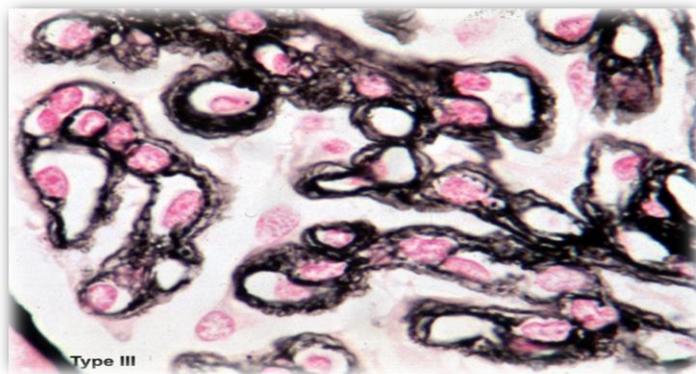
**Figure 6 :** Coupe histologique d'un glomérule montrant le stade 1 de la GEM [44].

- Stade 2 : présence des spicules émanant de la MBG peuvent être vues avec des colorations appropriées (Figure 7).



***Figure 6: Coupe histologique d'un glomérule montrant le stade 2 de la GEM [44].***

- Stade 3 : les dépôts sont incorporés dans la MBG conférant un aspect en « double contour » de cette dernière (Figure 8).



***Figure 7: Coupe histologique d'un glomérule représentant le stade 3 de la GEM [44].***

- Stade 4 : la MBG apparait irrégulière, épaisse par la réabsorption des dépôts. Les dépôts ne sont plus discernables en MO et même l'IF est négatif.
- *Les lésions tubulo-interstitielles de type :*
- Atrophie tubulaire : est la diminution de la taille des cellules tubulaire conséquence d'une hypo-perfusion d'un tissu rénale [12].

- Fibrose interstitielle : caractérisée par l'accumulation des protéines matricielles dans l'espace situé entre les tubules rénaux, corrélée à la perte de fonction rénale [13].
- Inflammation : est induite par l'expression de cytokines qui attirent les cellules immunitaires du sang vers le tissu rénal [13].

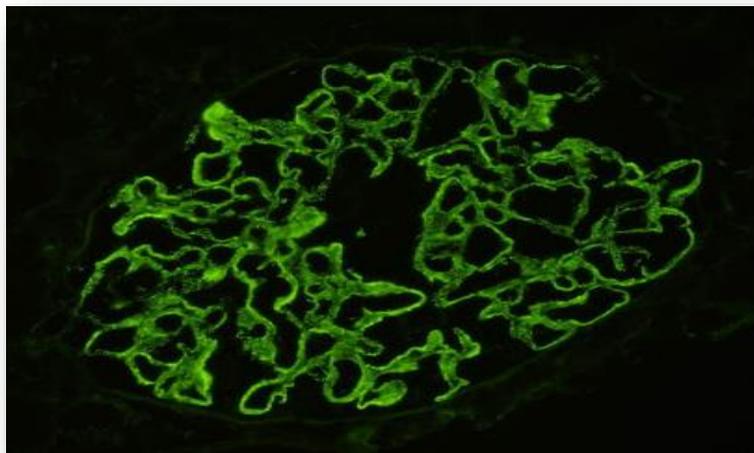
➤ *La prolifération cellulaire* [14]:

- La prolifération endo-capillaire : augmentation du nombre de cellules du compartiment endo-capillaire.
- La prolifération extra-capillaire : augmentation du nombre de cellules épithéliales pariétales de la capsule de Bowmann.
- La prolifération mésangiale : augmentation du nombre de cellules mésangiales.

➤ *Hyalinose segmentaire et focale* : est une lésion histopathologique glomérulaire à caractère segmentaire (affectant une partie du flocculus) et focale (n'affectant que certains glomérules), caractérisée par la présence de lésions scléro-hyalines glomérulaires pouvant s'associer à des dépôts immunologiques (IgM, C3) au sein de ces lésions [15].

***b. Examen en immunofluorescence directe :***

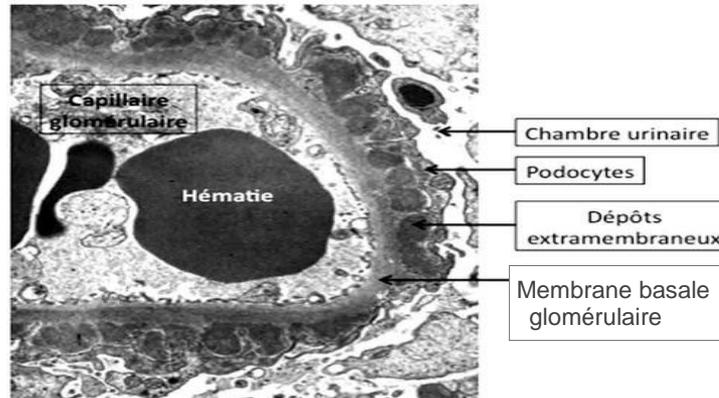
L'examen clé pour confirmer le diagnostic est la microscopie à fluorescence. Celle-ci montre des dépôts extra-membraneux, ces derniers sont constitués de complexes immuns d'IgG-antigène cible (Figure 9). L'examen met aussi fréquemment en évidence des dépôts de fraction C3 du complément [16].



***Figure 8: Examen en immunofluorescence à l'aide d'un Ac anti-IgG [16].***

### C. Examen en microscopie électronique :

Cet examen n'est pas indispensable au diagnostic de la maladie, mais il permet de mettre en évidence les dépôts extra-membraneux d'IgG (Figure 10).



*Figure 9: Segment d'un capillaire glomérulaire au cours d'une GEM [16].*

### 3. Physiopathologie :

La GEM est caractérisée par des dépôts sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire, de complexes immuns (CI) visible en microscopie optique et électronique. Cependant à l'inverse de quelques GEM secondaire ou les CI peuvent être détectés dans le sang, dans la GEM idiopathique les CI sont très rarement observés [17].

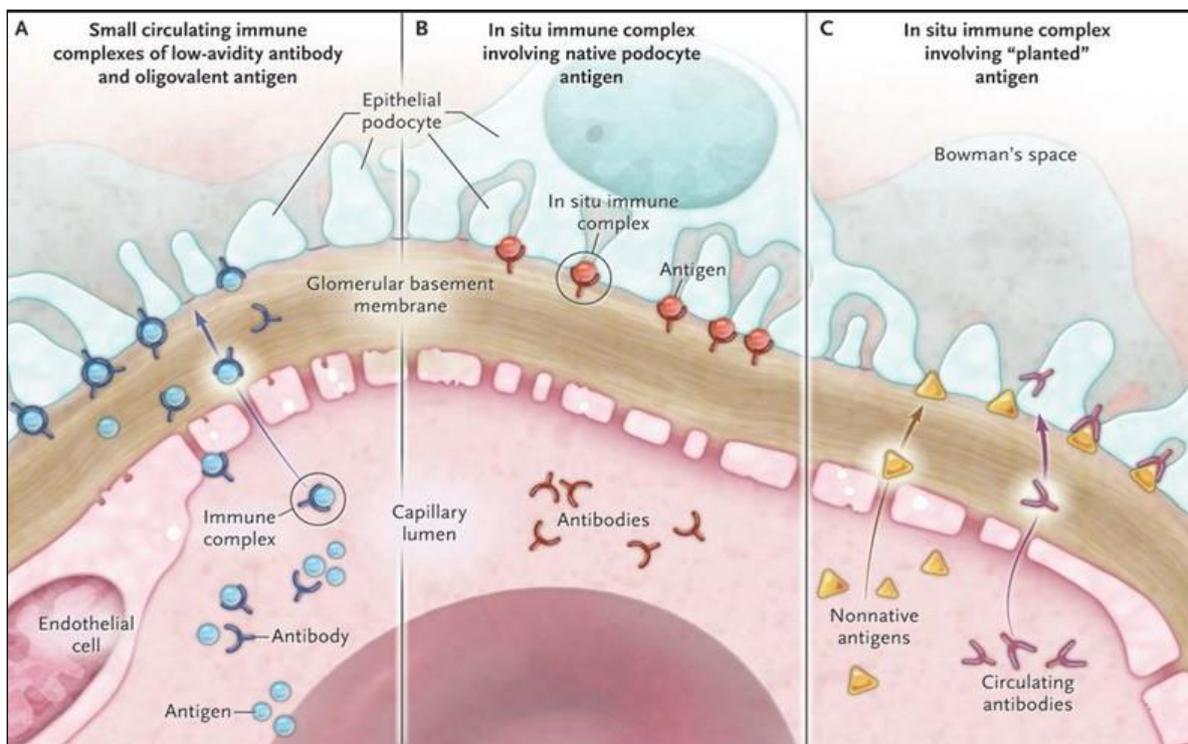
Plusieurs mécanismes peuvent participer à la constitution de ces dépôts (Figure 5).

- A.** Les complexes immuns solubles se forment dans la circulation et sont captés par le rein. S'ils sont de petite taille, ils peuvent traverser la MBG mais restent bloqués au niveau des pédicelles [16].
- B.** Des anticorps circulants reconnaissent un antigène exprimé au niveau de la membrane plasmique podocytaire. Ces antigènes ont des noms de code dont la signification importe peu, qu'il s'agisse de NEP chez l'enfant ou chez l'adulte, de PLA2R dans environ 80% cas ou de THSD7A dans moins de 5% des cas [19].

La glomérulopathie est dans ce cas liée à la présence d'anticorps dirigés contre les podocytes soit :

- Ce mécanisme a initialement été démontré chez le rat (modèle de la néphrite de Heymann décrite en 1959) où la maladie glomérulaire a pu être reproduire en immunisant des animaux contre un antigène podocytaire (la mégaline).

- Un tel mécanisme a été récemment démontré chez l'homme :
- Après allo-immunisation maternelle contre l'endopeptidase neutre présentée in utéro par son enfant. Il s'agit d'une situation très rare. La mère a un déficit génétique complet pour un antigène podocytaire, l'endopeptidase neutre fœtale. Lors d'une seconde grossesse, les anticorps anti-peptidase neutre maternels préformés vont reconnaître l'antigène exprimé au niveau de la membrane plasmique podocytaire de l'enfant, entraînant ainsi une GEM néonatale du nouveau-né.
  - Après auto-immunisation ; la GEM dite idiopathique et souvent associée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la phospholipase A2. Ce récepteur est exprimé par les cellules podocytaire. La cause de cette auto-immunisation est encore inconnue.
- C.** D'autres auto-anticorps ont été décrits, mais la cible antigénique de la maladie reste encore mystérieuse chez de nombreux patients. Un antigène circulant traverse la MBG et reste bloqué sous les pieds des podocytes. Secondairement les anticorps circulants dirigés contre cet antigène se lient à l'antigène planté dans la MBG. Des complexes immuns se forment in situ sur le versant externe de la MBG [16].



**Figure 10: Mécanismes physiopathologique des GEM [45]**

La formation de complexes immuns sur la surface des podocytes est responsable d'une activation du complément et l'insertion du complexe d'attaque membranaire C5b-9 dans la membrane podocytaire [20].

Les podocytes effectuent une endocytose de ce complexe, constituant un mécanisme de défense cellulaire. Les vésicules d'endocytose sont larguées dans l'espace urinaire, expliquant la présence de C5b-9 dans les urines de patients atteints de GEM [20].

Ces phénomènes entraînent une destruction du diaphragme de fente. En microscopie électronique, la disparition du diaphragme de fente donne un aspect de fusion des pieds des podocytes. Ces derniers continuent à produire du collagène qui entoure les dépôts, donnant à la MBG un aspect hérissé (stade 2) ou en logette (stade 3) [16].

Dans les podocytes de nombreuses activités enzymatiques sont modifiées d'une part, et d'autre part ils produisent un certain nombre de molécules inflammatoires : prostanoides, protéases, cytokines qui peuvent altérer la barrière de filtration glomérulaire [20].

La destruction de barrière de filtration fait apparaître un syndrome néphrotique qui est défini par une anomalie de la membrane basale glomérulaire, il peut être pur ou impur [21]:

- Le syndrome néphrotique pur est induit par l'altération fonctionnelle de barrière de filtration; due à la perte des charges négatives qui font normalement repulser les protéines chargées négativement, alors celles qui ont une petite taille passent à travers la membrane basale indiquant une protéinurie sélective.
- Le syndrome néphrotique impur résulte d'une altération anatomique, et n'intéresse pas que la MBG mais aussi les autres structures de la barrière de filtration d'où une protéinurie non sélective intéressante bien les petites que les grandes molécules, également il va y avoir une fuite des globules rouges à l'origine d'une hématurie.

Suite à la perte des protéines, la pression oncotique diminue ce qui favorise le passage hydrique et sodique vers le milieu extracellulaire pour compenser, entraînant l'installation des œdèmes [22].

L'hypovolémie causée par la fuite urinaire des hématies induit une baisse de la perfusion rénale ce qui active le système rénine-angiotensine en stimulant la libération de la rénine par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire pour accélérer le débit cardiaque, et donc une hypertension artérielle [23].

Une partie des protéines filtrées est réabsorbée et catabolisée au niveau du tube proximal. La réabsorption massive des protéines par les cellules tubulaire induit la production de facteurs profibrosants tels que TGF- $\beta$ , une altération des cellules tubulaires, une transdifférenciation des cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses. Ces modifications conduisent à une destruction des cellules tubulaires rénales et à une fibrose interstitielle aboutissant à une altération du tissu rénale, et une insuffisance rénale chronique confirmée par une augmentation de créatininémie et d'urée sérique [20].

#### **4. Etiologie :**

La glomérulonéphrite extra-membraneuse est habituellement idiopathique (80%) dont les causes sont inconnues, mais peut être secondaire (20%) à l'une des causes suivantes :

- Néoplasiques : représentant les cancers (Carcinomes, Cancers hématopoïétiques) qui sont une cause importante de la GEM particulièrement chez le sujet âgé [24].
- Infectieuses : peuvent être virale (Hépatite B, C et VIH...) ou parasitaire (Schistosomiase, Filariose...) [25].
- Auto-immunes : résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire conduisant ce dernier à s'attaquer aux constituant normaux de l'organisme, c'est le cas du lupus érythémateux [26].
- Médicamenteuses et toxiques : surtout les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'autres (Pénicilamine...) [26].

#### **5. Evolution:**

L'évolution de la GEM est très variable d'un patient à l'autre ; environ un tiers des patients rentrent spontanément en rémission sous traitement symptomatique par blocage de système rénine-angiotensine, un tiers développent un syndrome néphrotique persistant et un tiers évoluent vers une insuffisance rénale chronique sévère requérant mise en dialyse ou transplantation. La maladie peut récidiver sur le greffon après transplantation rénale dans près de 50% des cas et éventuellement compromettre sa fonction [30].

## **6. Complication :**

La majorité des complications constatées lors des GEM sont secondaire au syndrome néphrotique massif. Cependant, certaines sont plus spécifiques ou du moins plus fréquente [9, 10, 17].

Parmi les complications il y a :

- L'insuffisance rénale fonctionnelle qui est aggravée par l'utilisation des diurétiques.
- Troubles des métabolites qui sont liés à l'albumine :
  - Hypocalcémie aggravée par la perte urinaire de la vitamine D-binding globulin.
  - Troubles des hormones thyroïdiennes.
- Thrombose et embolie pulmonaire qui surviennent après une hypercoagulabilité causée par la diminution des protéines qui luttent contre la formation des caillots sanguins.
- L'athérosclérose, caractérisée par la présence des dépôts lipidiques dans les artères, elle est due à l'hypercholestérolémie favorisée par la fuite urinaire des protéines.
- L'augmentation de la fréquence des infections due à l'utilisation des immunosuppresseurs d'une part et la fuite urinaire d'IgG d'autre part.
- Asthénie et léthargie importante due probablement à la fuite urinaire des oligo-éléments, cependant peut d'études le confirment.
- L'accident ischémique coronarien est également fréquent lors de la GEM, et peut être due à la présence de la thrombose ce qui diminue la perfusion du cerveau.

## **7. Traitement :**

Le traitement principal est orienté selon l'étiologie, il peut être:

- Traitement des causes secondaires et du syndrome néphrotique selon les indications
- Traitement immunosuppresseur chez les patients à risque élevé de progression de la maladie
- Transplantation rénale en cas de maladie rénale en phase terminale

Parmi les patients qui présentent une glomérulonéphrite extra-membraneuse idiopathique, les patients asymptomatiques qui ont une protéinurie de type non néphrotique n'ont pas besoin de traitement; la fonction rénale doit être surveillée périodiquement.

En cas de protéinurie de type néphrotique chez un patient asymptomatique ou présentant des œdèmes contrôlables sous diurétiques, le traitement doit être celui du syndrome néphrotique.

Un inhibiteur de l'ECA ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II peut être administré en cas d'HTA; ces médicaments sont également bénéfiques chez les patients qui n'ont pas d'HTA, car ils réduisent la protéinurie [28].

Le traitement immunosuppresseur est indiqué chez les patients à haute risque ou à risque moyen d'évoluer vers l'insuffisance rénale, incluant aussi les patients présentant une insuffisance rénale.

Les traitements immunosuppresseurs qui peuvent être prescrits sont classés en trois catégories :

- Les corticostéroïdes.
- Les agents alkylants.
- La cyclosporine A.

Ces médicaments présentent plusieurs effets secondaires toxiques : néoplasies, stérilité, cystite [34].

La transplantation rénale est une possibilité en cas de néphropathie terminale. La glomérulonéphrite extra-membraneuse récidive chez environ 10% des patients, avec une perte de greffe chez 50% au maximum [28].

***MATÉRIELS  
ET  
MÉTHODES***

## **I. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective de 36 cas de glomérulonéphrite extra-membraneuse réalisée au sein du service d'anatomopathologie du laboratoire de centre hospitalier HASSAN 2 de Fès, sur une période de 4 ans, allant de 2018 à 2021, et dans le cadre d'un projet de fin d'étude.

## **II. Variables étudiées :**

Nous avons relevé à partir des dossiers médicaux des patients :

- Les données démographiques.
- Les données biologiques.
- Les données cliniques
- Les données anatomopathologiques.

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

- La prise médicamenteuse ou l'exposition à certains toxiques, recherchés par une anamnèse faite par le médecin.
- Les maladies de système dépistées par des tests immunologiques.
- Les infections détectées par la sérologie et l'examen cyto bactériologique des urines.
- Les cancers recherchés par le bilan radiologique.

## **III. L'examen anatomopathologique :**

L'examen anatomopathologique est réalisé sur des ponctions biopsies rénales (PBR) pour traiter la maladie histologiquement (par microscopie optique) et détecter la présence de dépôts (par immunofluorescence directe).

### **1. Etude en microscopie directe:**

Cette étude est réalisée à partir du tissu fixé (par l'AFA), inclus dans la paraffine et coupé par le microtome sous forme de couches minces qui seront par la suite déposés sur les lames.

L'étape suivante est la coloration qui précède la vérification de la présence des glomérules. Cinq colorations sont systématiquement réalisées (Tableau 1):

L'étape finale est le montage ; consiste à déposer la lamelle sur la lame pour la lecture sous microscopie optique.

**Tableau 1: La coloration standard et les colorations spéciales, leur composition et intérêt.**

<b>Coloration :</b>	<b>Type :</b>	<b>Composition :</b>	<b>Intérêt :</b>
<b>Standard</b>	<b>Hématoxyline éosine safran (HES)</b>	<b>Hématoxyline (noyau en violet) → rinçage → Eosine (cytoplasme en rose) → rinçage → Safran (fibres de collagènes en jaune)</b>	<b>Identification morphologique de la cellule.</b>
<b>Spéciale</b>	<b>Acide Périodique de Schiff (PAS)</b>	<b>Acide périodique (15 min) → rinçage → réactif de Schiff (30 min) → rinçage → Grocott (1 min)</b>	<b>Identification des proliférations cellulaires.</b>
<b>Spéciale</b>	<b>Trichrome de Masson</b>	<b>Grocott (5 min) → rinçage → séchage → Rouge de Mallory (5 min) → rinçage → Acide phosphomolybdique (3 min) → rinçage à l'eau acétifiée → Vert lumière (12 min) → rinçage à l'eau acétifiée.</b>	<b>Identification de la fibrose</b>
<b>Spéciale</b>	<b>Rouge Congo</b>	<b>Grocott (5min) → rinçage → séchage → Rouge Congo (30 min) → rinçage à l'alcool</b>	<b>Identification d'amylose</b>
<b>Spéciale</b>	<b>Réticuline</b>	<b>Acide périodique (15 min) → rinçage → Solution de travail dans l'étuve (jusqu'à noircissement) → rinçage → chlorure d'or (5 min) → rinçage → Thiosulfate de Na<sup>+</sup> (5 min) → Hématoxyline Grocott (2 min) → rinçage → Phloxine (5 min) → rinçage.</b>	<b>Identification de réseau réticulinique</b>

## **2. L'immunofluorescence directe :**

Elle est réalisée à partir du tissu congelé (prélèvement conservé à l'état frais= non fixé), contenu dans l'eau physiologique et adressé à la microscopie à fluorescence pour l'identification de la présence des antigènes spécifiques par l'utilisation des anticorps.

Le tissu est inclus dans la paraffine, coupé et déposé sur la lame. Pour éviter que l'anticorps s'échappe, il est nécessaire d'entourer le fragment dans la lame par le PAP PEN. Il faut préparer une dilution 1/20 des anticorps (anti-IgA, anti-IgG, anti-IgM, anti-C3, anti-C1q, anti-Kappa, anti-Lambda) par le tampon phosphate salin (PBS) et ajouter une goutte de l'anticorps sur le fragment et étaler puis laisser les échantillons à l'obscurité 30 min et rincer 3 fois avec PBS (15 min entre les rinçages). La lecture se fait par la microscopie à fluorescence.

***RÉSULTATS  
ET  
DISCUSSION***

## I. Données démographiques :

### 1. Age :

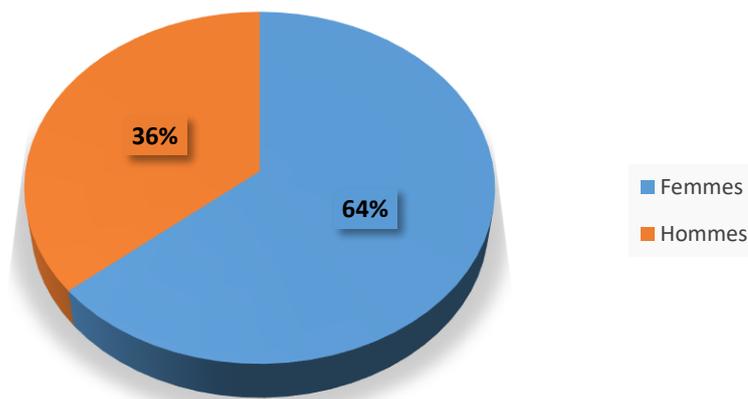
La moyenne d'âge des patients a été de 48 ans, avec des âges extrêmes allant de 14 ans à 78 ans.

La maladie peut apparaître à tout âge, mais elle est plus fréquente à partir de 40 ans [25].

L'étude de Ennachit [34] montre un âge moyen de 48 ans ce qui coïncide avec notre étude.

### 2. Sexe :

On note une prédominance féminine ; 23 femmes contre 13 hommes avec un sexe ratio homme/femme de 0.56 (figure2).



***Figure 12: Répartition des malades selon le sexe.***

L'étude de Lagsyer sur une série de 33 cas de GEM a montré que celle-ci est plus fréquente chez les femmes [25].

Mais l'étude Jmahri, Ennachit et Flayou ont montré le contraire, autrement dit plus d'hommes que de femmes [34.35.36] (Tableau 2).

**Tableau 2** : Différence du sexe et d'âge moyen de la GEM selon les différentes études.

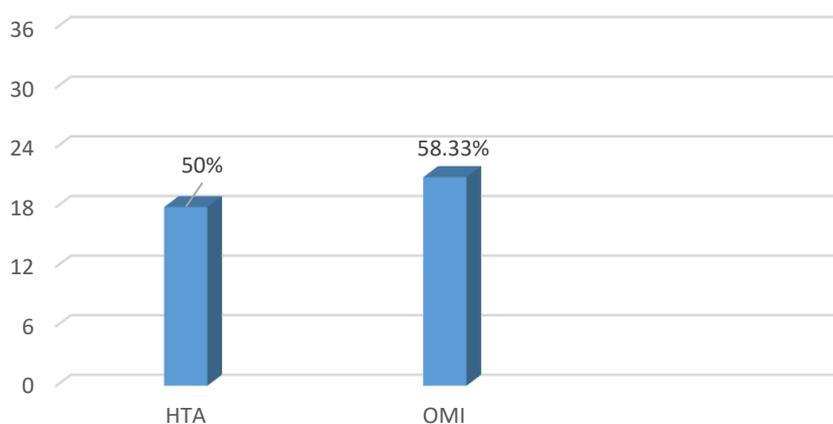
Auteurs et références	Nombre de cas	Age moyen	Hommes	Femmes	Sex-ratio
Lagsuer [25]	33	41.24	14	19	0.74
Jmahri [35]	60	48	37	23	1.6
Ennachit [34]	60	41	32	28	1.14
Flayou [36]	40	43.4	25	15	1.6

## II. Données cliniques :

### 1. Signes rénaux :

Les différents signes rénaux retrouvés chez nos patients ont été (Figure 14) :

- Une hypertension artérielle chez 18 patients soit 50% des cas.
- Des œdèmes des membres inférieures chez 21 patients soit 58.33% des cas.



**Figure 13**: Répartition des signes rénaux chez nos malades

L'étude de Lagsyer a montré la présence des OMI dans 81.8% et l'HTA dans 63.6% des cas alors que l'étude de M.Mayara a montré que 26.38% des patients ont des OMI et 9.03% ont de l'HTA (Tableau 3).

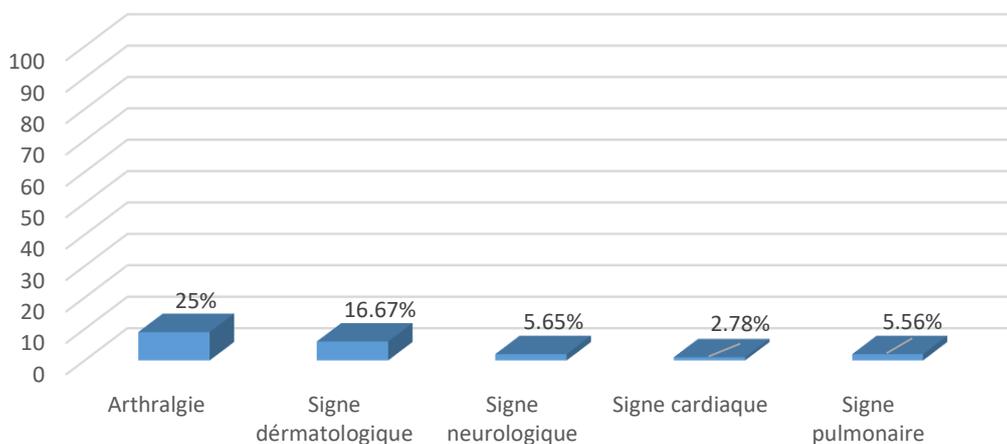
**Tableau 3: Les signes rénaux de la GEM selon les études**

Auteurs et références	Nombre des cas	HTA	OMI
M.Mayara et al [38]	144	26.38%	9.03%
Lagsyer [25]	33	81.8%	63.6%

## 2. Signes extrarénaux :

Les signes extra-rénaux étaient présents dans 36.11% (n=13) (Figure 15), sous forme :

- D'arthralgies chez 9 patients soit 25% des cas.
- De signes dermatologiques chez 3 patients soit 8.33% des cas sous forme d'ecchymose, alopecie et lésion du nez.
- De signes neurologiques chez 2 patients soit 5.56% des cas, sous forme des céphalées
- De signes cardiaques chez un seul patient (2.78%), sou forme de péricardite.
- De signes pulmonaires chez deux patients (5.56%).
- De xérostomie chez 3 patients soit 8.33%, et xérophtalmie chez 2 patients soit 5.56% des cas.



**Figure 14: répartition des signes extrarénaux chez nos patients.**

Les signes extrarénaux peuvent s'installer en indiquant la présence de la GEM.

L'étude de Lagsyer a montré la présence des signes extra-rénaux sous forme des arthralgies, des signes dermatologiques, neurologiques et pneumo-cardiaques, avec une prédominance des dermatopathies (Tableau 4) [25].

Dans notre série, la même chose a été montrée en termes de signes extra-rénaux, mais ce sont les arthralgies qui prédominent.

**Tableau 4:** *Les signes extra-rénaux selon la littérature.*

Auteurs et références	Lagsyer [25] (n=33)
Arthralgies	6.1%
Signes dermatologiques	18.1%
Signes neurologiques	6.1%
Signes cardiaques	3%
Signes pulmonaires	–

## II. Données para-cliniques :

### 1. Données biologiques :

Les signes biologiques notés chez nos patients sont (Tableau 5) :

- La protéinurie positive chez tous les patients avec une moyenne de 11 g/24h.
- L’hypo-albuminémie chez 29 patients (80.55%).
- L’hématurie (HU) était élevée chez 26 patients (72%).
- La créatininémie était positive chez 21 patients soit 60%, la moyenne était 16 mg/l.
- L’urée sanguine moyenne était de 0.50 g/l.
- Une insuffisance rénale (IR) chez 18 patients soit 50%.

**Tableau 5:** *les signes biologiques de la GEM.*

	Taux moyen	Minimum-maximum
Protéinurie de 24h (g/24h)	11	0.1-22
Albuminémie (g/l)	26.04	13-40
Créatininémie (mg/l)	16	4-35
Urée (g/l)	0.50	0.1-1.15

Le bilan biologique des patients ayant une GEM montre une protéinurie abondante le plus souvent néphrotique associé à une hypo-albuminémie [37].

L'étude d'A. Charfi a montré que la protéinurie est positive chez tous les patients avec une moyenne de 7g/j [46].

Dans la série de Lagsyer, l'hypo-albuminémie est présente dans 66.76% des cas dont la moyenne d'albumine sérique est de 25.2g/l.

La destruction de la barrière de filtration fait apparaître une hématurie fréquente, une créatininémie et urémie élevées expliquant une insuffisance rénale qui peut être aigue ou chronique [16, 25,37].

Les deux tableaux suivants (Tableau 6 et Tableau 7) résument les manifestations biologiques de la GEM selon la littérature.

**Tableau 6:** *Les signes biologiques selon la littérature.*

Auteurs et références	Protéinurie (g/24h)	Albumine sérique (g/l)	Créatininémie (mg/l)	Urée sérique (g/l)
Aden [41]	4.28	–	–	–
A. Charfi [46]	7	–	–	–
Lagsyer [25]	5.72	25.2	11.58	0.76
Notre étude	11	26.04	16	0.50

**Tableau 7:** *Manifestation rénale selon les différentes études.*

Auteurs et références	Nombre des cas	Hématurie	Insuffisance rénale
M.Mayara et al [38]	144	–	34%
Aden [41]	42	23.8%	33.4%
Ennachit [35]	60	20%	89%
Lagsuer [25]	33	48.5%	48.5%
Notre étude	29	72%	50%

## 2. Présentation syndromique :

Les syndromes néphrotiques sont présents chez 29 patients soit 80.55% :

- Un syndrome néphrotique pur : 5 patients (13.88%).
- Un syndrome néphrotique impur : 24 patients (66.66%), les critères d'impureté sont :
  - HU dans 55.55% des cas.

- HTA dans 30.55% des cas.
- IR dans 36.11% des cas.

L'étude de M.Mayara a trouvé que 77% des cas étudiés présentent un syndrome néphrotique.

Dans l'étude de Lagsyer, Le syndrome néphrotique était présent chez 20 patients soit 66.67% des cas au moment du diagnostic, il est pur dans 30% des cas et impur chez 70% des patients [25].

**Tableau 8:** *Manifestation rénale selon les différentes études.*

Auteurs et références	Nombre des cas	Syndrome néphrotique
M.Mayara et al [38]	144	9.03%
Aden [41]	42	52.4%
Ennachit [35]	60	77%
Lagsuer [25]	33	66.67%

### III. Données anatomopathologiques :

#### 1. Caractéristiques en microscopie optique :

- Le nombre moyen de glomérules est de 15 avec une moyenne de 2 proliférations anormale de cellule (PAC).
- L'aspect en microscopie optique a montré :
  - La présence des spécules dans 16.66% (6/36).
  - Aspect rigide dans 36.11% (13/11).
  - Aspect fin dans 8.33% (3/36).
  - Double contour chez 8 patients soit 22.22% des cas.
- La prolifération :
  - Endo-capillaire chez 4 patients soit 11.11%.
  - Mésengiale chez 7 patients soit 19.44% des cas.
  - Pas de prolifération extra-capillaire.
- Hyalinose segmentaire focale chez 12 patients soit 33.33% des cas.
- Les lésions histologiques tubulo-interstitielles sont :

- Atrophie chez 13 patients soit 36.11% des cas.
  - La fibrose interstitielle chez 14 soit 38.89% des cas.
  - L'inflammation chez 13 patients soit 36.11% des cas.
- Les stades GEM :
- Le stade 1 : observé dans 19.44% (n=7).
  - Le stade 2 : observé dans 36.11% (n=13)
  - Le stade 3 : observé dans 22.22% (n=8)
- (8 patients sont non testés)

La GEM est une glomérulopathie non proliférative, elle est caractérisée par un épaissement diffuse et uniforme de la paroi des capillaires glomérulaires secondaire à la présence de dépôts extra-membraneux lui conférant un aspect rigide [25].

L'étude de S.Ait Elhaj a montré que le stade 2 prédomine, ceci confirme nos résultats.

Cependant, dans l'étude de S.Aden le stade 1 est le plus fréquent et dans la série de Lagsyer c'est le stade 3 qui est le plus retrouvé (Tableau 9) [41].

**Tableau 9: Les différents stades de la GEM selon les études.**

Auteurs et références	Nombre des cas	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
S. Ait Elhaj [33]	17	11.7%	70.5%	17.6%	–
S. Aden [41]	42	55%	37.5%	7.5%	–
Lagsuer [25]	33	13.3%	30%	56.7%	13.33%

Les différents stades de la GEM peuvent être associés à des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires [39]. La sclérose glomérulaire, la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire sont associées à un mauvais pronostic [27].

Selon les données de la littérature les lésions tubulo-interstitielles à type d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle étaient présents chez 78% des cas, tandis que la série d'Ennachit [35] présente ces lésions chez 17.5% des cas et dans la série de Flayou [36], elles étaient présents chez 45% des cas.

Notre étude confirme ces données en termes de lésions histologiques.

## 2. Etude en immunofluorescence :

L'étude en immunofluorescence a montré la présence des dépôts d'IgG dans 100% des cas avec des dépôts de C3 dans 88.89% des cas (Tableau 10).

Les autres dépôts sont présents en faible pourcentage par rapport aux IgG et C3. Cependant IgM était positif dans 50% des cas, IgA dans 36.11% des cas et C1q dans 22.22% des cas.

*Tableau 10: Types des dépôts en immunofluorescence:*

Les anticorps	Nombre de cas positif	Pourcentage
Anti-IgG	36	100%
Anti-IgM	18	50%
Anti-IgA	13	36.11%
Anti-C3	36	88.89%
Anti-C1q	08	22.22%

Selon l'étude de Jennette, l'immunoglobuline prédominante est l'IgG. La fraction C3 du complément est retrouvée dans 85% des cas [32].

La littérature de Lagsyer a montré que les dépôts d'IgG sont présents chez tous les patients ce qui coïncide avec notre résultats (Tableau 11).

Les autres dépôts (IgM, IgA, C1q) sont plus ou moins rares par rapport aux dépôts d'IgG et de C3.

*Tableau 11: Les dépôts selon les études*

Auteurs et références	Aden et al [41]	Lagsyer [25]
Anti-IgG	35.7%	100%
Anti-IgM	11.9%	18.2%
Anti-IgA	2.38%	9.1%
Anti-C3	35.7%	45.5%
Anti-C1q	7.14%	12.1%

#### IV. Bilan étiologique :

Afin de déterminer l'étiologie de la maladie, un bilan étiologique est réalisé chez tous les patients. Il est basé sur :

- Un bilan sérologique et urinaire qui a montré :
  - Les sérologies de l'hépatite B, C et la Syphilis et la VIH sont négatives chez tous les patients.
  - Bilan urinaire infectieux est positif dans 5 cas soit 13.88%.
- Un bilan immunologique à la recherche des maladies auto-immunes :
  - Les anticorps anti-PLA2R sont testés chez 21 patient soit 58.33%, mais ne sont positifs que dans 16.67% des cas. Puisque la sérologie anti-PLA2R constitue un bio-marqueur précieux pour le diagnostic mais aussi pour la suivie des maladies on va comparer certains données cliniques et histologiques selon laquelle.

**Tableau 12:** *Caractéristiques cliniques et histologiques selon PLA2R*

		PLA2R Positif (n=6)	PLA2R Négatif (n=15)
Syndrome néphrotique		83.33%	86.66%
Prolifération endo-capillaire		16.67%	6.67%
Prolifération extra-capillaire		0%	0%
Prolifération mésangiale		33/33%	20%
Lésions tubulo-interstitielles	Atrophie	50%	13.33%
	Fibrose	66.67%	33.33%
	Inflammation	83.66%	26.67%
Stade 1		0%	26.66%
Stade 2		33.33%	40%
Stade 3		33.33%	26.66%
Stade 4		0%	0%

- Les anticorps anti-nucléaire (AAN) sont positifs chez 6 patients soit 16.67% des cas.
- Les anticorps anti-DNA sont positifs chez 4 patients soit 11.11%.
- Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont testés chez 4 patients où ils sont négatifs.
- Les antistreptolysines O (ASLO) sont testées chez un seul patient où ils ont négatifs.
- Les anticorps anti-SSA sont testés chez deux patients et positifs chez un seul patient.
- Les anticorps anti-SSB sont testés chez deux patients et positifs chez un seul patient.
- Les anti-SM et les anti-RNP sont testés chez un seul patient où ils sont positifs.

## I. Etiologie :

Le bilan étiologique permet de différencier entre la GEM primaire et la GEM secondaire.

La GEM a été considérée primitive dans 61.11% des cas (n=22) (Tableau 12).

Chez 14 patients soit 38.89% des cas la GEM était secondaire à :

- Une infection dans 13.89% des cas (n=5) par (E. coli, klebsiella, streptococcus)
- L'auto-immunité dans 22.22% des cas (n=8), généralement à l'origine d'un lupus.
- Un cancer pulmonaire dans 5.55% des cas (n=2).
- Une prise médicamenteuse (AINS) dans 5.56% des cas (n=2).

La GEM est le plus souvent idiopathique 70%. Les formes secondaires représentent 30% des cas [31].

Dans la série de Lagsyer [25], les GEM secondaires de causes auto-immunes étaient prédominantes, représentant 15% des cas, l'anticorps anti-PLA2R était positif chez 2 patients à GEM primitive.

Les anticorps anti-PLA2R sont associés principalement aux GEM idiopathiques, ils aident à établir le diagnostic étiologique [41].

Notre série contient 6 patients soit 16.67% à Ac anti-PLA2R positif, 4 parmi eux ont une GEM primitive. Après une comparaison réalisée entre le groupe à Ac anti-PLA2R positif et le groupe à sérologie négatif nous avons constaté que les lésions tubulo-interstitielles sont plus fréquentes chez les patients à sérologie positif, mais ces résultats sont insuffisants pour établir cette hypothèse car le nombre total de chaque groupe est largement différent.

**Tableau 13: *Etiologie de la GEM selon les différentes études.***

Auteurs et références	Ait Elhaj [33] (n=390)	Lagsyer [25] (n=33)	Ennachit [3] (n=60)	Notre étude (n=36)
GEM idiopathique :	82.3%	79%	78%	58.34%
GEM secondaire :	17.1%	21.2%	22%	41.66%
• Auto-immunité.	66.7%	71.4%	7%	53.33%
• Infection.	33.3%	28.5%	7%	33.33%
• Cancer.	-	-	7%	13.33%
• Médicaments.	-	-	1%	13.33%

# CONCLUSION

La glomérulonéphrite extra-membraneuse est la cause principale du syndrome néphrotique chez l'adulte.

La GEM peut se voir à tout âge même chez les enfants, mais elle est plus fréquente après les quarantaines, et peut atteindre les deux sexes.

Les GEM primitives sont les plus fréquentes. Les GEM secondaires peuvent être d'étiologies diverses mais les causes auto-immunes prédominent, alors un enquête étiologique est indispensable.

Elle est caractérisée par une protéinurie élevée supérieure à 3 g/24h avec une hypo-albuminémie, dont l'albumine sérique est inférieure à 35 g/l.

Une baisse de clairance de créatinine et d'urée entraînant leur augmentation dans le sang avec une créatininémie supérieure à 13 mg/l chez l'homme et supérieure à 10 chez la femme, et une urémie supérieur à 0.50 g/l ce qui confirme la présence des insuffisances rénales aiguës.

Sur le plan clinique, la majorité des patients atteints de la GEM présentent des œdèmes, surtout des membres inférieurs et une hypertension artérielle qui peut atteindre 180/90 mm Hg.

Histologiquement, la GEM est caractérisée par un épaissement de la membrane basale glomérulaire due à la présence de dépôts d'IgG et de C3 sur le versant externe de cette dernière, ce qui induit des lésions tubulo-interstitielles à type d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle.

# RÉSUMÉ

La glomérulonéphrite extra-membraneuse constitue la cause la plus fréquente du syndrome néphrotique chez l'adulte.

Nous avons mené une étude rétrospective mono-centrique, réalisée au service d'anatomie-pathologie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, sur une période de 4 ans (2018-2021), incluant 36 cas de GEM confirmées par une PBR (MO+IF).

La protéinurie était de type néphrotique dans 80.55% des cas d'une moyenne de 11g/24h associée à une hypo-albuminémie, dont la moyenne d'albumine sérique est de 26.04 g/l avec une hématurie élevée chez 72% des patients. La moyenne de créatinine et d'urée sérique étaient respectivement de 16 mg/l et 0.50g/l.

L'âge moyen chez nos patients était de 48 ans avec une prédominance féminine et un sexe ratio de 0.56. Les principaux modes de révélation étaient les œdèmes et l'HTA retrouvés dans 50% des cas, le syndrome néphrotique était objectivé dans 80.55% des cas, il a été impur dans 66.67% des cas.

L'étude histologique a montré une prédominance du stade 2 chez 36.11% des cas, des lésions tubulo-interstitielles à type d'atrophie dans 36.11% et de fibrose dans 38.89% des cas, même la prolifération mésangiale était présent dans 19.44% et endo-capillaire dans 11.11% des cas. HSF était démontré dans 33.33% des cas.

Le bilan étiologique a retrouvé une GEM secondaire dans 41.66% des cas, et lupique dans 22.22% ce qui traduit une prédominance des causes auto-immunes. La GEM primitive dans 58.34% des cas dont 4 patients avaient des anticorps anti-PLA2R positifs.

# RÉFÉRENCES

1. **N. Henry, P. Sèbe**, Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure, Service d'urologie, Hôpital Tenon, Paris cedex 20, France, 2008.
2. Centre de Référence Maladies Rares Syndrome Néphrotique Idiopathique (CRMR SNI) – Nice, CHU Nice, France 2021.
3. **Justino, Joana**. Autoanticorps dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse associée à PLA2R1: épitopes, immunodominance et implication clinique. Diss. Université Côte d'Azur (ComUE), 2019.
4. **Haloti Saïd**, Cours de physiologie cellulaire et moléculaire SBAS/S5, Faculté de sciences et techniques de Fès, Maroc, 2019.
5. **Patrice Callard**. Physiologie et physiopathologie rénale, Service d'Anatomopathologie CHU Tenon – Saint Antoine Paris 2016.
6. **Alaoui Saad, Mhamedi Hicham Meghraoui, Benabdelhak Mohammed, Bentata Yassamine, Haddiya Intissar**. La ponction biopsie rénale: indications, complications et résultats, Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI, Oujda, Maroc 2018.
7. **M. Desrentes, J.P. Eynard, L. Konde, A.A. Ba, J.L. Morcillo, y. favre**, Ponction-biopsie renale sous échographie à propos de 413 examens, Service d'Anatomopathologie - Hôpital Principal B.P. 3006 Dakar.
8. **Colin D. Short and Netar P. Mallick**, Membranous Nephropathy, Chapter 63, Diseases of the Kindey and Urinary Tract, 7<sup>th</sup> edition (2001)
9. **Malluche et al.** Membranous Nephropathy, Chapter 1.6, p 23, Clinical Nephrology, Dialysis and Transplantation.
10. **Ronald J. Falk M.D**, Membranous Glomerulopathy, p 1315, Benner et Rector's the Kidney 7th edition (2003).
11. **Ronco Pierre, Debiec Hanna**, Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy: from Heymann nephritis to alloimmunization, J Am Soc Nephrol, 2005.
12. **Le Roux, Sandrine**. Caractérisation des anticorps allo-immuns et anti-HLA en transplantation rénale: étude de leur rôle sur le devenir du greffon. Diss. Nantes, 2010.

13. **Gonzalez, Julien.** Implication de la chimiokine CCL7 dans le développement de la fibrose tubulointerstitielle rénale, Institut de Médecine Moléculaire de Rangueil (I2MR), INSERM U858 2013.
14. Campus d'anatomie pathologie, Néphropathie glomérulaire, collège français des pathologies
15. Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS), Syndrome néphrotique idiopathique de l'adulte, Centre de référence du Syndrome néphrotique idiopathique de l'enfant et de l'adulte, France, 2014.
16. **Philippe Rieu,** Physiopathologie de la glomérulonéphrite extra-membraneuse, Service de néphrologie, CHU REIMS.
17. **Claudio Ponticelli,** Membranous Nephropathy, Journal of nephrology 2007; 20: 268-287.
18. **L. Mercadal.** Glomérulopathie extra-membraneuse. Service de néphrologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, France, 2004
19. **Sethi, Sanjeev, et al.** "Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy." Kidney international 97.1 (2020): 163-174.
20. **Mercadal, L.** Glomérulopathie extra-membraneuse. Néphrologie & thérapeutique, 9(7), 2013.
21. **Baudin, Bruno.** "syndrome néphrotique." Revue Francophone des laboratoires 2013.455 (2013): 51-56.
22. **G.Deschênes, V.Guigonis, A.Doucet.** Mécanismes physiologiques et moléculaires de la constitution des œdèmes au cours du syndrome néphrotiqueMolecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome 2004
23. **George L. Bakris,** HTA rénovasculaire, university of Chicago School of Medecine, 2019.
24. **Lefaucheur, C1, et al.** "Membranous nephropathy and cancer: epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association." Kidney international 70.8 (2006): 1510-1517.
25. **Emilie bergereau,** role des It-cd8+ dans l'auto-immunite du snc : influence des autres effecteurs de l'immunite adaptative, l'université paul sabatier – toulouse iii, 2010.

26. **Ilham LAGSYER**, Glomérulonéphrite extra-membraneuse : profil épidémiologique, clinique, étiologique et évolutif : A propos de 33 cas, Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech, 2017.
27. **G.Deschênes, V.Guigonis, A.Doucet**. Mécanismes physiologiques et moléculaires de la constitution des œdèmes au cours du syndrome néphrotique Molecular mechanism of edema formation in nephrotic syndrome 2004.
28. **Frank O'Brien**, Glomérulonéphrite extra-membraneuse, Washington University in St. Louis Dernière révision totale janv. 2020| Dernière modification du contenu janv. 2020.
29. Centre de Référence Maladies Rares Syndrome Néphrotique Idiopathique (CRMR SNI) – Nice, CHU Nice, France 2021.
30. **Barbara Seitz-Polski, Gérard lambeau, Vincent Esnault**. Glomérulonéphrite extra-membraneuse : mécanismes et histoire naturelle, service néphrologie, hôpital pasteur, Université de Nice-Sophia Antipolis, CHU de Nice, France, 2017.
31. **Dahan, K**. "Physiopathologie, démarche diagnostique et avancées thérapeutiques dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses." La Revue de Médecine Interne 37.10 (2016): 674-679.
32. **Jennette JC, Iskandar SS, Dalldorf FG**. Pathologic differentiation, between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy. Kidney Int 1983; 24: 377-385.
33. **S. Ait Elhaj et al**. Profil clinique et évolutif de la glomérulonéphrite extramembraneuse. Néphrologie & Thérapeutique, Volume 8, Issue 5, Septembre 2012, Pages 344-345.
34. **Ennachit, Mina**. Glomérulonéphrite extramembraneuse. FMPC 2005.
35. Jmahri, H., et al. Glomérulonéphrite extra-membraneuse idiopathique: expérience de dix ans. Néphrologie & Thérapeutique 11.5 (2015): 342-343.
36. **K. Flayou, et al**. Profil épidémiologique et évolutif de la glomérulonéphrite extra-membraneuse idiopathique : à propos de 40 cas. Néphrologie & Thérapeutique, Volume 9, Issue 5, Septembre 2013, Pages 332-333.
37. **Laurence Beck David Salant** . Membranous nephropathy .schrier's Diseases of kidney 2013 (51): 1398 \_1413. In 9<sup>th</sup>, Edition of wolters Kluwer.
38. **M. Mayara , S. Barbouch , H. Gaied , S. Hajri , H. Hidri ,R. Goucha , F. Ben Hmida , H. Ben Maiz , A. Khedher** Atteinte rénale au cours du myélome multiple, Médecine A, hôpital Charles-Nicolle, Nabeul, Tunisie.

39. **Cybulsky AV, Quigg RJ, Salant DJ**, experimental membranous nephropathy redux  
Am J Physiol Renal Physiol, 2005;289:F660-671.
40. **S. Aden, S. Aloui**, Glomérulonéphrite extra-membraneuse : à propos de 42 cas  
Néphrologie & Thérapeutique, Volume 8, Issue 5, Septembre 2012, Page 366.
41. **Bouassida, S.**, et al. "Glomérulonéphrite extra-membraneuse et anticorps anti-PLA2R."  
Néphrologie & Thérapeutique 15.5 (2019): 373.
42. **Olivier, Beaumesnil**, Le néphron et l'excrétion urinaire, Biotechnologies, BSE, STSS,  
2021.
43. **Lacour, Bernard**. Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies  
rénales. Revue francophone des laboratoires, 2013, vol. 2013, no 451, p. 25-37.
44. **Isabelle Brochériou**, Glomérulonéphrite extramembraneuse, Hopital de la Pitié-  
Sapetriere, Université Pierre et Marie Curie, 2018.
45. **RJ Glassock et al**, Mécanismes physiopathologique des GEM, 2009.
46. **Boutennoune**, Néphropathies glomérulaires, Université Salah Boubnider Constanine 3,  
2019.