

UE4 Urologie-Néphrologie
Cours n°17 Pr Sannier
Le 5/12/2017 de 15h30 à 17h30
Ronéotypeuse : Guillemette Lafeuillade
Ronéoficheuse : Anaïs Rimbert

Lésions rénales élémentaires

La professeure a sauté plusieurs parties du cours qui ne tomberont pas aux partiels et s'est concentrée sur les lésions glomérulaires. La ronéo sera relue. Nous vous invitons à aller voir les coupes couleurs sur le diaporama, c'est plus joli.

Sommaire :

I- Rappel de l'histologie du rein

- 1) Le néphron
- 2) Le glomérule

II- Lésions élémentaires

1) Lésions glomérulaires

A) Anomalies de la cellularité

- a) Prolifération extra-capillaire
- b) Prolifération mésangiale
- c) Prolifération endo-capillaire

B) Dépôts anormaux

- a) Dépôts extra-membraneux
- b) Dépôts mésangiaux
- c) Dépôts endomembraneux
- d) Amylose

C) Anomalies du mésangium : nodules mésangiaux

D) Anomalies des podocytes : hyalinose segmentaire et focale

2) Lésions tubulo-interstitielles

A) Infiltrat inflammatoire

B) Nécrose tubulaire aiguë

C) Cylindre leucocytaire

D) Cylindre hématique

3) Lésions vasculaires

III- Exemples de raisonnement

- 1) Cas 1
- 2) Cas 2
- 3) Cas 3

I- Rappel de l'histologie du rein

1) Le néphron

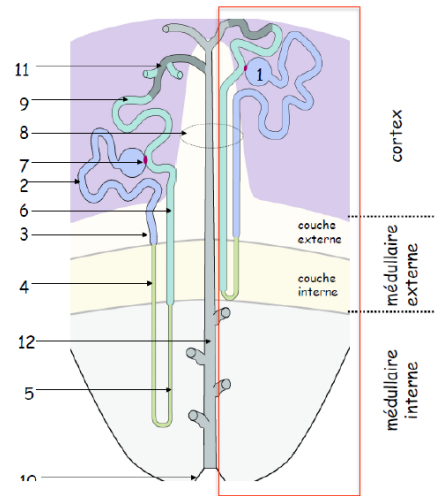
Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein, il y en a 1 million environ par rein. On a les glomérules en périphérie du rein (dans le cortex).

Les néphrons les plus nombreux sont à anse courte (celui de droite, capacité de réabsorption du sodium moins importante)

Pour ce cours il ne faut pas connaître le détail des structures anatomiques

- 1- Glomérule
- 2- Pars recta du tube proximal (TP)
- 3- Partie droite du TP
- 4- Branche descendante de l'anse de Henle
- 5- Branche ascendante de l'anse de Henle
- 6- Pars recta du tube distal (TD)
- 7- Macula densa
- 8- Rayon médullaire
- 9- Tube contourné distal
- 10- Terminaison du tube collecteur
- 11- Tube connecteur
- 12- Tube collecteur

Néphrons à anse courte (glomérules dans le cortex superficiel et moyen) = les plus nombreux



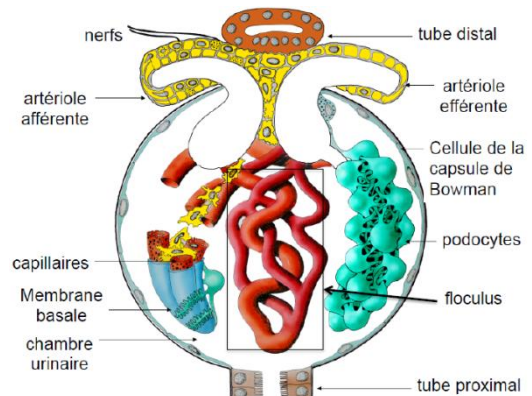
2) Le glomérule

Le glomérule comporte un pôle vasculaire et un pôle urinaire. Il fait entre **150 et 250 µm**.

Le pôle vasculaire comprend l'artériole afférente, qui va se diviser en plusieurs capillaires pour former un réseau, un peloton vasculaire (le **floculus**) qui se résoudra dans une artériole efférente. Les capillaires sont entourés par la membrane basale glomérulaire et par des podocytes.

Le pôle urinaire comprend la chambre urinaire qui se résout dans le tube proximal.

La capsule de Bowman englobe les 2 pôles, enserrant l'ensemble du glomérule et délimite son contour.



Ici on peut voir 3 lumières de capillaires glomérulaires, avec les cellules endothéliales, l'endothélium fenêtré, en noir la membrane basale glomérulaire. La matrice mésangiale est le mésangium, le tissu conjonctif de soutien.

Cellule endothéliale

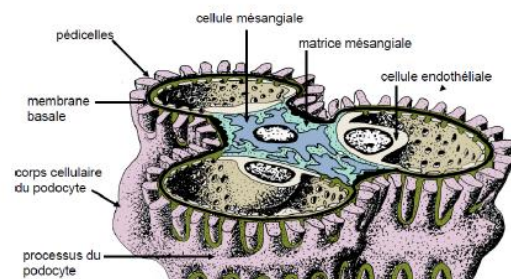
- Partie épaisse contenant le noyau adossée au mésangium sans interposition de membrane basale
- Reste de la cellule perforé de fenêtres de 70 à 100 nm, perméable aux macromolécules du plasma

Membrane basale glomérulaire

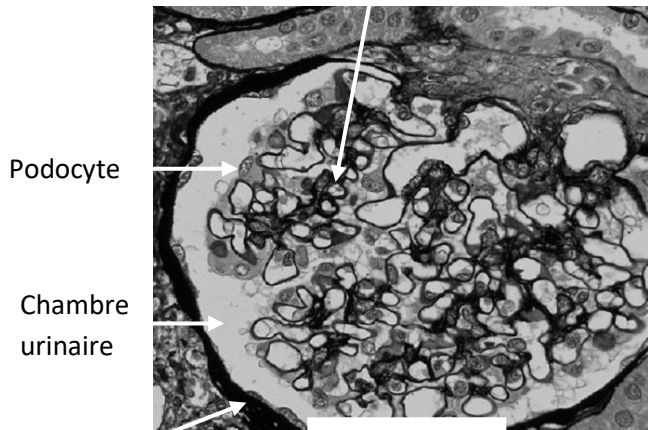
- Collagène IV

Podocytes

- Volumineuse cellule en forme de pieuvre possédant des pédicelles qui ménagent une fente de filtration



Axe de mésangium qui soutient les capillaires

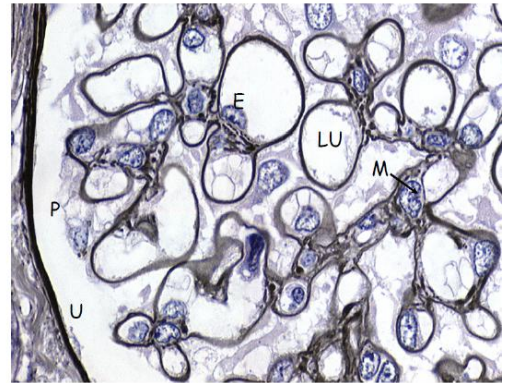


Podocyte
Chambre urinaire

Capsule de Bowman

Pôle urinaire

LU = lumière
E = cellule endothéliale
M = mésangium
P = podocyte
U = chambre urinaire

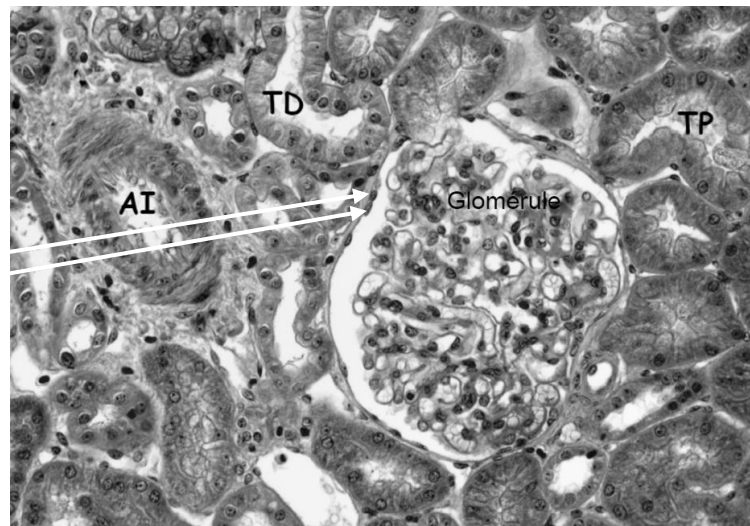


Les structures circulaires sont les capillaires glomérulaires du flocculus. Les deux coupes ont subi une coloration argentique qui colore bien les membranes basales (en noir autour des capillaires).

Le trichrome de Masson est beaucoup utilisé pour les pathologies rénales, il colore en vert le mésangium. Les cellules rouges que l'on peut observer à l'intérieur des capillaires sont des cellules endothéliales.

Cellules épithéliales pariétales bordant la capsule de Bowman (*on en reparlera dans la partie sur les proliférations extra-capillaires*)

AI = artère interlobulaire
TP = tube contourné proximal
TD = tube contourné distal



II- Lésions élémentaires

1) Lésions glomérulaires

A) Anomalies de la cellularité

a) Prolifération extra-capillaire

Définition : Excès de cellules (> 2 couches cellulaires) dans le compartiment situé en dehors de la membrane basale glomérulaire.

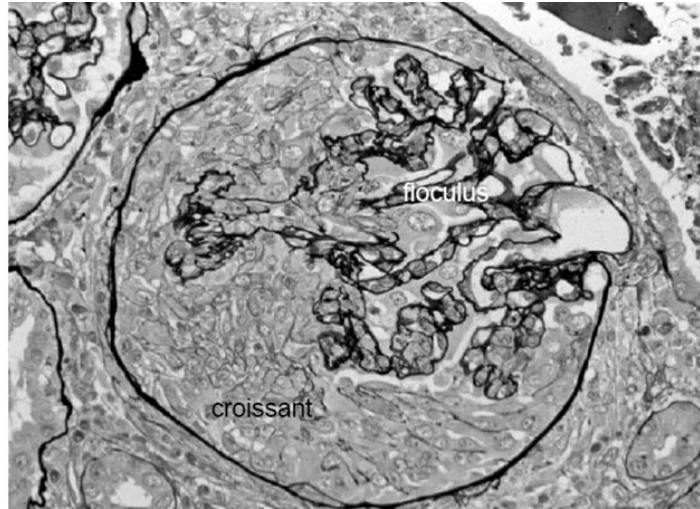
Physiopathologie : lors de vascularite par exemple, les capillaires du flocculus peuvent être lésés, nécrosés. Leur contenu se déverse alors dans la chambre urinaire normalement acellulaire, ce qui entraîne une **prolifération des cellules épithéliales pariétales = croissant** (*voir ci-dessus*).

Exemples : Glomérulonéphrite extra-capillaire

- À anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG) = syndrome de Goodpasture
- Pauci-immunes (Wegener, Churg et Strauss, polyangéite microscopique)
- A complexes immuns (lupus ++)

Dans ce cours on ne rentre pas dans le détail des pathologies, les exemples sont donnés à titre informatif.

Sur la coupe on peut voir une **rétraction du flocculus** secondaire à la prolifération du croissant. Parfois on peut voir la **nécrose**, mais **pas de lymphocytes**, contrairement à l'interstitium (à l'extérieur du glomérule) qui ici est inflammé avec une infiltration leucocytaire.



b) Prolifération mésangiale

Définition : augmentation du nombre de cellules mésangiales (**>3 / tige mésangiale alors que normalement il y a 1 ou 2 cell par axe de mésangium**).

Exemples :

- Néphropathie à IgA = maladie de Berger, la + fréquente des néphropathies. Les IgA s'accumulent au niveau du mésangium et provoquent une prolifération
- Glomérulonéphrite membranoproliférative
- Glomérulonéphrite lupique

c) Prolifération endo-capillaire

Définition : **afflux de cellules inflammatoires** au sein des lumières des capillaires glomérulaires, entraînant une **turgescence** et une **hyperplasie** des cellules endothéliales.

Exemples :

- Glomérulonéphrite d'origine infectieuse (1^{ère} cause)
- Glomérulonéphrite lupique

Sur la coupe diapo 25, on voit que la lumière du capillaire (normalement libre, avec seulement quelques globules rouges) est envahie par des PN, des lymphocytes, des cellules endothéliales qui sont plus nombreuses et plus grosses.

B) Dépôts anormaux

a) Dépôts extra-membraneux

On parle de dépôts extra-membraneux et pas extra-capillaire (c'est la nomenclature) : ce sont des dépôts à l'extérieur de la membrane basale glomérulaire. Il y en a 2 types : les dépôts granuleux et « en bosse » (humps). *La professeure n'a parlé que des dépôts granuleux.*

On observe des dépôts extra-membraneux granuleux dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse :
Histologiquement, on observe :

– un épaissement diffus des parois des capillaires glomérulaires et de la membrane basale. Cependant, la lumière des capillaires reste libre.

– un **aspect spiculé** (expansions de la membrane basale glomérulaire), un **aspect en chaînette, en rail** (dédoublage de la membrane basale, voir la coupe diapo 32)

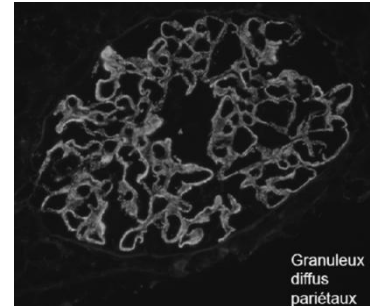
En immunofluorescence on observe des **dépôts d'IgG sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire.**

Exemples (*encore une fois, ce n'est pas l'objet du cours*) :

–GEM idiopathique = 80-90%

–GEM secondaire (maladies auto-immunes, infections, médicaments, néoplasies)

b) Dépôts mésangiaux



On les observe dans les néphropathies à IgA : c'est la **glomérulopathie la fréquente**, classiquement découverte chez l'adulte jeune.

En histologie, on observe :

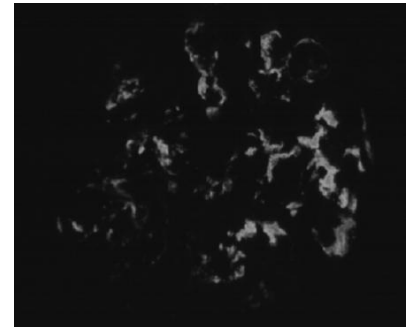
–Des dépôts mésangiaux

–Un épaissement de la matrice mésangiale

–Une prolifération mésangiale

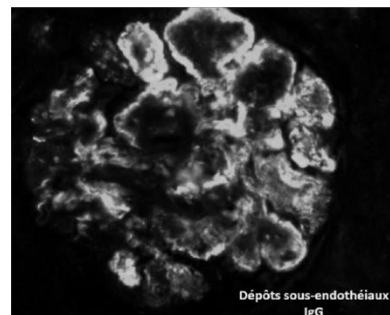
–Un aspect rouge à l'intérieur du mésangium (coupe au trichrome de Masson diapo 40)

A l'immunofluorescence, on observe des **dépôts d'IgA** qui retracent l'ensemble du mésangium.



c) Dépôts endo-membraneux

Dans ce cours on voit seulement l'exemple des dépôts sous-endothéliaux avec des **anses « en fil de fer » (wire-loops)**. Ce sont des dépôts qui se localisent sous la membrane basale, **entre la membrane et l'endothélium des capillaires**, et sont **pathognomoniques du lupus**. La lumière des capillaires n'est pas libre. En immuno-fluorescence, on observe des **dépôts sous-endothéliaux d'IgG**.



d) Dépôts d'amylose

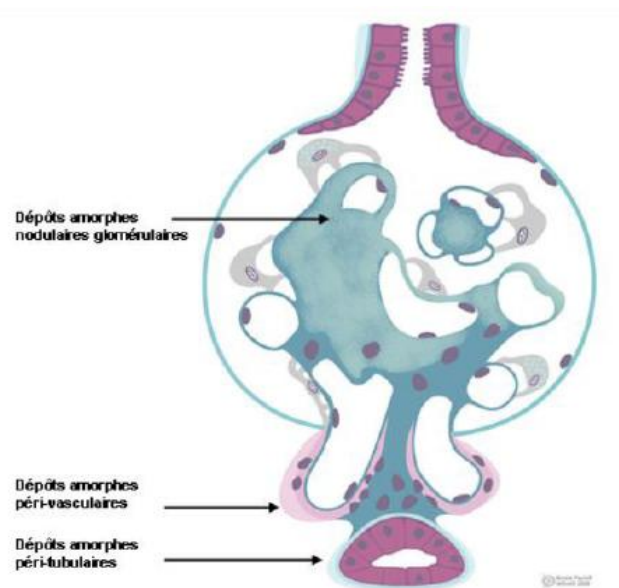
Ces dépôts sont à part, ne peuvent être classés de manière distincte car **ils peuvent atteindre tous les organes du corps, se retrouvent de manière diffuse**. Ce sont des dépôts **volumineux** qui déforment de nombreuses structures.

En histologie, on observe des dépôts **amorphes, anhistes, extracellulaires, acellulaires et assez homogènes**, qui viennent épaissir le mésangium et la paroi des capillaires.

La coloration **indispensable pour le diagnostic** est le rouge Congo : elle colore les dépôts en rouge brique, avec une biréfringence jaune-vert en lumière polarisée

Principaux types d'amylose (se retrouve dans des contextes différents mais de manière générale c'est une accumulation de protéines mal repliées) *Pas à connaître*

- Amylose AL (isolée ou associée au myélome)
- Amylose AA (en cas d'inflammation chronique comme la polyarthrite rhumatoïde...)
- Amylose héréditaires (liée à TTR= transthyrétine,...)



C) Anomalies du mésangium : les nodules mésangiaux

Définition : épaississement nodulaire du mésangium.

Exemples :

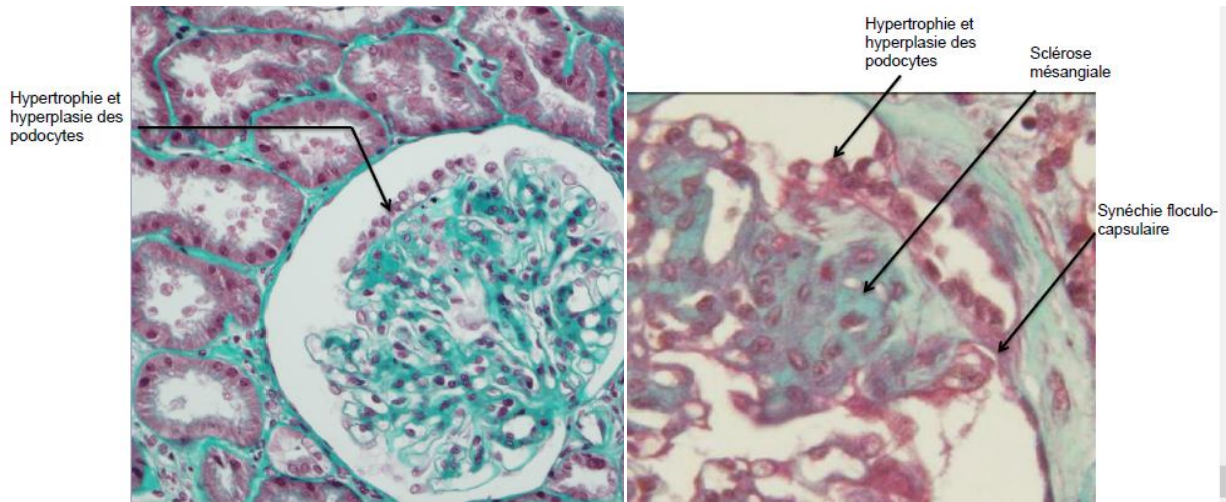
- Dans la glomérulopathie diabétique, les **nodules de Kimmelstiel-Wilson** sont **caractéristiques du diagnostic** (*à retenir*). Ce sont des nodules **peu cellulaires, de taille irrégulière** selon les glomérules.
- Dans la glomérulonéphrite membrano-proliférative, les nodules mésangiaux sont associés à d'autres lésions (hypercellularité mésangiale, prolifération endocapillaire).

D) Anomalies des podocytes : la hyalinose segmentaire et focale (HSF)

En histologie, on observe une **hyperplasie et une hypertrophie des podocytes avec un cytoplasme turgescent, vacuolisé**. Contrairement à la prolifération extra-capillaire, ici c'est bien une prolifération des podocytes (accolés au flocculus) et pas des cellules épithéliales pariétales (accolées à la capsule de Bowman). On observe aussi des **synéchies flocculo-capsulaire** (accolement entre le flocculus et la capsule de Bowman **de manière réactionnelle à la sclérose**).

On appelle ça « hyalinose » à cause des dépôts hyalins glomérulaires et de la sclérose mésangiale, et « segmentaire et focale » car cette lésion **ne concerne pas toute la périphérie du flocculus, seulement une partie**.

Cette anomalie des podocytes cause une anomalie de la fente de filtration et donc entraîne une protéinurie.



Lésion assez précoce. Normalement les podocytes sont peu visibles, seulement 1 à 2 par glomérule, ici ils forment une espèce de couronne à l'extérieur du flocculus

Lésion plus tardive (apparition de synéchie)

Etiologies :

- HSF primitives
- HSF secondaires qui peut s'observer dans toutes les glomérulopathies +++ (car le podocyte peut souffrir à cause des dépôts,...), le VIH ou en réaction à des médicaments

2) Lésions tubulo-interstitielles

Elles sont **moins fréquentes** que les lésions glomérulaires et se retrouvent surtout suite à une néphropathie glomérulaire (les néphropathies uniquement interstitielles sont rares, en général la lésion est d'abord glomérulaire puis touche les tubules).

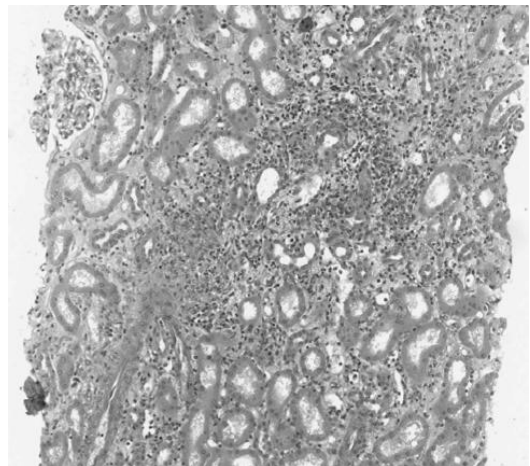
A) Infiltrat inflammatoire interstitiel

C'est un infiltrat leucocytaire de l'interstitium, souvent accompagné d'un **oedème interstitiel**. L'infiltrat est **souvent lympho-plasmocytaire**, et les causes sont très nombreuses :

- Retentissement interstitiel d'une glomérulopathie
- Néphrite interstitielle due aux médicaments, à des maladies de système, à un rejet cellulaire (transplantation), etc. Il est difficile de savoir la cause d'une néphrite interstitielle uniquement sur une coupe (peu spécifique), on fait une confrontation anatomoclinique.

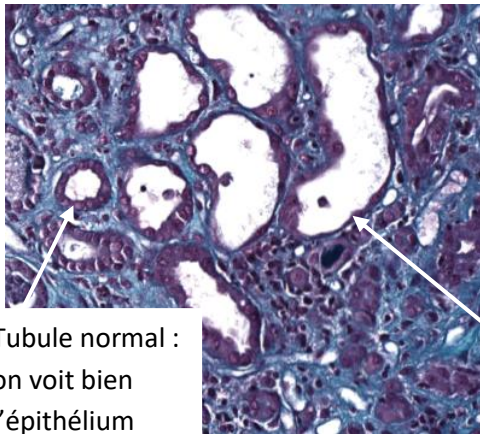
Lorsque l'infiltrat est à polynucléaires neutrophiles, cela nous oriente vers une pyélonéphrite aiguë, et lorsqu'il est à polynucléaires éosinophiles, cela nous oriente vers une cause médicamenteuse.

On a une **évolution vers une fibrose interstitielle**.



Sur la coupe on voit que les tubules normalement plutôt proches les uns des autres sont plus espacés car il y a un infiltrat inflammatoire de l'interstitium qui les sépare.

B) Nécrose tubulaire aigue



Tubule normal :
on voit bien
l'épithélium

Définition : lésion observée au cours de **l'insuffisance rénale aiguë organique ou fonctionnelle**, visible dans de nombreuses néphropathies. C'est un **critère de gravité** et pas un diagnostic en particulier (**retrouvé dans de nombreuses pathologies**)

En histologie, on observe :

- Un amincissement de l'épithélium tubulaire
- Une perte de la bordure en brosse des TCP
- Une desquamation des cellules épithéliales qui viennent mourir à l'intérieur des tubes : l'épithélium est mince, aplati
- Des débris cellulaires intra-luminaux

C) Cylindre leucocytaire non traité

D) Cylindre hématique

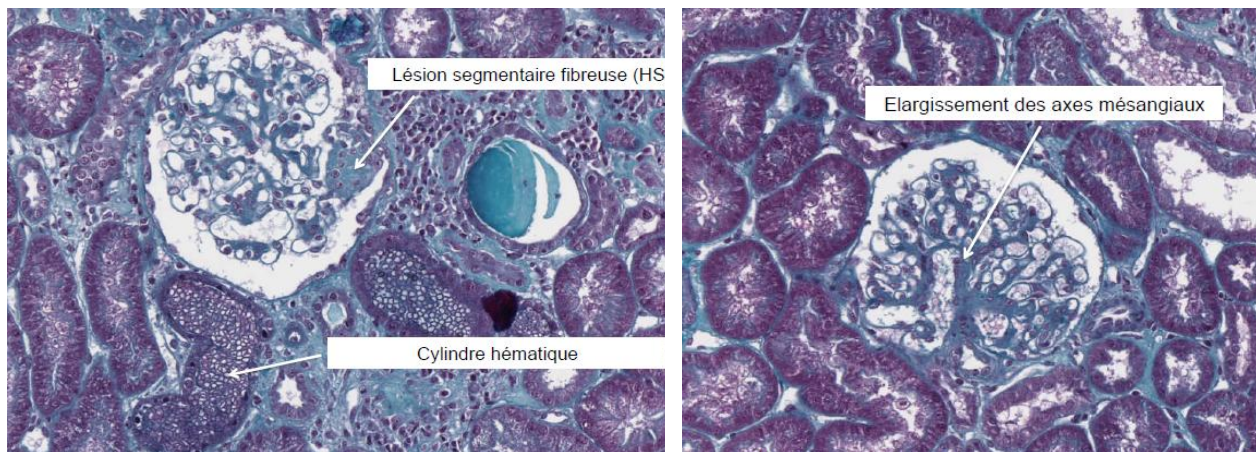
Si on trouve des cylindres d'hématies dans les tubules, c'est un signe d'hématurie glomérulaire : il faut **rechercher des lésions glomérulaires extracapillaires et notamment une prolifération extracapillaire** (en effet, on a vu que celle-ci était causé par une rupture des capillaires : les globules rouges se déversent dans la chambre urinaire puis dans le TCP)

3) Lésions vasculaires non traité car trop complexe

III- Exemples de raisonnement

1) Cas 1

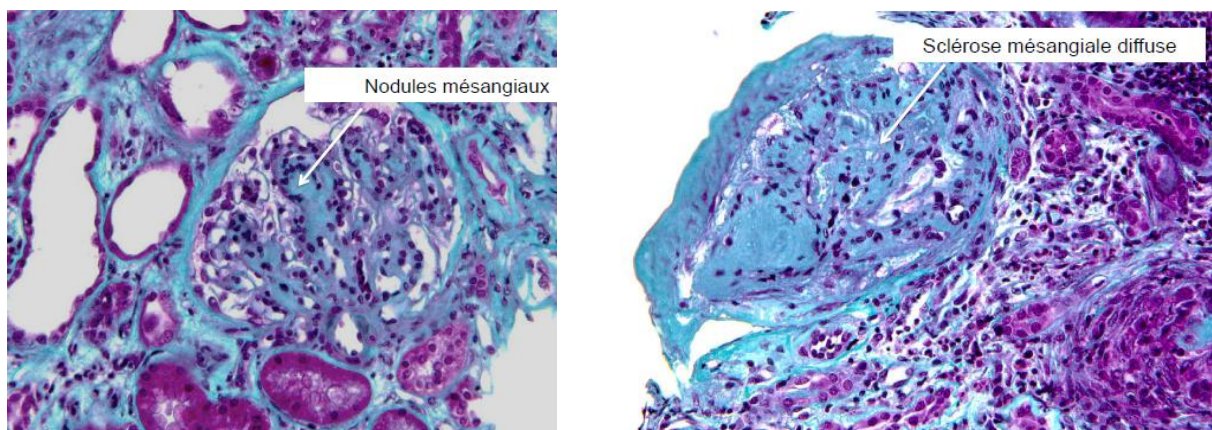
Homme de 25 ans avec hématurie macroscopique récidivante, protéinurie = 1 g/24h et créatininémie = 90 $\mu\text{mol/l}$ (limite de la normale). Le flocculus n'est pas tellement modifié : la chambre urinaire est libre, il y a un petit épaississement du mésangium lié à des dépôts d'IgA qui s'accompagne de dépôts de complément C3 et cause une hypercellularité mésangiale.



Diagnostic : néphropathie à IgA ou maladie de Berger car élargissement des axes mésangiaux et dépôts mésangiaux d'IgA (et C3) en immunofluorescence.

2) Cas 2

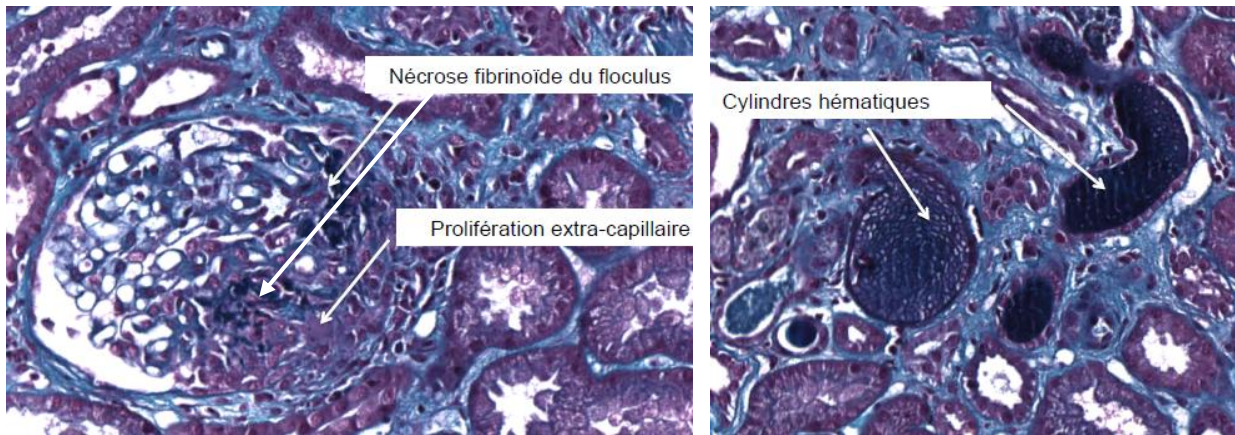
Homme de 60 ans, DNID (diabète non insulino-dépendant) depuis l'âge de 40 ans, protéinurie 1g/24h, créatininémie 200 $\mu\text{mol/l}$, hypertension artérielle, absence de rétinopathie diabétique (la plupart du temps, avant d'avoir une néphropathie diabétique on développe une rétinopathie diabétique : ici on fait une biopsie pour s'assurer que c'est bien le diabète qui cause l'anomalie du bilan rénal). Sur la coupe de gauche on observe des nodules mésangiaux, une fibrose qui a tendance à s'étendre jusqu'à scléroser tout le glomérule (coupe de droite).



Diagnostic : néphropathie diabétique car glomérulosclérose nodulaire, sclérose mésangiale diffuse (glomérulosclérose diffuse), marquage linéaire des membranes basales glomérulaires et tubulaires avec l'anticorps anti-IgG.

3) Cas 3

Homme de 65 ans, hématurie macroscopique, protéinurie 2g/j, créatininémie 600 $\mu\text{mol/l}$, présence d'ANCA anti-PR3 au niveau circulant (cANCA)



Diagnostic : vascularite pauci-immune car glomérulonéphrite extra-capillaire avec prolifération extra-capillaire (croissant qui vient combler la chambre urinaire, nécrose fibrinoïde du flocculus, absence de dépôt significatif = pauci-immune

Etiologie des vascularites pauci-immune :

- Maladie de Wegener (granulomatose avec polyangéite) : la + fréquente
- Polyangéite microscopique (micropolyangéite)
- Syndrome de Churg et Strauss (granulomatose éosinophile avec polyangéite)

En conclusion, il faut bien comprendre que plusieurs lésions élémentaires se retrouvent dans une maladie, la combinaison de plusieurs lésions permettent d'arriver au diagnostic.

Dédicaaaaaces :D

Tout d'abord à ma ronéoficheuse qui me fait culpabiliser avec ses déjeuners trop sains et qui est trop sportive (footing alors qu'il fait -1C oui oui)

A Clarisse qui a été la première à me faire une dédicace et qui s'accroche au fitness, dsl de t'avoir lâché la semaine dernière :* et à Alexandra qui nous a abandonné depuis longtemps mais qu'on aime bien quand même

A Claire et à sa super initiative de Tous au restaurant, merci de m'avoir invité !

A la team amphi, les vrais, les meilleurs, eh oui on est des BG ;)

A tous ceux de Lala ! le désavantage de faire partie de la team amphi c'est que du coup je vous connais pas assez bien ! 2^{ème} raclette à planifier d'urgence avant la fin de l'hiver :p

A Clémence et à tous ceux qui sont en P2 mais qu'on aime fort

Et puis pour vous détendre ;)

				6	2		9			4	5				2		9				
			4				1	6			3	7	4				1				
						9	8	3	4		6	2									
8	6						1								4			7			
		9							2					6		9	7		8		
7		3	8						6	5				1				3			
2					3	8								2			1	8			
1		7			5									1		5				3	
				2					5								2	9			7