

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2013

Thèse N° 155/13

ELABORATION DES PROTOCOLES DE PRISE EN CHARGE DES NEPHROPATHIES GLOMERULAIRES DU SERVICE DE NEPHROLOGIE DU CHU HASSAN II DE FES

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/10/2013

PAR

Mme. EL AMRAOUI HAJAR

Née le 14 Janvier 1986 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Néphropathies - Glomérule - Elaboration - Protocoles - Prise en charge

JURY

M. BELAHSEN MOHAMMED FAOUZI.....	PRESIDENT
Professeur de Neurologie	
M. ARRAYHANI MOHAMED.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Néphrologie	
M. SQALLI HOUSSAINI TARIK.....	JUGES
Professeur agrégé de Néphrologie	
M. BENAIAH DAFR-ALLAH.....	
Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
M. HARMOUCH TAOUFIQ.....	
Professeur agrégé de Histologie embryologie cyto génétique	

Liste des abréviations

AC	Anticorps
ACR	American College of Rheumatology
AGREE	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation
ANCA	Antineutrophil cytoplasmic-antibodies
ARA	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine
ATCD	Antécédant
CAT	Conduite à tenir
CHU	Centre hospitalier universitaire
CRP	Protéine C réactive
DFG	Débit de la filtration glomérulaire
GEM	Glomérulonéphrite extramembraneuse
GN	Glomérulonéphrite
GNA	Les glomérulonéphrites aiguës
GNMP	Glomérulonéphrite membranoproliférative
EDTA	European Dialysis and Transplant Association
ERA	European Renal Association
EULAR	European League Against Rheumatism
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension artérielle
HSF	Hyalinose segmentaire et focale
HU	Hématurie
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IF	Immunofluorescence
IS	Immunosuppresseur
IV	Intra-veineux

KDIGO	Kidney Disease ¹ improving Global Outcomes
LGM	Lésion glomérulaire minime
PA	Pression artérielle
PBR	Ponction biopsie rénale
PEC	Prise en charge
PFC	Plasma frais congelé
PU	Protéinurie
MO	Microscopie optique
ME	Microscopie électronique
MBG	Membrane basale glomerulaire
NFS	Numération formule sanguine
PM	Poids moléculaire
RBPM	Recommandation de bonne pratique médicale
SG	Sérum glucosé
SN	Syndrome néphrotique
SNJ	Société japonaise de néphrologie
SS	Sérum salé
SMN	société marocaine de néphrologie
TDM	Tomodensitométrie
TOGD	Transit oeso gastro duodéal
VO	Voie orale

PLAN

Abréviations.....	1
Liste des tableaux	6
Liste des figures	7
Liste des Annexes	8
Introduction	8
Rappel :	9
I) Néphropathies glomérulaires :	9
A) Définition	9
B) Modes de présentation	9
C) Aspects histologiques.....	21
D) Néphropathies glomérulaires primitives	28
E) Néphropathies glomérulaires secondaires.....	30
F) Traitement	31
II) Recommandations de bonnes pratiques médicales.....	51
A) Définition et objectifs	51
B) Méthodes d'élaboration	52
C) Méthodes d'évaluation	53
Matériels et Méthode.....	59
Résultats :	62
I- Recommandations de bonnes pratiques médicales des néphropathies glomérulaires	62
II- Protocoles de prise en charge des néphropathies glomérulaires :	70
A- Lésions glomérulaires minimales	70
B- Hyalinose segmentaire et focale.....	79
C- Glomérulonéphrite extra membraneuse	89

D-Glomérulonéphrite membranoproliférative	101
E-Néphropathies à IgA	108
F-Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse	119
G-Néphropathie lupique	124
H- Vascularites systémiques pauci-immunes	137
I- Glomérulonéphrites avec anticorps anti-MBG.....	150
J- Purpura rhumatoïde (Henoch-Schonlein)	156
Conclusion.....	162
Résumé	163
Annexe	166

INDEX DES TABLEAUX

TABLEAU 1: Signes d'atteinte glomérule	12
TABLEAU 2: Mode de présentation des maladies glomérulaires	20
TABLEAU 3: signes cliniques extra- rénaux	29
TABLEAU 4 : Bilan à réaliser devant un syndrome glomérulaire	29
TABLEAU 5: Causes des GN secondaires	30
TABLEAU 6 : Effets secondaires des corticostéroïdes.....	37
TABLEAU 7 : Principales interactions médicamenteuses de la ciclosporine.....	43
TABLEAU 8 : Principales interactions médicamenteuses du tacrolimus	46
TABLEAU 9 : Domaines de la grille AGREE	54
TABLEAU 10 : Déterminants de la qualité des preuves	58
TABLEAU 11 : Évaluation des recommandations à l'aide de la grille AGREE II	63
TABLEAU 12 : Nomenclature et description du classement des recommandations selon les recommandations KDIGO.....	65
Tableau 13 : Etiologie de la hyalinose segmentaire et focale.....	84
Tableau 14 : les étiologies des GEM secondaires	
Tableau15 : Risque de progression de la GEM	91
Tableau 16 : Protocol de Ponticelli	92
Tableau 17 : Etiologies des glomérulonéphrites membranoprolifératives secondaires	103
Tableau 18 : classification ISN/RPS 2003 des glomérulonéphrites lupiques.....	125
Tableau 19 : adaptation de la dose du bolus du cyclophosphamide selon l'âge et la fonction rénale	125

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques des complications du syndrome néphrotique.	19
Figure 2: Image montrant la réalisation d'une PBR percutanée	21
Figure 3: Schéma illustrant la technique de réalisation d'une PBR trans-ugulaire...	22
Figure 4: Schéma d'un glomérule normal	24
Figure 5 : Différents types de proliférations cellulaires	26
Figure 6 : Différentes localisations des dépôts glomérulaires.....	27
Figure 7: Étapes du processus d'élaboration d'une recommandation pour la pratique clinique	53
Figure 8 : CAT devant une Lésion Glomérulaire Minime primitive	74
Figure 9 : CAT devant une hyalinose segmentaire et focale primitive.....	83
Figure 10 : CAT devant une GEM	95
Figure 11 : CAT devant une Glomérulonéphrite membranoproliférative primitive ..	105
Figure 12 : CAT devant une néphropathie à IgA primitive	113
Figure 13 : CAT devant une glomérulonéphrite aiguë post streptococcique	122
Figure 14 : CAT devant une néphropathie lupique	133
Figure 15 : CAT devant une vascularite nécrosante pauci-immune.....	145
Figure 16 : CAT devant une Glomérulonéphrites avec anticorps anti-MBG.....	153
Figure 17 : CAT devant la néphropathie du Purpura Rhumatoïde.....	159

INDEX DES ANNEXES

Annexe 1 : Protocole de la PBR.....	166
Annexe2 : feuille de décroissance des corticoïdes	167
Annexe 3 : Protocole de perfusion du méthylprednisolone	168
Annexe 4 : protocole de perfusion de l'endoxan.....	169
Annexe 5 : Protocole de perfusion du Rituximab	170
Annexe 6 : Grille AGREE	171
Annexe 7 : critères de l'ACR LES.....	182
Annexe 8 : scores d'activité du LES	183
Annexe 9 : Five factor score.....	188
Annexe 10 : Birmingham Vasculitis Activity Score	189
Annexe 11 : Birmingham Vasculitis Activity Score /Wegener	190
Annexe 12 : Vasculitis Damage Index.....	191

INTRODUCTION

Les néphropathies glomérulaires représentent la moitié des causes de l'insuffisance rénale chronique en aboutissant plus ou moins vite à la nécessité de prise en charge en dialyse.

Un diagnostic précoce et une prise en charge thérapeutique optimale s'imposent avant l'installation des lésions irréversibles.

La prise en charge thérapeutique des néphropathies glomérulaires est un sujet d'actualité reconnu qui a fait l'objet de recommandations officielles très rares auparavant.

Cette prise en charge thérapeutique peut aller d'un simple traitement symptomatique à un arsenal de médicaments immunosuppresseurs. La toxicité, les effets secondaires de ces immunosuppresseurs mettant en jeu parfois le pronostic vital des patients, ainsi que leur coût imposent une connaissance judicieuse des indications, des doses, de la durée du traitement et des associations possibles dans chaque néphropathie glomérulaire.

L'intervention thérapeutique est encore mal codifiée, vu la rareté des recommandations officielles claires et précises et l'évolution permanente de la science en matière des molécules proposées pour le traitement des néphropathies glomérulaires.

L'objectif de ce travail est de:

- Rechercher et évaluer la qualité des recommandations publiées en matière des néphropathies glomérulaires.
- Elaborer des protocoles thérapeutiques des principales néphropathies glomérulaires primitives et secondaires simples et pratiques, propres au service afin d'optimiser la prise en charge des patients.

RAPPEL

I- Néphropathies glomérulaires :

A- Définition

Les néphropathies glomérulaires désignent des affections au cours desquelles les lésions histologiques touchent principalement les glomérules. Elles se traduisent cliniquement par deux principaux signes qui sont la protéinurie et l'hématurie. Ces signes peuvent être associés à une hypertension artérielle et ou à une insuffisance rénale. La prédominance de l'un de ces signes et leur allure évolutive permettent de définir différents tableaux cliniques (1)

L'existence d'antécédents familiaux, de signes extra-rénaux associés, et les données de la biopsie rénale, permettent de classer les glomérulopathies en primitives et secondaires (2).

B- Modes de présentation

1. Signes d'atteinte glomérulaire : (Tableau 1)

L'atteinte glomérulaire peut se traduire par :

- Une protéinurie + + +

C'est le « maître symptôme » de la séméiologie glomérulaire, composée essentiellement d'Albumine. Sa détection se fait à l'aide de bandelette urinaire. C'est une méthode très sensible, elle détecte la présence d'albumine lorsque celle-ci dépasse une concentration de 50-100 mg/ml. Cependant cette technique a des inconvénients : elle ne détecte pas les chaînes légères d'immunoglobulines, ni les autres protéines de bas poids moléculaire, et il existe des faux positifs qui doivent être connus en cas de bandelettes périmées, ou en cas de présence de germes à uréase positive ou présence de détergent dans le récipient du recueil (3)

En cas de positivité de la bandelette urinaire la protéinurie doit être confirmée par l'analyse quantitative et qualitative :

- Analyse quantitative :

C'est le dosage pondéral de la protéinurie sur les urines de 24h exprimée en g par 24h, il prend en compte la totalité des protéines présents dans les urines.

La protéinurie physiologique est en moyenne de 20 à 60 mg/24h, sa limite supérieure est de 150mg/24h. Un débit de protéinurie $> 0,3$ g/jour est anormal et un débit supérieur à 2g/24h suggère fortement une lésion glomérulaire.

Il existe une autre méthode plus pratique pour apprécier l'abondance de la protéinurie et qui évite la difficulté et les incertitudes concernant le recueil des urines sur 24 heures. Cette technique est basée sur le calcul du rapport protéinurie/Créatininurie sur un échantillon d'urine recueilli au hasard, le résultat est exprimé en g/g et le rapport est pathologique quand sa valeur est supérieure à 0,2.

- Analyse qualitative :

Elle est réalisée par l'électrophorèse des protéines urinaires et permet de distinguer :

- o Les protéinuries glomérulaires dites sélectives : constituées de plus de 80 % d'albumine. Elles sont évocatrices de lésions glomérulaires minimales secondaires à des perturbations de la charge électrique de la membrane basale glomérulaire (syndrome néphrotique à LGM ou néphrose idiopathique).
- o Les protéinuries glomérulaires dites non sélectives (pourcentage d'albumine $< 80\%$) : sont les plus fréquentes, contiennent toutes les classes de globulines du sérum, et elles traduisent des lésions glomérulaires plus importantes. En pratique clinique toutes les néphropathies peuvent donner de telles protéinuries.

- Une hématurie :

C'est un signe fréquent mais non constant de l'atteinte glomérulaire, comme elle peut être également le seul signe d'appel dans certaines néphropathies glomérulaires. Elle est soit microscopique, invisible à l'œil nu, soit macroscopique (4)

L'hématurie peut être détectée par les bandelettes réactives, et elle est confirmée et définie par la présence de plus de 10 hématies/mm³ à l'examen cytologique urinaire quantitatif (le compte d'Addis n'est plus recommandé).

Il convient de distinguer les hématuries d'origines glomérulaires et urologiques. Les arguments en faveur de la nature glomérulaire incluent :

- l'absence de signes urologiques (colique néphrétique, dysurie...),
- le caractère total de l'hématurie, sans caillot.
- la présence de cylindres hématiques (hématies piégées dans la protéine de Tamm-Horsfall et formant des cylindres lors de leur transit dans les tubules).

- Des œdèmes :

Ils constituent un autre signe fréquent des glomérulonéphrites. Ils sont liés à une diminution de la pression oncotique des protéines intra-vasculaires qui permet la fuite du sodium et d'eau vers le liquide interstitiel. Une hypovolemie efficace peut être éventuellement observée, en stimulant le système rénine-angiotensine et système sympathique, elle participe à la rétention hydro-sodée.

Il s'agit d'œdèmes mous, blancs, indolores, prenant le godet, symétriques, à prédominance déclive. Leur importance est appréciée par la prise de poids.

-Une hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est fréquente, plurifactorielle et souvent sévère lors des néphropathies glomérulaires. Elle met en cause le plus souvent l'hyper volémie

liée à la rétention sodée dans un contexte de réduction de la filtration glomérulaire (5)

Elle peut être présente au cours du syndrome néphrétique aigu ou apparaître lors de l'évolution d'une glomérulonéphrite chronique. Son apparition dans ce cas est un tournant évolutif important. Son action délétère sur l'arbre vasculaire rénal (néphroangiosclérose) et sur les glomérules (hypertension glomérulaire) s'ajoute aux lésions glomérulaires initiales, et précipite la survenue ou l'aggravation de l'insuffisance rénale(6)

- Une insuffisance rénale :

L'insuffisance rénale peut constituer le terme évolutif de la néphropathie glomérulaire témoignant de lésions sévères et irréversibles. Comme elle peut

Peut faire partie du tableau initial, et dans ce cas elle est le plus souvent réversible, elle peut être (7) :

- Fonctionnelle secondaire à une hypovolémie.
- Glomérulaire aiguë due le plus souvent à une prolifération cellulaire endo et ou extra-capillaire.
- Vasculaire aiguë en cas de thrombose des veines rénales compliquant souvent un syndrome néphrotique profond.

Tableau 1 : Signes d'atteinte glomérulaire

v Protéinurie souvent supérieure à 2g/24heures, composée essentiellement d'albumine.
v Hématurie microscopique ou macroscopique, avec parfois des cylindres hématiques.
v Œdèmes.
v Hypertension artérielle.
v Insuffisance rénale.

2. Regroupement syndromique :

L'association variée des différents signes précédemment décrits (protéinurie, hématurie, œdème, hypertension artérielle, insuffisance rénale) et leur allure évolutive permettent d'individualiser plusieurs syndromes glomérulaires correspondant à des étiologies différentes. (Tableau 2)

On distingue classiquement cinq grands syndromes glomérulaires :

2.1. Syndrome néphrotique :

2.2.1. Définition :

La définition du syndrome néphrotique est strictement biologique :

- Protéinurie > 3g/24 heures (ou 50mg/kg/24h chez l'enfant).
- Protidémie < 60 g/l.
- Albuminémie < 30 g/l.

Sur le plan qualitatif, la protéinurie peut être sélective ou non sélective.

Le syndrome néphrotique est dit pur si absence :

- d'hématurie macroscopique ou microscopique
- d'hypertension artérielle
- d'insuffisance rénale organique

Il est par contre qualifié d'impur s'il est associé à un ou plusieurs des signes précédents.

2.2.2 Tableau clinique :

Il est dominé par les œdèmes :

Ils sont mous, blancs, « prennent le godet », ils prédominent dans les territoires déclives (chevilles, et jambes en position debout, lombes chez un sujet en décubitus dorsal) et dans les régions où la pression extravasculaire est faible (orbite de l'œil).

Ces œdèmes peuvent être très importants responsables d'un épanchement des séreuses (plèvre, péricarde, péritoine), réalisant un état d'anasarque, alors que l'œdème pulmonaire est exceptionnel en l'absence d'insuffisance cardiaque.

2.2.3. Complications : (figure 1)

- Complications thromboemboliques :

L'élévation du risque thromboembolique dans le cadre du syndrome néphrotique est une complication bien connue, elle met en jeu le pronostic vital. Ce risque est lié aux pertes urinaires de certains facteurs de coagulation qui sont largement compensés par une augmentation de la synthèse hépatique des protéines de la coagulation, et à la fuite urinaire d'anticoagulant naturel tel l'antithrombine III, responsables d'une situation d'hypercoagulabilité.

Ces thromboses vasculaires peuvent toucher tous les territoires, veineux et artériels. Les deux localisations veineuses les plus fréquentes sont les veines rénales et les veines profondes des membres, et elles sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant.

- Complications infectieuses :

L'augmentation de la susceptibilité aux infections dans le syndrome néphrotique est en rapport avec la diminution de la concentration d'immunoglobulines G et A, et à la modification de l'immunité cellulaire. Dans ce contexte le risque d'infection par les bactéries encapsulées (Pneumocoque, Hémophilus, Klebsielle) est particulièrement élevé.

- Hyperlipidémie :

Au cours du syndrome néphrotique, l'hypercholestérolémie peut être très importante (> 10 g/L), elle est de type mixte avec élévation du LDL-C.

Elle est liée à une augmentation de la production des lipoprotéines au niveau du foie (VLDL et LDL) et à une diminution de leur catabolisme, et elle est directement corrélée à l'importance de la protéinurie.

L'hyperlipidémie sévère du syndrome néphrotique augmente le risque cardiovasculaire et peut aggraver la progression des lésions rénales.

- Autres complications :

Les taux plasmatiques d'un certain nombre de protéines de liaison sont abaissés au cours du syndrome néphrotique en raison de leur élimination urinaire. De ce fait, les concentrations plasmatiques de nombreux ions, hormones, vitamines sont diminuées :

- Fuite du cholécalciférol binding protein peut entraîner un déficit en vitamine D, avec hyperparathyroïdie secondaire.
- La diminution de la thyroxine binding globulin peut être responsable d'un abaissement de la thyroxine responsable d'une hypothyroïdie.
- Déficit en cuivre et en zinc.
- Baisse de l'albumine sérique est responsable de l'augmentation de la fraction libre des médicaments, notamment des anti vitamines K, des AINS....
- Malnutrition protidique est fréquemment observée au cours des syndromes néphrotiques chroniques.

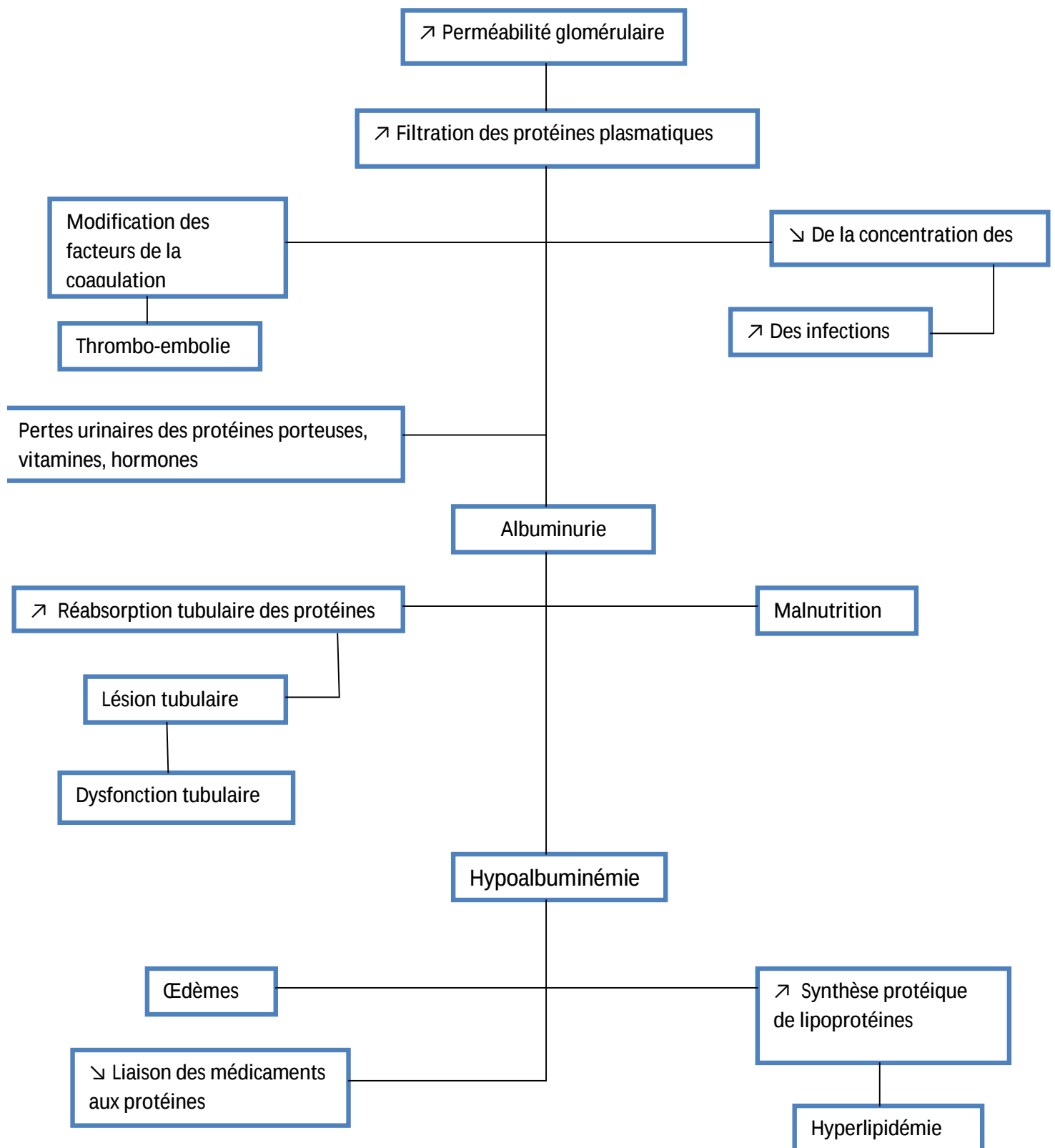


Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques des complications du syndrome néphrotique.

2.2. Syndrome néphritique aigu :

Il correspond à l'apparition brutale ou rapidement progressive (sur quelques heures ou quelques jours) de :

- Œdèmes.
- hypertension artérielle.
- hématurie macroscopique, associée à une oligurie (urine « Bouillon sale »).
- insuffisance rénale aiguë est souvent modérée, elle peut être sévère et nécessiter une épuration extra rénale

Du fait de la rapidité de son installation, l'hypertension artérielle est parfois très sévère et responsable d'un retentissement oculaire (rétinopathie hypertensive), cérébral (encéphalopathie hypertensive) ou cardiaque (œdème pulmonaire aigu).

La protéinurie est variable dans ce syndrome, mais le débit est en général inférieur à 3g/24 heures.

Sur le plan histopathologique, le syndrome néphritique aigu correspond au développement aigu d'une hypercellularité glomérulaire: glomérulonéphrite endocapillaire pure ou glomérulonéphrite membranoproliférative à début aigu. Ces glomérulonéphrites sont en général secondaires à une infection bactérienne aiguë récente (glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse) ou chronique (endocardite). Elles sont habituellement associées à une hypocomplémentémie liée à l'activation de la voie alterne (GNA poststreptococcique) ou classique (cryoglobulinémie).

- Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive :

Il s'agit de la forme la plus grave des néphropathies glomérulaires pouvant aboutir à une insuffisance rénale terminale anurique en quelques jours à quelques semaines.

Il s'agit d'un syndrome clinico-biologique ressemblant au syndrome néphritique avec cependant quelques particularités :

- L'hématurie est souvent macroscopique et inaugurale. Une leucocyturie aseptique ($L > 10/mm^3$) est souvent présente.
- L'hypertension artérielle est moins marquée que dans le syndrome néphritique aigu et souvent absente.
- L'insuffisance rénale s'aggrave progressivement en quelques jours ou semaines jusqu'à l'insuffisance rénale sévère.
- Les signes extra-rénaux évocateurs d'une maladie de système sont fréquents.

En pratique, tout syndrome glomérulaire (protéinurie et hématurie macroscopique) avec insuffisance rénale s'aggravant progressivement en quelques jours ou semaines doit être considéré comme une glomérulonéphrite rapidement progressive.

Ce syndrome constitue une urgence médicale et une indication impérative de la biopsie rénale, qui montre souvent la présence d'une prolifération extra capillaire réalisant des croissants cellulaires affectant un pourcentage élevé de glomérules, avec des lésions de nécrose fibrinoïde.

- Syndrome d'hématurie macroscopique récidivante :

Ce type de symptomatologie fait référence principalement à deux diagnostics :

- La néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA ou maladie de Berger.
- le syndrome d'Alport.

L'hématurie macroscopique survient souvent chez un sujet jeune chez qui aucun signe n'évoque une origine urologique (tels que caillots, douleurs, fièvre...).

- Syndrome de néphropathie glomérulaire au stade d'insuffisance rénale chronique :

Les néphropathies glomérulaires évoluent pour la plupart vers l'insuffisance rénale chronique en raison de la sclérose progressive des glomérules. Souvent, le diagnostic de la maladie rénale est fait à ce stade tardif.

Le tableau est celui d'une insuffisance rénale chronique accompagnée de certains signes évocateurs :

- Existence d'un syndrome glomérulaire associant une protéinurie plus ou moins importante et éventuellement une hématurie microscopique.
- Rétention hydrosodée: habituelle du fait de l'insuffisance rénale et de l'hypoalbuminémie, responsable d'une hypertension artérielle, fréquente et sévère et d'un syndrome œdémateux.
- Atrophie symétrique des reins à l'échographie.

Tableau 2: Mode de présentation des maladies glomérulaires

Syndrome	Signes	Etiologies
Syndrome hématurique	Hématurie micro ou macroscopique récidivante	- Néphropathie à IgA - Syndrome d'Alport - Maladie des membranes basales fines
Protéinurie isolée		- Glomérulosclérose focale
Syndrome de glomérulonephrite chronique	- Hématurie , protéinurie - +/- HTA - +/- Insuffisance rénale	Toutes les néphropathies glomérulaires au stade de glomérulosclérose chronique.
Syndrome néphrotique	- Protéinurie > 3g/24 - Protidémie < 60 g/l. - Albuminémie < 30 g/l	- Syndrome néphrotique à LGM - Hyalinose segmentaire et focale - Glomérulonéphrite extra membraneuse idiopathique ou secondaire (ex lupus, néoplasie) - Glomérulonéphrite membranoproliférative - Glomérulonéphrite fibrillaire - GN à dépôts de fragments d'immunoglobulines - Amylose - Diabète
Syndrome néphrétique aigu	Tableau brutal en quelques jours associant : - Hypertension artérielle - Protéinurie - Hématurie - Œdèmes - IRA modérée	- Glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse - GN proliférative focale ou diffuse - (lupus, endocardite, néphropathie à IgA) - Glomérulonéphrite membranoproliférative - Glomérulonéphrite fibrillaire
Syndrome de glomérulonephrite rapidement progressive	- IRA en une à quelque semaine - Protéinurie - Hématurie - Signes extra-rénaux	- GN à ANCA: polyangéite microscopique, polyangéite avec granulome (ex Wegener), syndrome de Churg et Strauss - GN à anticorps anti-MBG (Goodpasture) - GN à complexes immuns (infection) - GN Lupique

C. Aspects histologiques :

1. Ponction biopsie rénale :

La ponction biopsie rénale (PBR) est l'examen clé des néphropathies glomérulaires, elle a un intérêt diagnostique, thérapeutique et pronostique (8,9)

Cette biopsie peut être réalisée par voie (10):

- Percutanée (figure2) : c'est la méthode la plus fréquemment utilisée. L'utilisation du pistolet automatique est actuellement la technique de référence et a supplanté la biopsie à l'aiguille. Elle est de plus en plus réalisée sous guidage échographique et plus rarement scanographique. (Annexe 1 : Protocole de réalisation de la PBR).



Figure 2: Image montrant la réalisation d'une PBR percutanée.

- La biopsie rénale transveineuse (transjugulaire) : a été développée comme une alternative à la biopsie par voie percutanée notamment en cas d'existence de contre indication à cette dernière (trouble de l'hémostase non corrigeable, anticoagulant ne pouvant pas être

interrompu) ou lors de la réalisation d'une double biopsie foie-rein. La technique repose sur une catheterisation de la veine jugulaire interne droite, la veine cave, puis la veine rénale droite. En cas de saignement intrarénal, le drainage se fait directement dans le système veineux (figure 3).

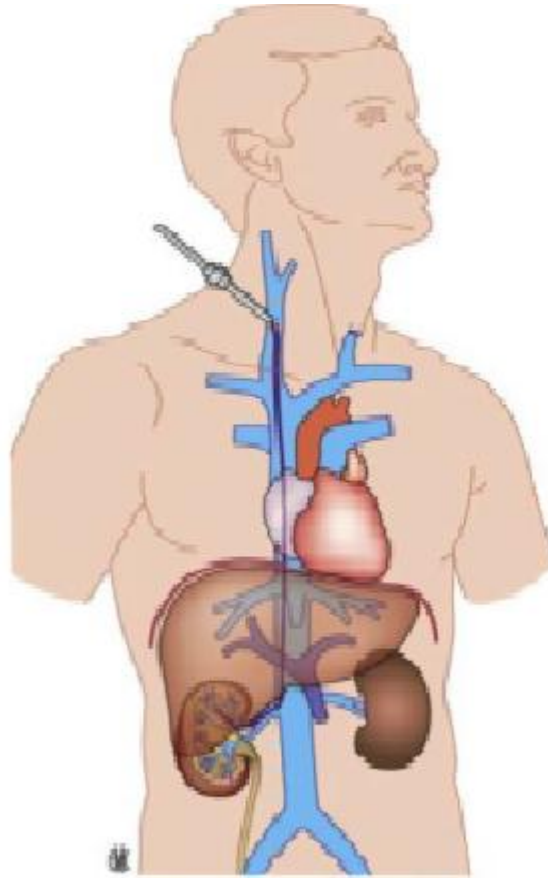


Figure 1: Schéma illustrant la technique de réalisation d'une PBR trans-ugulaire

- Les biopsie rénales par voie chirurgicale sont classiquement réservées aux biopsies sur rein unique et sont de plus en plus réalisées par voie laparoscopique qui permet un contrôle direct de la qualité de l'hémostase.

Deux prélèvements sont nécessaires un pour la microscopie optique (MO) fixé dans le formol et l'autre pour l'immunofluorescence fixé dans l'azote liquide. L'étude en microscopie électronique peut parfois être nécessaire.

Les colorations systématiques en MO sont le trichrome de Masson, l'acide périodique de Schiff (PAS), l'argentation selon la technique de Jones et l'Hématéine Eosine Safran (HES). Des colorations spéciales peuvent être ajoutées comme le Rouge Congo pour la recherche d'une amylose, le Perl's pour la recherche des dépôts ferriques. La biopsie peut être étudiée en lumière polarisée à la recherche de cristaux (9).

L'examen en immunofluorescence recherche des dépôts d'immunoglobulines (chaînes lourdes (γ , α , μ), chaînes légères kappa et lambda), de complément et de fibrine.

2. Rappel du glomérule normal :

Le glomérule est une structure unique faite d'un peloton vasculaire ou floculus constitué d'anses capillaires anastomosées qui débutent par l'artère afférente et se terminent par l'artère efférente. Ces anses capillaires s'enroulant autour de tiges mésangiales. Le floculus est enclos dans un volume limité par la capsule de Bowman (Figure 4).

La paroi capillaire glomérulaire délimite 2 espaces fondamentaux : en dedans l'espace endocapillaire ou endomembraneux et en dehors l'espace extracapillaire ou extramembraneux. Le premier correspond au compartiment sanguin et le deuxième au compartiment urinaire.

Il existe 3 types de cellules glomérulaires (9) :

- Les cellules épithéliales :
 - Cellules épithéliales pariétales : elles tapissent la capsule de Bowman.
 - Cellules épithéliales viscérales (ou podocytes) : elles sont en contact avec la membrane basale glomérulaire (MBG), par l'intermédiaire d'extensions cellulaires appelées pédicelles.
- Les cellules endothéliales :

Elles sont fenestrées et constituent la paroi du capillaire glomérulaire. Elles reposent sur le versant interne de la MBG.

- Les cellules mésangiales :

Elles sont présentes dans le mésangium qui est un tissu de soutien. Elles élaborent de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire et sont capables de se contracter, modulant ainsi la surface de filtration glomérulaire.

La membrane basale glomérulaire couvre l'ensemble des anses capillaires de l'endothélium. Elle forme la barrière de filtration qui est constituée de :

- Sur son versant dit interne par la cellule endothéliale,
- Par la membrane basale glomérulaire, constituée de trois couches (lamina rara interna, une lamina densa et une lamina rara externa)
- Sur le versant dit externe par le podocyte et ses pédicelles reliés les uns aux autres par les diaphragmes de fente.

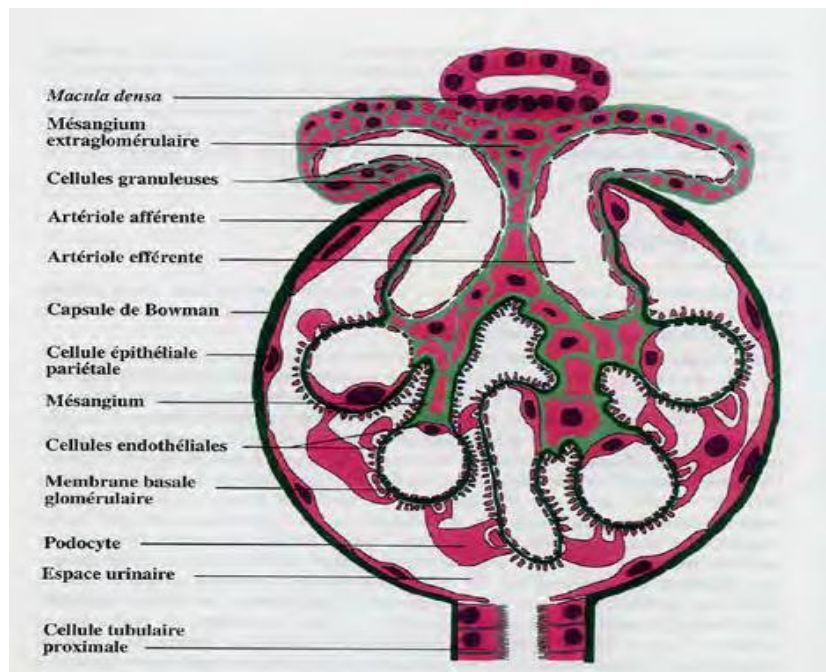


Figure 2: Schéma d'un glomérule normal

3. Lésions élémentaires glomérulaires :

3-1 Altérations cellulaires :

Elles peuvent se présenter comme une turgescence des cellules endothéliales, une fusion ou un effacement des pédicelles.

3-2 Anomalies du nombre de cellules glomérulaires : (figure 5)

- Prolifération endocapillaire :

Elle intéresse les cellules situées sur le versant interne de la membrane basale glomérulaire, essentiellement les cellules mésangiales.

- Prolifération extracapillaire

Elle intéresse les cellules situées à l'extérieur du flocculus glomérulaire, c'est à dire les cellules épithéliales de la capsule de Bowman. La chambre urinaire est alors occupée par un amas de cellules organisées en « croissant » qui peut être circonférentiel ou global, comblant la totalité de la chambre urinaire, ou segmentaire n'en comblant qu'une partie. Elle est le résultat d'une rupture (nécrose) de la paroi capillaire et donc l'irruption de cellules, de facteurs sanguins dans l'espace urinaire. Quand ce phénomène est sévère, il peut y avoir une rupture de la capsule de Bowman et une formation pseudogranulomateuse autour du glomérule. L'évolution se fait vers la cicatrisation fibreuse.

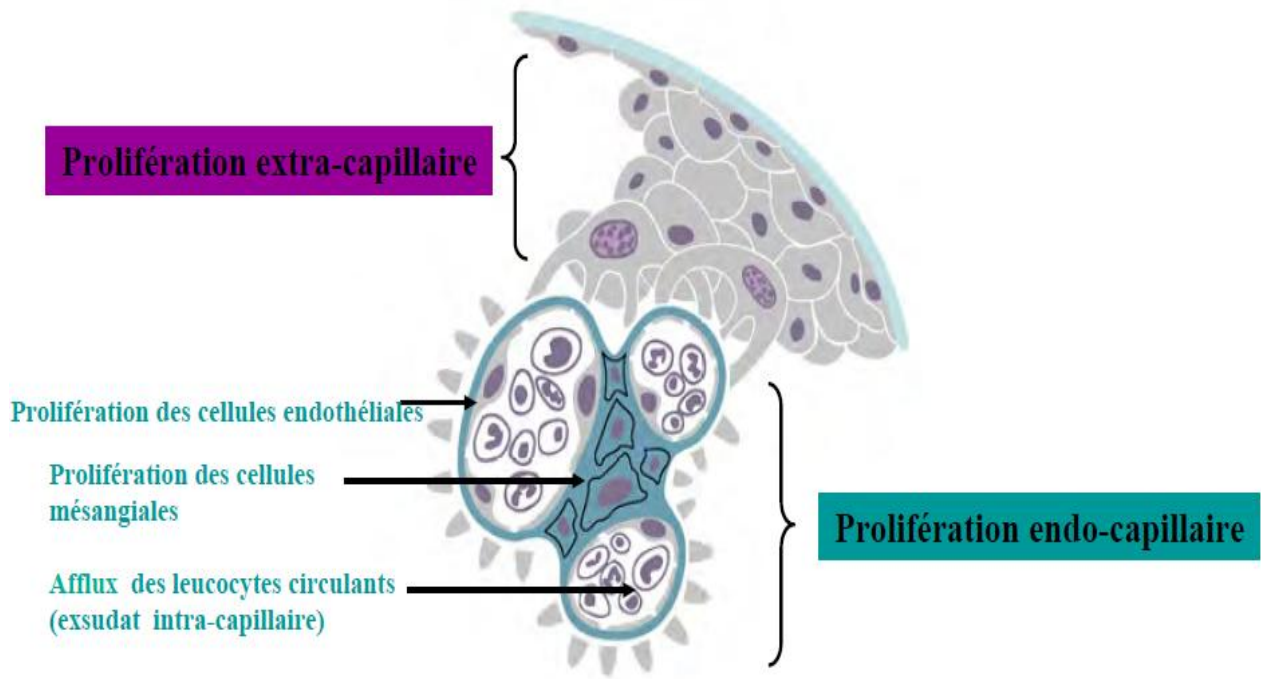


Figure 5 : Différents types de proliférations cellulaires

3-3 Dépôts anormaux : Figure 6

Les dépôts sont toujours extracellulaires et localisés au contact des composants matriciels. Ils sont composés essentiellement d'immunoglobulines (IgA, IgG, IgM) et de facteurs du complément. L'étude en immunofluorescence permet de les détecter et de définir précisément leur localisation et leur composition.

- Dépôts extramembraneux :

Ce sont des dépôts immuns situés sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire.

L'étude des sous classes permet de distinguer différentes étiologies.

- Dépôts endomembraneux :

Ils peuvent être mésangiaux, sous-endothéliaux ou intracapillaires.

- « Dépôts Denses » intramembraneux :

Ce sont des dépôts qui siègent dans la lamina densa donnant à la membrane basale glomérulaire un aspect épaissi et rubanné. Ces mêmes dépôts se trouvent aussi dans les membranes basales tubulaires et la capsule de Bowman. Ils caractérisent la Maladie de « Dépôts Denses » qui est aussi appelée glomérulonéphrite membranoproliférative de type II.

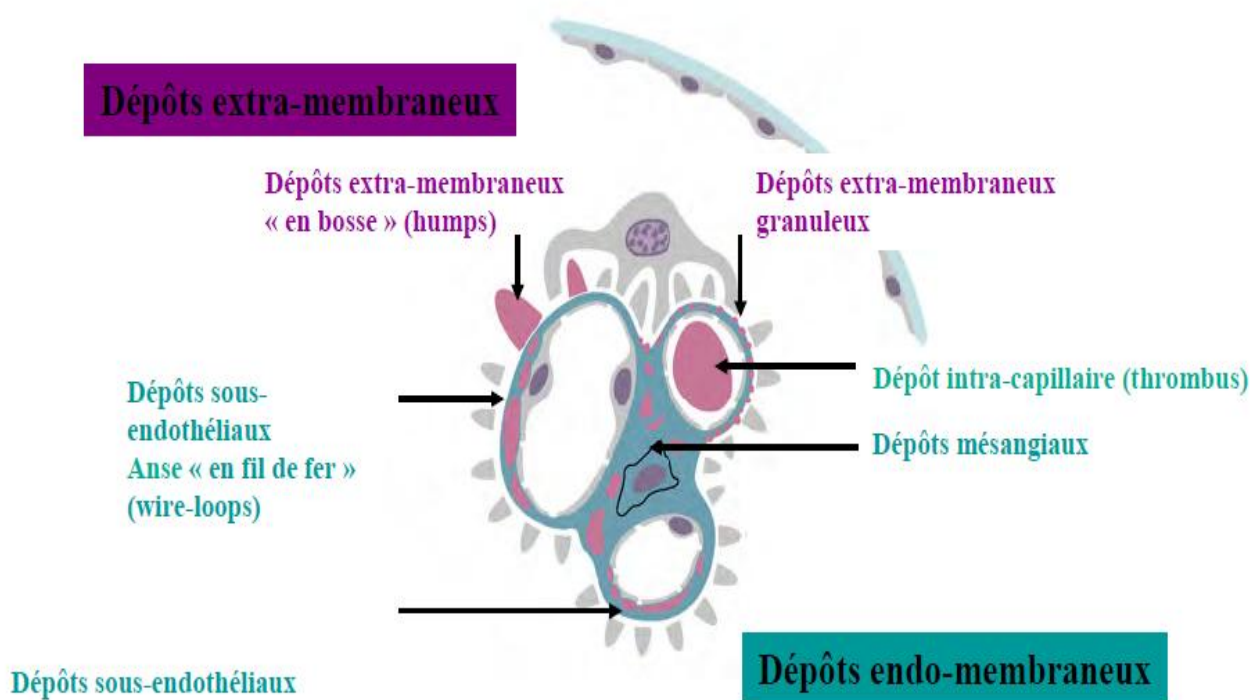


Figure 6 : Différentes localisations des dépôts glomérulaires

3-4 Modifications de la matrice extracellulaire :

Elles incluent les anomalies propres de la membrane basale glomérulaire et celles qui résultent d'une synthèse anormale en réponse à la présence de dépôts anormaux ou de phénomènes prolifératifs, dont on décrit :

- La rupture de la paroi capillaire.
- Les irrégularités et les amincissements de la membrane basale glomérulaire.
- Le plissement de la membrane basale glomérulaire.
- les massues, des chaînettes qui sont des formations membranoïdes synthétisées par les podocytes.

- L'aspect en double contour.
- Les espaces clairs sous endothéliaux.
- L'épaississement diffus de la matrice mésangiale correspond à une synthèse accrue de matériel matriciel qui peut s'organiser en nodules,
- L'adhérence flocculocapsulaire.

D. Glomérulonéphrites primitives :

Il s'agit des maladies glomérulaires sans facteur étiologique retrouvé.

Sur le plan clinique, elles sont caractérisées par l'absence de signes extra-rénaux (tableau1). Un bilan étiologique complet doit être systématiquement réalisé pour éliminer en particulier une maladie générale (tableau2).

Le diagnostic repose sur la biopsie rénale.

Différentes classifications des néphropathies glomérulaires primitives ont été proposées. La classification histologique reste la plus utilisée (11,12).

Les principales glomérulonéphrites primitives sont :

- Lésions glomérulaires minimales.
- Hyalinose segmentaire et focale.
- Glomérulonéphrite extra membraneuse.
- Néphropathies à IgA.
- Glomérulonéphrite membranoproliférative.

Tableau 3 : Signes cliniques extra-rénaux

- signes généraux : AEG, fièvre, anorexie, amaigrissement
- arthralgies
- myalgies
- signes cutanés (purpura vasculaire...)
- des signes pulmonaires (dyspnée, toux, hémoptysie)
- signes ORL (épistaxis)
- signes neurologiques.
- Autres : ATCD familiaux de néphropathie, de surdité, d'hémopathie.

Tableau 4 : Bilan à envisager devant un syndrome glomérulaire

- CH50, C3, C4
- Anticorps antinucléaires et anticorps anti-DNA natif
- anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA),
- anticorps anti-membrane basale glomérulaire. (MBG)
- cryoglobulinémie (à prélever à 37°C), facteur rhumatoïde.
- Electrophorèse + Immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques et urinaires.
- Dosage pondérale des immunoglobulines.
- Sérologie : VHB, VHV, VIH, TPHL
- Hémocultures
- Anticorps anti-streptolysine.

E. Glomérulonéphrites secondaires :

Par définition ce sont des glomérulonéphrites survenant au cours d'affections relevant d'une cause précise. Sur le plan clinique, l'existence de signes extra-rénaux oriente vers une glomérulonéphrite secondaire (tableau3).

Tableau 5 : Causes des GN secondaires

Maladies de systèmes	• Diabète • Lupus érythémateux dissémine • Vascularites nécrosantes • Purpura rhumatoïde • Cryoglobulinémie • Amylose
Infections	• Infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C • Infection par le VIH • streptocoque, pneumocoque • Infection d'un shunt atrio-ventriculaire • Autres : paludisme, syphilis
Cancerse hémopathies	• Tumeurs solides (cancer bronchique) • Hémopathies (myélome multiple, lymphome non-hodgkinien) • Gammapathie monoclonale isolée
Médicaments	• Anti-inflammatoires non stéroïdiens • Lithium • Sels d'or • D-penicillamine
Autres causes	• Transplantation rénale • Pré-éclampsie

F. Traitement :

1. Traitement symptomatique :

Il doit être initié à la phase aiguë de la prise en charge et maintenu jusqu'à l'obtention de la guérison de la néphropathie glomérulaire.

En cas d'échec partiel ou total du traitement spécifique du syndrome néphrotique, les mesures symptomatiques s'avèrent indispensables pour prévenir les complications en rapport avec la protéinurie afin de ralentir la dégradation de la fonction rénale, d'améliorer la qualité de vie des patients, et d'éviter les manifestations thromboemboliques pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients.

1-1 Mesures hygiéno-diététiques :

Les mesures hygiéno-dietetiques ont pour but essentiellement de corriger la rétention hydrosodée, elles sont basées sur la restriction hydrique et la restriction sodée avec un apport en sel qui varie de 4 à 6g NaCl /24h. Un régime normal en protéines, apportant 1à 1.2g/kg/jr de protéines est suffisant pour prévenir la malnutrition protidique.

1-2 Diurétiques :

En cas d'œdèmes, le régime désodé est souvent insuffisant et l'emploi de diurétiques est nécessaire., les diurétiques de l'anse (furosémide ou bumétanide) sont utilisés en première intention. La dose efficace est généralement plus élevée chez les patients présentant un syndrome néphrotique par rapport aux autres causes du syndrome œdémateux, elle varie de 20 à 160 mg/J. Le traitement doit être progressif en 2 à 3 prises par jour.

La réponse obtenue est appréciée sur la variation quotidienne du poids, du volume d'urine et de la natriurèse/24 heures.

La surcharge hydrosodée doit être corrigée lentement (pas plus d'un Kilogramme par jour). Une natriurèse trop rapide peut induire une hypovolémie, qui

peut être suffisamment sévère pour occasionner une insuffisance rénale aiguë, généralement fonctionnelle mais parfois organique, par nécrose tubulaire en cas de choc hypovolémique

En cas de résistance à cette première ligne de traitement (œdèmes réfractaires), trois pistes peuvent être exploitées, et éventuellement combinées :

1. L'adjonction d'un diurétique distal, préférentiellement un amiloride (modamide) ou un anti-aldostérone. Leur usage est contre-indiqué en cas d'altération significative de la fonction rénale en raison du risque d'hyperkaliémie, leur administration doit se faire sous surveillance de la kaliémie.
2. L'usage d'un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide). L'association diurétique de l'anse + thiazide, expose au risque d'hypokaliémie brutale.
3. L'administration parentérale du diurétique de l'anse.

Le recours à des perfusions d'albumine combinées à l'usage de furosémide par voie IV n'est pas recommandé au cours du syndrome néphrotique. Elle n'est réalisée qu'à titre exceptionnel en urgence en cas de collapsus, d'hypovolémie ou douleurs abdominales par crise néphrotique en l'absence de signes de péritonite, sous forme d'albumine à 20% (1g/kg) en perfusion lente avec un contrôle de la pression artérielle.

1-3 Traitement anti-protéinurique :

Ce traitement est basé sur (13) :

- Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)
- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI)

Ces inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) ont un rôle adjuvant non négligeable avec un effet antiprotéinurique prouvé. Tout comme la corticothérapie ils réduisent l'apoptose podocytaires.

Il y a peu de preuves pour suggérer la supériorité des IEC par rapport aux ARA II. Cependant, la combinaison des deux peut conduire à une activité antiprotéinurique additive, bien qu'il y ait des preuves contradictoires concernant le rapport risque-bénéfice de cette stratégie, surtout si DFG est considérablement réduit.

L'initiation d'un traitement par IEC ou ARA II devrait être retardée si le patient présente une hypovolemie ou une hyperkaliémie jusqu'à la correction de ces troubles, et ils sont formellement contre indiqués en cas de sténose bilatérale des artères rénales. De ce fait l'initiation et le maintien de ces médicaments chez les patients ayant une fonction rénale altérée doit être prudente, et la créatininémie, la kaliémie doivent être évaluées dans les trois à sept jours après le début des IEC.

d- Traitement antihypertenseur :

Le contrôle de la TA permet de diminuer le risque cardiovasculaire et de ralentir la progression de la maladie rénale.

Une HTA est définie chez l'IR par des chiffres $\geq 140/90$. Les cibles thérapeutiques sont 130/80 si $PU \leq 1g/jr$ et 125/75 si la protéinurie est supérieure à 1g/24 (14)

Les IEC et les ARA II sont le traitement de première intention du fait de leurs propriétés néphroprotectrices. Les diurétiques et les inhibiteurs calciques sont des agents de second choix pour atteindre les cibles tensionnelles.

e- Hypolipémiants :

Les hypolipémiants sont utilisés en cas de syndrome néphrotique persistant associé à une augmentation du LDL-C. Ils permettent de prévenir les complications cardiovasculaires et de retarder la progression de la maladie vers l'insuffisance rénale chronique.

Certains hypolipémiants (clofibrate) ont une toxicité rénale et une interaction médicamenteuse potentielle, en particulier avec la ciclosporine et seront

responsables d'une rhabdomyolyse. D'où l'intérêt de réaliser un bilan hépatique et un dosage des enzymes musculaires (CPK) lors de la mise en route du traitement et au cours du suivi.

f-Traitement anticoagulant :

Les complications thrombotiques ont une incidence accrue au cours du syndrome néphrotique, et mettent en jeu le pronostic vital, rendant ainsi une prise en charge préventive nécessaire basée sur :

Ø Les mesures générales pour tous les patients :

- § éviter le repos au lit et favoriser la mobilisation.
- § éviter la déplétion hydrosodée brutale au cours du traitement diurétique (<1 kg/j chez l'adulte).
- § corriger l'hypovolémie.
- § proscrire les ponctions artérielles ou veineuses profondes, la pose de cathéters centraux et les perfusions inutiles.

Ø Traitement anticoagulant :

Une anticoagulation est recommandée chez les patients à haut risque thromboembolique qui ont :

- § Albuminémie $\leq$ à 20g/l :
- § Protéinurie sup à 10g/24h
- § BMI $\geq$ à 35.
- § ATCD thromboemboliques personnels ou familiaux.
- § Insuffisance cardiaque congestive stade III ou IV de la NYHA.
- § Chirurgie abdominale ou traumatologique récente.

Cette anticoagulation est basée sur les AVK précédé d'une courte période de traitement par héparine. Dans les formes modérées une prévention par acide acétyl salicylique à dose antiagrégante est suffisante.

Le traitement doit être maintenu tant que le patient est néphrotique avec une albuminémie inférieure à 30g/l, et nécessite une surveillance rapprochée de l'INR compte tenu des modifications pharmacocinétiques de cette classe médicamenteuse au cours du syndrome néphrotique visant une cible comprise entre 2 et 3.

2. Traitement immunosuppresseur :

2.1 Corticostéroïdes:

Les corticostéroïdes sont des immunosuppresseurs par de multiples mécanismes qui entrent en synergie afin de bloquer le développement de la réponse immune. Les corticostéroïdes sont non seulement capables de bloquer l'initiation d'une réponse immune, mais ils peuvent également décapiter une réponse en cours en inhibant les sécrétions cytokiniques inflammatoires des phagocytes et en bloquant l'émigration des effecteurs immunologiques vers l'organe cible (15).

Dans le cadre des affections glomérulaires les corticoïdes les plus utilisés sont la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone.

2.1.1. Précautions d'emploi :

Avant toute prescription de corticostéroïdes il faut :

- Eliminer un foyer infectieux + + +
- Evaluer les comorbidités associées : HTA, diabète, cardiopathie, ulcère peptique, fracture et ostéoporose, hyperlipidémie, ATCD de psychose...
- Eduquer le patient pour apprendre à gérer son traitement.

2.1.2. Modalités d'utilisation :

Ø Posologies et voies d'administration :

Ils sont administrés soit par voie orale à une dose qui varie de 0.5 à 1 mg/ kg /J, sous forme de prise unique le matin, quotidienne ou à jour alterné. Soit par voie intraveineuse sous forme de bolus à une dose de 15 mg/kg. (Protocole de perfusion de méthylprednisolone : annexe 4).

Quel que soit le mode d'administration, per os ou en IV, la règle est de rechercher la dose minimale active efficace.

Ø Mesures adjuvantes :

- § Régime désodé
- § Régime pauvre en « sucres rapides »
- § Apports caloriques normaux, riches en protéines
- § Potassium par voie orale si nécessaire
- § Prévention de l'ostéoporose et retard de croissance par une supplémentation en calcium et vitamine D.
- § Traitement anti-ulcéreux : pansement gastrique à prendre à distance.
- § activité physique régulière.
- § arrêt du tabagisme.

Ø Décroissance du traitement :

La décroissance du traitement doit se faire de façon progressive par palier pour éviter le rebond de la maladie au début et le risque d'insuffisance surrénalienne au sevrage. (13)

Il est conseillé d'utiliser une feuille de décroissance des corticoïdes sur laquelle sont mentionné la date de début, la dose initiale et le schéma de décroissance. (Annexe 2: Feuille de décroissance des corticoïdes).

2.1.3.Effets secondaires : (Tableau 6)

Les effets secondaires sont en fonction de (16):

- Terrain (âge, antécédents pathologiques, maladie)
- Posologie quotidienne, dose totale, durée du traitement
- Nature du corticoïde, voie et mode d'administration

Tableau 6: Effets secondaires des corticostéroïdes

Ø Hypercorticisme iatrogène • Obésité facio-tronculaire, syndrome de Cushing • Diabète, aménorrhée, altération des fonctions sexuelles • Hyperlipidémie • Hypercatabolisme protidique • HTA, hypokaliémie • Ostéoporose, ostéonécrose aseptique, retard de croissance • Myopathie cortisonique, ruptures tendineuses • Effets cutanés : acné, folliculites bactériennes, vergetures.... • inhibition de l'axe hypothalamo-hypophysaire	
Ø Hypocortisolisme endogène à l'arrêt brutal • Insuffisance surrénale aiguë • Reprise évolutive de l'affection initiale • Hypertension intra-crânienne bénigne de l'enfant	Ø Atteintes digestives • Ulcères gastro-duodénaux. • Perforations. • Pancréatite.
Ø Effets plus rares • Troubles neuro-psychiques : effets stimulants, insomnie, troubles psychotiques • Réaction d'hypersensibilité : urticaire, choc anaphylactique • Effets oculaires : cataracte, glaucome...	Ø Risque infectieux : • Bactérien de type pyogène ou à croissance lente : tuberculose • Virale : Herpes, Varicelle-zona, • Parasitaire : pneumocystose et toxoplasmose

2.1.4. Cas particuliers :

En cas de grossesse : Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés à doses habituelles mais une surveillance rapprochée, multidisciplinaire, impliquant le néphrologue et le gynécologue obstétricien s'implique. La possibilité d'une insuffisance surrénale aigue chez le nouveau-né requiert la présence d'un pédiatre lors de l'accouchement.

2.2. Cyclophosphamide : (Endoxan)

Le Cyclophosphamide (endoxan), est un agent alkylant, l'un des dérivés de moutardes à azote qui se fixent par leur radical alcoyl sur l'ADN et bloquent le cycle cellulaire en phase G2. C'est l'un des traitements immunosuppresseurs les plus puissants, il est surtout utilisé dans les maladies auto-immunes qui mettent en jeu la sécrétion d'auto-anticorps (lupus, maladie de Wegener, polyangéite microscopique...) (17 ,18).

Pour être actif, le cyclophosphamide doit être transformé par le cytochrome P450 hépatique en métabolites actifs. Son élimination est principalement rénale avec une demi-vie de l'ordre de 6 heures, mais celle-ci peut être augmentée par différents traitements et en particulier l'allopurinol (Zyloric®), et en cas d'insuffisance rénale.

2.2.1. Modalités d'utilisation :

Ø Posologies et voies d'administration :

L'Endoxan a une bonne biodisponibilité, il peut être administré par voie orale en une prise matinale précédée et suivie de boissons abondantes à une dose de 2 à 2,5 mg/kg/J. Comme il peut être administré par voie intraveineuse sous forme de bolus mensuels à une dose de 15 mg/Kg. (Annexe 3 : Protocole de perfusion de l'Endoxan).

La posologie prescrite doit être adaptée en fonction de l'âge et la fonction rénale.

Ø Mesures adjuvantes :

Avant toute administration de cyclophosphamide il faut :

- Bien hydrater le patient.
- Administrer de manière concomitante une perfusion de mesna (Uromitexan®) afin de diminuer la toxicité vésicale et le risque de cystite hémorragique.
- Prescrire la dose cumulée la plus faible possible : ce qui justifie de privilégier la voie intraveineuse plutôt que per os.
- Mettre en place une contraception anovulatoire efficace chez la femme, par exemple Lutenyl® en continu.
- Proposer une cryoconservation du sperme chez l'homme.
- Éviter l'association à l'allopurinol (Zyloric®)
- Une prophylaxie par le cotrimoxazole, systématique pendant la durée du traitement par cyclophosphamide et tant que le taux de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 250/mm³, permet de prévenir la Pneumocystose

2.2.2. Effets indésirables :

Les effets secondaires du cyclophosphamide sont essentiellement hématologiques : Leuconeutropénie, anémie, thrombopénie.

La survenue d'une alopecie, une aménorrhée, ou une azoospermie est possible, et dans des cas rares on peut observer un syndrome inapproprié de sécrétion d'ADH, hépatites aiguës.

Le cyclophosphamide administré à fortes doses, a un risque important de cystite hémorragique et de pneumopathie interstitielle.

2.2.3. Contre indications :

- Vaccin contre la fièvre jaune ou un autre agent infectieux vivant.
- Insuffisance médullaire sévère.
- Infection urinaire aiguë ou cystite hémorragique préexistante.

- Hypersensibilité à un des composants.
- Insuffisance cardiaque sévère non liée à la maladie inflammatoire.

2.2.4. Surveillance :

La surveillance du traitement par cyclophosphamide repose sur :

Ø le contrôle hématologique en réalisant une numération formule sanguine :

- Avant chaque perfusion ;
- Toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois ;
- Puis de façon mensuelle en cas de poursuite du traitement par voie orale.

Si les leucocytes totaux sont $< 4000/\text{mm}^3$ à la date programmée du bolus, la dose sera réduite de 25 %, voire reportée en cas de cytopénie franche (polynucléaires neutrophiles $< 1\,000/\text{mm}^3$)

Ø Contrôle trimestriel du bilan hépatique.

Ø Surveillance clinique en raison du risque infectieux et pulmonaire.

Ø Contrôle de la dose cumulée (dose max...) surtout en traitement per os

2.3. Inhibiteurs des bases puriques :

2.3.1. Azathioprine (Imurel®) :

L'azathioprine est un analogue des bases puriques qui inhibe la synthèse d'ADN et d'acide ribonucléique (ARN). IL est utilisé parfois en traitement d'attaque ou en relais du cyclophosphamide dans de nombreuses pathologies inflammatoires notamment le lupus, les vascularites systémiques (19)

Posologies et voies d'administration

L'azathioprine est administré par voie orale à la dose de 1 à 2 mg/kg/j sans dépasser 200mg/jr , comme il peut être utilisé par voie intraveineuse à la même posologie.

Effets indésirables :

- Toxicité hématologique (leucopénie, anémie macrocytaire, thrombopénie+++), cette myélotoxicité est majorée par l'interaction médicamenteuse avec l'allopurinol
- cholestases hépatiques, pancréatites,
- des stomatites.
- des accidents allergiques.
- troubles digestifs sévères (diarrhées et vomissements...)

Contre-indications :

- Vaccin contre la fièvre jaune ou un autre agent infectieux vivant.
- Hypersensibilité à un des composants.
- Affections hématologiques, pulmonaires, hépatiques ou pancréatiques évolutives.
- Allaitement.

Surveillance :

Le suivi implique la réalisation régulière d'une numération formule sanguine, et des transaminases (ASAT ou ALAT) tous les 15 jours pendant 1 mois, puis tous les 2 à 3 mois jusqu'à l'arrêt. Avec une surveillance plus espacée des enzymes pancréatiques.

Si les leucocytes totaux sont inférieurs à $4000/m^3$, le traitement sera transitoirement interrompu, puis repris à une dose réduite de 25 % lorsque les leucocytes totaux seront à nouveau supérieurs à $4000/m^3$.

L'interruption définitive du traitement devra être discutée si les leucocytes totaux sont inférieurs à $1100/m^3$ ou demeurent inférieurs à $4000/m^3$ après 2 semaines d'interruption. Il en est de même en cas de thrombopénie, anémie, hypogammaglobulinémie sévère ou de perturbation du bilan hépatiques (transaminases > 2 fois la normale.

2.3.2 Mycophénolate mofetil (MMF) : (Cellcept ®, Myfortic ®) :

Le mycophénolate mofétil (Cellcept ®) est une prodrogue de l'acide mycophénolique (Myfortic ®) qui inhibe de façon réversible une enzyme responsable de la synthèse des bases puriques de l'ADN et de l'ARN appelée inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) (17) .

Cette molécule, sous forme activée, agit ainsi de façon puissante et réversible sur les lymphocytes T et B et peut aussi induire l'apoptose de lymphocytes T activés autoréactifs. Elle n'a pas encore l'AMM dans les maladies systémiques, cependant elle est de plus en plus utilisée dans le traitement du lupus et certaines vascularites systémiques.

Ø Posologies et voies d'administration :

Le mycophénolate mofétil est administré par voie orale en deux prises quotidiennes à heure fixe, à une posologie de 1 à 3 g par jour (19)

Ø Effets indésirables :

Ils sont principalement liés à son effet antiprolifératif : leucopénie, anémie, thrombopénie, troubles digestifs (diarrhée, douleurs abdominales, vomissements).

Ø Contre-indications :

- Hypersensibilité à un des composants.
- Infection non contrôlée.
- Atteinte hépatique sévère.
- Le traitement n'est pas autorisé pendant la grossesse et l'allaitement. En cas de désir de grossesse ou de paternité, la contraception doit être poursuivie 3 mois après l'arrêt du mycophénolate.)

Ø Surveillance :

- Surveiller l'hémogramme de façon hebdomadaire lors du premier mois de traitement puis de façon mensuelle(1) ou tout les 2 à 3 mois (HAS)
- Adapter la posologie si possible avec réalisation d'une aire sous la courbe (AUC).

2.4. Anti-calcineurines :

2.4.1 Ciclosporine A (Néoral ®, Sandimmun ®) :

La ciclosporine A est un décapeptide cyclique lipophile isolé en 1970 à partir d'un champignon : Tricodermapolysporum ou Tolypocladiuminflatum. Il agit en se fixant sur des protéines intracellulaires appelées immunophilines. Le complexe ciclosporine-immunophilines se lie et inhibe la calcineurine, une enzyme impliquée dans la transcription des gènes codant pour de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, dont l'interleukine 2, qui est responsable de la maturation et de la prolifération des lymphocytes T. Elle diminue également la production de monoxyde d'azote (NO) (20).

En matière néphrologique la ciclosporine A est indiquée surtout dans la greffe rénale pour traitement ou prévention du rejet du greffon, et utilisée comme traitement de deuxième intention dans les syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants (HSF, LGM...).

Ø Précautions d'emploi :

Avant l'instauration du traitement il faut :

- Identifier d'éventuels facteurs de risques cardiovasculaires afin de pouvoir mettre en place des mesures d'hygiène de vie adaptées.
- Être vigilant vis-à-vis des nombreuses interactions médicamenteuses (Tableau 7)

Tableau 7 - Principales interactions médicamenteuses de la ciclosporine.

Traitements augmentant la ciclosporinémie	Traitements diminuant la ciclosporinémie
Antifongiques azolés (fluconazole, Kétoconazole....)	Rifampicine
Macrolides	Millepertuis
Antiprotéases (nelfinavir, indinavir...)	Carbamazépine
Cimétidine	Certains antiviraux anti-VIH (efavirenz, névirapine)
Méthylprednisolone	
Antagonistes du calcium	

Ø Posologies et voies d'administration :

La ciclosporine A est administrée par voie orale, en deux prises quotidiennes, à une posologie de 3 à 5 mg/kg/j adaptée selon le taux sanguin résiduel.

En cas d'impossibilité d'administration par voie orale, la voie intraveineuse peut être utilisée.

Ø Effets indésirables

Les effets indésirables les plus redoutés sont :

- rénaux : la néphrotoxicité+++ est l'effet secondaire le plus fréquent et le plus grave de la ciclosporine. Elle est dose-dépendante et se traduit par une atteinte tubulo-interstitielle et une sclérose glomérulaire fibrosante. Elle est favorisée par l'utilisation prolongée et/ou de doses élevées de ciclosporine, l'existence d'une néphropathie sous-jacente ou l'utilisation d'autres médicaments néphrotoxiques.
- cardiaques : l'hypertension artérielle est fréquemment observée, chez environ 40 % des patients traités. Elle est corrélée à la néphrotoxicité du produit. Elle répond bien aux traitements antihypertenseurs, mais il est préférable de ne pas utiliser des diurétiques afin de ne pas potentialiser la néphrotoxicité.
- infectieux : des infections sont possibles, mais semblent moins fréquentes qu'avec d'autres immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine, mycophénolate.....).

Il existe d'autres effets indésirables moins graves, mais parfois invalidants :

- des troubles gastro-intestinaux.
- des hypertrichoses et des hirsutismes.
- des hypertrophies gingivales.
- des dyslipidémies.
- Des lymphomes B liés au virus EBV et des carcinomes cutanés sont possibles.

Ø Contre-indications :

- Association au millepertuis, stiripentol (Diacomit ®), bosentan (Tracleer ®), rosuvastatin (Crestor ®).
- Hypersensibilité à un des composants.
- Maladie congénitale rare d'intolérance au fructose, en raison de la présence de sorbitol: spécifique aux capsules de Sandimmun ®.
- Occlusion intestinale, en raison de la présence d'un dérivé d'huile de ricin : spécifique à Néoral ®.
- L'utilisation de la ciclosporine est possible pendant la grossesse et l'allaitement.

Ø Surveillance :

La surveillance est basée essentiellement sur :

- Le contrôle de la fonction rénale en raison du risque de néphrotoxicité.
- Surveillance régulière de l'hémogramme, du bilan hépatique, et lipidique.
- Dosage de la ciclosporinémie résiduelle afin d'adapter la posologie et de réduire le risque de néphrotoxicité. Le dosage doit être fait le matin, juste avant l'administration d'une nouvelle dose.

2.4.2. Tacrolimus (Prograf ®, Advagraf ®, Modigraf ®, Protopic ®):

Le tacrolimus est un macrolide cyclique isolé d'un micro-organisme tellurique : *Streptomyces sukubensis*. En se liant à une immunophiline nommée FKBP12 il inhibe le signal 1 et bloque la synthèse de cytokines par son action anticalcineurine. Comme la ciclosporine A, il est surtout indiqué dans la prévention du rejet du greffon et dans le traitement du rejet de l'allogreffe résistant à d'autres médicaments immunosuppresseurs. Mais des études portant sur de faibles effectifs montrent une efficacité potentielle du tacrolimus dans le traitement des glomérulonéphrites par son effet antiprotéinurique (21).

Ø Posologies et voies d'administration :

Le tacrolimus est administré par voie orale en une ou deux prises quotidiennes à heure fixe, selon la spécialité, pour une posologie de 0,1 à 0,3 mg/kg/j en fonction des indications.

Ø Effets indésirables

Ils sont comparables à ceux de la ciclosporine, mais sont moins fréquents et moins sévères (en particulier la néphrotoxicité et l'HTA).

Ø Contre-indications

- Association au millepertuis.
- Hypersensibilité à un des composants.
- Hypersensibilité à d'autres macrolides.
- L'utilisation du tacrolimus pendant la grossesse et l'allaitement est envisageable.

Ø Précaution de l'emploi :

Lors de l'instauration d'un traitement il faut être particulièrement attentif aux interactions médicamenteuses (Tableau 8).

Tableau 8- Principales interactions médicamenteuses du tacrolimus.

Médicaments et substances qui potentialisent les effets du tacrolimus	Médicaments et substances qui diminuent les effets du tacrolimus
Antifongiques azolés (fluconazole, kétoconazole.)	Rifampicine,
Macrolides	Millepertuis
Antiprotéases (nelfinavir, indinavir,...)	Phénobarbital
Jus de pamplemousse	Carbamazépine
	Certains antiviraux anti-VIH (efavirenz, névirapine)

Ø Surveillance

- Contrôler la fonction rénale en raison du risque de néphrotoxicité.
- Surveiller le bilan hépatique, lipidique et l'hémogramme à intervalles réguliers.
- Doser les taux sériques résiduels du tacrolimus afin d'adapter la posologie au métabolisme du patient. Le dosage se fait sur sang total, 12 heures après la dernière prise et juste avant la dose suivante.

2.5. Rituximab : Mabthéra*

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique spécifique pour le CD20 humain. Il induit une déplétion lymphocytaire B rapide et durable après administration intraveineuse chez 70 à 80% des patients par plusieurs mécanismes pouvant être associés (22) :

- Une cytotoxicité médiée par le complément
- Une cytotoxicité médiée par les anticorps.
- Une apoptose des cellules B
- Autres mécanismes : inhibition de cellules cytotoxiques par fixation non spécifique sur les récepteurs Fc et action prolongée sur les mécanismes d'activation de la cellule entraînant une anergie.

Le rituximab est utilisé pour contrôler le bras humoral de la réponse immunitaire. Il est largement prescrit dans les maladies auto-immunes médiées par des auto-anticorps. En transplantation rénale, il est utilisé dans le traitement préventif et curatif du rejet aigu humoral.

Enfin, des travaux récents (23) ont démontré que le rituximab semblait également capable de se lier à une autre molécule que le CD20: la « sphingomyelin phosphodiesterase acid-like 3b » (SMPDL-3b) qui est exprimée à la surface des podocytes et contrôle la réorganisation du cytosquelette. Ces travaux suggèrent que la fixation du rituximab à la SMPDL-3b, pourrait rendre compte des effets

bénéfiques de la molécule chez les patients présentant une hyalinose segmentaire et focale.

Ø Posologie et voies d'administration :

Le rituxumab a une durée d'action très longue, sa posologie varie en fonction de l'indication. Généralement, elle est de 375 mg/m², administrée exclusivement par voie intraveineuse sous forme de trois perfusions espacées de deux semaines entre les deux premières injections, et la troisième est administrée après 24 semaines (19).

Les perfusions du rituxumab doivent être administrées sous contrôle d'un médecin expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles. (Annexe 5 : Protocole de perfusion du Rituximab)

Ø Précautions d'emploi :

Avant d'introduire le Rituximab il faut réaliser :

-Interrogatoire et examen clinique à la recherche de signes infectieux ou d'une cardiopathie sous-jacente.

-Bilan pré-thérapeutique :

- NFS, plaquettes, CRP, VS, β HCG (si femme en âge de procréer), sérologies hépatites B-C, VIH
- ECG, radiographie pulmonaire $\pm$ échographie cardiaque selon l'examen clinique

-Prémédication systématique 30 minutes avant le début de la perfusion par :

- Paracétamol (IV) : 1 g
- Antihistaminique de type dexchlorphéniramine (IV) : 1 ampoule de 5 mg,
- Glucocorticoïde de type méthylprednisolone (IV) : 40 mg (sauf si rituximab associé à une chimiothérapie contenant déjà un glucocorticoïde).

- La possibilité d'une hypotension artérielle pendant la perfusion du rituximab doit faire envisager l'arrêt du traitement antihypertenseur 12 heures avant la perfusion.

Ø Effets secondaires du Rituximab:

L'injection intraveineuse de Rituximab peut être suivi d'effets secondaires liés au relargage de cytokines ; fièvre, frissons, asthénie, céphalées, nausées, malaises, et plus rarement angio-oedème, urticaire, bronchospasme, et des événements cardiovasculaires (hypotension artérielle, angor, insuffisance cardiaque congestive ou des troubles du rythme).

L'évaluation de la toxicité à long terme du rituximab est encore en cours.

3. Education thérapeutique :

L'éducation thérapeutique occupe une place importante dans la prise en charge des patients, et conditionne sa réussite. Elle vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et le traitement, coopérer avec les soignants, vivre le plus sainement possible, et maintenir ou améliorer la qualité de sa vie. Cette éducation est basée sur des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie (24,25 .

En se basant sur des supports qui peuvent être sous forme de :

- Documents d'information en papier
- Vidéo cassette et cédérom
- Sites internet

4. Suivi :

Le suivi des patients en ambulatoire est une étape clé d'une prise en charge optimale qui permet de :

- S'assurer que le traitement est bien observé.
- Vérifier qu'il n'y ait pas de complications dues au traitement.
- Détecter les complications et les rechutes de la maladie.

- Aider le patient à maintenir une qualité de vie et une insertion sociale et professionnelle.

Ce suivi est constitué par différents points :

- consultations chez le néphrologue, dont la fréquence dépend du profil évolutif de la maladie.
- surveillance de la pression artérielle.
- surveillance du poids.
- Bandelettes urinaires à la recherche des marqueurs d'atteinte rénale.
- surveillance par des examens biologiques (créatininémie, ionogramme sanguin, albuminémie, bilan lipidique, protéinurie des 24 h, ECBU).

II- Recommandations de bonnes pratiques médicales :

A-Définition et objectif :

Les recommandations de bonne pratique médicales (RBPM) traduction française de ‘clinical practice guidelines’, sont définies dans le domaine de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le malade dans leur décision concernant le caractère approprié des soins dans des circonstances cliniques données » [26]. Les RBPM peuvent s’appliquer aux domaines de la prévention, du diagnostic, du traitement ou du suivi d’une maladie donnée ou d’un groupe de maladies. Elles permettent d’établir l’état des connaissances pour une situation clinique donnée, sur la base d’une synthèse critique des données scientifiques et d’un jugement argumenté d’un groupe d’experts, et de proposer des stratégies de prise en charge pour les patients concernés. Les RBPM s’appuient sur le concept de « l’evidence-based medicine » (EBM) ou médecine factuelle, qui vise à l’utilisation consciencieuse, judicieuse et explicite des données actuelles de la science pour les choix thérapeutiques et décisions en santé. Ce concept a été développé par des médecins préoccupés par les variations inexplicables des pratiques.

En langue française, il existe plusieurs termes pour désigner des recommandations professionnelles : guide de bonnes pratiques médicales, ou de bonnes pratiques cliniques, recommandation de bonne pratique médicales, recommandation pour la bonne pratique clinique . Ces termes sont souvent utilisés indifféremment. De plus, en langue française, le terme ‘recommandation’ désigne à la fois le rapport de la RBPM dans son intégralité (clinical practice guideline ou guideline en langue anglaise) et les recommandations spécifiques (recommandations en langue anglaise). Depuis le début des années 1990, des programmes d’élaboration de RBPM ont été développés dans de nombreux pays,

aussi bien par les décideurs et les agences sanitaires, qu'à l'initiative des professionnels, concernant pratiquement tous les domaines médicaux.

B- Méthodes d'élaboration :

L'élaboration de recommandations professionnelles s'attache toujours, quelle que soit la méthode choisie, à identifier l'information la plus rigoureuse et la plus pertinente.

La méthode « recommandations pour la pratique clinique » est la méthode de choix (27). Elle permet de rédiger un petit nombre de recommandations concises, gradées avec niveaux de preuves, non ambiguës. Elle débute par une analyse critique de la littérature. Elle se poursuit par la réalisation par un groupe de travail de recommandations, en indiquant les discussions éventuelles et les raisons des choix effectués. Les recommandations sont alors validées par un groupe de lecture différent du groupe de travail. Ce groupe de lecture a pour mission de coter les différentes recommandations proposées.

Les participants à l'élaboration des recommandations doivent inclure des représentants de tous les groupes professionnels concernés, éventuellement des groupes de patients et des représentants des organismes payeurs.

La transparence du travail est un point essentiel avec publication de la liste des participants, l'indépendance des différents groupes de travail et la prise en compte des conflits d'intérêt.

Outre la méthode de recommandations pour la pratique clinique, la « méthode recommandations par consensus formalisé » doit être appliquée essentiellement lorsque le sujet traité ne peut s'appuyer sur une littérature de fort niveau de preuves ou lorsqu'il est à l'origine d'importantes controverses [28].

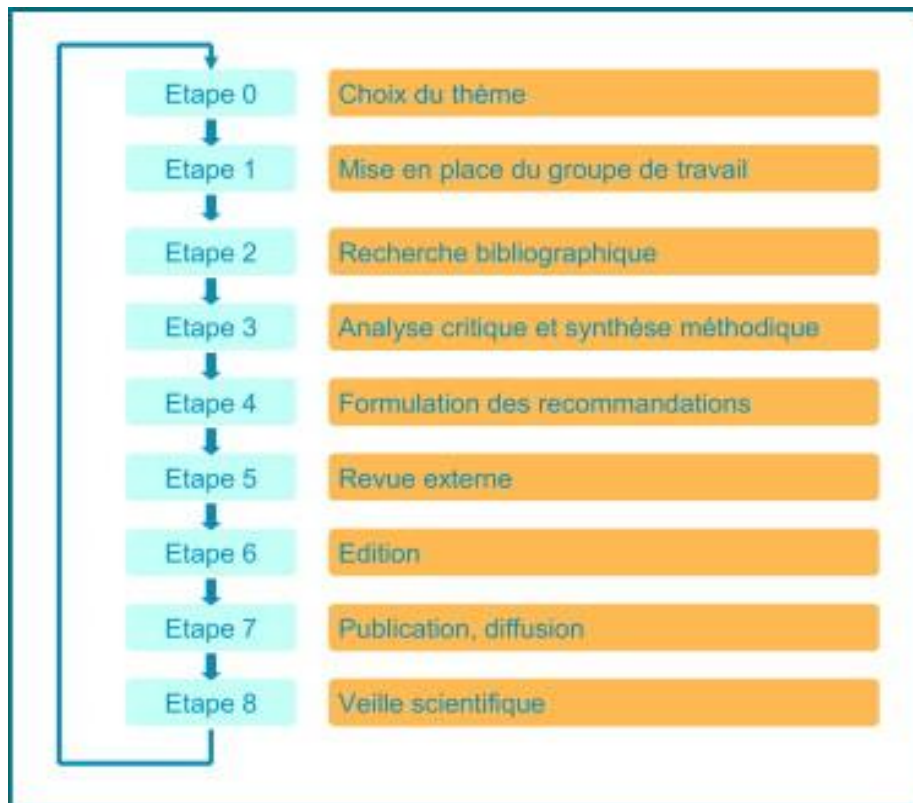


Figure 7 : Étapes du processus d'élaboration d'une recommandation pour la pratique clinique.

C - Méthodes d'évaluations :

1 -Qualité de la RBPM :

Pour améliorer l'élaboration et la rédaction de celle, il est nécessaire de construire des normes internationales valides et reconnues par tous [6].

En réponse à ce besoin, un groupe international de chercheurs issus de 13 pays « Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation» (AGREE) a développé et validé un instrument générique permettant d'évaluer la qualité des RBPM (29). La grille AGREE, publiée initialement en 2005 avec une deuxième version en 2009, est conçue pour évaluer le processus d'élaboration des RBPM et la description de celui-ci dans le rapport final.

Le questionnaire AGREE évalue une RBPM selon 23 items dans 6 domaines plus une évaluation générale à la fin servant à évaluer la qualité générale de la RBPM et à déterminer si l'on en recommande l'application (tableau 9).

Tableau 9 : domaines de la grille AGREE :

-
- Le *Domaine 1*, « *Champ et objectifs* », concerne l'objectif global de la RBPM, les questions de santé abordées et des populations cibles (éléments 1-3).
 - Le *Domaine 2*, « *Participation des groupes concernés* » sert à examiner dans quelle mesure la RBPM a été élaborée par les groupes appropriés et prend en considération les points de vue des utilisateurs visés (éléments 4-6).
 - Le *Domaine 3*, « *Rigueur d'élaboration* » décrit le processus de recherche et de synthèse des preuves scientifiques ainsi que les méthodes utilisées pour formuler les RBPM et les mettre à jour (éléments 7-14).
 - Le *Domaine 4*, « *Clarté et présentation* », sert à étudier la langue, la structure et le format de la RBPM (éléments 15-17).
 - Le *Domaine 5*, « *Applicabilité* » examine les obstacles et les éléments favorisant l'application de la RBPM, les stratégies d'amélioration de l'application ainsi que les coûts d'application (éléments 18-21).
 - Le *Domaine 6*, « *Indépendance éditoriale* » concerne la formulation des RBPM et vise à s'assurer qu'elles n'ont pas été indûment biaisées par des intérêts divergents (éléments 22-23).
 - *L'évaluation générale* sert à évaluer la qualité générale de la RBPM et à déterminer si l'on en recommande l'application.
-

La RBPM devrait être revue par au moins deux lecteurs, et préférablement par quatre qui sont choisis pour leur expertise dans le domaine de la RBPM. Chacun des évaluateurs réalise pour chaque item, une quantification selon une échelle allant de 1 (fortement en désaccord) à 7 (fortement en accord) :

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
-----------------------------	---	---	---	---	---	--------------------------

1 (Fortement en désaccord) : Score à octroyer en l'absence d'information pertinente concernant l'élément de la Grille AGREE II évalué ou lorsque le concept est très mal présenté.

7 (Fortement en accord) : Score à octroyer lorsque la qualité de la présentation est exceptionnelle et que l'ensemble des critères et des considérations présentées dans le manuel d'utilisateur sont respectés.

Scores entre 2 et 6 : On accorde un score entre 2 et 6 lorsque la présentation de l'élément de la Grille AGREE II ne respecte pas l'ensemble des critères et des considérations présentés dans le manuel d'utilisateur.

Un score standardisé en pourcentage est obtenu pour chaque domaine pour l'ensemble des examinateurs. Le score standardisé par domaine se calcule en additionnant les scores de tous les items constituant ce domaine et en rapportant ce total comme le pourcentage du score maximal possible pour ce domaine. Une RBPM de bonne qualité doit avoir un score total supérieur à 50%

Exemple de calcul de score standardisé d'un domaine de l' grille AGREE :

Si quatre évaluateurs donnent les scores suivants pour le domaine 1
(Champs et objectifs de la RBPM) :

	Elément 1	Elément2	Elément3	Total
Évaluateur1	5	6	6	17
Evaluateur 2	6	6	7	19
Evaluateur 3	2	4	3	9
Évaluateur 4	3	3	2	8
Total	16	19	18	53

On définit :

- Score maximal = 7 (fortement en accord) x 3 (éléments) x 4 (évaluateurs) = 84
- Score minimal = 1 (fortement en désaccord) x 3 (éléments) x 4 (évaluateurs) = 12

La valeur en pourcentage par domaine se calcule de la manière suivante :

$$\frac{\text{Score obtenu} - \text{score minimale possible}}{\text{Score maximal possible} - \text{score minimal possible}} = \frac{53 - 12}{84 - 12} \times 100 = 57\%$$

2- Grade de la recommandation :

Une approche commune consiste à classer la recommandation selon la force de la recommandation «the strength of the recommendation » et la qualité des preuves « Quality of evidence ».

Le système GRADE «The Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation» [29] est le plus utilisé et le mieux accepté . Dans ce système, les grades des recommandations ont 2 composantes, un nombre (1ou2) reflétant la force de la recommandation et une lettre (A, B, C, ou D) reflétant la qualité des preuves supportant cette recommandation.

- La force de la recommandation : «the strength of the recommendation »

La force d'une recommandation est le niveau de confiance que l'on a sur le fait que son application apportera plus de bénéfices au patient que d'évènements indésirables. Les facteurs déterminants de la force d'une recommandation sont au nombre de 4: la balance bénéfice/risque, la qualité des données disponibles, l'importance du critère de jugement, et l'applicabilité.

- Le niveau de preuve : “ level of evidence » (Tableau 10)

Une hiérarchisation des études cliniques a été proposée en fonction du niveau de preuve qu'elles apportent (tableau I). Le niveau de preuve se caractérise par la capacité de l'étude à répondre à la question posée et est fonction de la qualité de la méthodologie et de sa réalisation, et de ses résultats. Ces éléments doivent impérativement être analysés pour juger de la pertinence des conclusions qui peuvent en être tirées.

Le Classement selon le niveau de preuve permet de préciser la qualité de la preuve mise en œuvre avec trois ou quatre grades (A, B, C ou D).

Une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie des essais de fort niveau de preuve ; niveau de preuve I (méta analyse, essais comparatifs randomisés de grande puissance aux résultats indiscutables).

Une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique forte, fournie par des études de niveau de preuve intermédiaire ; niveau de preuve II (essais comparatifs randomisés de faible puissance...).

Une recommandation de grade C est fondée sur des études de faible niveau de preuve ; niveaux de preuves III et IV. (Cohortes, études cas/témoins)

En l'absence de précisions, les recommandations reposent sur un accord professionnel (AP).

Tableau 10 : Déterminants de la qualité des preuves

Niveaux de preuve	qualité de recommandation
Niveau I - Essais comparatifs randomisés de forte puissance aux résultats méthodologiquement indiscutables - Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés	Grade A Preuve scientifique établie
Niveau II - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Essais comparatifs non randomisés bien menés - Études de cohortes	Grade B Présomption scientifique
Niveau III - Études cas-témoins	Grade C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau IV - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Études de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversales ou longitudinales)	Grade C Faible niveau de preuve scientifique
Absence de preuves scientifiques tirées de la littérature	Accord pro Accord professionnel fort

MATERIELS ET METHODE

Afin d'élaborer les protocoles de prise en charge des néphropathies glomérulaires propres au service de Néphrologie du Centre hospitalier Hassan II de Fès, nous avons sélectionné les principales néphropathies glomérulaires primitives à savoir :

- Lésions glomérulaires minimes.
- Hyalinose segmentaire et focale.
- Glomérulonéphrite extra membraneuse.
- Glomérulonéphrite membranoproliférative.
- Néphropathies à IgA.

Et parmi les néphropathies glomérulaires secondaires nous avons choisi les glomérulopathies secondaires suivantes :

- Glomérulonéphrite aigue post-infectieuse.
- Néphropathie lupique.
- Vascularites systémiques pauci-immunes.
- Glomérulonéphrites avec anticorps anti-MBG.
- Purpura rhumatoïde (Henoch-Schonlein).

Les autres néphropathies glomérulaires qui n'ont pas été retenues dans ce travail, seront traitées ultérieurement.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée à partir d'une recherche en ligne des RBPM des NG publiées en langue française et anglaise jusqu' à septembre de l'année 2013.

Les RBPM ont été identifiées à l'aide d'une méthode de recherche spécifique au sein de plusieurs sources :

- MEDLINE et PUBMED, COCHRANE Library, Up to date et HINARI. La recherche a utilisé les associations des mots clés suivants : « glomerulonephritis plus

guideline or practice guideline or clinical practice guideline » et la même combinaison utilisant la forme plurielle « guidelines ».

- Les bases de données des recommandations notamment : « National Guideline Clearinghouse, Canadian Medical Association InfoBase, Guidelines International Network, National Institute for Clinical Excellence, National Library for Health guidelines database and Scottish Intercollegiate Guidelines Network ». Le mot de recherche utilisé était « Glomerulonephritis».
- le web mondial avec les moteurs de recherche Google et Google scholar, en utilisant le terme « glomerulonephritis guideline » et la même combinaison avec « guidelines », et « RBPM pour glomérulonéphrite ».
- des recommandations supplémentaires ont été identifiées par la recherche manuelle au sein des références des éléments sélectionnés, recommandations, articles et revues.

Dans un premier temps, ces RBPM ont été évaluées par deux examinateurs différents (2 médecins du service de néphrologie), à l'aide de la grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (AGREE). Cette grille est un outil permettant d'évaluer la rigueur méthodologique et la transparence du processus d'élaboration des recommandations. Elle est composée de 23 items évaluant six domaines particuliers : champs et objectifs, participation des groupes concernés, rigueur d'élaboration des recommandations pour la pratique clinique (RCP), clarté et présentation, applicabilité, indépendance éditoriale. (Annexe 6)

Chacun des 23 items est coté sur une échelle à sept points (de 1 : « pas du tout d'accord » à 7 : « tout à fait d'accord »). Des scores standardisés par domaine peuvent être calculés, selon une formule donnée par les auteurs de la grille, et expriment le pourcentage d'un score maximal possible sur la base de la cotation des deux évaluateurs (voir exemple page : 56) . Et puis une évaluation globale des RBPM est établie à partir de la moyenne des scores standardisés obtenus par domaines.

Une RBPM de bonne qualité doit avoir un score total supérieur à 50%. Dans notre travail les recommandations qui ont obtenu un score $\leq 50\%$ ont été éliminées.

Dans un second temps, nous avons analysé et comparé le contenu des recommandations retenues pour chaque néphropathie glomérulaire et le grade qui leur a été attribué par chaque organisme, avec recours aux études et articles publiés en matière de la néphropathie concernée.

Enfin nous avons procédé à la rédaction des protocoles de NG propres au service de néphrologie, avec des recommandations conformes aux données récentes de la littérature, claires et classées selon le système GRADE. Ainsi on a indiqué la force de la recommandation par les chiffres 1 ou 2 en se basant sur quatre déterminants: la balance bénéfice/risque, la qualité des données disponibles, l'importance du critère de jugement, et l'applicabilité. La qualité des preuves supportant la recommandation a été mentionnée par une lettre (A, B, C, ou D).

- ◆ Une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie des essais de fort niveau de preuve ; niveau de preuve I (méta analyse, essais comparatifs randomisés de grande puissance)
- ◆ Une recommandation de grade B est fondée sur des études de niveau de preuve intermédiaire ; niveau de preuve II (essais comparatifs randomisés de faible puissance...).
- ◆ Une recommandation de grade C est fondée sur des études de faible niveau de preuve ; niveaux de preuves III et IV. (Cohortes, études cas/témoins).
- ◆ En l'absence de précisions, les recommandations reposent sur un accord professionnel (AP) et seront de grade D.

Les protocoles élaborés à travers notre travail, ont été discutés et validés par un groupe de lecture composé de 4 médecins du service de néphrologie CHU Hassan II

RESULTATS

I) Recommandations de bonnes pratiques médicales des NG

A-Sélection des RBPM pour les NG :

Grâce à notre méthode de recherche, nous avons retrouvé 7 RBPM publiées en matière de NG :

- Les recommandations des KDIGO «Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) qui est une fondation internationale de référence en matière des maladies rénales. Ces recommandations sont publiées en juin 2012.
- Les RBPM de la société marocaine de néphrologie (SMN) publiées en janvier 2012 pour renforcer l'applicabilité de la stratégie d'universalisation de la couverture médicale au Maroc, afin d'épargner les assurés contre les aléas des désaccords.
- Les recommandations du ministère de la santé du Singapour (MOH of Singapour) publiées en 2001 actualisés en 2007.
- Les recommandations de la Haute Autorité de Santé(HAS) publiées en 2008 actualisées en mai 2010.

Ces quatre RBPM ont traité la plupart des néphropathies glomérulaires primitives et quelques néphropathies secondaires.

- Les recommandations de la société japonaise de néphrologie publiées en 2009 couvrent le syndrome néphrotique avec 3 NG (LGM, HSF, GEM).
- Les recommandations de l'ACR « American College of Rheumatology » publiées en juin 2012 ;. Elles n'ont traité que la néphropathie lupique.
- Les recommandations de l'EULAR /ERA-EDTA « European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association » publiées en juillet 2012.

- Les recommandations de l'EULAR «European League Against Rheumatism recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis» publiées en juillet 2011.

Ces deux dernières fondations couvrent la néphropathie lupique et les vascularites systémiques.

B -Evaluation de la qualité des RBPM :

L'évaluation de la qualité de ces recommandations a été effectuée à l'aide de la grille AGREE II (tableau 11) :

Tableau 11 - Évaluation des recommandations retrouvées à l'aide de la grille AGREE II

	KDIGO	HAS	SMN	SNJ	Singapour	ACR	EULAR
<i>Élément étudié par la grille AGREE</i>							
Champ et objectifs de la RPC	88	94	61	44	88	88	88
Participation des groupes concernés	66	66	66	66	66	61	66
Rigueur d'élaboration de la RPC	97	66	50	31	64	87	66
Clarté et présentation	83	88	88	72	88	66	77
Applicabilité	87	75	58	25	62	33	50
Indépendance éditoriale	83	NM	83	NM	NM	83	NM
<i>Moyenne</i>	<i>84</i>	<i>78</i>	<i>68</i>	<i>47</i>	<i>74</i>	<i>69</i>	<i>69</i>

NM: Non Mentionné

D'une manière générale, les RBPM retenues définissent clairement leur champ d'application et leur objectif, mis à part les recommandations de «SNJ» (score standardisé à 44%).

La participation des groupes concernés à l'élaboration des recommandations est moyenne pour les sept RBPM étudiées avec un score standardisé à 66 %. Dans toutes ces RBPM le groupe d'élaboration est constitué essentiellement de médecins

occultant une bonne partie des autres groupes professionnels. Et même si la population cible à laquelle les recommandations doivent s'appliquer est décrite explicitement, les opinions des patients ne sont pratiquement jamais représentées.

Concernant la rigueur d'élaboration des recommandations est loin des exigences demandées par le grille AGREE II dans les recommandations de « SNJ » (score standardisé : 31 %), alors qu'elle est globalement moyenne dans les RBPM de « SMN, HAS, MOH Singapour, EULAR » avec des scores standardisés à 50%, 66%, 64%, 66% respectivement. En revanche la rigueur d'élaboration des KDIGO est bonne avec un score standardisé à 97%. Dans ce domaine le rapport bénéfices-risques en terme de santé secondaire à l'utilisation des recommandations est rarement détaillé, alors que les liens entre les recommandations et les preuves scientifiques sont souvent explicites et les procédures d'actualisation des recommandations sont presque toujours prévues.

Les recommandations sont claires et bien présentées dans les RBPM de « KDIGO ; SMN, HAS, MOH Singapour, EULAR » avec des scores standardisés allant de 72 à 88 %. Alors que la présentation de la HAS rend son utilisation clinique difficile vu que les recommandations sont difficilement identifiables au sein de la publication.

Les éléments facilitant ou gênant l'application des recommandations et leurs répercussions en terme de ressources humaines et financières supplémentaires ne sont souvent pas cités.

Concernant l'indépendance des auteurs vis-à-vis des organismes de financement et la prise en compte des conflits d'intérêt sont insuffisantes pour la plupart des recommandations.

De manière globale, trois RBPM obtiennent une note moyenne supérieure à 74% « KDIGO, HAS, MOH Singapour » et trois de 69% « SMN, EULAR, ACR ».

Cependant les RBPM de la société japonaise de néphrologie ont obtenu une moyenne inférieure à 50% permettant ainsi son exculsion de notre étude.

C. Evaluation des grades des recommandations dans les différentes

RBPM retenues :

Toutes les RBPM se basent sur une revue de la littérature pour établir les recommandations. Pour le même sujet de recommandation, ils se basent presque toutes sur les mêmes essais et études comme référence, pourtant leur classement différent pour une même recommandation :

- L' HAS ne classe pas ses recommandations.
- KDIGO classent leur recommandation en utilisant le système grade où la force de la recommandation est indiquée par un chiffre 1 ou 2, et la qualité des preuves est mentionnée par une lettre A, B, C, D. (Tableau 12)

Ex : recommandation 2C : 2 : c'est la force de la recommandation.

C : c'est la qualité de la preuve.

Tableau 12: Nomenclature et description du classement des recommandations selon les recommandations KDIGO

Classement des recommandations et des preuves				
Classement de la force des recommandations			Classement de la qualité des preuves	
	Solidité	Formulation		Qualité des preuves
Niveau 1	Forte	"Nous recommandons...	A	Elevée
		doit"	B	Modérée
Niveau 2	Faible	"Nous suggérons...	C	Basse
		pourrait"	D	Très basse

- SMN et MOH Singapour classent leurs recommandations en se basant que sur la qualité des preuves en mentionnant le grade de la qualité et le niveau de preuve.

Ex : (Grade C, Niveau III)

- L'ACR classe leurs recommandations selon un système établi par le collège Américain de cardiologie en se basant sur la force des preuves indiquée par une lettre (A, B, C) :
 - Niveau de preuve A : basé sur des multiples essais comparatifs randomisés ou des méta-analyses.
 - Niveau de preuve B : basé sur des essais non randomisés
 - Niveau de preuve C : accord professionnel
- EULAR se base sur un système de classement standardisé élaboré par le groupe (EULAR Standardized Operating Procedures), où la force de la recommandation est indiquée par une lettre (A, B, C, D) et la qualité des preuves est indiquée par un chiffre (1, 2, 3, 4).

EX : (Niveau de preuve 3, grade de la recommandation C).

- 1-P. Niaudet. Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires. EMC
- Pédiatrie - Maladies infectieuses 2005:1-13 [Article 4-084-C-15].
- 2-Dil Sahali a, , b , Vincent Audard a, b, Philippe Rémy a, b, Philippe Lang a,
Syndromes néphrotiques idiopathiques : physiopathologie et prise en charge
thérapeutique spécifique chez l'adulte ,Nephrologie therapeutique,juin 2012
- 3-Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples
to estimate quantitative proteinuria. N Engl J Med 1983; 309:1543.
- 4-Topham PS, Harper SJ, Furness PN, et al. Glomerular disease as a cause of isolated
microscopic haematuria. Q J Med 1994; 87:329.
- 5- Orth SR, Ritz E The nephrotic syndrome. N Engl J Med 1998 ; 338 : 1202-
1211 [crossref]
- 6 -diplôme universitaire de strasbourg u rein et maladies de système : MODES DE
PRESENTATION DES MALADIES GLOMERULAIRES ET EVALUATION DE LA
FONCTION RENALE
- 7-Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR Glomerulonephritis. N Engl J
Med 1998 ; 339 : 888-899
- 8-Madaio MP. Renal biopsy. Kidney Int 1990; 38:529.
- 9-Appel, GB. Renal biopsy: How effective, what technique, and how safe. J Nephrol
1993; 6:4
- 10-NOEL.LH. Atlas de pathologie rénale
- 11 Maladies glomérulaires Atlas de pathologie rénale Paris: Médecine-Sciences
Flammarion (2008).
- 12 Marie-Claire Gubler, Renée Habib. Classification des néphropathies glomérulaires
primitives. EMC - Pédiatrie - Maladies infectieuses 2003:1-4 [Article 4-084-
B-12]. Gradation des recommandations

- 13 Agarwal A, Haddad N, Hebert LA. Progression of kidney disease: diagnosis and management. In: Molony DA, Craig JC (eds). Evidencebased Nephrology, 1st edn. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, 2008, pp 311–322.
- 14 Upadhyay A, Earley A, Haynes SM et al. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effectmodifier. Ann Intern Med 2011; 154: 541–548.
- 15 De Bosscher K., Haegemeer G., Elewaut D. Targeting inflammation using selective glucocorticoid receptor modulators Curr Opin Pharmacol 2010 ; 10 : 497-504
- 16- Schacke H., Docke W.D., Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticosteroids Pharmacol Ther 2002 ; 96 : 23-43
- 17- diplôme universitaire de strasbourg u rein et maladies de système : MODE D’ACTION DES IMMUNOSUPPRESSEURS ET LEURS COMPLICATIONS
- 18 Marder W, McCune WJ. Advances in immunosuppressive therapy. Semin Respir Crit Care Med. 2007;28(4):398-417.
- 19-J. Sibilia, C. Varoquier, M.-O. Duzanski, C. Sordet, E. Chatelus, J.-E. Gottenberg. Immunomodulateurs dans les maladies inflammatoires. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2012;7(4):1-12 [Article 7-1150].
- 20 -Bierer BE, Hollander G, Fruman D, Burakoff SJ. Cyclosporin A and FK506: molecular mechanisms of immunosuppression and probes for transplantation biology. Curr Opin Immunol. 1993;5(5):763-73.
- 21- Kelly PA, Burckart GJ, Venkataramanan R. Tacrolimus: a new immunosuppressive agent. Am J Health Syst Pharm. 1995;52(14):1521-35.
- 22-Becker YT, Samaniego-Picota M, Sollinger HW. The emerging role of rituximab in organ transplantation. Transpl Int. 2006;19(8):621-8.

- 23 Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med*. 2011;3(85):85ra46. Epub 2011/06/03.
- 24-C. Tourette-Turgis, C. IgnardBagnis.« Education thérapeutique» EMC, Néphrologie, 18-067-B-10, 2010
- 25-A. Deccache. Quelles pratiques et compétences en éducation du patient: Recommandations de l'OMS. Education du patient 2001
- 26-Consensus report, Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. March 23, 2011. <http://www.iom.edu/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx> (Accessed on January
- 27- « GUIDE MÉTHODOLOGIQUE Élaboration de recommandations de bonne pratique,decembre » HAS 2010
- 28-Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandation pour la pratique clinique ». Haute Autorité de santé ; 2010. p. 1–24.
- 28-Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode : « Recommandations par consensus formalisé ». Haute Autorité de santé ; 2010. p. 1–40
- 29-. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (Grille AGREE II). The AGREE next steps research Consortium; 2009.

II - Protocole de prise en charge des NG :

A-Lésion glomérulaire minime idiopathique (LGM)

1-Introduction :

La LGM représente 10 à 25 % des causes du syndrome néphrotique chez l'adulte¹⁻³. Le taux de rémission spontanée précoce (dans quelques mois), chez les adultes est d'environ 5 à 10% ⁴⁻⁶. En outre, une proportion importante de patients non traités (80%) peut avoir une rémission spontanée après une longue période^{4, 7}. La LGM peut s'accompagner d'une Insuffisance rénale le plus souvent fonctionnelle⁵⁻⁸ et la progression vers l'insuffisance rénale terminale est rare ^{4,9}.

2-Diagnostic :

2-1clinico-biologique:

La LGM se traduit par un syndrome néphrotique pur le plus souvent à début brutale + + +

2-2 histologique+ + + :

- ü Les glomérules sont normaux ou ne présentent que des anomalies minimales en MO
- ü l'Immunofluorescence est typiquement négative sans dépôt d'immunoglobuline ou de complément.
- ü La ME montre des lésions podocytaires non Spécifiques à type d'effacement des pédicelles des podocytes.

3-Prise en charge thérapeutique :

3-1-Eliminer une cause secondaire :

- Médicaments : AINS, ATB (rifampicine, ampicilline, céphalosporine)
lithium, pamidronate

- Néoplasies : lymphome hodgkinien, lymphome non hodgkinien, leucémie
- Infections : Syphilis, tuberculeuse, mycoplasme...
- Allergies

3-2 facteurs pronostiques :

Le facteur pronostique le plus important est la réponse initiale à la corticothérapie.

Dans la majorité des cas, la réponse au traitement dans la LGM est de type «tout ou rien»+ + +. ^{10,11}.

3-3 traitement :

3-3-1 Traitement de la première poussée :

Le traitement de la première poussée de la LGM repose sur les corticoïdes (prednisone ou prednisolone) ^{12-15, 4,2} 1mg/kg/jr sans dépasser 80mg/jr^{12, 14-18} pendant au minimum 4 semaines et au maximum 16 semaines si bien tolérés, puis dégression progressive sur une durée de 6 mois après la rémission ^{12,1,16-23}.2C

Si contre indication ou intolérance aux doses élevés de corticoïdes (diabète déséquilibré, atteinte psychiatrique, ostéoporose) : Cyclophosphamide orale ou anticalcineurines (CNI) comme indiqué dans le traitement des rechutes fréquentes^{12, 16, 24-28} 2D

3-3-2 Traitement des rechutes non fréquentes :

Une rechute est le retour d'une protéinurie supérieure à 3 g / jour chez les patients qui ont déjà eu une rémission complète ou partielle. Les rechutes non fréquentes se définissent par moins de trois rechutes par an.

Le traitement des rechutes non fréquentes repose sur les corticoïdes à la même dose et la même durée que le traitement initial¹²⁻¹⁷ .2D

3-3-3 Traitement des rechutes fréquentes et de la corticodépendance :

Les patients sont considérés comme rechuteurs fréquents s'ils ont trois rechutes ou plus par an.

La corticodépendance = rechute pendant le traitement ou exigence à poursuivre des stéroïdes pour maintenir la rémission.

- Le traitement des rechutes fréquentes et des cas corticodépendants repose sur cyclophosphamide orale (Endoxan) à la dose de 2-2,5mg/kg /j pendant 8 semaines en un cycle unique^{12-16,19-21,29-31}. 2C
- Si rechute malgré un traitement par cyclophosphamide ou si envie de préserver la fertilité traiter par les anti-calcineurines (CNI), (ciclosporine+++ 3-5mg/kg/jr ou tacrolimus 0,05-0,1mg/kg/jr en 2prise) + corticoïdes à faible dose ^{1,12-15,24-26,31-41}. 2C
 - ü ajuster la dose pour avoir un taux résiduel entre 100et 150ng/ml en phase de poussée et entre 50-100 en phase d'entretien.
 - ü si réponse, continuer pendant 18 à 24mois puis tenter une dégression progressive.
 - ü si pas de réponse en 6mois, arrêter la ciclosporine.
 - ü Corticoïdes(0.15mg/kg/jr) à maintenir pendant 6 mois puis dégression progressive.
- Si intolérance aux corticoïdes, au cyclophosphamide et aux ICN : MMF (Cellcept) à la dose de 500-1000mg deux fois par jour pendant 1à2 ans ^{12, 20,42-44} avec un AUC cible à 40 ng.h/l +corticoïdes à faible dose (0.15mg/kg/jr). 2D

- Si rechute malgré un traitement par cyclophosphamide et ICN : Rituximab à la dose de 375 mg/m² à J1, J15 puis à 6 mois ⁴⁵⁻⁴⁸. 2C

3-3-4 Traitement des cas corticorésistants :

La corticorésistance se réfère à peu ou pas de réduction de la protéinurie après 16 semaines de corticothérapie adéquate, ou aux rares patients qui ont une certaine réduction de la protéinurie lors du traitement de longue durée mais qui ne répondent pas aux critères de rémission partielle

- Avant de confirmer une corticorésistance:

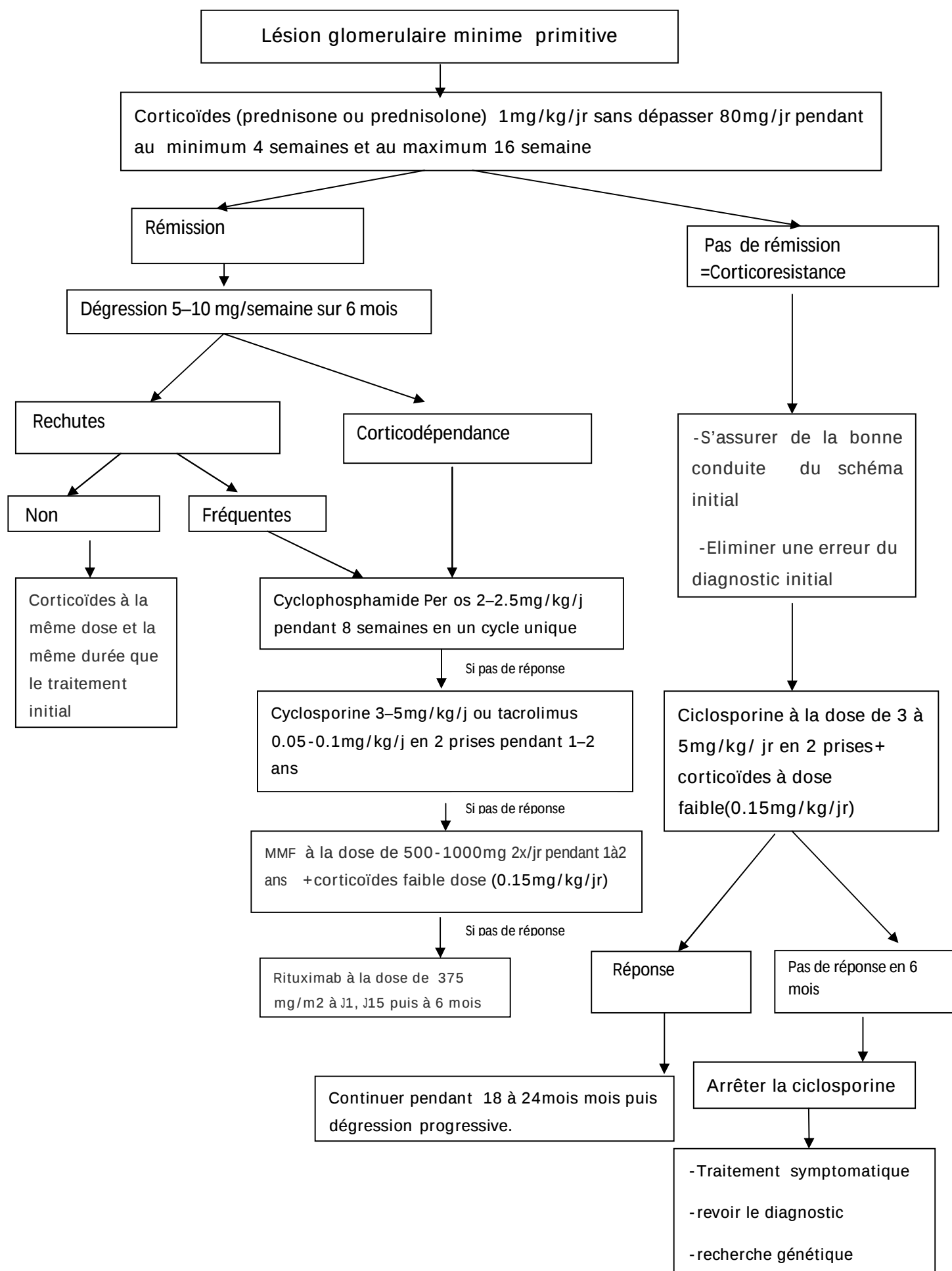
- S'assurer de la bonne conduite du schéma initial ¹⁰
- Revoir le diagnostic initial : éliminer une HSF ratée initialement ^{17,21}.
 - Relecture de la PBR + + +
 - pas d'indication à refaire la PBR ^{19, 49,50}

- Le traitement des cas corticorésistants se base sur l'association ciclosporine à la dose de 3 à 5 mg/kg/ jr en 2 prises et corticoïdes à dose faible (0.15 mg/kg/j) ^{30,39} 2C

- ü ajuster la dose pour avoir un taux résiduel entre 100 et 150 ng/ml en phase de poussée et entre 50-100 en phase d'entretien.
- ü si réponse, continuer pendant 18 à 24 mois puis tenter une dégression progressive.
- ü si pas de réponse en 6 mois, arrêter la ciclosporine.
- ü Corticoïdes (0.15 mg/kg/jr) à maintenir pendant 6 mois puis dégression progressive.

- Si pas de réponse à la ciclosporine il faut continuer par un traitement non immunosuppresseur, avec réévaluation du diagnostic et une recherche génétique.

CAT devant une lésion glomérulaire minime primitive :



BIBLIOGRAPHIE

1. Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int* 1978; 13:159
2. Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30:621.
3. Black DA, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J* 1970; 3:421.
4. Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, et al. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:687.
5. Arneil GC, Lam CN. Long-term assessment of steroid therapy in childhood nephrosis. *Lancet* 1966; 2:819
6. Korbett SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal-change glomerulopathy of adulthood. *Am J Nephrol* 1988; 8:291.
7. Tune BM, Mendoza SA. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:824.
8. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 1986; 29:1215.
9. Tse KC, Lam MF, Yip PS, et al. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1316.
10. Ahmad H, Tejani A. Predictive value of repeat renal biopsies in children with nephrotic syndrome. *Nephron* 2000; 84:342.
11. Pru C, Kjellstrand CM, Cohn RA, Vernier RL. Late recurrence of minimal lesion nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 100:69.
12. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:209.
13. Recommandation de bonnes pratiques médicales : glomérulonéphrites de la société marocaine de néphrologie.
14. SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare, HAS 2008.
15. MOH of Singapour clinical practice guideline glomerulonephritis 2007

16. Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, et al. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 1986; 29:1215.
- 17 Fujimoto S, Yamamoto Y, Hisanaga S, et al. Minimal change nephrotic syndrome in adults: response to corticosteroid therapy and frequency of relapse. *Am J Kidney Dis* 1991; 17:687.
18. Nakayama M, Katafuchi R, Yanase T, et al. Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:503.
19. Mak SK, Short CD, Mallick NP. Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:2192.
- 20 Waldman M, Crew RJ, Valeri A, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:445.
21. Huang JJ, Hsu SC, Chen FF, et al. Adult-onset minimal change disease among Taiwanese: clinical features, therapeutic response, and prognosis. *Am J Nephrol* 2001; 21:28.
- 22.Nair RB, Date A, Kirubakaran MG, Shastry JC. Minimal-change nephrotic syndrome in adults treated with alternate-day steroids. *Nephron* 1987; 47:209.
- 23.Wang F, Looi LM, Chua CT. Minimal change glomerular disease in Malaysian adults and use of alternate day steroid therapy. *Q J Med* 1982; 51:312.
- 24 Matsumoto H, Nakao T, Okada T, et al. Initial remission-inducing effect of very low-dose cyclosporin monotherapy for minimal-change nephrotic syndrome in Japanese adults. *Clin Nephrol* 2001; 55:143.
- 25.Matsumoto H, Nakao T, Okada T, et al. Favorable outcome of low-dose cyclosporine after pulse methylprednisolone in Japanese adult minimal-change nephrotic syndrome. *Intern Med* 2004; 43:668.
- 26.Meyrier A. Treatment of idiopathic nephrosis by immunophillin modulation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 Suppl 6:vi79.
- 27 .Al-Khader AA, Lien JW, Aber GM. Cyclophosphamide alone in the treatment of adult patients with minimal change glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1979; 11: 26–30.
28. Uldall PR, Feest TG, Morley AR et al. Cyclophosphamide therapy in adults with minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet* 1972; 1:1250–1253.
- 29.Arneil GC, Lam CN. Long-term assessment of steroid therapy in childhood nephrosis. *Lancet* 1966; 2:819.

30. Tse KC, Lam MF, Yip PS, et al. Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:1316.
31. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:1326.
32. Mathieson PW. Proteinuria and immunity--an overstated relationship? *N Engl J Med* 2008; 359:2492.
33. Meyrier AY. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis with immunophilin modulation: when did we stop thinking about pathogenesis? *Kidney Int* 2009; 76:487.
34. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. *Kidney Int* 2007; 72:1429.
35. Westhoff TH, Schmidt S, Zidek W, et al. Tacrolimus in steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2006; 65:393.
36. Sinha MD, MacLeod R, Rigby E, Clark AG. Treatment of severe steroid-dependent nephrotic syndrome (SDNS) in children with tacrolimus. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1848.
37. Li X, Li H, Chen J, et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1919.
38. Li X, Li H, Ye H, et al. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:51.
39. Meyrier A, Condamin MC, Broneer D. Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A: minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. Collaborative Group of the French Society of Nephrology. *Clin Nephrol* 1991; 35 Suppl 1:S37.
40. Lee HY, Kim HS, Kang CM, et al. The efficacy of cyclosporine A in adult nephrotic syndrome with minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis: a multicenter study in Korea. *Clin Nephrol* 1995; 43:375.

41. Melocoton TL, Kamil ES, Cohen AH, Fine RN. Long-term cyclosporine A treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:583.
42. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61:1098.
43. Briggs WA, Choi MJ, Scheel PJ Jr. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:213.
44. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:2011.
45. Takei T, Itabashi M, Moriyama T, et al. Effect of single-dose rituximab on steroid-dependent minimal-change nephrotic syndrome in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:1225.
46. Munyentwali H, Bouachi K, Audard V, et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int* 2013; 83:511.
47. Hoxha E, Stahl RA, Harendza S. Rituximab in adult patients with immunosuppressive-dependent minimal change disease. *Clin Nephrol* 2011; 76:151.
48. Sinha A, Bagga A. Rituximab therapy in nephrotic syndrome: implications for patients' management. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9:154.
49. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr* 1994; 125:981.
50. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43:1377.
51. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:769.

B- Hyalinose segmentaire et focale (HSF) primitive

1-Introduction :

La hyalinose segmentaire et focale (HSF) représente 15 à 20 % des syndromes néphrotiques de l'adulte jeune notamment chez l'homme.

Non traitée, la HSF primaire a souvent une évolution progressive vers L'IRCT.

Le taux de la rémission complète spontanée est inférieur à 10% ¹⁻⁵.

2-Diagnostic :

2-1 clinique :

Syndrome néphrotique souvent impur+++

2-2 Histologie+++ :

- MO : des dépôts hyalins + des lésions de sclérose focale et segmentaire.
- IF : dépôts d'IgM et de C3 dans les lésions segmentaires.

Une classification histologique est établie à partir des données de la MO, imposant une évaluation précise de la localisation et de la qualité de la lésion. Elle comprend 5 classes histologiques :

- La HSF classique (sans autre lésions)
- La HSF périhilaire
- La HSF du pôle tubulaire (Tip lésion)
- La HSF cellulaire
- La HSF avec collapsus du flocculus

3-Prise en charge thérapeutique :

3-1 Eliminer une forme secondaire:

La première étape de la prise en charge de la HSF est de confirmer son origine idiopathique, en éliminant :

- ü une forme familiale.

ü une forme secondaire, dont les principales étiologies sont : (tableau 13)

- obésité morbide
- infection par le VIH
- médicaments : lithium, Pamidronate/alendronate...
- toxicomanie IV : héroïne
- Reflux vésico-urétéral
- Drépanocytose
- Agénésie rénale unilatérale

3-2-Facteurs de mauvais pronostiques :

- ü Insuffisance rénale + + +⁶⁻⁸
- ü Débit de la protéinurie > à 3g/24h²⁻⁵
- ü Fibrose interstitielle ou forme collapsante à la PBR⁹⁻¹².
- ü Réponse initiale au traitement^{2, 6, 13,14}
- ü Race noir¹⁵.

3-3-Traitement :

3-3-1-Traitement de la première poussée :

- Une première poussée de la HSF sans syndrome néphrotique doit bénéficier d'un traitement non immunosuppresseur seul^{2-5, 17-19, 20+ + + 1C}
- Si syndrome néphrotique, elle doit être traitée par corticoïdes (prednisone ou prednisolone)^{2-4, 6, 11,12, 21-27, 1mg/kg/jr sans dépasser 80mg/jr pendant au minimum 4 semaines et au maximum 16semaine si bien tolérer, puis dégression progressive sur 6 mois après la rémission^{21, 23,24, 11, 14, 2. 2C}}
- -Si contre-indication ou intolérance aux doses élevées de corticoïdes (diabète déséquilibré, atteinte psychiatrique, ostéoporose), traiter par les anticalcineurines (ciclosporine+ +) comme indiqué dans le traitement de la corticoresistance^{21, 33 2D}.

3-3-2-Traitement des rechutes :

Une rechute est le retour d'une protéinurie supérieure à 3 g / jour chez les patients qui ont déjà eu une rémission complète ou partielle. Rechutes non fréquentes= moins de trois rechutes par an.

- Si rechutes non fréquentes et pas de signes de toxicité des corticostéroïdes, reprendre les corticoïdes à la même dose et la même durée que le traitement initial. 2D
- Si signes de toxicité aux corticostéroïdes ou rechutes fréquentes : ciclosporine + corticoïdes à faible dose comme indiqué dans le traitement de la corticoresistance .2C

3-3-3 Traitement des cas corticorésistants et corticodépendants :

- Le traitement des cas corticorésistants et corticodépendants repose sur l'association ciclosporine à la dose de 3-5mg/kg/ jr en 2 prises et dose faible de corticoïdes (0.15mg/kg/jr) ^{21-25, 13, 19, 28-34} .2B
 - ü la dose de la ciclosporine doit être ajustée pour avoir un taux résiduel entre 100et 150ng en phase de poussée et entre 50 et 100 en phase d'entretien. ^{21, 28, 33}.
 - ü si réponse, continuer ciclosporine a la dose minima qui permet une rémission, pendant au moins une année puis tenter une dégression progressive^{21, 19, 13,29-33}. 2D
 - ü si pas de réponse en 6mois, arrêter la ciclosporine²¹ 2D
 - ü Corticoïdes (0,15mg/kg/jr) à maintenir pendant 6mois puis dégression progressive.

- les patients avec une HSF corticorésistante ou corticodépendante qui n'ont pas répondu ou qui n'ont pas toléré les anticalcineurines peuvent être traités par MMF à la dose de 1g x 2/j + dexaméthasone à forte dose pour une durée de 6 mois³⁹⁻⁵⁰. 2C
- Un traitement non immunosuppresseur adjuvant est indiqué chez tous les patients corticorésistants ou corticodépendants + + +



- Monitoring de la fonction rénale
- Monitoring du taux de la ciclosporine
- Association ciclosporine –statines+ + +: rhabdomyolyse

CAT devant une hyalinose segmentaire et focale primitive :

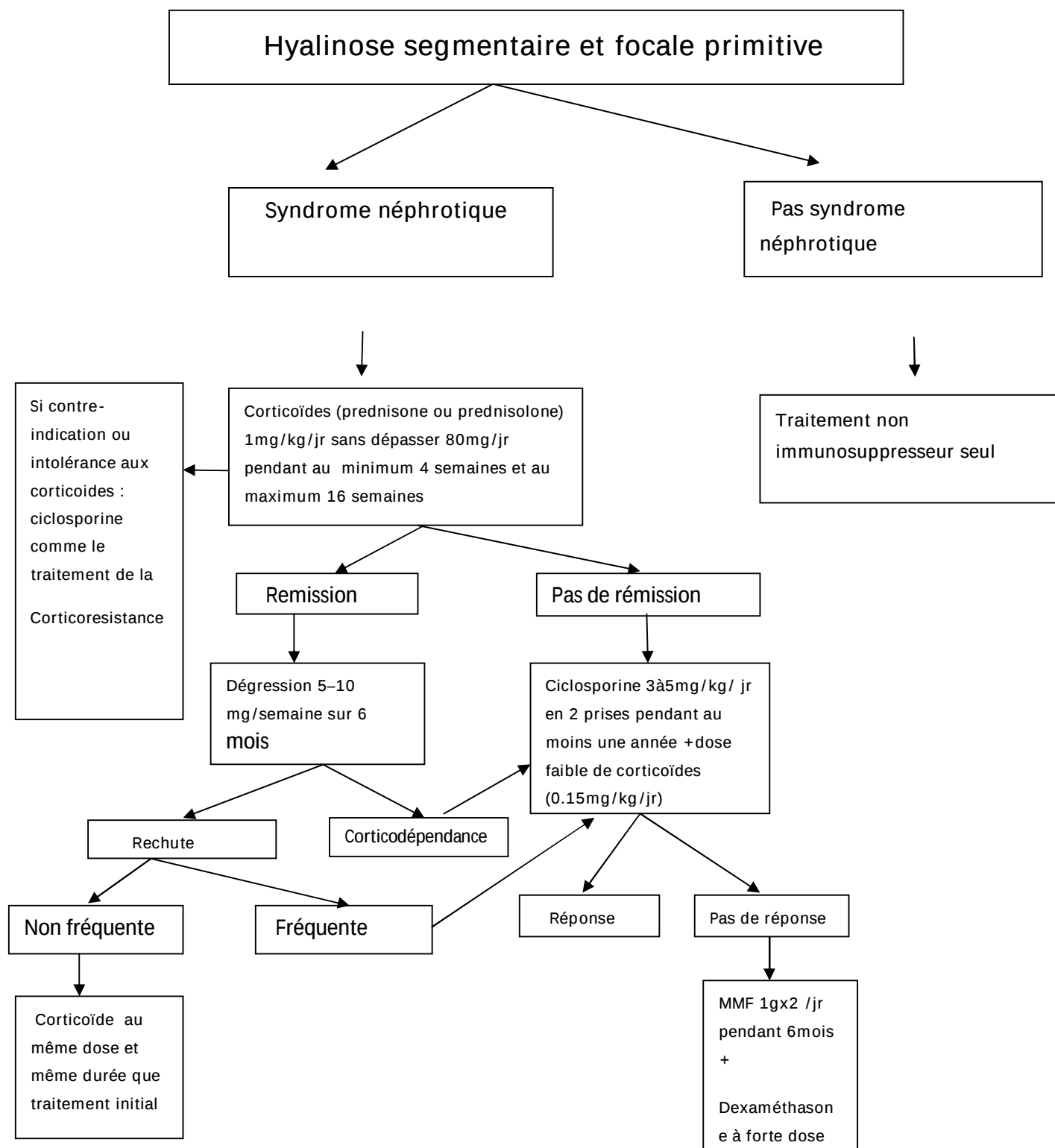


Tableau 13| Causes de la hyalinose segmentaire et focal

Idiopathique (primaire)

secondaires:

1. héréditaire

- a. Des mutations alpha actinine-4
- b. Des mutations NPHS1 (néphrine)
- c. Des mutations de NPHS2 (podocine)
- d. Des mutations de WT-1
- e. Des mutations de TRPC6
- f. Des mutations de SCARB2 (LIMP2)
- g. Des mutations de INF2 (metformine)
- h. Des mutations de CD2-associated protein
- i. Cytopathies mitochondriales

2. Infection virale :

- a. VIH.
- b. Le parvovirus B19

3. Médicament

- a. L'héroïne-néphropathie
- b. Interféron alpha
- c. Lithium
- d. Pamidronate / alendronate
- e. Les stéroïdes anabolisants

4. HSF secondaire à une hyperfiltration glomérulaire

4,1 masse rénale réduite

- a. Oligomeganephronia
- b. agénésie rénale unilatérale.
- c. Dysplasie rénale
- d. Nécrose corticale
- e. La néphropathie de reflux
- f. néphrectomie
- g. Néphropathie chronique d'allogreffe
- h. Toute maladie du rein avancé avec la réduction des néphrons fonctionnels

4,2 masse rénale initialement normale

- a. Le diabète sucré
- b. Hypertension artérielle.
- c. Obésité
- d. Cardiopathie congénitale cyanogène.
- e. drépanocytose

BIBLIOGRAPHIES

1. Deegens JK, Assmann KJ, Steenbergen EJ, et al. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a favourable prognosis in untreated patients? *Neth J Med* 2005; 63:393.
2. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:534.
3. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:72.
4. Stirling CM, Mathieson P, Boulton-Jones JM, et al. Treatment and outcome of adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis in five UK renal units. *QJM* 2005; 98:443.
5. Abrantes MM, Cardoso LS, Lima EM, et al. Clinical course of 110 children and adolescents with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:482.
6. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1061.
7. Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1333.
8. Chitalia VC, Wells JE, Robson RA, et al. Predicting renal survival in primary focal glomerulosclerosis from the time of presentation. *Kidney Int* 1999; 56:2236.
9. Wehrmann M, Bohle A, Held H, et al. Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes. *Clin Nephrol* 1990; 33:115.
10. Chitalia VC, Wells JE, Robson RA, et al. Predicting renal survival in primary focal glomerulosclerosis from the time of presentation. *Kidney Int* 1999; 56:2236.
11. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, et al. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 1991; 36:53.
12. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulo sclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69:920.

13. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group. *Kidney Int* 1999; 56:2220.
14. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, et al. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis* 1999; 34:618.
15. Crook ED, Habeeb D, Gowdy O, et al. Effects of steroids in focal segmental glomerulosclerosis in a predominantly African-American population. *Am J Med Sci* 2005; 330:19
16. Cameron JS, Turner DR, Ogg CS et al. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1978; 10:213–218. (ref KDIGO)
17. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 773–783.. (ref KDIGO)
18. Velosa JA, Donadio Jr JV, Holley KE. Focal sclerosing glomerulonephropathy: a clinic pathologic study. *Mayo Clin Proc* 1975; 50:121–133. (ref KDIGO)
19. Velosa JA, Torres VE. Benefits and risks of non steroidal anti inflammatory drugs in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1986; 8:345
20. Korbet SM. Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23:219.
21. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:209.
22. Recommandation de bonnes pratiques médicales : glomérulonéphrites de la société marocaine de néphrologie.
23. SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare, HAS 2008.
24. MOH of Singapore clinical practice guideline glomerulonephritis 2007
25. Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2169.
26. Pei Y, Cattran D, Delmore T, et al. Evidence suggesting under-treatment in adult with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study. *Am J Med* 1987; 82:938.
27. Pokhariyal S, Gulati S, Prasad N, et al. Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Nephrol* 2003; 16:691.

28. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:3062.
29. Meyrier A, Noël LH, Auriche P, Callard P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. Collaborative Group of the Société de Néphrologie. *Kidney Int* 1994; 45:1446.
30. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr* 1994; 125:981.
31. Lieberman KV, Tejani A. A randomized double-blind placebo-controlled trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in children. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:56.
32. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 43:1377.
33. Heering P, Braun N, Mülleijans R, et al. Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:10.
34. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; 70:S26.
35. McCauley J, Shapiro R, Ellis D, et al. Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8:1286.
36. Segarra A, Vila J, Pou L, et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:655.
37. Loeffler K, Gowrishankar M, Yiu V. Tacrolimus therapy in pediatric patients with treatment-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:281.
38. Li X, Li H, Ye H, et al. Tacrolimus therapy in adults with steroid- and cyclophosphamide-resistant nephrotic syndrome and normal or mildly reduced GFR. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:51.
39. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61:1098.
40. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:2011.

41. Montané B, Abitbol C, Chandar J, et al. Novel therapy of focal glomerulosclerosis with mycophenolate and angiotensin blockade. *Pediatr Nephrol* 2003; 18:772.
42. Cattran DC, Wang MM, Appel G, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2004; 62:405.
43. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney Int* 2011; 80:868
44. Hogg RJ, Friedman A, Greene T, et al. Renal function and proteinuria after successful immunosuppressive therapies in patients with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:211.

C-Glomérulonéphrite extramembraneuse idiopathique

1-Introduction :

La GEM est la première cause du syndrome néphrotique chez l'adulte (40 % des cas). Elle est idiopathique dans 80% des cas.

Son évolution est marquée par :

- ü Une rémission complète spontanée dans 5 à 30% des cas à cinq ans ¹⁻⁴.
- ü Rémission partielle spontanée (≤ 2 g de protéinurie par jour) dans 25 à 40% des cas à cinq ans ²⁻⁴.
- ü Insuffisance rénale terminale chez les patients non traités est d'environ 14% à cinq ans, 35% à 10 ans, et 41% à 15 ans¹⁻⁴.

2-Diagnostic :

2- 1 Clinique :

- Syndrome néphrotique dans 3/4 des cas, souvent impur d'installation progressive.
- PU non néphrotique dans 1/4 des cas.

2- 2 Histologie+++ :

- MO : épaissement diffus de la MBG avec absence de prolifération cellulaire
- ME : dépôts sous-épithéliaux séparés les uns des autres par des « spikes ».
- IF : dépôt d'IgG et de C3. IgG4+++ est fréquente dans les formes idiopathiques, IgG1 IgG2 et IgG3 sont fréquentes dans les formes secondaires. la présence du C1q doit faire rechercher une hépatite B ou un lupus.

2-3 Classification :

L'aspect anatomopathologique permet de décrire 4 stades de GEM de sévérité croissante :

- ü Stade I : MBG normale ou légèrement épaissie
- ü Stade II : présence de spicules

ü Stade III : présence de dépôts

ü Stade IV : MBG irrégulière, épaissie.

3-Prise en charge thérapeutique :

3-1-Eliminer une forme secondaire :

La première étape de prise en charge d'une GEM consiste à éliminer une forme secondaire (Tableau 14), dont les plus fréquentes sont :

- Lupus
- Infection : hépatite B+ + /C, syphilis
- Néoplasie
- Médicament: AINS, captopril, lithium, clopidogrel....

-Faire systématiquement devant toute GEM :

- AAN
- C3, C4, CH50
- Sérologie hépatique, sérologie syphilis, HIV.
- Hémocultures
- TSH, T3, T4
- AC-anti PLA2 -R+ + + (absent dans les formes secondaires)
- Radiographie du thorax
- Echographie abdomino-pelvienne
- Echo-doppler des veines rénales
- D'autres Examens sont requis seulement en cas de forte présomption clinique ou biologique (fibroscopie digestive, biopsie ganglionnaire, exploration pneumologique, scanner abdomino-pelvien....)

3-2-Facteurs pronostic :

- Age
- Genre masculin
- HTA
- PU >à 8g/24h
- Insuffisance rénale au diagnostic
- Syndrome néphrotique intense.
- Elévation de la B2-microglobulinémie
- Lésions histologiques : lésions tubulointerstitielles++, lésions vasculaires
- L'absence de remission.

3-3-Risque de progression de le GEM :

Le risque de progression permet d'orienter la PEC thérapeutique de la GEM, il est déterminé par le taux de la créatinine et de la PU de 24h au cours de son évolution sur une durée de 6mois (tableau 15)

Tableau 15: Risque de progression de la GEM

Une créatinine sérique normale +PU<4g/24h pendant plus de 6mois : faible risque de progression vers l'IRCT.

Une créatinine sérique normale ou presque normal + 4g<PU<8g/24h pendant plus de 6mois: risque modéré de progression vers l'IRCT.

Une créatinine sérique élevée ou s'aggravant + PU>8g/24h pendant plus de 6mois : haut risque de progression vers l'IRCT.

3-4-Traitement de la première poussée :

- Un traitement non-immunosuppresseur (IEC, ARAII) est indiqué en première ligne chez tous les patients atteints de GEM idiopathique.

- les patients à faible risque de progression, doivent être traités par un traitement non-immunosuppresseur seul (IEC ou ARA II ou association des 2)

2-8, 10,19. 1B

ü ces patients doivent bénéficier d'une surveillance de près en quête de signe de progression ⁹, Chaque 3mois pendant 2ans puis chaque 6mois pendant 5ans.

- Les patients ayant une GEM idiopathique à haut risque ou à risque modéré de progression vers l'IRCT doivent bénéficier d'emblé d'un traitement immunosuppresseur ^{6- 8, 11-14}. 1B

ü corticothérapie (IV et orale) alternée avec des agents alkylants :Cyclophosphamide (Ponticelli modifié) ou Chlorambucil (Ponticelli) pendant 6mois ^{3-5, 7,15-18}. 1B (tableau16)

ü Cyclophosphamide est indiqué dans le traitement initial plutôt que chlorambucil ^{5-8,15}. 2B

Table 16 | Cyclical corticosteroid/alkylating-agent therapy for IMN (the “Ponticelli Regimen”)

Month 1: i.v. methylprednisolone (1 g) daily for three doses, then oral methyprednisolone (0.5 mg/kg/d) for 27 days

Month 2: Oral chlorambucil (0.15–0.2 mg/kg/d) or oral cyclophosphamide (2mg/kg/d) for 30 days

Month 3: Repeat Month 1

Month 4: Repeat Month 2

Month 5: Repeat Month 1

Month 6: Repeat Month 2

IMN, idiopathic membranous nephropathy.

- o Une surveillance de la creatinine sérique, de la PU, de l'albuminémie, et du taux des leucocytes s'impose, chaque 2 semaine pendant 2mois, puis chaque mois pendant 6mois.

- o Si le taux des leucocytes est au dessous de 3500/mm³, arrêt du chlorambucil ou du cyclophosphamide jusqu'à augmentation du taux à 4400/mm³.
- ü si refus ou contre indication aux corticoïdes/agents alkylants, les anticalcineurines (ciclosporine 3,5-5mg/kg/jr ou tacrolimus 0.05-0.075mg/kg/jr) pendant 6mois peuvent être utilisés comme alternative ^{5-8, 16,19-21,16} .1C
 - o Commencer par la dose minimale recommandée.
 - o Ajuster la dose pour avoir un taux résiduel entre 100 et 150ng/ml.
 - o Si réponse, continuer ciclosporine à la dose minima qui permet une rémission, pendant au moins une année puis tenter une dégression progressive.
 - o Si pas de réponse en 6mois, arrêter la ciclosporine.2C
- ü Il faut attendre 12à18 mois après l'arrêt du traitement, pour confirmer son échec, à moins qu'il y à une détérioration de la fonction rénale, du taux d'albumine, ou un événement morbide intercurrent ^{5, 22-26}.

3-5- Traitement des rechutes :

Une rechute est le retour d'une protéinurie supérieure à 3g / jour chez les patients qui ont déjà eu une rémission complète ou partielle.

- Avant de confirmer une rechute, éliminer d'abord une modification du régime alimentaire pouvant être responsable d'une augmentation de la PU (régime hypersalé (Natriurèse) 27-29, ou hyperprotidique).
- Si rechutes d'une protéinurie subnephrotique après un remission complète : traitement non immunosuppresseur et surveillance.

- Si PU néphrotique reprendre le même schéma utilisé pour le traitement initial ³⁰⁻³³ : 2D

ü Si 6 mois de corticothérapie/agent alkylants a été utilisé pour le traitement initial, ce régime ne peut être répéter qu'une seule fois³⁴ .2B

3-6-Traitement des cas résistants :

La corticorésistance se est définie par l'absence de réduction de la protéinurie après un traitement initial bien conduit, ou aux rares patients qui ont une certaine réduction de la protéinurie mais qui ne répondent pas aux critères de rémission partielle

- les patients résistants à un traitement initial par corticoïdes/Agent alkylant doivent être traités par les anticalcineurines comme dans le traitement de la première poussée 5,35 .2C
- les patients résistants à un traitement initial par anticalcineurines doivent être traités par corticoïdes/Agent alkylant comme dans le traitement de la première poussée 5- 7,36 .2C
- Les patients résistants au cyclophosphamide et aux anticalcineurines doivent être traité par Rituximab 375mg/m² à J1 et à J15 puis dans 6 mois 37-39

NB :

- IRRP au cours de l'évolution d'une GEM : éliminer une néphropathie surajoutée :
 - néphrite interstitielle (diurétique, ATB, AINS)
 - glomérulonéphrite à croissants : goodpasture, GN a complexe immun (néphropathie à IgA, lupus...) ou vascularite pauci-immunes.
 - Discuter PRB
 - bolus du méthylprednisolone (500 à1g pendant 3jour)
 - renforcement du traitement Immunosuppresseur.

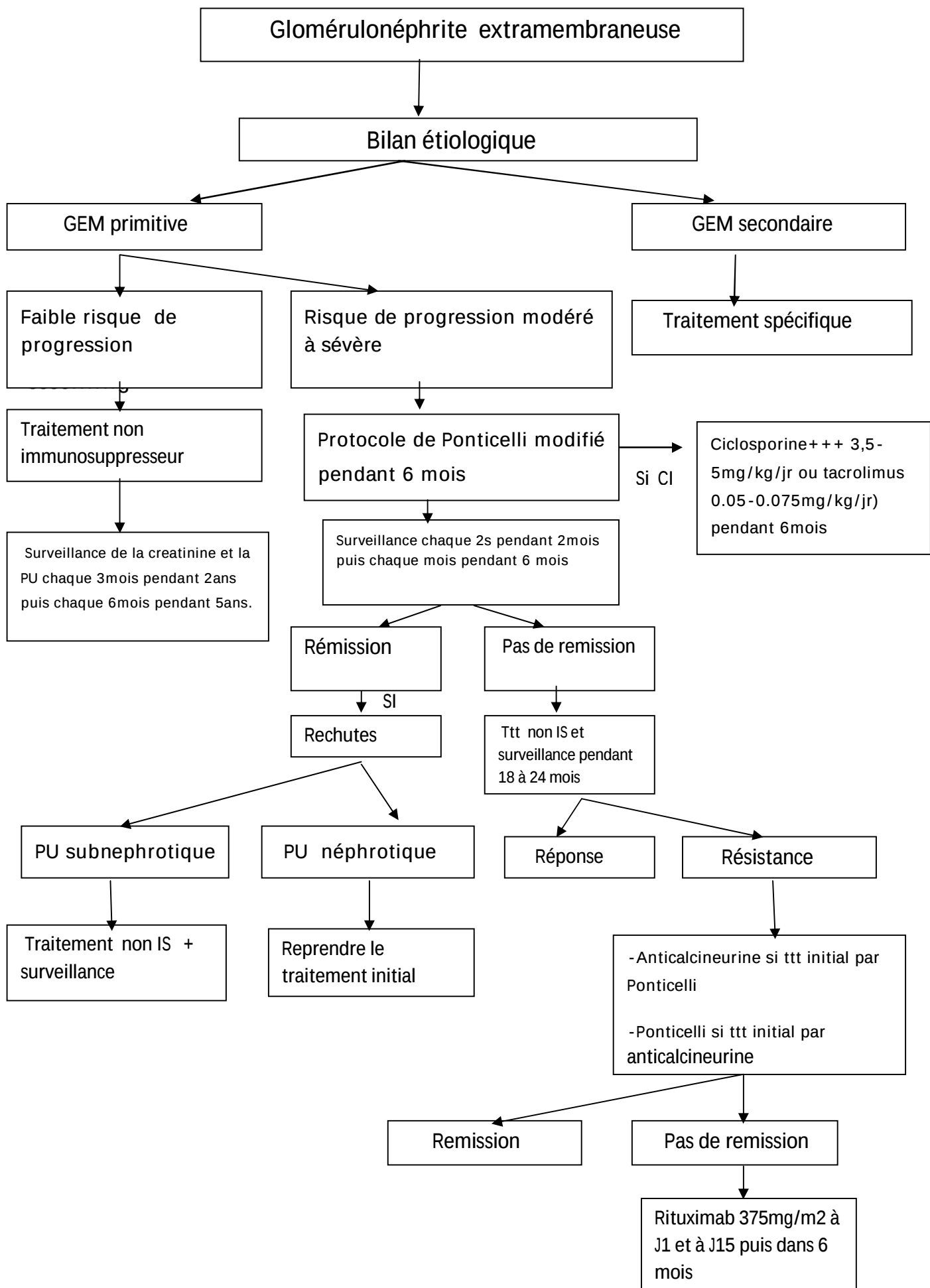


Tableau 14 | etiologies de la GEM secondaires :

Autoimmune	Infections
Maladies auto-immune	Hepatite B
Lupus erythemateux systémique	Hepatite C
La polyarthrite rhumatoïde	HIV
Connectivite	Malaria
Dermatomyosite	Schistosomiasis
Spondyliarthrite ankylosante	Filariasis
Sclérodermie	Syphilis
Myasthénie grave	endocardites
Pemphigoïde	Hydatidose
Thyroidite auto-immune	
Syndrome de Sjogren	
Artérite Temporal	
Maladie de Crohn	
La maladie du greffon contre l'hôte	
Neoplasie	
Carcinomateuse	Non carcinomateuse
poumon	lymphoma de Hodgkin
Esophage	lymphoma non hodgkinien
Colon	Leucemie chronique
sein	
estoma	Mesothelioma
Renal	Melanome
ovaire	tumeur de Wilm
Prostate	adenoma hépatique
Oropharynx	Angiolymphome
	Schwanome
	Neuroblastome
	Adrenal ganglioneuroma
	Divers
	Diabetes
Médicaments/Toxinses	
Gold	
Penicillamine	
Bucillamine	Sarcoidose
Mercury compounds	La drépanocytose
Captopril	Polykystose rénale
Probenicid	Déficit en α_1 -antitrypsin
Trimethadione	
Anti-inflamatoire non stéroidiens	
	La cirrhose biliaire primitive
Inhibiteurs de la Cyclooxygenase-2	Mastocytose systémique
Clopidogrel	Syndrome de Guillain-
Lithium	vascularite urticarienne
Formaldehyde	Syndrome Hemolytique et urémique
Hydrocarbons	Dermatitis herpetiformis
	Myelodysplasie

BIBLIOGRAPHIE

1. Hogan SL, Muller KE, Jennette JC, Falk RJ. A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:862.
2. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:85.
3. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48:1600.
4. Jha V, Ganguli A, Saha TK, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1899.
5. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:209.
6. recommandation de bonnes pratiques médicales: glomérulonéphrite de la société marocaine de néphrologie.
7. SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare, HAS 2008.
8. MOH clinical practice guideline glomerulonephritis 2007
9. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, et al. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1417.
10. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59:1983.
11. Philibert D, Cattran D. Remission of proteinuria in primary glomerulonephritis: we know the goal but do we know the price? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4:550.
12. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992; 42:960.
13. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, et al. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997; 51:901.
14. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327:599.

15. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:444.
16. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 381:744.
17. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *QJM* 1998; 91:359.
18. Torres A, Domínguez-Gil B, Carreño A, et al. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61:219.
19. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59:1484.
20. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1188.
21. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48:1600.
22. Jha V, Ganguli A, Saha TK et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1899–1904.
23. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1600–1604.
24. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P et al. Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. The Italian Idiopathic Membranous Nephropathy Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 599–603.
25. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 444–450

26. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int* 2001; 59: 1484–1490.
27. Barnes CE, Wilmer WA, Hernandez RA Jr, et al. Relapse or worsening of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy can occur even though the glomerular immune deposits have been eradicated. *Nephron Clin Pract* 2011; 119:c145.
28. Krikken JA, Laverman GD, Navis G. Benefits of dietary sodium restriction in the management of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18:531.
29. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ* 2011; 343:d4366.
30. Waldman M, Austin III HA. Controversies in the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 469–479.
31. Ponticelli C, Passerini P, Altieri P et al. Remissions and relapses in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(Suppl 1): 85–90.
32. Suki WN, Trimarchi H, Frommer JP. Relapsing membranous nephropathy. Response to therapy of relapses compared to that of the original disease. *Am J Nephrol* 1999; 19: 474–479.
33. du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Efficacy of a second course of immunosuppressive therapy in patients with membranous nephropathy and persistent or relapsing disease activity. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2036–2043.
34. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellekjaer L et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008; 35: 100–105.
34. Guasch A, Suranyi M, Newton L et al. Short-term responsiveness of membranous glomerulopathy to cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 472–481.
35. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int* 1995; 47: 1130–1135.
36. Ruggenti P, Cravedi P, Chianca A, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1416.

37. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73:117.
38. Fervenza FC, Abraham RS, Erickson SB, et al. Rituximab therapy in idiopathic membranous nephropathy: a 2-year study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2188.

D- Glomérulonéphrite membranoproliférative primitive :

1-Introduction :

La Glomérulonéphrite membranoproliférative, appelée également glomérulonéphrite mésangiocapillaire, pariétoproliférative, lobulaire ou hypocomplémentémique, est encore fréquente dans les pays en voie de développement, rare (moins de 7%) dans les pays développés. Son terrain de prédilection est le grand enfant et l'adulte jeune (5 à 30 ans).

Elle évolue progressivement, par poussées régressives, vers l'IRT (50% à 10 ans, 90% à 20 ans).

2-Diagnostic :

2-1 Clinico-biologique :

3 formes cliniques dominent la présentation de la GNMP :

- Ø syndrome néphrotique impur (70% des cas) : fait s'une PU abondante quasi-constante, d'une hématurie microscopique très fréquente souvent abondante, parfois macroscopique, d'une HTA, et d'une IRC modérée inconstante.
- Ø syndrome néphritique (25% des cas) : souvent précédé d'un épisode infectieux.
- Ø syndrome de GNRP (5% des cas): avec une hématurie macroscopique récidivante

Une hypocomplémentémie est fréquente dans la GNMP.

2-2 Histologie :

L'étude anatomo-pathologie en microscopie électronique a permis d'identifier 3 classes de GNMP (I, II, III) qui ont été reclassé selon les données de l'IF en 2 grandes entités :

v GNMP médiées par le complexe immunitaire : I et III

-GNMP de type I : GNMP à dépôts sous-endothéliaux : la plus fréquente (80%), à dépôts de complément et d'immunoglobuline (activation prédominante de la voie classique du complément) avec dépôts endo-membraneux (sous-endothéliaux, mésangiaux) et rares dépôts extra-membraneux.

-GNMP de types III : Exceptionnelle (7%), il s'agit d'une forme de GNMP de type I avec abondants dépôts extra-membraneux.

v GNMP médiée par le complément : II

-GNMP de type II : GNMP à dépôts denses = « Maladie des basales noires » : Rare (13%), à dépôts de C3 isolé (activation prédominante de la voie alterne du complément avec facteur C3Nef) avec des dépôts denses en ME dans la MBG, la capsule de Bowman, les membranes basales tubulaires, voir les petits vaisseaux.

Attention : jamais d'évolution d'un type vers un autre.

3- Prise en charge thérapeutique :

3-1 Eliminer une forme secondaire :

La première étape de PEC d'une GNMP est d'éliminer une forme secondaire dominée par les infections HVC+++, les affections auto-immunes et les dysrégulation du système du complément (tableau15)

Devant toute GNMP un bilan systématique doit être réalisé :

- Sérologie hépatique B, C+++.
- Hémoculture, recherche des ASLO
- AAN, Ac-anti DNA
- Electrophorèse des protéines plasmatiques et urinaires, dosages des chaînes libres, immunoélectrophorèse
- Recherche cryoglobulinémie
- Dosage du complément : C3 C4 CH50 AH50 C1q C5 C9 B C3Nef C4Nef

Tableau 17 | causes secondaires de la GNMP membranoproliferative pattern of GN

InfectionS chroniques (HVC+ + +)

Maladies auto-immunes (nephropathie lupique)

Gammapathie monoclonale: dépôt monotypique de chaînes légères kappa ou lambda

Dysrégulation du Complement (deficit du factor H)

Microangiopathies thrombotique

GN, glomerulonephritis; LN, lupus nephritis.

3-2 Facteurs pronostiques ¹⁻⁵ :

- Syndrome néphrotique
- Insuffisance rénale
- HTA
- Lésions histologiques : croissants, lésions tubulo-interstitielles.

3-3 Traitement :

-Les patients ayant une PU non néphrotique avec une créatinine sérique normale et une pression artérielle normale doivent bénéficier d'un traitement non immunosuppresseur seul avec un suivi régulier par une créatinine sérique et une PU de 24H à 3 et à 6mois puis chaque 6 mois ⁶⁻¹⁰ 1B

-Les patient ayant un syndrome néphrotique avec une fonction rénale normale ou quasi normale (DFG>70 ml/mn) doivent bénéficier d'un traitement par corticoïdes associés un à traitement non immunosuppresseur :

- ü Prednisone 1 mg / kg / j ^{6, 7,11-13} pendant 8 à 16 semaines+ inhibiteurs de l'angiotensine .2C
- ü Si réponse: dégression des corticoïdes sur 6 à 8 mois.
- ü Si réduction <30 % de PU après 16 semaines : dégression et arrêt des corticoïdes avec traitement par les anticalcineurines.

-si pas de réponse aux corticoïdes ou effets secondaires : traitement par les anticalcineurines (ciclosporine 3-5mg/kg/ jr en 2 prises ou tacrolimus 0,05-0,1mg/kg/jr en 2 prises) et dose faible de corticoïdes (0.15mg/kg/jr) ¹⁴⁻¹⁷ .2D

- ü la dose de la ciclosporine doit être ajustée pour avoir un taux résiduel entre 100et 150ng en phase de poussée, 50-100 en phase d'entretien.

- ü si réponse, continuer ciclosporine a la dose minima qui permet une rémission, pendant au moins une année puis tenter une dégression progressive.

- ü si pas de réponse en 6mois, arrêter la ciclosporine

- ü Corticoïdes (0,15mg/kg/jr) à maintenir pendant 6mois puis dégression progressive.

-les patients ayant une élévation de la créatinine sérique +/-syndrome néphrotique +/- l'hypertension artérielle :

- ü Prednisone 1 mg / kg/ j pendant 8à16 semaine 2C

- ü Si pas de réponse ou augmentation du taux de créatinine sérique et ou de la PU : traitement par cyclophosphamide à la dose de 2 mg / kg/ j pendant 3 à 6 mois^{18, 19} 2C

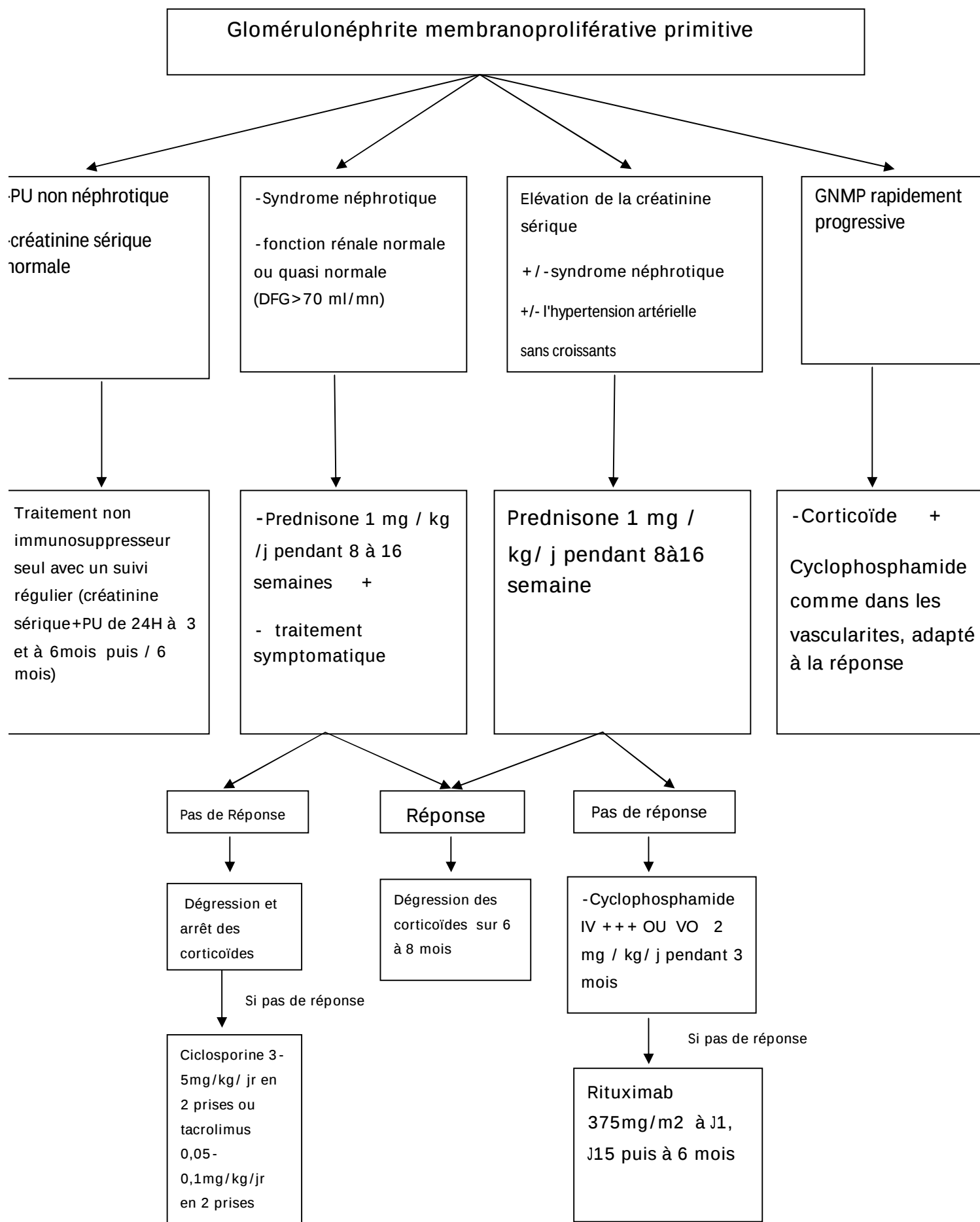
Diminuer la dose a 1,5mg/jour si créatinine sérique >25mg/l ou âge> 60ans

- ü Si maladie active sous cyclophosphamide, arrêt du cyclophosphamide et administration du rituximab 375mg/m2 à J1, J15 puis à 6 mois ²⁰⁻²³ 2D

- GNMP avec insuffisance rénale rapidement progressive :

- ü Une GNMP avec insuffisance rénale rapidement progressive doit être traitée par glucocorticoïdes et cyclophosphamide 1B comme indiqué dans le traitement des vascularites pauci-immune avec adaptation selon la réponse. Accord professionnel

CAT devant une glomérulonéphrite membranoproliférative primitive



BIBLIOGRAPHIE

1. Bennett WM, Fassett RG, Walker RG, et al. Mesangiocapillary glomerulonephritis type II (dense-deposit disease): clinical features of progressive disease. Am J Kidney Dis 1989; 13:469.
- 2-Cameron JS, Turner DR, Heaton J, et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. Am J Med 1983; 74:175.
- 3- D'Amico G, Ferrario F. Mesangiocapillary glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1992; 2:S159.
- 4-Little MA, Dupont P, Campbell E, et al. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival
- 5- Somers M, Kertesz S, Rosen S, et al. Non-nephrotic children with membranoproliferative glomerulonephritis: are steroids indicated? Pediatr Nephrol 1995; 9:140.
6. Recommandation de bonnes pratiques médicales : glomérulonéphrites de la société marocaine de néphrologie.
- 7-MOH of Singapour clinical practice guideline glomerulonephritis 2007
- 8- Cameron JS, Turner DR, Heaton J, et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. Am J Med 1983; 74:175.
- 9 - D'Amico G, Ferrario F. Mesangiocapillary glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1992; 2:S159.
- 10-McEnery PT, McAdams AJ, West CD. The effect of prednisone in a high-dose, alternate-day regimen on the natural history of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis. Medicine (Baltimore) 1985; 64:401.
- 11-McEnery PT. Membranoproliferative glomerulonephritis: the Cincinnati experience--cumulative renal survival from 1957 to 1989. J Pediatr 1990; 116:S109.
- 12-Ford DM, Briscoe DM, Shanley PF, Lum GM. Childhood membranoproliferative glomerulonephritis type I: limited steroid therapy. Kidney Int 1992; 41:1606.
- 13-Braun MC, West CD, Strife CF. Differences between membranoproliferative glomerulonephritis types I and III in long-term response to an alternate-day prednisone regimen. Am J Kidney Dis 1999; 34:1022.
14. Bagheri N, Nemati E, Rahbar K, et al. Cyclosporine in the treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. Arch Iran Med 2008; 11:26.

- 15-Cattran DC. Current status of cyclosporin A in the treatment of membranous, IgA and membranoproliferative glomerulonephritis. Clin Nephrol 1991; 35 Suppl 1:S43.
- 16-Matsumoto H, Shibasaki T, Ohno I, et al. [Effect of cyclosporin monotherapy on proteinuria in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis]. Nihon Jinzo Gakkai Shi 1995; 37:258.
17. Haddad M, Lau K, Butani L. Remission of membranoproliferative glomerulonephritis type I with the use of tacrolimus. Pediatr Nephrol 2007; 22:1787.
- 18- Cattran DC, Cardella CJ, Roscoe JM, et al. Results of a controlled drug trial in membranoproliferative glomerulonephritis. Kidney Int 1985; 27:436.
- 19- Faedda R, Satta A, Tanda F, et al. Immunosuppressive treatment of membranoproliferative glomerulonephritis. Nephron 1994; 67:59.
- 20- Bartel C, Obermüller N, Rummel MJ, et al. Remission of a B cell CLL-associated membranoproliferative glomerulonephritis Type I with rituximab and bendamustine. Clin Nephrol 2008; 69:285.
- 21- Bhat P, Weiss S, Appel GB, Radhakrishnan J. Rituximab treatment of dysproteinemias affecting the kidney: a review of three cases. Am J Kidney Dis 2007; 50:641.
- 22-Vilayur E, Trevillian P, Walsh M. Monoclonal gammopathy and glomerulopathy associated with chronic lymphocytic leukemia. Nat Clin Pract Nephrol 2009; 5:54.
- 23- Dillon JJ, Hladunewich M, Haley WE, et al. Rituximab therapy for type I membranoproliferative glomerulonephritis. Clin Nephrol 2012; 77:290.

E- La néphropathie à IgA primitive

1-Introduction :

LA néphropathie à IgA est la glomérulonéphrite primitive la plus fréquente dans les pays développés ¹⁻⁶. Elle touche essentiellement l'adulte jeune, avec une prédominance masculine et une évolution « très lente » progressive vers l'IRCT ⁷. 20 à 30% des patients développent une IRT dans les 25 ans qui suivent le diagnostic ⁸⁻¹¹

2-Diagnostic :

2-1-Clinique :

Tous les syndromes glomérulaires sont possibles au cours de la néphropathie à IgA avec 2 formes classiques dominées par l'hématurie :

- ü hématurie macroscopique récidivante, sans caillots ni douleurs, survenant typiquement dans les 48 h d'un épisode infectieux ORL
- ü hématurie microscopique asymptomatique avec ou sans protéinurie, généralement découverte lors d'un examen systématique (médecine du travail...);

2-2-Biologique:

Une augmentation des IgA sériques est présente dans 50 % des cas. Le complément sérique est normal.

2-3-Histologique :

- MO : prolifération mésangiale diffuse avec hypertrophie de la matrice mésangiale et des croissants dans les formes sévères.
- IF : dépôts mésangiaux diffus d'IgA et de C 3.
- ME : dépôts denses mésangiaux.

Sur la base des lésions histologiques plusieurs classification ont été établies, la plus récente et la plus reproductible est la classification d'OXFORD qui permet d'évaluer, par un score histo-pronostic (MEST score), le risque évolutif de la néphropathie à IgA :

- ü Hypercellularité mésangiale (M)
- ü Hypercellularité endocapillaire (E)
- ü Glomérulosclérose segmentaire (S)
- ü Atrophie tubulaire / fibrose interstitielle (T)

3-Prise en charge thérapeutique:

3-1 Eliminer une forme secondaire :

La première étape de prise en charge d'une néphropathie à IgA est d'éliminer une forme secondaire.

La néphropathie à IgA peut compliquer plusieurs pathologies, principalement:

- ü Purpura rhumatoïde
- ü Cirrhose éthylique
- ü Maladie cœliaque
- ü Dermatite herpétiforme
- ü Spondylarthrite ankylosante
- ü Lupus érythémateux
- ü Episclérite
- ü Adénocarcinome mucosécrétant
- ü Infection par virus HIV

3-2 Facteurs pronostiques :

- ü -Insuffisance rénale au diagnostic¹²⁻¹⁶
- ü -HTA ¹⁸⁻²⁰

ü -PU >1g/4h) 12-14,20-24

ü -Sexe masculin

ü Lésions histologiques : 12, 14, 15,26-29

- pourcentage de croissants
- sclérose glomérulaire et interstitielle
- atrophie tubulaire
- lésions vasculaires

3-3 Traitement :

- Les patients présentant une hématurie isolée, peu ou pas de protéinurie, sans facteurs cliniques de gravité ne sont pas traités et non biopsiés ^{12,23-25,30-41} **1B**

ü Ils doivent bénéficier d'une surveillance de la PU, de la pression artérielle et la créatinine sérique chaque 6 à 12mois.

- Les patients avec un PU persistante ≥ 1 g / jour, fonction rénale normale ou légèrement réduite et sans lésions de mauvais pronostic à la PBR doivent bénéficier d'une thérapie non immunosuppressive (IEC ou ARAII) ^{9,30,31,33,42-45} **1A**

ü Une surveillance de la TA S'impose + + + :

Cible : - < 130/80 si PU <1g/24h

- <120/75 si PU >1g/24h

ü Les IEC et LES ARA II ont la même efficacité ^{46,47}

ü Une Combinaison IEC et ARAII prudente est possible si PU non contrôlée par une seule molécule ⁴⁷⁻⁴⁹

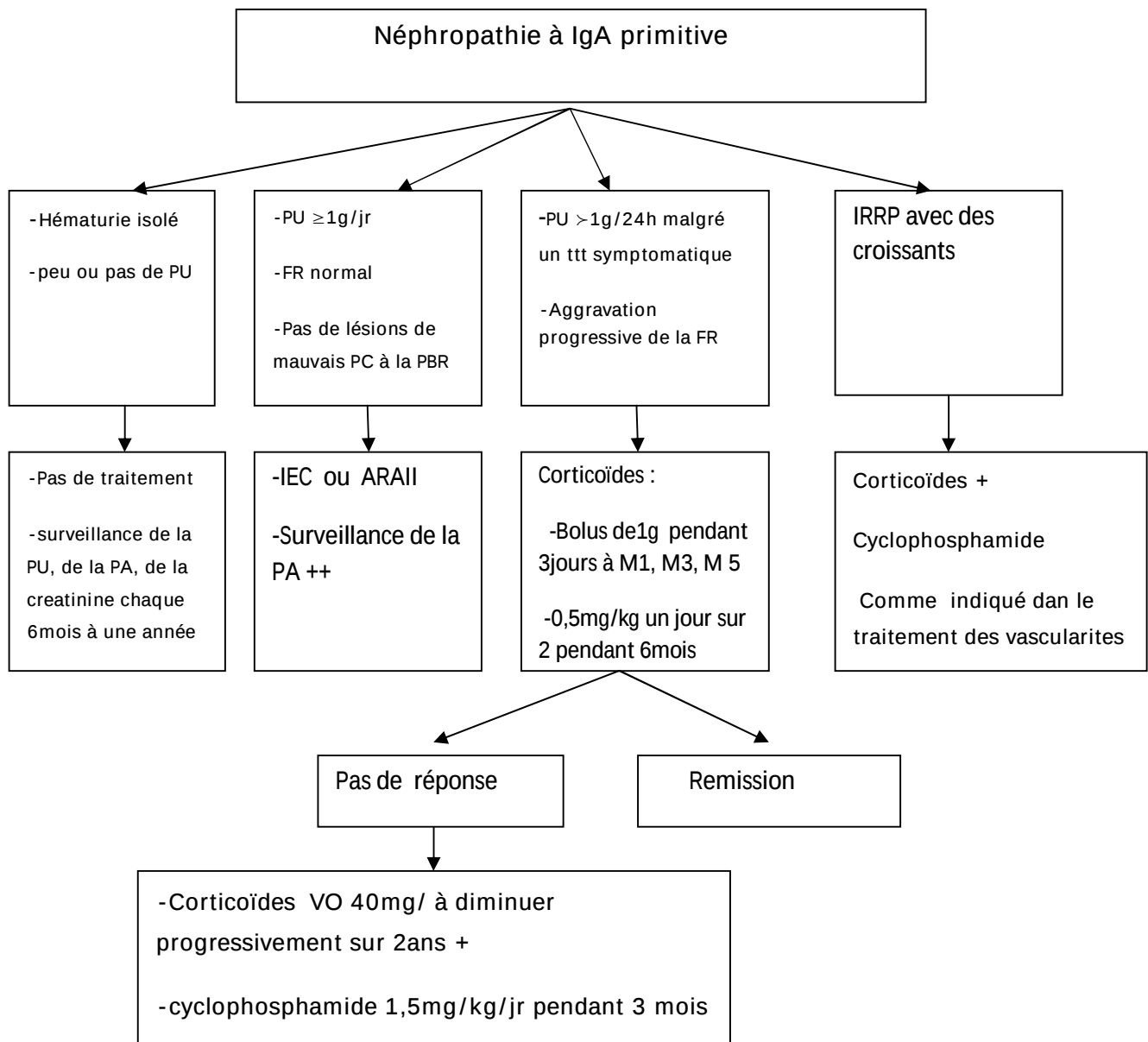
- Les patients avec une PU persistante $>1\text{g}/24\text{h}$, en dépit de 3 à 6 mois de traitement symptomatique par IEC ou ARAII avec TA contrôlée, ou aggravation progressive de la fonction rénale doivent bénéficier d'un traitement par corticoïdes pendant 6 mois^{30, 32, 33, 50-53} 2C :
 - ü Bolus de méthylprednisolone 1g pendant 3 jours le premier, troisième, et le cinquième mois
 - Puis
 - ü corticoïdes orale à la dose de 0,5 mg/kg un jour sur deux pendant 6 mois
 - ü le traitement symptomatique doit être maintenu⁵⁰
- les patients ayant une néphropathie à IgA avec $\text{PU} > 1\text{g}/24\text{h}$, avec des lésions histologiques modérées à sévères ne répondant pas aux corticoïdes doivent être traités par corticoïdes+ cyclophosphamide par voie orale 2C :
 - ü Corticoïdes 40mg/jr à diminuer progressivement sur 2ans.
 - +
 - ü Cyclophosphamide 1,5mg/kg/jr pendant 3mois
- les patients ayant une néphropathie à IgA avec une IRRP et croissants à la PBR doivent être traités par Cyclophosphamide +corticoïdes comme indiqué dans le traitement des vascularite pauci-immunes^{13, 54-59} .2C
 - ü Bolus de corticoïde (7 à 15 mg / kg) pour une dose maximale de 500 à 1000 mg / jour pendant trois jours.
 - Puis
 - ü prednisone orale à la dose de 1 mg / kg/ jour (maximum 60 / jour) à partir du 4ème jours pendant 4 semaines puis dégression progressive sur 3à 4 mois
 - ü cyclophosphamide IV ou VO :
 - IV 0,5mg/m²/mois pendant 6mois
 - VO 2,5 mg/kg/jr pendant 8semaines (1,5mg/kg/jr si âge $\geq 60\text{ans}$ ou $\text{DFG} \leq 30\text{ml/min/1,73m}^2$)

- Une néphropathie à IgA peut être associée à une LGM à la PBR, dans ce cas elle doit être traitée comme une LGM 30, 32, 33,60-64.2B.
- Une IRA peut survenir au cours des épisodes d'hématurie macroscopique par NTA et cylindres intratubulaires, devant bénéficier d'abord des mesures générales de PEC d'une IRA+++.

ü si absence d'amélioration de la fonction rénale dans 5 jours, une PBR s'indique ³⁰

- L'huile de poisson peut être utilisé comme traitement adjuvant si protéinurie $\geq 1\text{g/jour}$ malgré 3à6mois de traitement par IEC ou ARA II. 2D
- l'amygdalectomie n'est pas suggérée dans le traitement de la néphropathie à IgA 30,65-71 .2C

CAT devant une néphropathie à IgA primitive :



BIBLIOGRAPHIE

1. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. N Engl J Med 2013; 368:2402.
2. Meadow SR, Scott DG. Berger disease: Henoch-Schönlein syndrome without the rash. J Pediatr 1985; 106:27.
3. D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. Am J Kidney Dis 1992; 20:315.
- 4 .Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, et al. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses. Am J Kidney Dis 1991; 18:12.
5. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. N Engl J Med 2002; 347:738.
6. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. Kidney Int 2004; 66:920.
7. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, et al. A tricontinental view of IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2003; 18:1541.
- 8- Appel GB, Waldman M. The IgA nephropathy treatment dilemma. Kidney Int 2006; 69:1939.
- 9- Li PK, Leung CB, Chow KM, et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Kidney Dis 2006; 47:751.
- 10- Russo D, Pisani A, Balletta MM, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 1999; 33:851.
- 11- Russo D, Minutolo R, Pisani A, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 2001; 38:18.
- 12- O'Donoghue DJ, Darvill A, Ballardie FW. Mesangial cell autoantigens in immunoglobulin A nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. J Clin Invest 1991; 88:1522.
- 13- Wakai K, Kawamura T, Endoh M, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: from a nationwide prospective study. Nephrol Dial Transplant 2006; 21:2800.
- 14- Rekola S, Bergstrand A, Bucht H. Deterioration of GFR in IgA nephropathy as measured by 51Cr-EDTA clearance. Kidney Int 1991; 40:1050.

- 15- Ikee R, Kobayashi S, Saigusa T, et al. Impact of hypertension and hypertension-related vascular lesions in IgA nephropathy. *Hypertens Res* 2006; 29:15.
- 16- . Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademacher DM. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1197.
17. Gutiérrez E, González E, Hernández E, et al. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:51.
- 18- Berthoux F, Mohey H, Laurent B, et al. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:752.
- 19- Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:728.
- 20-Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:3177.
- 21- O'Donoghue DJ, Jewkes F, Postlethwaite RJ, Ballardie FW. Autoimmunity to glomerular antigens in Henoch-Schoenlein nephritis. *Clin Sci (Lond)* 1992; 83:281.
- 22-Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, et al. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. *Arthritis Rheum* 1997; 40:859.
- 23- Johnston PA, Brown JS, Braumholtz DA, Davison AM. Clinico-pathological correlations and long-term follow-up of 253 United Kingdom patients with IgA nephropathy. A report from the MRC Glomerulonephritis Registry. *Q J Med* 1992; 84:619.
- 24- Chacko B, John GT, Neelakantan N, et al. Presentation, prognosis and outcome of IgA nephropathy in Indian adults. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10:496.
- 25- Nozawa R, Suzuki J, Takahashi A, et al. Clinicopathological features and the prognosis of IgA nephropathy in Japanese children on long-term observation. *Clin Nephrol* 2005; 64:171.
- 26-Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:829.
- 27- Daniel L, Saingra Y, Giorgi R, et al. Tubular lesions determine prognosis of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:13.

- 28-Lai FM, Szeto CC, Choi PC, et al. Primary IgA nephropathy with low histologic grade and disease progression: is there a "point of no return"? Am J Kidney Dis 2002; 39:401.
- 29-Weber CL, Rose CL, Magil AB. Focal segmental glomerulosclerosis in mild IgA nephropathy: a clinical-pathologic study. Nephrol Dial Transplant 2009; 24:483.
- 30- KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012; 2:209.
- 31- recommandation de bonnes pratiques médicales:glomerulonephrite de la société marocaine de nephrology.
- 32-SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE DE L'ADULTE Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare, HAS 2008.
- 33-MOH clinical practice guideline glomerulonephritis 2007
- 34-Szeto CC, Lai FM, To KF, et al. The natural history of immunoglobulin A nephropathy among patients with hematuria and minimal proteinuria. Am J Med 2001; 110:434.
- 35- Alamartine E, Sabatier JC, Berthoux FC. Comparison of pathological lesions on repeated renal biopsies in 73 patients with primary IgA glomerulonephritis: value of quantitative scoring and approach to final prognosis. Clin Nephrol 1990; 34:45.
- 36-Hotta O, Furuta T, Chiba S, et al. Regression of IgA nephropathy: a repeat biopsy study. Am J Kidney Dis 2002; 39:493.
- 17_ Yoshikawa N, White RH, Cameron AH. Prognostic significance of the glomerular changes in Henoch-Schoenlein nephritis. Clin Nephrol 1981; 16:223.
38. Ibels LS, Györy AZ. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 1994; 73:79.
39. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. JAMA 2011; 306:729.
- 40- Kellerman PS. Henoch-Schönlein purpura in adults. Am J Kidney Dis 2006; 48:1009.
- 41- Li PK, Kwan BC, Chow KM, et al. Treatment of early immunoglobulin A nephropathy by angiotensin-converting enzyme inhibitor. Am J Med 2013; 126:162.

- 42-Praga M, Gutiérrez E, González E, et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1578.
- 43 Coppo R, Peruzzi L, Amore A, et al. IgACE: a placebo-controlled, randomized trial of angiotensin-converting enzyme inhibitors in children and young people with IgA nephropathy and moderate proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1880.
- 44 Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S. Long-term benefits of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin a nephropathy: a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy. *Am J Kidney Dis* 1994; 23:247.
- 45 Kanno Y, Okada H, Yamaji Y, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors slow renal decline in IgA nephropathy, independent of tubulointerstitial fibrosis at presentation. *QJM* 2005; 98:199.
- 48- Catapano F, Chiodini P, De Nicola L, et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52:475.
- 49- ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358:1547.
- 50- Lv J, Xu D, Perkovic V, et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1108.
- 51- Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:883.
- 52 Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:157.
- 53- Manno C, Torres DD, Rossini M, et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:3694.
- 54 Donadio JV, Grande JP. The role of fish oil/omega-3 fatty acids in the treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004; 24:225.
- 55- Woo KT, Lee GS, Lau YK, et al. Effects of triple therapy in IgA nephritis: a follow-up study 5 years later. *Clin Nephrol* 1991; 36:60.
- 56- Walker RG, Yu SH, Owen JE, Kincaid-Smith P. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: a two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 1990; 34:103.

- 57- Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:142.
- 58- Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, et al. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:101.
- 59- Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, et al. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:511.
- 60- Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin Nephrol* 1986; 26:174.
- 61- Mustonen J, Pasternack A, Rantala I. The nephrotic syndrome in IgA glomerulonephritis: response to corticosteroid therapy. *Clin Nephrol* 1983; 20:172.
- 62- Cheng IK, Chan KW, Chan MK. Mesangial IgA nephropathy with steroid-responsive nephrotic syndrome: disappearance of mesangial IgA deposits following steroid-induced remission. *Am J Kidney Dis* 1989; 14:361.
- 63- Rose GA, Black DAK, Members of Working Party. Controlled trial of azathioprine and prednisone in chronic renal disease. Report by Medical Research Council Working Party. *Br Med J* 1971; 2: 239–241.
- 64- Lagrue G, Bernard D, Bariety J et al. [Treatment with chlorambucil and azathioprine in primary glomerulonephritis. Results of a 'controlled' study]. *J Urol Nephrol (Paris)* 1975; 81: 655–672.
- 65- Xie Y, Chen X, Nishi S, et al. Relationship between tonsils and IgA nephropathy as well as indications of tonsillectomy. *Kidney Int* 2004; 65:1135.
- 68- Akagi H, Kosaka M, Hattori K, et al. Long-term results of tonsillectomy as a treatment for IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004; :38.
- 69- Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, et al. Effect of tonsillectomy plus steroid pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1301
- 70- Rasche FM, Schwarz A, Keller F. Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1999; 51:147.
- 71- Rasche FM, Sailer LC, Czock D, Keller F. Tonsillectomy, high dose immunoglobulins, and cyclophosphamide in progressive IgA-nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004; :32.

F- Les glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses

1-Introduction :

Les glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses sont définies par une inflammation aiguë non suppurative des capillaires glomérulaires, liée à des dépôts de complexes immuns circulants ^{1, 2,3}. Elles surviennent au décours d'infections, qui peuvent être bactériennes, virales ou parasitaires .leur incidence est en baisse significative dans les pays développés avec l'utilisation généralisée de l'antibiothérapie

-Nous traiterons ici la GNA post streptococcique qui est le prototype des glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses

2-Diagnostic :

2-1-Clinico-biologique:

la GNA post streptococcique affecte habituellement l'enfant et plus rarement le sujet adulte ⁴. Dans sa forme typique, elle survient dix à 21jours après une infection par un streptocoque β -hémolytique du groupe A.

Le tableau clinique caractéristique est un syndrome néphritique aigu, associant sur le plan clinique une hypertension artérielle, des œdèmes et une oligurie, et sur le plan biologique, une insuffisance rénale aiguë avec hématurie et protéinurie et complément bas ⁴.

2-2 Histologie :

2-2-1 Indication de la PBR :

La biopsie rénale n'est pas systématique devant un tableau évocateur de GNA post-infectieuse typique chez l'enfant, par contre elle est généralement réalisée devant tout syndrome néphritique aigu chez l'adulte.

2-2-2 Microscopie optique :

La MO objective classiquement une prolifération endocapillaire exsudative diffuse avec des dépôts extramembraneux (de type "humps").

2-2-3 immunofluorescence :

L'IF objective des dépôts immuns abondants de C3 endo-membraneux +/- extra-membraneux, isolés ou associés à des IgG principalement.

3-Prise en charge thérapeutique :

3-1-Les facteurs pronostiques :

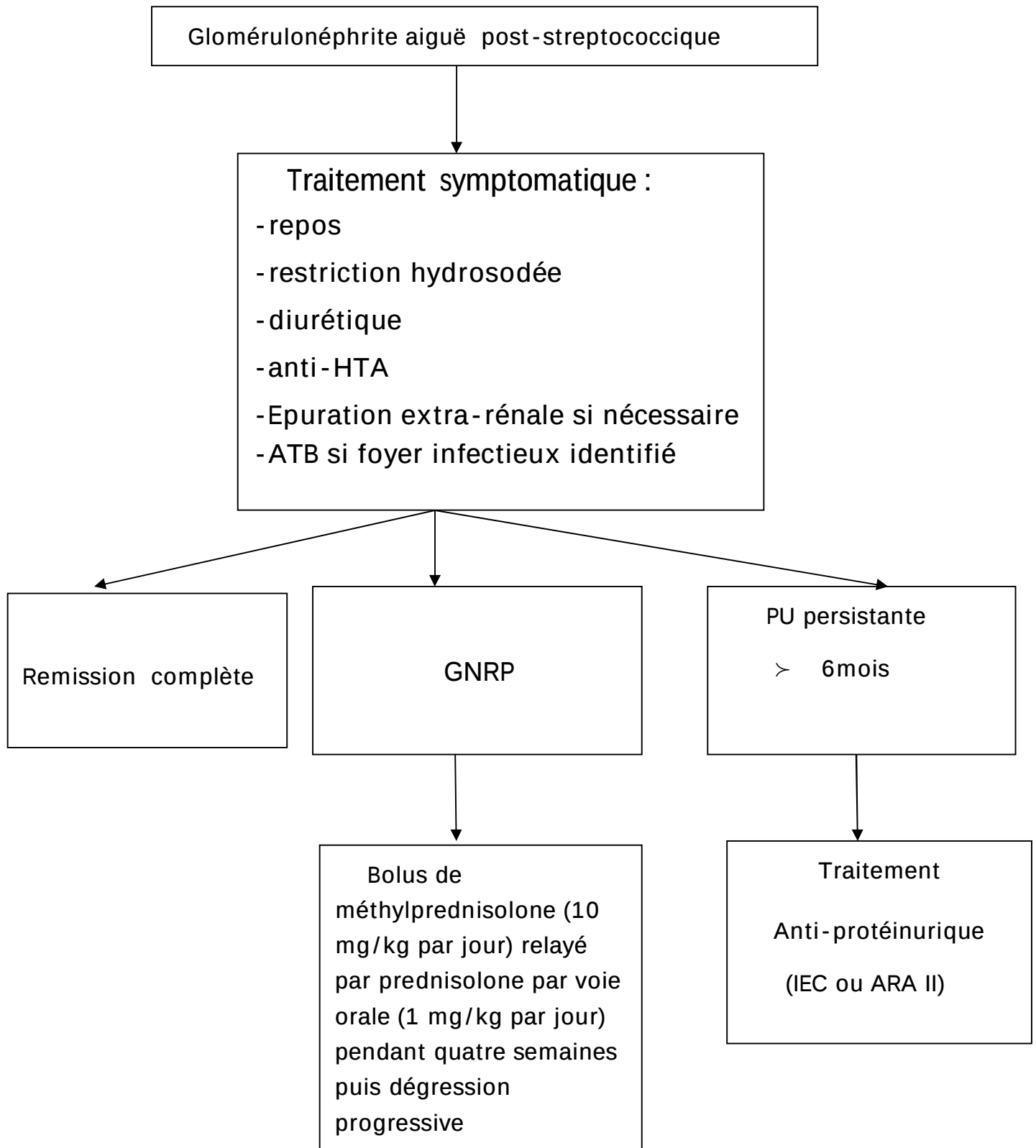
- ü L'âge avancé
- ü L'existence d'une pathologie sous-jacente
- ü L'insuffisance rénale
- ü Le syndrome néphrotique
- ü La présence sur le plan histologique de prolifération extracapillaire.

3- 2-Traitement :

- le traitement de la GNA post streptococcique est essentiellement symptomatique :
 - ü Mesures hygiéno-diététiques avec repos strict au lit et une restriction hydrosodée.
 - ü Diurétiques per os ou par voie intraveineuse
 - ü Un traitement antihypertenseur si nécessaire, sachant que l'HTA est habituellement contrôlée par les mesures précédentes.
- L'épuration extrarénale est nécessaire si insuffisance rénale sévère ou surcharge hydrosodée avec symptomatologie cardiaque et/ou pulmonaire résistante aux traitements par des diurétiques.
- Le traitement antibiotique est indiqué chaque fois qu'il y a un foyer infectieux détectable 5

- IEC et/ou ARA II sont indiqués si PU persistante > 1g/j plus de 6 mois.
- Un traitement immunosuppresseur est indiqué dans les cas sévères avec une IRRP 6-9 :
 - Bolus de méthylprednisolone (10 mg/kg par jour) relayé par prednisolone par voie orale (1 mg/kg par jour) pendant quatre semaines puis dégression progressive

CAT devant une glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique :



BIBLIOGRAPHIE

- 1- Sotsiou F. Postinfectious glomerulonephritis Nephrol Dial Transplant 2001 ; 16 (suppl 6) : 68-70 [cross-ref]
- 2-Laura L., Stickler Poststreptococcal glomerulonephritis Primary Care Update for OB/GYNS 2003 ; 10 (1) : 24-28
- 3-Von Pirquet C. Allergy Arch Intern Med 1911 ; 7 : 259-288 [382–436].
- 4-Sulyok E. Acute proliferative glomerulonephritis Pediatric nephrology Baltimore: Lippincott-Williams and Wilkins (2004). p. 601–13
- 5- Johnston F., Carapetis J., Patel M.S., Wallace T., Spillane P. Evaluating the use of penicillin to control outbreaks of acute poststreptococcal glomerulonephritis Pediatr Infect Dis J 1999 ; 18 : 327-332 [cross-ref]
- 6-KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney Int Suppl 2012; 2:209.
- 7-El-Husseini A.A., Sheashaa H.A., Sabry A.A., Moustafa F.E., Sobh M.A. Acute postinfectious crescentic glomerulonephritis: clinicopathologic presentation and risk factors Int Urol Nephrol 2005 ; 37 : 603-609 [cross-ref]
- 8-Raff A., Hebert T., Pullman J., Coco M. Crescentic post-streptococcal glomerulonephritis with nephrotic syndrome in the adult: is aggressive therapy warranted? Clin Nephrol 2005 ; 63 : 375-380
- 9-Le Moing V., Lacassin F., Delahousse M., Duval X., Longuet P., Leport C. , et al. Use of corticosteroids in glomerulonephritis related to infective endocarditis: three cases and review Clin Infect Dis 1999 ; 28 : 1057-1061

G - La néphropathie lupique

1 –Introduction :

L'atteinte rénale est fréquente au cours du lupus érythémateux systémique (20–50 %), elle conditionne le pronostic fonctionnel et modifie la survie des patients lupiques. Celle-ci passe de 82 % à 20 ans en l'absence d'atteinte rénale à 61 % en cas de néphropathie lupique ^{1,2}.

La néphropathie glomérulaire est la principale manifestation rénale du lupus avec des modes de présentation multiples.

2- diagnostic :

2-1 Clinico-biologique :

La présence d'au moins 4 des 11 critères proposés par l'ACR permet d'affirmer l'existence d'un LES avec une sensibilité et une spécificité de 96 %. (Annexe 9)

Plusieurs tableaux cliniques peuvent être rencontrés lors d'une néphropathie lupique allant de la simple protéinurie ou hématurie isolé au syndrome néphrotique ou à une insuffisance rénale rapidement progressive.

2-2 Histologie : + + +

Les indications de la biopsie rénale restent larges dans le LED, en raison de la discordance fréquente entre la gravité histologique et des signes biologiques qui sont parfois modestes.

L'analyse de la biopsie rénale permet de confirmer le diagnostic, de classer l'atteinte rénale selon les différents sous-types histologiques, d'établir le pronostic et de guider le traitement. La classification histologique la plus utilisée et la plus reproductible est la classification ISN/RPS 2003 (Tableau18)

Tableau 18 : Classification des glomérulonéphrites lupiques (ISN/RPS 2003)

Classe I = Glomérulonéphrite lupique avec atteinte mésangiale minime Glomérule normal en microscopie optique, avec dépôts mésangiaux en IF.
Classe II = Glomérulonéphrite lupique mésangiale proliférative Hypercellularité mésangiale pure en MO avec dépôts mésangiaux en IF.
Classe III : glomérulonéphrite lupique focale (= touchant moins de 50 % des glomérules) Classe IV : glomérulonéphrite lupique diffuse (= touchant plus de 50 % des glomérules) Prolifération endocapillaire ± extracapillaire, typiquement avec des dépôts sous-endothéliaux, active ou inactive, avec ou sans altérations mésangiales.
Classe V : glomérulonéphrite lupique extra-membraneuse Dépôts sous-épithéliaux, globaux ou segmentaires, en MO ou en IF ou en microscopie électronique. Les dépôts sous-épithéliaux doivent toucher plus de 50 % de la surface glomérulaire dans plus de 50 % des glomérules.
Classe VI : glomérulonéphrite lupique scléreuse avancée Plus de 90 % des glomérules sont globalement sclérosés sans activité résiduelle.

3- Indice d'activité et de chronicité de la NL :

L'indice d'activité et de chronicité permet de classer les lésions histologiques de la NL selon leur caractère actif ou chronique. Il est surtout intéressant dans le cadre des biopsies itératives chez le même patient.

Tableau 19: indice d'activité et de chronicité de la NL :

-Actives :

% Lésions (si > 50 % = A)

- Hypercellularité endocapillaire ± leucocytes avec réduction luminale substantielle,
- Caryorrhexis,
- Nécrose fibrinoïde,
- Rupture de la membrane basale glomérulaire,
- Croissants, cellulaires or fibrocellulaires,
- Dépôts sous-endothéliaux (wire-loops),
- Agrégats intra-luminaux.

-Chroniques

% Lésions (si > 50% = C)

- Sclérose glomérulaire (segmentaire, globale),
- Adhérences fibreuses,
- Croissants fibreux.

4- Scores d'activité et de chronicité du LES :

Plusieurs scores ont été conçus pour monitorer l'activité du LES et évaluer l'efficacité thérapeutique en se basant sur l'évolution des signes cliniques et biologique, les scores les plus utilisés sont :

- ü Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Disease Activity Index (SLEDAI)
- ü the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)
- ü the European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM)

5- Prise en charge :

5-1 Facteurs pronostiques :

-Le pronostic vital dépend :

- de la présence d'atteintes viscérales sévères
- du risque infectieux
- des complications cardio-vasculaires.

- Les Facteurs de risque de progression vers l'IRT sont ³⁻⁶ :

- Insuffisance rénale au diagnostic
- HTA
- Syndrome néphrotique
- Anémie avec hémocrite < 26%
- Race noir et hispanique.
- Histologie : Présence de croissants, atteinte tubulo-interstitielle a la PBR⁴⁻⁵⁻⁷
- Absence de rémission ⁸⁻¹⁰
- Fréquence et sévérité des rechutes ^{8, 11,12}

5-2 Traitement :

5-2-1 Traitement de la première poussée :

- Un traitement symptomatique est indiqué chez tous les patients ayant une NL¹³⁻¹⁶
- L'hydroxychloroquine (6-6,5mg/kg/jr) est indiqué chez tous les malades ayant une NL¹³⁻¹⁶
 - o Un examen ophtalmologique doit être réalisé avant l'administration de l'hydroxychloroquine comportant le champ visuel, la vision des couleurs et le fond d'œil.
- NL classe I : doit être traitée selon les manifestations extra-rénales¹³⁻¹⁶ 2D
- NL classe II :
 - 1 -Si PU <1g/24h → traiter selon les manifestations extra-rénales¹³⁻¹⁶ 2D
 - 2 -Si PU >3g/24h → corticoïdes comme une LGM¹³ 2D

– NL classe III+IV :

Une NL classe III ou IV doivent être traitées par l'association corticoïdes et cyclophosphamide ¹³⁻¹⁶ (1B) ou MMF (1B) :

ü Corticoïdes :- bolus de 500 à 750mg pendant 3jours

Puis

-1mg/kg/jr puis dégression progressive jusqu'à la dose minimale nécessaire pour contrôler la maladie.

▼ ü Cyclophosphamide IV : 2 schémas sont possible ¹³⁻¹⁸ :

- un bolus par mois pendant 6 mois, dose adaptée à la fonction rénale : -15mg/kg si créatinine >60

-12,5mg/kg si 30 <créatinine<60

-10mg/kg si créatinine < 30

Ce régime est utilisé si ¹⁷:

- ethnie non caucasienne
- insuffisance rénale
- syndrome néphrotique
- Prolifération extra-capillaire
- Atteinte viscérale grave (Neurologique, cardiaque)

-500mg en bolus chaque 2 semaines pendant 3mois si absence des critères sus jacente (Euro-lupus).

ü MMF à la dose de 2-3mg/jr pendant 6mois peut être une alternative si désir de préserver la fertilité ou si CI au cyclophosphamide (femme jeune) ^{14-16, 19,20}

– NL classe V :

ü Les Patients ayant une NL classe V pure, avec une protéinurie non néphrotique et une fonction rénale normale doivent avoir un traitement symptomatique par des antiprotéinurique et des anti-hypertenseurs ^{13, 21, 22} 2D

ü Les patients ayant une NL classe V pure avec protéinurie néphrotique ou insuffisance rénale doivent recevoir des corticoïdes + cyclophosphamide ou anti-calcineurines ou MMF ^{13,22} 2C

- corticoïdes 40mg à jour alterné

+

- cyclophosphamide : en bolus (0.5- 1.0 g/m²) par mois pendant 6 mois.

OU

- Ciclosporine : 200 mg/m² en 2 prises pendant une année.

OU

- MMF 3mg/jr pendant 6mois

ü Les patients ayant une NL classe V associée à une classe III ou IV , doivent être traités comme une classe III ou IV ¹³⁻¹⁶

– NL classe VI :

Pas de traitement immunosuppresseur sauf si indication extra-rénale.

Prise en charge de la maladie rénale chronique

– formes particulières :

ü Penser à une anticoagulation efficace si AC anti-phospholipide associé.

ü Penser aux échanges plasmatiques si MAT associée.

5-2-2 Traitement d'entretien :

- Un traitement d'entretien ne doit être démarré qu'après avoir atteint la rémission, il se base sur l'Azathioprine à la dose de 1,5-2,5mg/kg/jr ou MMF à la dose de 1 à 2g en 2 prises plus corticoïdes à faible dose. ($\leq 10\text{mg/jr}$) ^{13-16,18,21-27} .1B
- Le traitement d'entretien doit être maintenu pendant au moins 2 à 3ans.

5-2-4 Traitement des rechutes :

La rechute se définit par la réapparition d'une protéinurie, d'une hématurie avec cylindres hématiques ou une aggravation de la fonction rénale après une rémission complète ou partielle.

La rémission complète se définit par un sédiment urinaire inactif (leucocytes et hématies $< 10/\text{mm}^3$, et absence de cylindre urinaire) ET une protéinurie $< 0.2\text{ g/24h}$ ET une fonction rénale normale (DFG estimé $> 90\text{ mL/min/1.73m}^2$) ou stable (pas de diminution de plus de 10% du DFG estimé si fonction rénale préalablement altérée)

La réponse partielle se définit par un sédiment urinaire inactif (leucocytes et hématies $< 10/\text{mm}^3$, et absence de cylindre urinaire) ET protéinurie $< 0.5\text{ g/24h}$ ou protéinurie stable ET fonction rénale normale (DFG estimé $> 90\text{ mL/min/1.73m}^2$) ou stable (pas de diminution de plus de 10% du DFG estimé si fonction rénale préalablement altérée)

- Si rechute modérée à sévère avec sédiment urinaire actif et une aggravation de la fonction rénale avec ou sans PU, après une remission complète ou partielle : reprendre le même schéma du traitement initial si toléré (induction et entretien).2C
- si rechute légère, avec sédiment urinaire actif associé à une PU non néphrotique sans aggravation de la fonction rénale : reprendre les corticoïdes par voie orale, 60mg/jr pendant une semaine puis dégression progressive sur 3 mois.
- une PBR s'impose si doute.

5- 2-5 Traitement des cas résistants :

La résistance est définie par une NL toujours active à la fin du traitement d'induction.

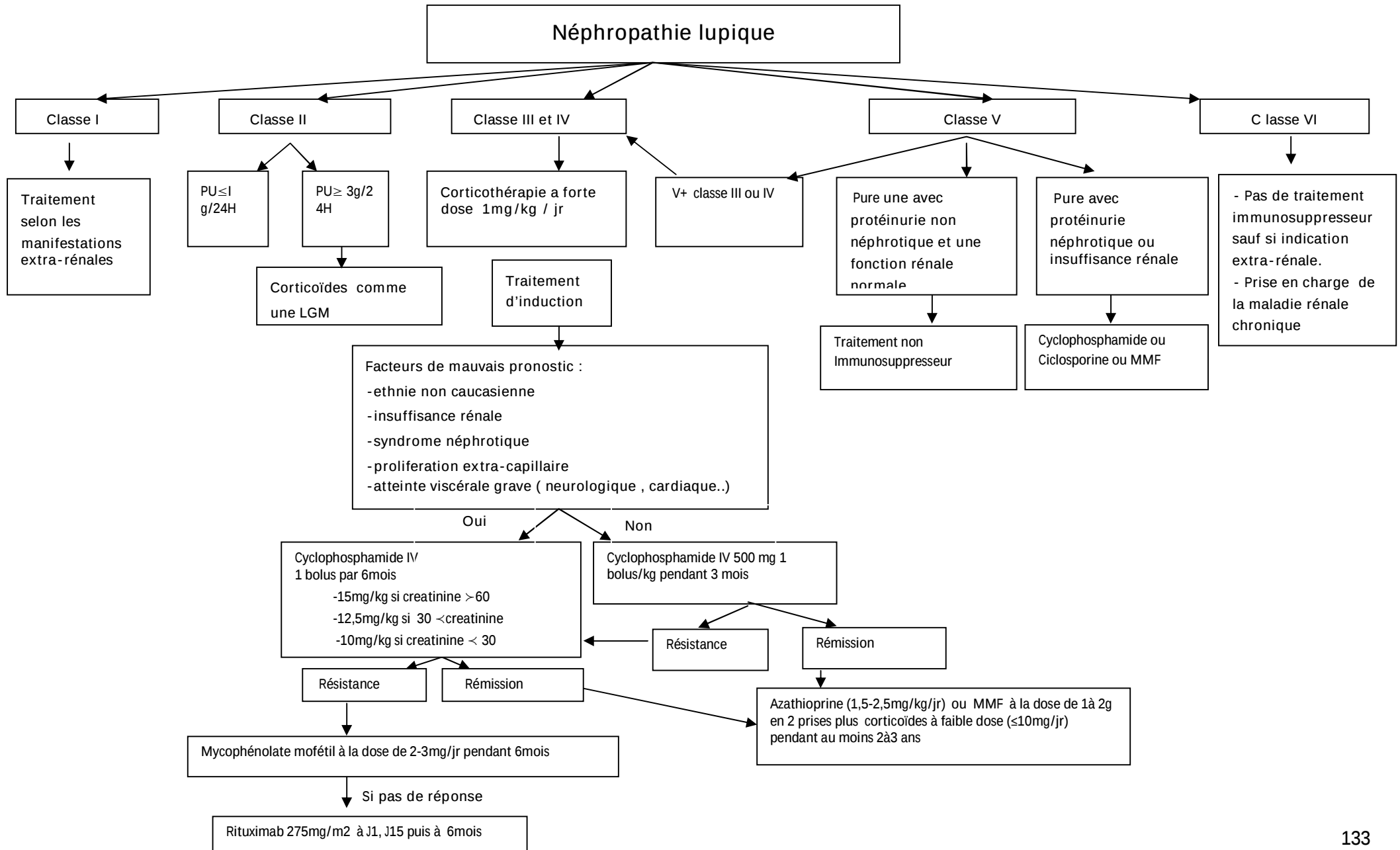
- une PBR est indiqué chez les non répondeurs pour éliminer une forme chronique.
- Utiliser une alternative du traitement initial au même régime pour traiter les cas résistants : switcher cyclophosphamide par MMF, et MMF par cyclophosphamide ¹³⁻¹⁶.
- si pas de réponse au cyclophosphamide et au MMF, traitement par rituximab 275mg/m² à J1, J15 puis à 6mois ¹³⁻¹⁶ 2D

5-2-6 NL et grossesse :

- Utiliser une contraception non ostrogénique chez toutes les femmes en âge de procréation+++.
- Toute grossesse doit être reportée après avoir atteint une remission.

- Cyclophosphamide, MMF, IEC et ARAII ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse.
- Les corticoïdes, l'hydroxychloroquine et l'azathioprine peuvent être maintenu pendant la grossesse. (Switcher MMF par azathioprine si désir de grossesse).
- Pas de dégression des corticoïdes ou de l'azathioprine pendant la grossesse et au moins 3mois après l'accouchement.

CAT devant une néphropathie lupique :



BIBLIOGRAPHIE

1. Diplome universitaire de Strasbourg rein et maladies de système
2. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:797.
3. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1771.
4. Appel GB, Cohen DJ, Pirani CL, et al. Long-term follow-up of patients with lupus nephritis. A study based on the classification of the World Health Organization. *Am J Med* 1987; 83:877.
5. Austin HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 1994; 45:544.
6. Contreras G, Pardo V, Cely C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005; 14:890.
7. Sisó A, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis: evaluation of 190 white patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89:300.
8. Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, et al. Factors predictive of outcome in severe lupus nephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:904.
9. Chen YE, Korbet SM, Katz RS, et al. Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:46.
10. Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005; 14:265.
11. Barber CE, Geldenhuys L, Hanly JG. Sustained remission of lupus nephritis. *Lupus* 2006; 15:94.
12. Illei GG, Takada K, Parkin D, et al. Renal flares are common in patients with severe proliferative lupus nephritis treated with pulse immunosuppressive therapy: long-term followup of a cohort of 145 patients participating in randomized controlled studies. *Arthritis Rheum* 2002; 46:995.

13. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:209.
14. ALD 21 - Guide « Lupus érythémateux systémique » HAS 2010
15. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis
16. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis
17. ARTICLE
18. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2121.
19. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1103.
20. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:128.
21. Kanda H, Kubo K, Tateishi S, et al. Antiproteinuric effect of ARB in lupus nephritis patients with persistent proteinuria despite immunosuppressive therapy. *Lupus* 2005; 14:288.
22. Kasitanon N, Petri M, Haas M, et al. Mycophenolate mofetil as the primary treatment of membranous lupus nephritis with and without concurrent proliferative disease: a retrospective study of 29 cases. *Lupus* 2008; 17:40.
23. Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:901.
24. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350:971.
25. Moroni G, Doria A, Mosca M, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:925.

26. Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1076.
27. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:2083.

H-Glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes :

1-Introduction :

Les Glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes sont un groupe de vascularites systémiques touchant électivement les vaisseaux de petit calibre.

Une nouvelle classification à été établie par la ACR en janvier 2011 sans toutefois remettre en question l'individualisation des vascularites en fonction de la taille des vaisseaux, au sein de cette nouvelle classification, les vascularites associées aux ANCA constituent un groupe parfaitement distinct. Par ailleurs, la granulomatose avec polyangéite – GPA – a remplacé la maladie de Wegener, et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite – EGPA – remplaçant l'angéite de Churg et Strauss ¹:

1. Polyangéite microscopique (PAM).
2. Forme limitée au rein (RLV) (renal limited vasculitis).
3. Granulomatose avec polyangéite (GPA) =granulomatose de Wegener
4. Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (EGPA) =l'angéite de Churg et Strauss

2-diagnostic :

2-1-Clinique :

Le syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP) est l'expression clinique caractéristique des glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes. Inaugurale dans la vascularite limitée au rein, il est associé à des manifestations extra-rénales ; ORL, pulmonaires+++ , neurologiques ou encore musculaires et articulaires en fonction du type de vascularite en cause .l'atteinte pulmonaire conditionne le pronostic vital

2-2 Biologique :

- Les ANCA « antineutrophil cytoplasmic-antibodies » constituent un outil du diagnostic et du suivi évolutif des vascularite, avec multiples cibles antigéniques¹ :
- la myéloperoxydase (MPO) (MPO-ANCA) + + +

- la protéinase 3 (PR3) (PR3-ANCA) + + +
- la glycoprotéine lysosomiale de type 2 (LAMP-2) (LAMP-2 ANCA)

Et deux principaux aspects : - cytoplasmique (C-ANCA)
 - périnucléaire (P-ANCA)

Dans la majorité des cas, l'aspect C-ANCA est lié aux anticorps anti-PR3, rarement aux anti-MPO-ANCA, et l'aspect P-ANCA aux anticorps anti-MPO.

Dans la PAM la sensibilité des P-ANCA et des MPO-ANCA est plus élevée, alors que dans la GPA la sensibilité des C-ANCA et des PR3-ANCA est plus élevée.

- Un syndrome inflammatoire est fréquent dans les vascularites pauci-immune, une éosinophilie modérée est quasi constante au cours de la granulomatose allergique de Churg et Strauss.
- le complément est normal ou élevé.

2-3-Histologique :

L'atteinte histologique peut être glomérulaire, vasculaire ou tubulo-interstitielle:

L'atteinte glomerulaire :

- En MO: deux types de lésions glomérulaires: l'ischémie du floculus et la prolifération extra capillaire.
- L'étude en IF est généralement négative
- Présence de fibrine indiquant un foyer de nécrose.

L'atteinte vasculaire:

- artères inter-lobulaires sont le plus souvent lésées, une nécrose fibrinoïde, en générale segmentaire (nécrose, thrombose et granulome).

L'atteinte tubulo- interstitielle: importante + + +

3-Prise en charge thérapeutique :

3-1 Facteurs pronostic :

- la fonction rénale au diagnostic.
- les lésions histologiques :
 - ü Forme à croissants cellulaires + + +
 - ü Formes scléreuses
- Score pronostique FFS – Five factor score + + + :

Ce score permet de définir la gravité et le pronostic de la maladie, ce qui permet de stratifier les patients au diagnostic selon le risque de mortalité et de préciser les indications thérapeutiques, il comporte 4 items :

- ü âge supérieur à 65 ans
- ü créatininémie supérieure à 150 µmol/l
- ü cardiomyopathie
- ü atteinte digestive
- ü absence d'atteinte ORL pour GW et SCS

Le score pronostique FFS (Five Factors Score) est nul lorsque tous ces facteurs sont absents. Le FFS est de 1 lorsqu'un seul des critères pronostiques est présent. Le FFS est de 2 lorsque 2 critères sont présents, etc... Annexe 10

3-2-Évaluation de l'activité de la vascularite :

Le score BVAS « Birmingham Vasculitis Activity Score » est Le score le plus utilisé pour évaluer l'activité des vascularites à petits vaisseaux. Il varie de 0 (remission complète) à 63 ; annexe 11

Un score adapté au Wegener BVAS/WG varie de 0 à 68 .Annexe 12

3-3-Score des séquelles :

Le score le plus utilisé est le VDI : Vasculitis Damage Index.

Il évalue les lésions irréversibles qui apparaissent au cours de l'évolution des vascularites, représentant la sévérité de la maladie, et pouvant servir de critère d'évaluation pour comparer l'efficacité à long terme du traitement. Annexe13

3-4-traitement :

3-4-1 Traitement d'induction :

- Le traitement initial des vascularites nécrosantes pauci-immune repose sur l'association corticoïdes et cyclophosphamide ¹²⁻²² 1A :

-Corticoïde :

ü Bolus de 7 à 15 mg / kg pour une dose maximale de 500 à 1000 mg / jour pendant trois jours ¹³⁻¹⁴.

Puis

ü Corticothérapie (prednisone ou prednisolone) orale à la dose de 1 mg / kg/ jour (maximum 60 / jour) ¹²⁻¹⁴ à partir du 4^{ème} jour pendant 4 semaines puis dégression progressive sur 3 à 4 mois ^{12,23}

-Cyclophosphamide :

ü cyclophosphamide IV 2C. ^{18-21, 24,25}

ü Toutes les 2 semaines pour les 3 premiers bolus.

Puis

ü Toutes les 3 semaines pour les 3 à 6 bolus.

ü La dose du cyclophosphamide est adaptée à l'âge, au poids, et à la fonction rénale ¹³⁻¹⁴ Tableau1.

ü Ne pas dépasser 1200 mg/ bolus^{13, 14}

ü Conditions préalables à l'instauration du Cyclophosphamide : annexe3

Tableau 1 : Adaptation de la dose du bolus de cyclophosphamide selon le protocole de l'étude CYCLOPS

	Créatinine mg/l		
	<34	34-56	>56
Age(ans)			
<60	15mg/kg/bolus	12,5mg/kg/bolus	10mg/kg/ bolus
60-70	12,5mg/kg/bolus	10 mg/kg/bolus	7,5mg/kg / bolus
>70	10 mg/kg/bolus	7,5mg/kg/bolus	CI

- Une prophylaxie par le triméthoprim sulfaméthoxazole (Bactrim 800/160mg: un jour sur 2 ou Bactrim 400/80mg une fois par jour) est systématique pendant le traitement d'induction par cyclophosphamide et tant que le taux de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 250/mm³.
- Si refus ou contre indication au cyclophosphamide : Rituximab ^{3, 7, 26,27} .1B.
 - ü 375mg/m²/semaine pendant un mois
 - +
 - ü corticoïdes (IV+VO) comme mentionné au dessus.
 - ü Condition préalables à l'instauration du Rituximab : annexe 4
- Echanges plasmatiques adjuvant au traitement IS chez les patients 12-14 :
 - ü nécessitant une dialyse ou ayant une IRRP ^{12,28-30} 2C
 - ü Ayant une hémorragie pulmonaire diffuse^{12, 31,32} 2D
 - ü Ayant une GN à Ac anti-MBG associée^{12, 31,32} 2D

- 7 échanges plasmatiques repartis sur 2 semaines avec une dose de 60 ml/kg ^{13, 33}
- Le liquide de substitution est l'albumine+++ sauf si saignement ou après une PBR : PFC ³⁴

4-2-Traitement d'entretien :

-le traitement d'entretien ne doit pas être démarré que si 4 conditions :

ü atteindre la rémission 1B

ü 2 semaines après le dernier bolus du cyclophosphamide.

(Le nadir des leucocytes) + + +

ü le taux des leucocytes > 4000 cellules/microm

ü le taux des neutrophiles > 1500 cellules /microm

La rémission est définie par l'absence de signes d'activité, rénaux ou extra-rénaux
BVSC=0

- L' Azathioprine à la dose de 1-2mg/kg/jr est indiquée en première intention comme traitement d'entretien^{12-14, 21,22, 24,25} 1B
- Si intolérance à l'azathioprine : MMF à la dose de 1g x 2 par jour^{12-14,22} 2C
- Si intolérance à l'azathioprine et au MMF : Methotrexate à la dose de 0,3mg/kg/semaine sans dépasser 25mg/semaines si DFG >60ML/mi/1,73m²¹²⁻¹⁴ 1C
- Le traitement d'entretien doit être maintenu au minimum pendant 18 mois^{12-14, 16} 2D
- chez les patients ayant une atteinte du tractus respiratoire supérieur (sinusite, otite chronique, ulcère nasale....) maintenir Bactrim pendant la période d'entretien^{12, 35} 2B

4-3 Traitement des rechutes :

Une rechutes se définit par la réapparition ou l'aggravation de signes préexistants ou l'apparition de nouveaux signes d'activité de la vascularite, qu'ils soient rénaux ou extra-rénaux.

Une rechute sévère est une rechute mettant en jeu le pronostic vital (hémorragie pulmonaire), ou le pronostic fonctionnel d'un organe (ex : rein, yeux..).

Attention :

- ü Devant la réapparition d'une hématurie : éliminer une cystite hémorragique due au cyclophosphamide (pas d'hématies dysmorphiques, cystoscopie++) ou une infection urinaire
- ü Devant une symptomatologie respiratoire éliminer une infection pulmonaire
+++

-Les patients qui présentent une rechute sévère à l'issue du traitement de la première poussée de leur maladie doivent être retraités à nouveau, selon le même schéma thérapeutique employé en première ligne^{12, 13, 36,37} 1C

Attention: Cyclophosphamide ne peut être répété qu'une seule fois¹².

- Les patients avec une rechute modérée non engageant le pronostic Fonctionnel d'un organe, peuvent être traités par réinstitution du traitement d'entretien initial associé à une corticothérapie de courte durée (moins d'un mois) ou par augmentation des doses des corticoïdes et des autres IS si patients toujours sous traitement ¹² 2C
- un traitement d'entretien a faibles dose, doit être maintenu le plus longtemps possible si rechutes fréquentes.

4-4 Traitements des cas résistants :

La résistance se définit par la persistance ou la réapparition des signes d'activité de la vascularite, rénaux ou extra-rénaux, pendant la période d'induction.

- Rituximab est indiqué dans le traitement des patients résistants à un traitement d'induction par cyclophosphamide + corticoïdes ^{12, 38-40} 1C
- Les immunoglobulines i.v (une seule perfusion de 2g/kg) (2C) ou les échanges plasmatiques (2D) comme indiqué ci-dessus peuvent être utilisés comme alternative au rituximab¹².

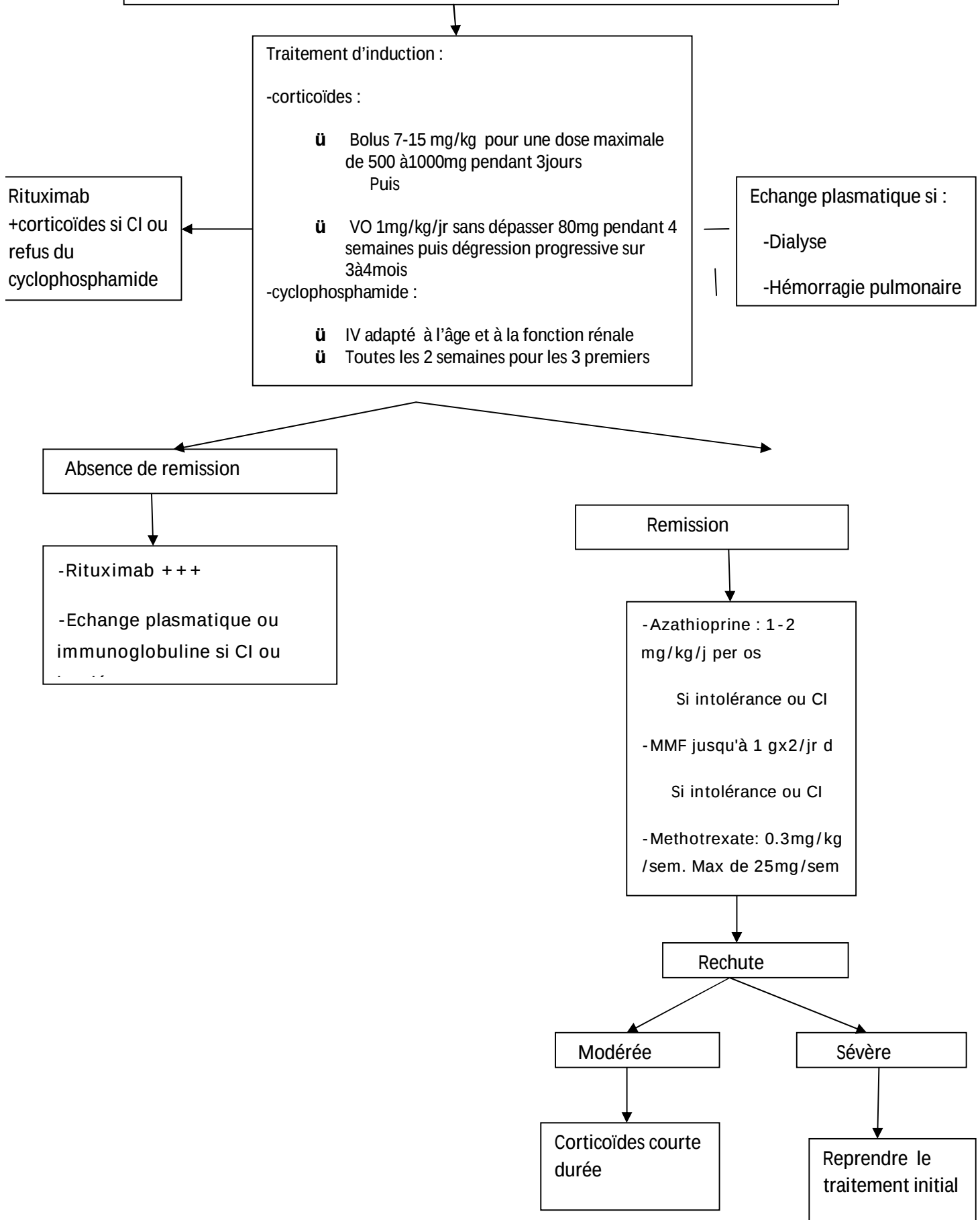
5-Vascularite à ANCA et dialyse :

- les patients ayant recours à l'épuration extra-rénale ont un risque infectieux élevé+++
- Cyclophosphamide doit être arrêté au bout de 3 mois chez les patients qui sont toujours dépendants de la dialyse sans signes extra-rénaux d'activité ¹² 2C
- le cyclophosphamide doit être administré après la séance de dialyse.

6-Transplantation :

- La transplantation rénale doit être reportée 12mois après une rémission extra-rénale complète ^{12,41} 1C
- la transplantation doit être reportée chez les patients qui ont une rémission complète avec des ANCA positives ¹² 1C

Glomérulonéphrites nécrosantes pauci-immunes



BIBLIOGRAPHIE

- 1-Diplome universitaire rein et maladies de systeme.2012-2013/Rein et Vascularites systémiques associées aux ANCA : diagnostic, suivi et traitement
- 2-Mahr AD, Neogi T, Lavalley MP, et al. Assessment of the item selection and weighting in the Birmingham vasculitis activity score for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:884.
- 3-Geffriaud-Ricouard C, Noël LH, Chauveau D, et al. Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 1993; 39:125.
- 4-Kyndt X, Reumaux D, Bridoux F, et al. Serial measurements of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with systemic vasculitis. *Am J Med* 1999; 106:527.
- 5- Pettersson E, Heigl Z. Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA and pANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis: a longitudinal study. *Clin Nephrol* 1992; 37:219.
- 6-Kerr GS, Fleisher TA, Hallahan CW, et al. Limited prognostic value of changes in antineutrophil cytoplasmic antibody titer in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:365.
- 7-Gaskin G, Savage CO, Ryan JJ, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity during long-term follow-up of 70 patients with systemic vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6:689.
- 8- Tervaert JW, Huitema MG, Hené RJ, et al. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1990; 336:709.
- 9- Russell KA, Fass DN, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with the pro form of proteinase 3 and disease activity in patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:463.
- 10-Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:211.
- 11- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:221.
- 12-KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:209.
- 13-PNDS – ALD 21 – Vascularites nécrosantes systémiques.HAS 2007

- 14- EULAR Recommendations for the Management of Primary Small and Medium Vessel Vasculitis.
- 15- Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005; 143:621.
- 16- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488.
- 17- Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:33.
- 18- de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150:670.
- 19- Adu D, Pall A, Luqmani RA, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM* 1997; 90:401.
- 20- Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:2187.
- 21- Haubitz M, Schellong S, Göbel U, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1835.
- 22- Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44:666.
- 23- McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, et al. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:240.
- 24- de Groot K, Adu D, Savage CO, EUVAS (European vasculitis study group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2018.

- 25-Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:955.
- 26-Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:863.
- 27-Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:221.
- 28-Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5:11.
- 29-Buhaescu I, Covic A, Levy J. Systemic vasculitis: still a challenging disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:173.
- 30-Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2180.
- 31- Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; 66:1535.
- 32-Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:42.
- 33-Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1149.
- 34-Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, et al. Pneumocystis carinii pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:795.
- 35-Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1754.
- 36-Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004; 117:39.
- 37-Jindal KK. Management of idiopathic crescentic and diffuse proliferative glomerulonephritis: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999; 70:S33.
- 38- Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibodypositive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med* 2005; 257: 540–548.

- 39- Keogh KA, Wylam ME, Stone JH et al. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 262–268.
- 40-Stasi R, Stipa E, Del Poeta G et al. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1432–1436.
- 41-Nachman PH, Segelmark M, Westman K, et al. Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: A pooled analysis. *Kidney Int* 1999; 56:1544.

I - Vascularite à anticorps anti membrane basale glomérulaire

1-Introduction :

La Vascularite à anticorps anti MBG est une pathologie auto-immune liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre une région particulière de la chaîne $\alpha 3$ du collagène de type IV de la MBG ¹. C'est la forme de glomérulonéphrite nécroisante à croissant la plus sévère, c'est une urgence diagnostic et thérapeutique +++ Les patients nécessitant une hémodialyse précocement, récupère exceptionnellement. Sa prévalence est inférieure à un cas par million d'habitants.

2-Diagnostic :

2-1 Clinique:

Il existe 2 formes de présentations cliniques ² :

- Atteinte rénale isolée (« Néphropathie des anti-MBG ») (30%) : touche des femmes plus âgées.
- Syndrome de Goodpasture (70%) : touche plutôt des hommes jeune fait d'un Syndrome pneumo-rénal avec GNRP et hémorragie intra-alvéolaire¹⁵

En cas hémorragie alvéolaire, une intoxication tabagique et/ou une exposition à des fumées ou toxiques sont habituellement retrouvée.

2-2 Biologique

- la mise en évidence des AC anti-MBG circulant permet le diagnostic précoce de syndrome de Goodpasture +++

- L'atteinte rénale (mais pas l'atteinte pulmonaire) est corrélée au titre d'Ac circulant ³.

- Des AC anti-polynucléaires des neutrophiles (ANCA) sont associés dans 7 à 41% des cas, plus fréquemment chez les sujets âgés ^{4,5}

- Une anémie est retrouvée dans 80 à 100% des cas.

2-3 Histologique :

- La MO montre une prolifération extra-capillaire souvent circonférentielle avec ruptures de la capsule de Bowman et lésions pseudo-granulomateuses péri-glomérulaires. Les lésions d'âge identique ⁶

- L'IF objective des dépôts linéaires d'IgG le long de la MBG et parfois les membranes basales tubulaires distales.

3-Prise en charge thérapeutique :

3-1 Facteurs pronostiques :

-Pronostic vital : hémorragies alvéolaires

-Pronostic rénale ^{4, 5,7-9}:

ü La précocité du diagnostic et de traitement,

ü La valeur de la créatinine sérique au moment du diagnostic,

ü Pourcentage de glomérule avec des croissants

ü Titre des AC anti-MBG.

3-2 Traitement :

- La vascularite à AC anti-MBG est une Urgence diagnostic et thérapeutique+++

- Ne pas attendre les résultats de la PBR pour traiter si forte présomption clinico-biologique.

3-2-1 traitement d'induction :

- Le traitement initial des vascularites à AC anti-MBG repose sur l'association Corticoïdes+ cyclophosphamide et les échanges plasmatique ¹⁰

ü Corticoïdes + cyclophosphamide comme indiqué dans les vascularites nécrosantes pauci-immunes.

+

ü Echanges plasmatiques :

- Quotidienne chez tous les patients jusqu'à disparition des AC (7 à 15 jour)
- Ils seront prolongés dans le temps en cas de persistance d'une hémorragie alvéolaire et/ou non réduction de la concentration d'AC Circulants
- A la dose de 60ml/kg
- Liquide de substitution : PFC

3- 2-2 traitements d'entretien :

Les rechutes à distance sont rares, d'où absence d'indication du traitement d'entretien la vascularite à AC-anti-MBG.¹⁰

3-2-3 Traitements des cas résistants :

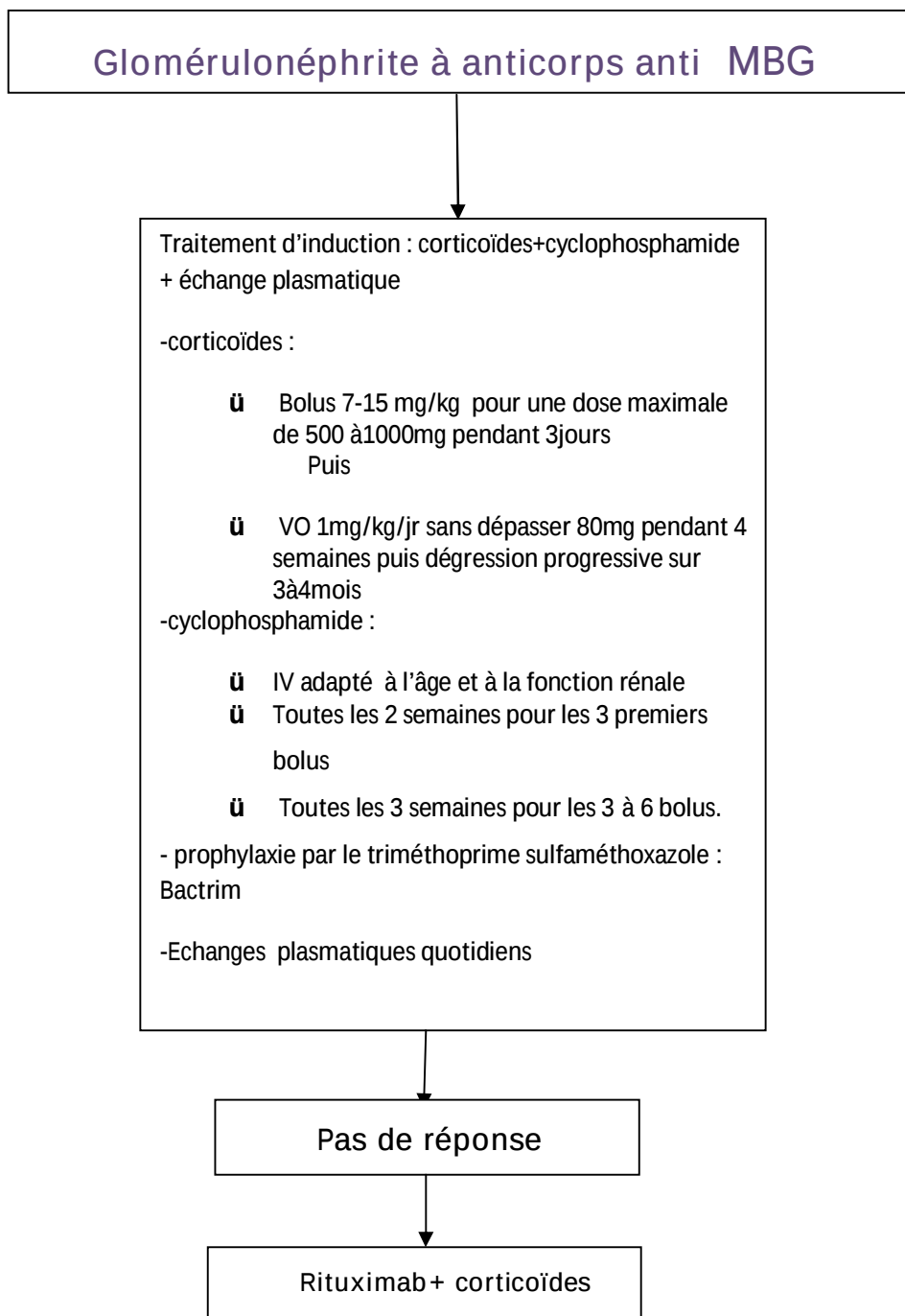
La résistance se définit par la persistance ou la réapparition des signes d'activité de la vascularite, rénaux ou extra-rénaux, pendant la période d'induction.

Le traitement des cas résistants repose sur Rituximab comme indiqué dans les vascularite pauci-immune ¹¹

3-2-4 Transplantation :

- La vascularite à Ac anti-MBG a un risque élevé de récurrence après transplantation.
- La transplantation rénale doit être reportée au moins six mois après négativation des AC anti-MBG ^{10,12}.

CAT devant une glomérulonéphrite à anticorps anti MBG



BIBLIOGRAPHIE

- 1- Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med*. 2003 ; 348: 2543-56.
- 2_diplome universitaire de stasbourg rein et maladies de système SYNDROME DE GOODPASTURE
- 3- Savage CO, Pusey CD, Bowman C, Rees AJ, Lockwood CM. Antiglomerular basement membrane antibody mediated disease in the British Isles 1980-4. *Br Med J (Clin Res Ed)*.1986 ; 292: 301-4.
- 4- Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, Vanacore R, Voziyan P, Kitching AR, Wieslander J, Kashtan C, Borza DB, Neilson EG, Wilson CB, Hudson BG.
Molecular architecture of the Goodpastureautoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med*. 2010;363:343-54
- 5- Cui Z, Zhao J, Jia XY, Zhu SN, Zhao MH. Clinical Features and Outcomes of Anti-Glomerular Basement Membrane Disease in Older Patients. *Am J Kidney Dis*. 2011; 57: 575-82
- 6- Noel LH, Atlas de pathologie rénale
- 7- Herody M, Bobrie G, Gouarin C, Grünfeld JP, Noel LH.
Anti-GBM disease: predictive value of clinical, histological and serological data .*ClinNephrol*. 1993 Nov;40(5):249-55
- 8- Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med*. 2001; 134: 1033-42.
- 9- Fischer EG, Lager DJ. Anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis.A morphologic study of 80 cases. *Am J ClinPathol* 2006; 125: 445-450
- 10-. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:209.
- 11_Arzoo K, Sadeghi S, Liebman HA. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Ann Rheum Dis*. 2002 Oct;61(10):922-4

- 12-Johnson JP, Moore J Jr, Austin HA 3rd, Balow JE, Antonovych TT, Wilson CB. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine*.1985; 64: 219-27.
- 21- Arzoo K, Sadeghi S, Liebman HA. Treatment of refractory antibody mediated autoimmune disorders with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Ann Rheum Dis*. 2002 Oct;61(10):922-4

J-La néphropathie du Purpura Rhumatoïde ou Maladie de Schoenlein Henoch

1-Introduction :

Purpura Rhumatoïde ou maladie de Schoenlein Henoch est une vascularite à IgA qui touche les petits vaisseaux. Elle constitue une forme systémique de la néphropathie à IgA. Elle représente :

- ü 15% des NG de l'enfant (4 à 8ans), évoluant vers l'IRC dans 10% cas
- ü Moins de 2% des NG de l'adulte, évoluant vers l'IRC dans 10 à 30% cas dans 15ans¹⁻⁶

2-diagnostic :

1-1 Clinique :

L'atteinte rénale du Purpura Rhumatoïde survient généralement lors d'une poussée de la vascularite, parfois jusqu'à 2 ans après. Les facteurs de risque d'atteinte rénale au cours du purpura rhumatoïde sont l'âge (supérieur à 7ans), la sévérité des signes abdominaux et la persistance du purpura cutané au-delà de 4 semaines ¹

Cette atteinte rénale peut se traduire par :

- ü Hématurie+++microscopique ou macroscopique
- ü Syndrome néphrotique
- ü Syndrome néphritique
- ü insuffisance rénale aiguë
- ü GNRP
- ü HTA

Un facteur déclenchant est retrouvé dans 50% des cas, il peut être :

- ü une infection des voies aériennes supérieures++
- ü un cancer+++
- ü Une « allergie » médicamenteuse ou alimentaire.

1-2 Biologie :

Les signes biologiques, en dehors des anomalies en rapport avec l'atteinte rénale, sont rares et peu spécifiques : syndrome inflammatoire et perturbations discrètes du bilan hépatique.

Il existe une élévation du taux sérique d'IgA dans 50% des cas.

1-3-Histologie :

En MO La lésion la plus typique de l'atteinte rénale du PR est une prolifération endocapillaire segmentaire et focale associée parfois à une nécrose fibrinoïde et à des petits croissants coiffant le segment affecté, avec une prolifération et des dépôts mésangiaux.

Le diagnostic est essentiellement fait en IF+++ objectivant des dépôts mésangiaux d'IgA (IgA1) prédominants.

2 -Prise en charge thérapeutique :

2-1 Facteurs pronostic ³⁻⁸

- ü Insuffisance rénale au diagnostic

- ü PU >1g/24h

- ü HTA

- ü Lésions histologiques :

- nécrose fibrinoïde

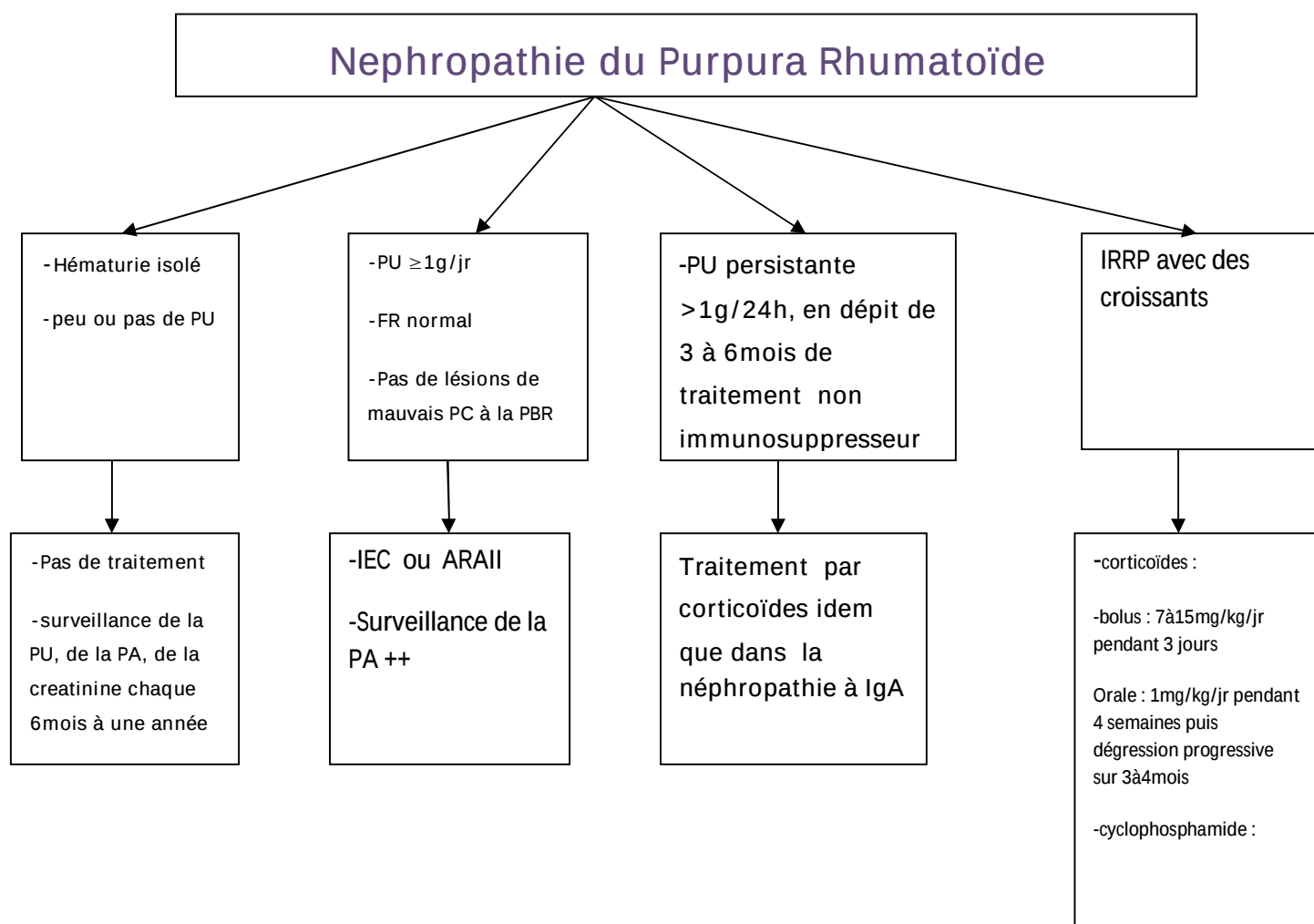
- présence de croissants>50%

- fibrose interstitielle

2-2 Traitement :

- Les patients présentant une hématurie isolée, peu ou pas de protéinurie (≤ 500 mg / jour), sans facteurs cliniques de gravité ne sont pas traités et non biopsiés³⁸.
-
- Les patients avec une PU persistante ≥ 1 g/ jour, une fonction rénale normale ou légèrement réduite et sans lésions de mauvais pronostic à la PBR doivent bénéficier un traitement non immunosuppresseur seul (IEC ou ARAII) ⁹ 2D , avec surveillance de la pression artérielle + + + :
 - Cible : - < 130/80 si PU <1g/24h
 - <120/75 si PU >1g/24h
 - IEC ou ARA II ont la même efficacité
- Les patients ayant une PU persistante >1g/24h, en dépit de 3 à 6mois de traitement non immunosuppresseur par IEC ou ARAII doivent bénéficier d'un traitement par corticoïdes idem que dans la néphropathie à IgA ⁹⁻¹³ 2D
- -les patients ayant des croissants à la PBR, avec un syndrome néphrotique et /ou une altération de la fonction rénale doivent être traités comme la forme a croissants de la néphropathie à IgA ^{8, 9,14-17}.2D

CAT devant une néphropathie du Purpura Rhumatoïde



BIBLIOGRAPHIE

1. Kellerman PS. Henoch-Schönlein purpura in adults. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:1009.
2. Pillebout E, Thervet E, Hill G, et al. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1271.
3. Coppo R, Andrulli S, Amore A, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:993.
4. Shrestha S, Sumingan N, Tan J, et al. Henoch Schönlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population. *QJM* 2006; 99:253.
5. Fogazzi GB, Pasquali S, Moriggi M, et al. Long-term outcome of Schönlein-Henoch nephritis in the adult. *Clin Nephrol* 1989; 31:60.
6. Rauta V, Törnroth T, Grönhagen-Riska C. Henoch-Schoenlein nephritis in adults-clinical features and outcomes in Finnish patients. *Clin Nephrol* 2002; 58:1.
7. Austin HA 3rd, Balow JE. Henoch-Schönlein nephritis: prognostic features and the challenge of therapy. *Am J Kidney Dis* 1983; 2:512.
8. Habib R, Niaudet P, Levy M. Schönlein-Henoch purpura nephritis and IgA nephropathy. In: *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations*, Tisher CC, Brenner BM (Eds), Lippincott, Philadelphia 1993. p.472.
9. 12. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:209.
- 10- Zaffanello M, Fanos V. Treatment-based literature of Henoch-Schonleinpurpura nephritis in childhood. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1901–1911.
- 11-. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schonlein purpura: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Pediatr* 2006; 149: 241–247.
12. Niaudet P, Habib R. Methylprednisolone pulse therapy in the treatment of severe forms of Schonlein-Henoch purpura nephritis. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 238–243.
- 13 Manno C, Torres DD, Rossini M et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:3694–3701.
- 14 Tarshish P, Bernstein J, Edelmann CM Jr. Henoch-Schönlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. *Pediatr Nephrol* 2004; 19:51.

15. Oner A, Tinaztepe K, Erdogan O. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch-Schönlein nephritis. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:6.
16. Iijima K, Ito-Kariya S, Nakamura H, Yoshikawa N. Multiple combined therapy for severe Henoch-Schönlein nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:244.
17. Kawasaki Y, Suzuki J, Suzuki H. Efficacy of methylprednisolone and urokinase pulse therapy combined with or without cyclophosphamide in severe Henoch-Schoenlein nephritis: a clinical and histopathological study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:858.

CONCLUSION

De nombreuses recommandations de bonne pratique médicale en matière de NG ont été publiées, en réponse au développement du concept de la médecine fondée sur les preuves et comme solution à la difficulté de synthétiser et de trier l'abondante littérature médicale. Pour faire un choix parmi le foisonnement de nouvelles RBPM, il est primordial d'évaluer leur qualité et leur contenu.

Dans cette perspective et à travers ce travail, nous avons procédé à la collecte, la comparaison et à l'évaluation de ces RBPM à travers des outils validés avec une confrontation aux données de la littérature afin d'élaborer des protocoles de prise en charge des NG propres au service de néphrologie du CHU Hassan II conformes aux données actuelles de la science.

Cette évaluation s'est heurtée d'abord à l'absence de RBPM couvrant l'ensemble des NG, aussi à la différence de la qualité méthodologique des RBPM publiées, et la discordance de grades attribués à une recommandation à contenu identique au sein des différentes RBPM. En outre, devant la difficulté d'appuyer un bon nombre de recommandations par des publications de haut niveau de preuve, les rédacteurs se contentent souvent d'un accord professionnel qui diffère parfois d'une RBPM à l'autre pour un même sujet de recommandation.

Cette difficulté retrouvée pour finaliser ce travail a rendu l'élaboration des protocoles rigoureuse ce qui nous n'a pas permis de couvrir l'ensemble des néphropathies glomérulaires, qui seront sujettes à un travail ultérieur.

Les protocoles élaborés dans ce travail bénéficieront d'une actualisation permanente pour permettre une prise en charge moderne et adéquate des NG au sein de notre service.

RESUME

Introduction : Les néphropathies glomérulaires représentent le premier motif d'hospitalisation en néphrologie, soit la première cause d'insuffisance rénale chronique. Leur prise en charge constitue un centre de débat mondial, pour cela plusieurs recommandations de bonne pratique médicale ont été élaborées au cours de cette dernière décennie.

Objectif : Notre travail consiste à évaluer la qualité des recommandations de bonne pratique médicale (RBPM) publiées en matière des néphropathies glomérulaires, afin d'élaborer des protocoles de prise en charge thérapeutique des principales néphropathies glomérulaires propres au service.

Matériel et méthode : nous avons évalué dans un premiers temps les RBPM publiées en matière de néphropathies glomérulaires l'aide de la grille d'évaluation (AGREE). Les RBPM qui ont obtenues un score inférieur à 50% ont été éliminées. Ensuite, nous avons procéder à une analyse critique du fond des RBPM retenues avec recours aux études et articles publiée pour chaque nephropathie glomerulaire incluse dans notre travail.

Résultat : Parmi les 7 RBPM trouvée, 6 ont été retenues : les recommandations KDIGO « Kidney Disease Improving Global Outcomes », Les RBPM de la société marocaine de néphrologie (SMN), Les recommandations du ministère de la santé du Singapour (MOH of Singapour), Les recommandations de la Haute Autorité de Santé(HAS), les recommandations de l'ACR « American College of Rheumatology », les recommandations de l'EULAR «European League Against Rheumatism recommendations ». À partir de ces recommandations retenues et des données de la littérature, nous avons rédigé des protocoles claires et pratiques qui ont été discutés et validés par un groupe de lecture.

ABSTRACT

Glomerular nephritis are the first reason for hospitalization in nephrology, it is the first cause of chronic renal failure. why several guidelines have been developed.

Our work consists to f evaluate the quality of guidelines published in the glomérular disease , to develop protocols for the management of glomerular nephritis in our department

we evaluated in a first time the guidelines published on glomerular disease using the checklist (AGREE). The guidelines who obtained a score lower than 50% were eliminated. Then we analyzed this guidelines with use of studies and articles published for each glomerular nephropathy included in our work.

Among the seven guidelines found, six were selected: KDIGO recommendations "Kidney Disease Improving Global Outcomes," The guidelines of Moroccan society of Nephrology , the recommendations of the Ministry of Health Singapore (MOH of Singapore), The recommendations of the High Authority for Health (HAS), the ACR guidelines "American College of Rheumatology" and EULAR recommendations "European League Against Rheumatism recommendations"

we selected the latest recommendations for renal glomerular: KDIGO recommendations "Kidney Disease Improving Global Outcomes," The guidelines of Moroccan society of Nephrology (SMN), the recommendations of the Ministry of health Singapore (MOH of Singapore), the recommendations of the High Authority for Health (HAS), the recommendations of the Japanese society of Nephrology, the ACR guidelines "American College of Rheumatology" EULAR recommendations "European League Against Rheumatism recommendations".

From these uidelines and data , we have developed clear and practices protocols discussed and validated by a reading group.

ملخص

اعتلال الكلية الكبيبي هي السبب الأول لدخول مصلحة علاج أمراض الكلى ، و هو السبب الرئيسي للفشل الكلوي المزمن، يعد علاجه مركزا للنقاش العالمي ، لذا وضعت عدة توصيات للممارسة الطبية الجيدة خلال العقد الحالي.

الهدف من هذا العمل هو تقييم جودة توصيات الممارسة الطبية الجيدة التي نشرت و المتعلقة باعتلال الكلية الكبيبي، لأجل وضع بروتوكولات علاجية خاصة بالمصلحة في هذا النوع من الاعتلالات و وضع بروتوكولات علاج اعتلال الكلية الكبيبي في مصلحة أمراض الكلى بالمركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس.

قمنا اولا بتقييم توصيات الممارسة الطبية الجيدة التي نشرت فيما يخص اعتلال الكلية الكبيبي بواسطة شبكة التقييم (AGREE) التوصيات التي حصلت على معدل 50 % اقل من تم استبعادها. ثم قمنا بتحليل مضمونها مع الرجوع الى الدراسات المتعلقة بهذا الاعتلال من بين السبع التوصيات المنشورة ستة تم قبولها

- توصيات KDIGO
- توصيات الجمعية المغربية لأمراض الكلى
- توصيات وزارة الصحة بـسـنـغـافـورة
- توصيات الهيئة العليا للصحة
- توصيات الكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم
- توصيات EULAR

من خلال التوصيات المتبناة و بالرجوع الى المعطيات العلمية قمنا بتحرير بروتوكولات واضحة و عملية تم تاكيدها من طرف مجموعة قراءة

Prénom :

- traitement anti-coagulan	oui ☐	Non ☐
	Arret	oui ☐ Non ☐
- Bilan sanguin :		
- NFS + plaquettes		☐
- TP-TCA		☐
- Carte de Groupe sanguin		☐
- RAI		☐
- Bilan radiologique :		
- Echo abdominale :	☐	
- Autre:	☐	

-TA : FC :
 -Si HTA : médicament prescrit : heure
 Contrôle : TA FC
 -Prémédication

- 1) accueille le patient : vérification de son identité, de la bonne compréhension du geste
- 2) Prise des constantes TA : FC :
- 3) Installer le patient sur le ventre avec coussin sous l'abdomen
- 4) Le médecin repère la zone de ponction avec l'échographe :
 - Ponction écho-guidé +++ ou écho-repérage
 - Nécessité de deux prélèvements :
 - un pour MO à mettre dans du formol
 - un pour IF à mettre dans du Sérum salé 9%

- position allongée durant 24h
- TA, FC au retour, 30min, 1h, puis par 2h.
- antalgique si nécessaire Accupan
- Si hématurie ou douleur abdominal :
 - NFS
 - échographie abdomino-rénale + /- doppler rénal
- NFS + plaquettes le lendemain

Nom : Prénom : Date de naissance

Poids : Taille :

- CORTANCYL mg le matin

DU au inclus

Puis

-CORTANCYL mg le matin

DU au inclus

Puis

-CORTANCYL mg le matin

DU au inclus

Puis

-CORTANCYL mg le matin

DU au inclus

Puis

-CORTANCYL mg le matin

DU au inclus

Puis

-CORTANCYL mg le matin

DU au inclus

SOLUMEDROL^R

Nom : Prénom : Date de naissance

Poids : Taille : cure n° :

Protocole :

- 1) poudre pour solution injectable à 500 ou à 1g
- 2) la poudre est reconstituée avec de l'eau pour préparation injectable ou le solvant.
- 3) Cette préparation est diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou d'une solution du sérum glucosé à 5% DE 100ml.
- 4) pour la dissolution du produit, mélangé le flacon avec précaution pour éviter l'apparition de mousse.
- 5) Utilisation extemporanément de la préparation après reconstitution
- 6) à passer par voie IVL sur 30min à 2heures.
- 7) Surveillance :
 - tension artérielle 2 fois pendant la perfusion
 - Glycémie 4fois par jour.

Nom : Prénom : Date de naissance

Poids : Taille : cure n° :

Protocole :

1) faire boire un litre d'eau avant la perfusion ou hydratation IV selon l'état du patient.

2) traitement antiémétique 30 min avant la cytostatique.

3) Mesna (Uromitexan) ampoule de 400mg : ½ ampoule en IVD

4) Endoxan (mg/kg= mg) dans 50cc du SG 5% à perfuser en une heure.

5) bicarbonate du sodium à 14% : cc.

6) Mesna (Uromitexan) ampoule de 400mg : ½ ampoule en IVD

date :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Poids :

Taille :

cure n° :

Protocole :

- 1) paracétamol 1g 30 min avant la cytostatique ☐
- 2) Antihistaminique de type dexchlorphéniramine (IV) : 1 ampoule de 5 mg à passer en IV. (Max 20mg) ☐
- 3) méthylprednisolone (solumedrol) 100 mg à passer sur 2min 5min avant la cytostatique. ☐
- 4) sérum salé 9%: cc* sur 3h30 a commencé 30 min avant la cytostatique ☐
- 5) Rituximab 375mg/m² à passer sur 3h. ☐

Ø Concentration de la solution: 10mg/ml

Ø Prélever doucement de façon aseptique la quantité nécessaire de Mabthera et injecter doucement dans 500cc du SS 9%. Mélanger doucement par retournement.

Attention: ne pas agiter le flacon de manière à éviter la formation de mousse. La formation de bulles peut entraîner la dénaturation du produit.

* 500 ccs à diminuer à 250 ccs en fonction de l'état clinique du malade

GRILLE AGREE II

DOMAINE 1 : CHAMP ET OBJECTIFS

1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

2. La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

3. La population (patients, public, etc.) à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

DOMAINE 2 : PARTICIPATION DES GROUPES CONCERNÉS

4. Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

5. Les opinions et les préférences de la population cible (patients, public, etc.) ont été identifiées.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

DOMAINE 3 : RIGUEUR D'ÉLABORATION DE LA RECOMMANDATION

7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

DOMAINE 3 : RIGUEUR D'ÉLABORATION DE LA RECOMMANDATION (suite)

10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en terme de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

DOMAINE 3 : RIGUEUR D'ÉLABORATION DE LA RECOMMANDATION (suite)

13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

DOMAINE 4 : CLARTÉ ET PRÉSENTATION

15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont
clairement présentées.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

DOMAINE 5. APPLICABILITÉ

18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

20. Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinés.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

21. La RPC propose des critères de suivi et de vérification.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

DOMAINE 6 : INDÉPENDANCE ÉDITORIALE

22. Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.

1 Fortement en désaccord	2	3	4	5	6	7 Fortement en accord
---------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	------------------------------------

Commentaires

ÉVALUATION GÉNÉRALE DE LA RPC

Choisissez, pour chacune des questions suivantes, la réponse qui correspond le mieux à la RPC évaluée :

1. Évaluez la qualité générale de la RPC.

1 De très mauvaise qualité	2	3	4	5	6	7 D'excellente qualité
---	----------	----------	----------	----------	----------	-------------------------------------

2. Je recommanderais l'utilisation de la RPC.

Oui	
Oui, avec certaines modifications.	
Non	

NOTES

Annexe 7. Critères de classification du lupus érythémateux systémique (LES) proposés par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1982 et mis à jour par l'ACR en 1997.

1. Rash malaire ;
 2. Lupus discoïde ;
 3. Photosensibilité ;
 4. Ulcérations orales ou nasopharyngées ;
 5. Arthrites non érosives touchant au moins 2 articulations périphériques, caractérisées par une douleur, un gonflement ou un épanchement ;
 6. Pleurésie ou péricardite ;
 7. Protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie ;
 8. Convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique) ;
 9. Atteinte hématologique :
 - _ anémie hémolytique,
 - _ leucopénie < 4 000/ μ l constatée à 2 reprises,
 - _ lymphopénie < 1 500/ μ l constatée à 2 reprises, ou
 - _ thrombopénie < 100 000/ μ l, en l'absence de drogues cytopéniantes ;
 10. Titre anormal de facteurs antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de drogues inductrices) ;
 11. Perturbations immunologiques :
 - Titre anormal d'anticorps anti-ADN natif,
 - Anticorps anti-Sm, ou présence d'anticorps antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée constatée à 2 reprises en 6 mois ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anticardiolipine en IgG ou IgM.
- Quatre critères simultanés ou successifs sont nécessaires pour classer la maladie comme un lupus systémique

NOM :

DATE :

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)

Intérêt

Donne une évaluation de l'activité de la maladie lupique. Le poids attribué à chaque variable a été déterminés par analyse de régression multiple. Les manifestations décrites sont prises en compte si elles sont présentes le jour de la consultation ou bien dans les 10 jours précédents.

Méthode

Vérification de la présence ou non de 24 variables

Résultats

Ils varient de 0 à 105

Valeur	Manifestations	Définition	Score
8	Convulsion	Apparition récente. Exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses	
8	Psychose	Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité. Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique. Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse	
8	Atteinte cérébrale	Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre d'apparition brutale et d'évolution fluctuante. Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus 2 au moins des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice.	
8	Troubles visuels	Atteinte rétinienne du lupus. Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétiniennes, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse.	
8	Nerfs crâniens	Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien	
8	Céphalées	Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistant aux antalgiques majeurs.	
8	AVC	Accident vasculaire cérébral d'apparition récente. Artériosclérose exclue.	
8	Vascularite	Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus péri-unguéaux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite.	
4	Arthrites	Plus de 2 articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire).	
4	Myosite	Douleur/faiblesse musculaire proximale associées à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite.	
4	Cylindres urinaires	Cylindres de globules rouges	
4	Hématurie	> 5 GR / champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause.	
4	Protéinurie	> 0,5 g/24h. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5g/24h	
4	Pyurie	> 5 GB/champ en l'absence d'infection	
2	Alopécie	Apparition récente ou récurrence d'une alopécie en plaque ou diffuse.	
2	Ulcères muqueux	Apparition récente ou récurrence d'ulcérations orales ou nasales	
2	Pleurésie	Douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaississement pleural.	
2	Péricardite	Douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique.	
2	Complément	Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < à la normale inférieure du laboratoire	
2	Anti-ADN	Positivité > à 25% par le test de Farr ou taux > à la normale du laboratoire	
1	Fièvre	> 38° en l'absence de cause infectieuse	
1	Thrombopénie	< 100 000 plaquettes/mm3	
1	Leucopénie	< 3 000 GB/mm3 en l'absence de cause médicamenteuse.	

Référence

BILAG (British Isles Lupus Assessment Group index)

Patient _____

Date _____

All features must be attributable to SLE and refer the last four weeks compared with the prior visit's disease activity.
Indicate and score which features are present: 0 = Not Present, 1 = Improving, 2 = Same, 3 = Worse, 4 = New or Recurrence.

General – MUST BE SLE RELATED		Neurological - MUST BE SLE RELATED	
1. Pyrexia (documented)	0 1 2 3 4	24. Deteriorating level of consciousness	0 1 2 3 4
2. Weight Loss – unintentional >5%	0 1 2 3 4	25. Acute psychosis, delirium, confusion	0 1 2 3 4
3. Lymphadenopathy/Splenomegaly	0 1 2 3 4	26. Seizures	0 1 2 3 4
4. Fatigue/Malaise/Lethargy	0 1 2 3 4	27. Stroke or stroke syndrome	0 1 2 3 4
5. Anorexia/nausea/vomiting	0 1 2 3 4	28. Aseptic Meningitis	0 1 2 3 4
Mucocutaneous - MUST BE SLE RELATED		29. Mononeuritis multiplex	0 1 2 3 4
6. Maculopapular eruption – severe, active, (bullous)	0 1 2 3 4	30. Ascending or transverse myelitis	0 1 2 3 4
7. Maculopapular eruption – mild	0 1 2 3 4	31. Peripheral or cranial neuropathy	0 1 2 3 4
8. Active discoid lesions – generalized / extensive	0 1 2 3 4	32. Disc swelling/cytoid bodies	0 1 2 3 4
9. Active discoid lesions – localized including lupus profundus	0 1 2 3 4	33. Chorea	0 1 2 3 4
10. Alopecia (severe, active)	0 1 2 3 4	34. Cerebellar ataxia	0 1 2 3 4
11. Alopecia (mild)	0 1 2 3 4	35. Headache severe, unremitting	0 1 2 3 4
12. Panniculitis (severe)	0 1 2 3 4	36. Organic depressive illness	0 1 2 3 4
13. Angioedema	0 1 2 3 4	37. Organic brain syndrome including Pseudotumor cerebri	0 1 2 3 4
14. Extensive mucosal ulceration	0 1 2 3 4	38. Episodic migranous headaches	0 1 2 3 4
15. Small mucosal ulcers	0 1 2 3 4	Musculoskeletal - MUST BE SLE RELATED	
16. Malar erythema	0 1 2 3 4	39. Definite myositis (Bohan & Peter)	0 1 2 3 4
17. Subcutaneous nodules	0 1 2 3 4	40. Severe Polyarthritis with loss of function	0 1 2 3 4
18. Perniotic Skin Lesions	0 1 2 3 4	41. Arthritis	0 1 2 3 4
19. Periungual erythema	0 1 2 3 4	42. Tendonitis	0 1 2 3 4
20. Swollen fingers	☐ Yes ☐ No	43. Mild chronic myositis	0 1 2 3 4
21. Sclerodactyly	☐ Yes ☐ No	44. Athralgia	0 1 2 3 4
22. Calcinosis	☐ Yes ☐ No	45. Myalgia	0 1 2 3 4
23. Telangiectasia	☐ Yes ☐ No	46. Tendon contractures and fixed deformity	☐ Yes ☐ No
		47. Aseptic necrosis	☐ Yes ☐ No

Cardiovascular & Respiratory - MUST BE SLE RELATED		Renal - MUST BE SLE RELATED		(√) if SLE Related
48. Pleuropericardial pain	0 1 2 3 4	68. Systolic Blood Pressure (Enter value)	_____ mm-Hg	☐
49. Dyspnea	0 1 2 3 4	69. Diastolic Blood Pressure (Enter value)	_____ mm-Hg	☐
50. Cardiac Failure	0 1 2 3 4	70. Accelerated Hypertension	☐ Yes ☐ No	☐
51. Friction Rub	0 1 2 3 4	71. Urine dipstick (Enter value) (- = 0) (+ = 1) (++) = 2) (+++) = 3)		☐
52. Effusion (pericardial or pleural)	0 1 2 3 4	72. Urinary protein (Record a <u>or</u> b) a. 24 hr urinary protein b. Urine protein-creatinine ratio	a. _____ g b. _____ mm/mmol	☐
53. Mild or intermittent chest pain	0 1 2 3 4	73. Proteinuria (Record a <u>or</u> b) a. Newly documented proteinuria of > 1g/24 hours b. Newly documented protein-creatinine ratio of >100mg/mmol	a. ☐ Yes ☐ No b. ☐ Yes ☐ No	
54. Progressive CXR changes – lung fields *If Not Done,√ NO on EDC BILAG	☐ Yes OR Circle: No / Not Done	74. Nephrotic Syndrome	☐ Yes ☐ No	☐
55. Progressive CXR changes – heart size *If Not Done,√ NO on EDC BILAG	☐ Yes OR Circle: No / Not Done	75. Creatinine (serum) (Enter value)	_____ mg/dl	☐
56. ECG evidence of pericarditis or Myocarditis *If Not Done,√ NO on EDC BILAG	☐ Yes OR Circle: No / Not Done	76. Creatinine clearance/GFR (Enter value)	_____ ml/min	☐
57. Cardiac dysrhythmias including tachycardia >100 in the absence of fever *If Not Done,√ NO on EDC BILAG	☐ Yes OR Circle: No / Not Done	77. Active urinary sediment	☐ Yes ☐ No	☐
58. Pulmonary function fall by 20% *If Not Done,√ NO on EDC BILAG	☐ Yes OR Circle: No / Not Done	78. Histological evidence of active Nephritis - within 3 months	☐ Yes ☐ No	
59. Cytohistological evidence of inflammatory lung disease *If Not Done,√ NO on EDC BILAG	☐ Yes OR Circle: No / Not Done	86. Evidence of circulating anticoagulant	☐ Yes ☐ No	
Vascular - MUST BE SLE RELATED		Hematology - MUST BE SLE RELATED		
60. Major cutaneous vasculitis incl. ulcers	0 1 2 3 4	79. Hemoglobin (g/dl) (Enter value)	_____ g/dl	☐
61. Major abdominal crisis due to vasculitis	0 1 2 3 4	80. Total white cell count (x 10 ⁹ /L) (Enter value)	_____ x 10 ⁹ /L	☐
62. Recurrent thromboembolism excluding strokes	0 1 2 3 4	81. Neutrophils (x 10 ⁹ /L) (Enter value)	_____ x 10 ⁹ /L	☐
63. Raynaud's	0 1 2 3 4	82. Lymphocytes (x 10 ⁹ /L) (Enter value)	_____ x 10 ⁹ /L	☐
64. Livido reticularis	0 1 2 3 4	83. Platelets (x 10 ⁹ /L) (Enter value)	_____ x 10 ⁹ /L	☐
65. Superficial phlebitis	0 1 2 3 4	84. Evidence of active hemolysis	☐ Yes ☐ No	☐
66. Minor cutaneous vasculitis (nailfold vasculitis, digital vasculitis)	0 1 2 3 4	85. Coombs test positive	☐ Yes ☐ No	
67. Thromboembolism (excl. stroke) (first episode)	☐ Yes ☐ No	86. Evidence of circulating anticoagulant	☐ Yes ☐ No	

European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM)

Patient No _____
Date _____

1. Generalised manifestations

Any of the following: **0.5**

Fever = Documented basal morning temperature of 37.5°C not due to an infective process.

Fatigue = A subjective feeling of extraordinary tiredness.

2. Articular manifestations

Any of the following: **1**

Arthritis = Non-erosive arthritis involving at least 2 peripheral joints (wrist, metacarpophalangeal or proximal, interphalangeal joints).

Evolving arthralgia = New onset or worsening of specific localised pain without objective symptoms in at least two peripheral joints.

3a. Active muco-cutaneous manifestations

Any of the following: **0.5**

Malar rash = Fixed erythema, flat or raised over the malar eminences, and tending to spare the naso-labial folds.

Generalized rash = A maculo-papular rash not induced by drugs, that may be located anywhere on the body, and that is not strictly dependent on sun exposure.

Discoid rash = Erythematous, raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging.

Skin vasculitis = Including digital ulcers, purpura, urticaria, bullous lesions.

Oral ulcers = Oral or naso-pharyngeal ulcers, usually painless, observed by a physician.

3b. Evolving mucocutaneous

If any of the above muco-cutaneous manifestations are new or have worsened since the last 1 manifestations observation, add **1 point**.

4. Myositis* Confirmed by raised muscle enzymes and/or EMG examination and/or histology. **2**

5. Pericarditis Documented by ECG or rub or evidence of pericardial effusion on ultrasound **1**

6. Intestinal manifestations

Any of the following: **2**

Intestinal vasculitis = Evidence of acute intestinal vasculitis.

Sterile peritonitis = Evidence of abdominal effusion in the absence of infective processes.

7. Pulmonary manifestations

Any of the following: **1**

Pleurisy = Clinical or radiological evidence of pleural effusion in the absence of infective processes.

Pneumonitis = Single or multiple lung opacities on chest X-ray thought to reflect active disease not due to an infective process.

Ingravescent dyspnoea = Due to an evolving interstitial involvement.

8. Evolving neuropsychiatric manifest.*

New appearance or worsening of any of the following: **2**

Headache/migraine = Recently developed, persistent or recurrent.

Poorly responsive to the most commonly used drugs, but partially or totally responsive to corticosteroids.

Seizures = Grand mal or petit mal seizures, Jacksonian fits, temporal lobe seizures, or choreic syndrome, in

the absence of offending drugs or known metabolic derangements (e.g. uremia, ketoacidosis or electrolyte imbalance).

Stroke = Cerebral infarction or hemorrhage, instrumentally confirmed

Organic brain disease = Impairment of memory, orientation, perception, and ability to calculate.

Psychosis = Dissociative features in the absence of offending drugs or known metabolic derangements, e.g.

uremia, ketoacidosis or electrolyte imbalance.

9a. Renal manifestations* +

Any of the following: **0.5**

Proteinuria = At least 500 mg/day.

Urinary casts = Red cells, hemoglobin, granular, tubular or mixed casts.

Haematuria = Microscopic or macroscopic.

Raised serum creatinine or reduced creatinine clearance

9b. Evolving renal manifestations = If any of the above renal manifestations are new or have worsened since the last two observations, add **2** points.

10. Haematologic features

Any of the following: **1**

Non-haemolytic anemia = Coombs-negative normocytic hypochromic or normochromic anaemia without reticulocytosis.

Haemolytic anemia* = Coombs-positive haemolytic anaemia, with reticulocytosis and elevated LDH, in the absence of offending drugs.

Leukopenia (or lymphopenia) = Less than $3,500/\text{mm}^3$ WBC (or $1,500/\text{mm}^3$ lymphocytes) in the absence of offending drugs.

Thrombocytopenia = Less than $100,000/\text{mm}^3$ in the absence of offending drugs.

11. Erythrocyte sedimentation rate 1

Raised ESR > 25 mm/h by Westergren or comparable methods, not due to other concomitant pathological process

12a. Hypocomplementaemia = reduced plasma level of any of the following: **1**

C3 By radial immunodiffusion or laser nephelometer.

CH50 By standardized hemolytic methods.

12b. Evolving hypocomplementaemia = significantly reduced level of any of the items mentioned above (plus C4) with respect to the last **1**

Final score #

** If this system (or manifestation) is the only involvement present from among items 1 - 10, add 2 more points.*

+ Excluding patients with end-stage chronic renal disease.

If the final total score is not an integer number, round off to the lower integer for values < 6 and to the higher integer for values > 6.

If the final total score is > 10, round off to 10.

The five factor score

As established based on 342 patients with polyarteritis nodosa or Churg–Strauss syndrome, and further validated in microscopic polyangiitis.

Proteinuria > 1 g/24 h			
Creatininemia > 140 µmol/L			
Specific gastrointestinal involvement			
Specific cardiomyopathy			
Specific CNS involvement			

FFS	5-year survival rate (%)	Relative risk
0	88.1	0.62
1	74.1*	1.35
≥ 2	54.1**	2.40

*p < 0.005 and **p < 0.0001 as compared to patients with FFS = 0.

1 point for each of these 5 items when present

Références

- Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. Arthritis Rheum 2001;44(3):666-75.

- Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. Medicine (Baltimore) 1996;75(1):17-28.

Annexe I – BVAS 2003 – VASCULITIS ACTIVITY SCORE 2003**TOTAL**

Ne cocher que les manifestations témoignant d'une maladie active (les séquelles présentes depuis plus de 3 mois sont appréciées par le VDI). Si toutes les manifestations représentent une maladie chronique active, mais faiblement (smoldering/grumbling disease) et qu'il n'y aucune manifestation nouvelle récente ou d'aggravation franche, cocher la case dans le coin en bas à droite. Les scores indiqués sont ceux pour une maladie active récemment / maladie faiblement active, « grumbling » (case du bas cochée). Ne faire que la somme d'une seule des colonnes.

1. Signes généraux	Oui ☐ (maximum 3 / 2)	6. Signes cardiaques	Oui ☐ (maximum 6 / 3)
Myalgies	☐ 1 / 1	Disparition d'un pouls	☐ 4 / 1
Arthralgies ou arthrites	☐ 1 / 1	Atteinte valvulaire	☐ 4 / 2
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	☐ 2 / 2	Péricardite	☐ 3 / 1
Amaigrissement ≥ 2 kg	☐ 2 / 2	Angor	☐ 4 / 2
2. Signes cutanés	Oui ☐ (maximum 6 / 3)	Cardiomyopathie	☐ 6 / 3
Nécrose	☐ 2 / 1	Insuffisance cardiaque congestive	☐ 6 / 3
Purpura	☐ 2 / 1	7. Manifestations digestives	Oui ☐ (maximum 9 / 4)
Ulcération(s)	☐ 4 / 1	Péritonite	☐ 9 / 3
Gangrène	☐ 6 / 2	Diarrhée sanglante	☐ 9 / 3
Autre(s) lésion(s) liée(s) à la vascularite	☐ 2 / 1	Douleur abdominale (angor digestif)	☐ 2 / 6
3. Atteintes muqueuses et oculaires	Oui ☐ (maximum 6 / 3)	8. Signes rénaux	Oui ☐ (maximum 12 / 6)
Ulcération buccale / granulome	☐ 2 / 1	HTA	☐ 4 / 1
Ulcération génitale	☐ 1 / 1	Protéinurie $> 1+$	☐ 4 / 2
Inflammation lacrymale ou salivaire	☐ 4 / 2	Hématurie > 10 GR / champ	☐ 6 / 3
Exophtalmie	☐ 4 / 2	Créatininémie 125–249 $\mu\text{mol/l}$	☐ 4 / 2
Episléríte	☐ 2 / 1	Créatininémie 250–499 $\mu\text{mol/l}$	☐ 6 / 3
Conjonctivite / blépharite / kératite	☐ 1 / 1	Créatininémie > 500 $\mu\text{mol/l}$	☐ 8 / 4
Baisse progressive d'acuité visuelle / vue trouble	☐ 3 / 2	Augmentation de la Créatininémie $> 30\%$ ou diminution de la clairance de la créatinine $> 25\%$	☐ 6 / -
Baisse brutale d'acuité visuelle / cécité	☐ 6 / -	9. Atteinte neurologique	Oui ☐ (maximum 9 / 6)
Uvéite	☐ 6 / 2	Céphalées	☐ 1 / 1
Vascularite rétinienne	☐ 6 / 2	Méningite	☐ 3 / 1
Thrombose / hémorragie / exsudats rétinien		Confusion, trouble de la conscience	☐ 3 / 1
4. Signes ORL	Oui ☐ (maximum 6 / 3)	Convulsions (non liées à l'HTA)	☐ 9 / 3
Epistaxis / croûtes nasales / ulcération ou granulome nasal	☐ 6 / 3	Atteinte médullaire (myélite)	☐ 9 / 3
Sinusite	☐ 2 / 1	Accident vasculaire cérébral	☐ 9 / 3
Sténose sous-glottique	☐ 6 / 3	Atteinte de(s) paire(s) crânienne(s)	☐ 6 / 3
Baisse d'audition de transmission (conduction)	☐ 3 / 1	Neuropathie périphérique sensitive	☐ 6 / 3
Baisse d'audition de perception (sensorielle)	☐ 6 / 2	Neuropathie périphérique motrice	☐ 9 / 3
5. Signes pulmonaires	Oui ☐ (maximum 6 / 3)	10. Autre atteinte spécifique	☐
Wheezing / sibilants	☐ 2 / 1	Préciser :	
Nodule(s) / Nodule(s) excavé(s)	☐ 3 / -		
Epanchement pleural	☐ 4 / 2		
Infiltrat pulmonaire radiologique	☐ 4 / 2		
Sténose endobronchique	☐ 4 / 2		
Hémorragie intra-alvéolaire	☐ 6 / 4		
Détresse respiratoire	☐ 6 / 4		

COCHER CETTE CASE SI TOUTES LES
ATTEINTES NOTEES SONT ANCIENNES ET
PERSISTANTES, et non récentes ou aggravées

☐

BVAS/WG (adaptation française – GFEV)

BIRMINGHAM VASCULITIS ACTIVITY SCORE FOR WEGENER'S GRANULOMATOSIS EVALUATION FORM

NOM :
Prénom :
Date :
Médecin :

Les signes « récents » correspondent à des signes nouveaux survenus ou s'étant aggravés dans les 28 derniers jours au plus, et considérés en rapport avec l'activité de la vascularite. Les signes « persistants » correspondent à des manifestations témoignant d'une vascularite toujours active mais présents depuis plus de 28 jours.

Les manifestations majeures sont en caractères gras et précédées d'un astérisque (*).

	Récents / Persistants			Récents / Persistants	
1. Signes généraux			6. Signes digestifs		
Arthralgies / arthrites	☐	☐	* Ischémie mésentérique	☐	☐
Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	☐	☐			
2. Signes cutanés			7. Signes pulmonaires		
Purpura	☐	☐	Epanchement pleural	☐	☐
Ulcération(s) cutanées	☐	☐	Nodule(s) / Nodule(s) excavé(s)	☐	☐
* Gangrène	☐	☐	Infiltrat pulmonaire radiologique lié à la GW	☐	☐
3. Atteintes muqueuses et oculaires			Sténose / atteinte endobronchique	☐	☐
Ulcération buccale	☐	☐	* Hémorragie intra-alvéolaire	☐	☐
Conjonctivite / épisclérite	☐	☐	* Détresse respiratoire	☐	☐
Tumeur rétro-orbitaire / exophtalmie	☐	☐	8. Atteinte rénale		
Uvéite	☐	☐	Hématurie ≥ 10 GR/champ ou $\geq 1+$ à la BU	☐	☐
* Sclérite	☐	☐	* Hématurie avec cylindre (« RBC casts »)	☐	☐
* Hémorragie rétinienne / exsudats rétiens	☐	☐	* Augmentation de la créatininémie $>30\%$ ou diminution de la clairance de la créatinine $>25\%$	☐	☐
4. Signes ORL			9. Atteinte neurologique		
Epistaxis / croûtes nasales / ulcération des muqueuses nasales	☐	☐	* Méningite	☐	☐
Sinusite	☐	☐	* Atteinte médullaire (myélite)	☐	☐
Inflammation des glandes salivaires	☐	☐	* Accident vasculaire cérébral	☐	☐
Sténose / inflammation sous-glottique	☐	☐	* Atteinte de(s) paire(s) crânienne(s)	☐	☐
Baisse d'audition de transmission (conduction)	☐	☐	* Neuropathie périphérique sensitive	☐	☐
* Baisse d'audition de perception (sensorielle)	☐	☐	* Multinévrite avec atteinte motrice	☐	☐
5. Signes cardiovasculaires			10. Autre atteinte spécifique		
Péricardite	☐	☐	Préciser :	☐	☐
			Préciser :	☐	☐
			Préciser :	☐	☐
			Préciser :	☐	☐

Nombre de critères **majeurs récents** ☐ ☐ (a),

Nombre de critères **majeurs persistants** ☐ ☐ (c),

Nombre de critères mineurs **récents** ☐ ☐ (b),

Nombre de critères mineurs **persistants** ☐ ☐ (d).

BVAS/WG Total = $(3 \times a) + (1 \times b) + (3 \times c) + (1 \times d) =$ (maximum 68)

EVALUATION GLOBALE DE L'ACTIVITE DE LA MALADIE :

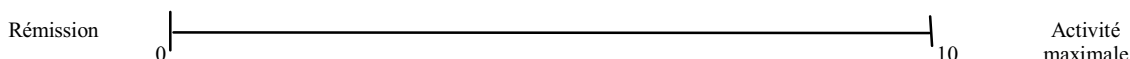
Poussée grave et systémique (≥ 1 critère majeur récent) ☐

Maladie persistante (critères persistants uniquement) ☐

Poussée limitée (≥ 1 critère mineur récent) ☐

Maladie en rémission (aucun critère) ☐

Indiquer d'un trait votre appréciation de l'activité de la maladie dans les 28 derniers jours (ne pas y inclure les séquelles) :



Valeur de l'activité selon l'échelle visuelle analogue = / 10 (distance du repère « 0 » au trait tracé, en millimètres)

Annexe V – SEQUELLES LIEES A LA VASCULARITE (VDI – Vasculitis damage index)

Ne cocher que les symptômes présents depuis plus de 3 mois, depuis le début de la maladie, quelle qu'en soit l'origine (1 point par atteinte cochée).

SIGNES MUSCULO-ARTICULAIRES

- Atrophie ou faiblesse ☐
- Arthrite érosive ☐
- Fracture ostéoporotique ☐
- Ostéonécrose aseptique ☐
- Ostéomyélite ☐

SIGNES CUTANEO-MUQUEUX

- Alopécie ☐
- Ulcère(s) cutané(s) ☐
- Ulcération(s) buccale(s) ☐

SIGNES OPHTALMOLOGIQUES

- Cataracte ☐
- Atteinte ou atrophie rétinienne ☐
- Baisse d'acuité visuelle / diplopie ☐
- Cécité monoculaire ☐
- Cécité binoculaire ☐
- Destruction orbitaire ☐

SIGNES ORL

- Perte d'audition ☐
- Obstruction, croûtes, écoulement nasal ☐
- Effondrement/perforation de cloison nasale ☐
- Sinusite chronique ☐
- Destruction osseuse ☐
- Sténose sous-glottique non opérée ☐
- Sténose sous-glottique opérée ☐

SIGNES PULMONAIRES

- HTAP ☐
- Fibrose pulmonaire/excavations ☐
- Infarctus pulmonaire ☐
- Fibrose pleurale ☐
- Asthme chronique ☐
- Insuffisance respiratoire chronique ☐
- Anomalies aux EFR ☐

SIGNES CARDIOVASCULAIRES

- Angor ou pontage ☐
- Infarctus du myocarde ☐
- Cardiomyopathie ☐
- Insuffisance cardiaque ☐
- Atteinte valvulaire ☐
- Péricardite-péricardectomie ☐
- HTA PA Diastolique > 95 mmHg et/ou traitée ☐

SIGNES VASCULAIRES PERIPHERIQUES

- Abolition d'un pouls ☐
- Sténose d'un gros vaisseau ☐
- Claudication artérielle ☐
- Phlébite compliquée ☐

SIGNES DIGESTIFS

- Infarctus/résection intestinale ☐
- Claudication digestive-mésentérique ☐
- Pancréatite > 3 mois ☐
- Péritonite chronique ☐
- Sténose oesophagienne ☐

REINS

- Diminution de clairance > 50% ☐
- Protéinurie > 0.5g/jour ☐
- Insuffisance rénale chronique ☐
- Dialyse ☐

SYSTEME NERVEUX

- Trouble cognitif majeur ou psychose ☐
- Comitialité ☐
- Accident vasculaire cérébral ☐
- Atteinte de nerf crânien ☐
- Neuropathie périphérique ☐
- Myélite transverse ☐

AUTRES SEQUELLES

- Ménopause ☐
- Cancer ☐
- Cystite/néoplasie de vessie liée au cyclophosp ☐
- Décrire ☐

TOTAL = (= nombres de cases cochées)