

Mémoire de Maîtrise en médecine No

**GLOMÉRULONÉPHRITES : présentation clinique,
biologique, traitements et complications d'un
groupe d'enfants suivi au CHUV**

Etudiant

Leoni Jasmine

Tuteur

Dr. Hassib Chehade

Unité universitaire romande de néphrologie pédiatrique

Expert

Dr. François Cachat

Unité universitaire romande de néphrologie pédiatrique

Lausanne, décembre 2017

Table des matières

I Résumé	2
II Abréviations	3
III Partie 1	4
III.1 But et plan du travail	4
III.2 Introduction	4
III.2.1 Définition	4
III.2.2 Classification	4
III.2.3 Pathogénie et anatomo-histo-pathologie	5
III.2.4 Présentation clinique	5
III.2.5 Prise en charge et traitements	7
III.3 La glomérulonéphrite post-infectieuse	7
III.4 Les néphropathies à IgA	10
III.5 La glomérulonéphrite membrano-proliférative	13
III.6 La glomérulonéphrite lupique	15
III.7 Le syndrome d'Alport	16
III.8 La hyalinose segmentaire et focale	17
III.9 La maladie de Goodpasture	18
III.10 La glomérulonéphrite membraneuse	19
IV Partie 2	21
IV.1 Méthode	21
IV.2 Résultats	21
IV.2.1 Caractéristiques des patients	21
IV.2.2 Caractéristiques des glomérulonéphrites	22
IV.2.3 Présentation clinique au moment du diagnostic	23
IV.2.4 Présentation biologique au moment du diagnostic	24
IV.2.5 Débit de filtration glomérulaire	24
IV.2.6 Présentations clinique et biologique chez les patients avec diagnostic de glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses et évolution à court terme	25
IV.2.7 Présentations clinique et biologique et évolution à court terme chez les patients avec diagnostic de maladie de Berger	26
IV.2.8 Biopsie rénale	27
IV.2.9 Dialyse et greffe rénale	27
IV.2.10 Récidives et complications	27
IV.2.11 Traitements	27
IV.3 Discussion	28
IV.3.1 Epidémiologie	28
IV.3.2 Présentation clinique au moment du diagnostic	28
IV.3.3 Présentation biologique au moment du diagnostic	28
IV.3.4 Complications	30
IV.3.5 Traitements	30
IV.4 Limitations	30
IV.5 Conclusion	31
IV.6 Remerciements	31
V Bibliographie	32

I Résumé

INTRODUCTION : la glomérulonéphrite est une néphropathie fréquente dans la population pédiatrique et d'une gravité potentielle non négligeable. En effet, elle peut amener à l'insuffisance rénale chronique/terminale et compromettre ainsi le fonctionnement rénal des enfants atteints. Les glomérulonéphrites se présentent essentiellement par un syndrome néphritique, c'est-à-dire une protéinurie et une hématurie. A ce tableau clinique, en fonction du degré de l'atteinte glomérulaire, peuvent s'ajouter des symptômes aspécifiques tels que l'hypertension artérielle, les œdèmes et l'insuffisance rénale aiguë.

BUT DU TRAVAIL ET MÉTHODOLOGIE : le but de ce travail est d'étudier les présentations cliniques et biologiques de la maladie au moment du diagnostic, ses complications ainsi que sa prise en charge dans un groupe de 48 enfants diagnostiqués pour une glomérulonéphrite au CHUV entre les années 2000 et 2014. L'identification des dossiers d'intérêt a été possible grâce aux dossiers codés aux archives médicales du Service de Néphrologie pédiatrique. Les données récoltées ont été ensuite analysées statistiquement et comparées aux résultats disponibles dans la littérature scientifique. Avant cette partie pratique, il a été nécessaire de procéder à une revue de la littérature (PubMed et UpToDate) afin de mieux connaître la maladie et sélectionner les articles pertinents pour ce travail.

RÉSULTATS : dans notre étude, 92% des patients atteints d'une glomérulonéphrite sont d'origine caucasienne, 58% sont des garçons et la médiane d'âge est de 9 ans. La glomérulonéphrite la plus fréquente est la maladie de Berger (néphropathie à IgA chronique, 35%) et en deuxième position nous retrouvons la glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse (31%). A noter que 27% de toutes les glomérulonéphrites présentaient un complément (C3/C4) abaissé tandis que 73% présentaient un complément normal. La glomérulonéphrite la plus retrouvée dans celles à complément abaissé est la glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse (83%). En revanche, la maladie de Berger représente la majorité de celles à complément normal (61%). Au moment du diagnostic, 60% des patients présentaient une hématurie macroscopique et uniquement 8% un état général abaissé. 91% des patients présentaient une hématurie microscopique et la médiane de la protéinurie était à 2.08 g/L, avec une médiane pour le rapport protéines/créatinine urinaire à 200 g/mol. La médiane de la créatininémie était de 52.50 $\mu\text{mol/L}$, celle de l'urémie à 5.70 mmol/L , celle de la protéinémie à 67.5 g/L et celle de l'albuminémie à 36 g/L. Les électrolytes étaient dans la majorité des cas dans les limites de la norme, avec une médiane de la natrémie à 138 mmol/L , de la kaliémie à 4.1 mmol/L , de la calcémie corrigée à 2.25 mmol/L et de la phosphatémie à 1.54 mmol/L . De plus, 14% des patients se trouvaient en acidose au moment du diagnostic. La médiane du débit de filtration glomérulaire au moment du diagnostic était de 92.66 $\text{ml/mn} \times 1.73\text{m}^2$ et 31% des patients étaient en insuffisance rénale au moment du diagnostic. Malgré cela, uniquement 2 patients sur 48 ont nécessité de dialyse et un seul patient a bénéficié d'une greffe rénale. Finalement, 7 patients sur 48 présentaient une insuffisance rénale chronique en fin de suivi pédiatrique. Enfin, 77% de nos patients ont nécessité d'une biopsie rénale à but diagnostic. Concernant la prise en charge, 73% des patients ont reçu des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, 17% des inhibiteurs du récepteur à l'angiotensine II, 31% des corticoïdes et 19% des immunosuppresseurs autres (tels que azathioprine et mycophénolate mofétil).

CONCLUSIONS : la glomérulonéphrite est une maladie fréquente qui nécessite donc une prise en charge rapide, spécialisée et adaptée au type de glomérulonéphrite et au degré d'atteinte glomérulaire. Lors de sa présentation initiale, la majorité des patients ont un état général conservé malgré la présence de plusieurs symptômes et signes cliniques tels que l'hématurie, souvent macroscopique, les œdèmes, et l'hypertension artérielle. Les différents examens de laboratoire permettent de mettre en évidence la protéinurie, l'hématurie et parfois une baisse de la protéinémie et de l'albuminémie, une augmentation de la créatininémie, une augmentation de l'urémie, une acidose ou encore des troubles électrolytiques. Le diagnostic est surtout clinique en ce qui concerne les glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses, en revanche il nécessite d'une biopsie rénale et une prise en charge spécialisée par les néphrologues pédiatres pour la majorité des autres formes.

II Abréviations

ARA2, Récepteur à l'Angiotensine 2

DFG, Débit de Filtration Glomérulaire

HSF, Hyalinose Segmentaire et Focale

GNA, Glomérulonéphrite Aiguë

HTA, Hypertension Artérielle

Ig, Immunoglobulines

IECA, Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

IRA, Insuffisance Rénale Aiguë

IRT, Insuffisance Rénale Terminale

LED, Lupus Erythémateux Disséminé

MPGN, Glomérulonéphrite Membrano-Proliférative

RAA, Rénine-Angiotensine-Aldostérone

III Partie 1

III.1 But et plan du travail

La glomérulonéphrite est une néphropathie fréquente en pédiatrie qui peut engendrer des complications à court et long terme. Cette maladie est responsable de 10% des insuffisances rénales terminales chez l'adulte (1). Il est donc important de connaître ses présentations cliniques et biologiques, son évolution, son traitement et ses possibles complications.

Ce Travail de Master consiste en une étude rétrospective sur dossier de 48 patients âgés de 0 à 18 ans connus et diagnostiqués au CHUV pour une glomérulonéphrite à partir du 01.01.2000 jusqu'au 31.12.2014 et indentifiés via leurs dossiers codés aux archives médicaux du Service de Néphrologie pédiatrique. Le but est d'analyser les présentations cliniques et biologiques, les complications et le traitement de cette maladie.

Le travail est reparti en deux grands chapitres : le premier qui est une introduction théorique à la glomérulonéphrite et qui permet d'approfondir ses différents sous-types grâce à une revue exhaustive de la littérature. Le deuxième chapitre est le travail de recherche réalisé sur la base des données cliniques. Ce dernier est divisé en quatre sous-chapitres : méthodologie, résultats, discussion et conclusions.

III.2 Introduction

III.2.1 Définition

La glomérulonéphrite est une maladie suscitant un grand intérêt pour plusieurs raisons. Tout d'abord il s'agit d'une pathologie retrouvée fréquemment dans la population pédiatrique. Malgré sa fréquence élevée, son incidence réelle est difficile à évaluer car les cas ayant une présentation et une évolution infraclinique sont probablement plus fréquents que les cas cliniquement manifestes (surtout dans le cas d'une glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse). Deuxièmement, il est important de s'intéresser à cette maladie à cause de ses complications éventuelles, pouvant amener à une insuffisance rénale dans des délais variables.

La glomérulonéphrite se caractérise essentiellement par des lésions glomérulaires accompagnées d'une inflammation et se présente généralement par un syndrome néphritique. Ce dernier se manifeste par deux signes typiques d'atteinte glomérulaire : une hématurie glomérulaire le plus souvent macroscopique (urines « coca-cola », « bouillon sale », « thé froid ») et une protéinurie variable qui est le plus souvent inférieure à la marge néphrotique ($< 200\text{g/mol}$ ou $< 50\text{ mg/kg/j}$). De plus, selon la gravité de la glomérulonéphrite, il est possible d'observer d'autres signes aspécifiques tels que l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale ou encore un syndrome œdémateux, pouvant être présents de façon isolée ou combinée.

III.2.2 Classification

La glomérulonéphrite est une maladie complexe (2). Il existe plusieurs modes de classification : selon l'étiologie, l'histopathologie, la biologie ou encore selon la clinique.

La classification étiologique se réfère au caractère primaire (étiologie inconnue) ou secondaire (associée à une maladie infectieuse, auto-immune, ou métabolique) de la maladie. La classification pathologique se base sur l'atteinte anatomo-histologique des différents composants du glomérule. La classification clinique, quant à elle, tient compte du mode et de la vitesse de présentation de la glomérulonéphrite (aiguë, rapidement progressive, chronique). Enfin, la classification biologique (retenue pour ce travail) se base sur le taux de complément sérique (C3 et C4). Nous distinguons ainsi deux grandes catégories de glomérulonéphrites. Celles à complément normal : néphropathie à IgA, syndrome d'Alport, maladie de Goodpasture, hyalinose segmentaire focale et la glomérulonéphrite membraneuse. En revanche, les glomérulonéphrites à complément abaissé comprennent la glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse, la glomérulonéphrite dans le cadre du lupus érythémateux disséminé et la glomérulonéphrite membrano-proliférative.

Pour rappel, le système du complément se compose d'une vingtaine de protéines qui sont activées de façon séquentielle grâce au clivage enzymatique. Ce système peut être activé par trois voies : la voie classique, la voie des lectines ou la voie alterne. Ces trois voies aboutissent à une réaction

enzymatique terminale commune : l'activation de la C3 convertase. Cette dernière génère la formation du complexe d'attaque membranaire (C5b-C9) responsable des lésions glomérulaires (3). La voie classique est activée essentiellement par des complexes immuns circulants tandis que la voie alterne est plutôt activée par la présence de polysaccharides et notamment d'origine bactérienne.

III.2.3 Pathogénie et anatomo-histo-pathologie

La pathogénèse des glomérulonéphrites est encore mal élucidée, du fait de plusieurs facteurs. En premier lieu, il existe une grande variété de « triggers » pouvant être endogènes (comme par exemple un processus auto-immun) ou exogènes (infections, médicaments, etc), et de ce fait une grande variété de mécanismes déclencheurs de la maladie. Deuxièmement, il existe aussi une variabilité de la réponse à ces différents « triggers », ce qui repose probablement sur une certaine prédisposition génétique. En effet, parmi les enfants atteints d'une infection de la sphère ORL par le streptocoque du groupe A, une partie seulement va développer une glomérulonéphrite post-infectieuse. Enfin, la réaction du rein face à la maladie inflammatoire est aussi à mettre sur le compte d'autres atteintes non spécifiques (hypertension, protéinurie, etc) qui vont à leur tour entretenir l'inflammation et la faire progresser malgré que le déclencheur initial ait disparu (2).

Néanmoins, un mécanisme est commun à la plupart des glomérulonéphrites. En effet, dans la plupart des cas, l'activation du système immunitaire va déclencher de nombreux processus biologiques (activation du complément, recrutement de leucocytes, libération de cytokines et facteurs de croissance) engendrant des lésions glomérulaires diverses.

Les glomérulonéphrites se caractérisent ainsi par une panoplie de mécanismes pathologiques et immunologiques qui coexistent et qui seront présentés de façon non exhaustive dans ce chapitre. Il est important de souligner que presque chaque type de glomérulonéphrite possède ses propres caractéristiques anatomo-histo-pathologiques qui seront traitées plus en détail dans les chapitres les concernant.

Dans les glomérulonéphrites, la réponse humorale (liée aux lymphocytes B et à la production d'anticorps) se manifeste par le dépôt d'immunoglobulines (Ig) au niveau glomérulaire et par l'activation du complément. En effet, le dépôt de complexes immuns est un processus actif causé par la liaison in situ entre les anticorps et les antigènes localisés au niveau du glomérule. Ces antigènes, comme déjà mentionné, sont de nature différente en fonction du type de glomérulonéphrite. Par exemple, il s'agit de composants de la membrane basale glomérulaire dans la maladie de Goodpasture, d'auto-antigènes déposés secondairement dans le glomérule dans la glomérulonéphrite lupique ou encore d'antigènes exogènes témoignant d'une infection dans la glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse.

Les réactions immunitaires à médiation cellulaire, quant à elles, sont moins bien comprises mais jouent néanmoins un rôle fondamental dans la physiopathologie de la maladie. En effet, l'hypercellularité (au niveau du compartiment glomérulaire mais aussi interstitiel) est une caractéristique commune à de nombreuses glomérulonéphrites (3). Il s'agit surtout de macrophages et de lymphocytes T et leur nombre serait en relation directe avec la sévérité clinique de la maladie (4) (5). Plusieurs études ont en effet démontré que les lymphocytes T initient et amplifient la réponse immunitaire avec un impact important sur l'anatomopathologie du glomérule. Il en est de même pour les macrophages qui sont capables à eux seuls d'induire des dommages importants (de type protéinurie et prolifération mésangiale) au tissu rénal (6) via les mécanismes classiques de l'inflammation.

Le système de la coagulation joue aussi un rôle actif : les lésions apportées aux cellules endothéliales vont activer la cascade de la coagulation ce qui résulte en la formation de thrombi et la déposition de fibrine. Ce mécanisme favorise ainsi l'infiltration de cellules inflammatoires, les dommages tissulaires et la formation de « croissants glomérulaires », marqueurs histologiques de gravité (7).

Ces différentes réponses vont ainsi activer toute une série de processus qui vont à leur tour contribuer à l'inflammation et aux lésions glomérulaires.

III.2.4 Présentation clinique et biologique

En se basant sur la présentation clinique, il est possible de distinguer essentiellement trois catégories de glomérulonéphrites : aiguës, rapidement progressives et chroniques.

La glomérulonéphrite aiguë se présente fréquemment par l'installation soudaine d'une hématurie (le plus souvent macroscopique). A cela s'ajoute couramment une protéinurie, une baisse du débit de

filtration glomérulaire (DFG) et une rétention hydro-sodée qui cliniquement va se traduire par la présence d'œdèmes et d'hypertension artérielle. Comme déjà dit, chez les enfants, la cause la plus fréquente de glomérulonéphrite aiguë est celle post-streptococcique et de manière plus générale celle post-infectieuse. D'autres causes de glomérulonéphrite aiguë sont celles secondaires aux vasculites (purpura d'Henoch-Schönlein, qui est une néphropathie à IgA aiguë), aux endocardites et aux shunts cardiaques.

Les glomérulonéphrites chroniques comprennent la maladie de Berger (néphropathie à IgA chronique), la glomérulonéphrite membrano-proliférative, le syndrome d'Alport et la néphrite lupique. Les glomérulonéphrites rapidement progressives se manifestent par un syndrome clinique qui associe une glomérulonéphrite aiguë à une perte de la fonction rénale sur une courte période. Ce genre de glomérulopathie reste néanmoins rare chez l'enfant et concerne essentiellement le syndrome de Goodpasture.

Malgré ces variabilités temporelles et d'agressivité, les néphropathies glomérulaires se manifestent par des signes communs.

L'hématurie, signe accompagnant beaucoup de pathologies rénales et urinaires, se définit par la présence de sang à la bandelette urinaire (en quantité supérieure à des traces). Cet examen de « débrouillage » doit être confirmé par un sédiment urinaire au vue des nombreux faux positifs. De plus, le sédiment urinaire et son analyse au microscope permet de faire la différence entre une origine glomérulaire ou plus basse dans les voies urinaires. Les hématuries glomérulaires se caractérisent notamment par la présence de globules rouges déformés par le passage au travers de la membrane basale glomérulaire. Face à une hématurie macroscopique, il est indispensable de se poser quelques questions. Tout d'abord, est-ce qu'il s'agit de sang urinaire ? En effet, le sang teintant les urines peut être du sang « non urinaire » (cutané, rectal, génital, etc). Deuxièmement, il est nécessaire d'exclure une coloration rouge des urines pouvant provenir d'une hémoglobinurie, de la prise médicamenteuse (antibiotiques, laxatifs) ou alimentaire (la betterave en est un exemple). Il faut aussi noter que les glomérulonéphrites se présentent dans la majorité des cas par une hématurie totale, c'est-à-dire la présence de sang tout le long du jet urinaire.

Un autre signe classique accompagnant la plupart des pathologies rénales est la protéinurie, qui se définit par la présence de protéines dans les urines (plus de 5 mg/kg/j ou un rapport protéines/créatinine urinaire supérieur à 20 g/mol). Cette dernière est diagnostiquée grâce aux bandelettes urinaires détectant avant tout l'albumine. Ce test peut donner des faux négatifs dans le cadre d'urines très diluées et respectivement des faux positifs dans le cadre d'urines très concentrées. Pour ces raisons, il est nécessaire de confirmer le résultat par un dosage plus précis des urines sur un spot urinaire (calcul du rapport protéines/créatinine urinaire) ou sur une récolte urinaire de 24 heures (3). Il faut noter que la protéinurie peut être physiologique jusqu'à une valeur limite de 150 mg/j chez l'enfant, par exemple dans le contexte d'un état fébrile, d'un effort ou encore d'orthostatisme (8). Néanmoins, une protéinurie physiologique ne donne presque jamais d'œdèmes. Enfin, la protéinurie est classée comme néphrotique si elle dépasse les 50 mg/kg/j ou si le rapport protéine/créatinine est supérieur à 200 g/mol .

Nous distinguons deux types de protéinurie : sélective et non sélective. La première est une protéinurie qui se compose essentiellement d'albumine ou d'autres protéines de taille semblable. En revanche, la protéinurie non sélective se définit par la présence de protéines de plus grande taille, comme par exemple les immunoglobulines. De manière générale, une protéinurie sélective traduit la présence de petites lésions au niveau du glomérule, comme des anomalies de la charge de la membrane basale glomérulaire (retrouvée surtout dans le syndrome néphrotique idiopathique). A l'opposé, une protéinurie non sélective reflète des lésions plus importantes, ce qui est le cas dans la plupart des glomérulonéphrites.

L'hypertension artérielle (HTA) est fréquente et souvent sévère lors des néphropathies glomérulaires (9). Le mécanisme amenant à l'HTA est la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) avec une augmentation du volume efficace. Le traitement est impératif au vue des possibles complications cardiaques, rétiniennes et cérébrales.

Enfin, l'insuffisance rénale dans le contexte des glomérulonéphrites peut survenir selon deux mécanismes : elle peut être fonctionnelle suite à l'hypovolémie ou alors être rénale suite aux lésions glomérulaires.

III.2.5 Prise en charge et traitements

Les options thérapeutiques communes à toutes les glomérulonéphrites sont le traitement symptomatique ainsi que les stratégies visant à éviter la progression de la maladie. L'immunosuppression est en effet réservée à des cas spécifiques (10) (11) (12) (13). Des études récentes ont montré qu'une meilleure prévention de la progression de l'atteinte rénale, chez des patients présentant une protéinurie, est obtenue en combinant un inhibiteur du système RAA à un antagoniste du récepteur à l'angiotensine II (ARA2) (14). L'utilisation d'immunosuppresseurs n'est pas efficace de façon « uniforme » et elle est fréquemment associée à de nombreux effets secondaires. Ainsi, la décision d'instaurer ou pas ce type de traitement doit prendre en compte plusieurs facteurs : le diagnostic spécifique, le patient, sa susceptibilité aux effets secondaires et les facteurs pronostiques, dans le but de déterminer le risque de progression versus de rémission.

La perte de la fonction glomérulaire, une protéinurie importante et l'HTA sont des facteurs de mauvais pronostic dans la plupart des glomérulonéphrites, justifiant parfois un traitement plus agressif. Les corticostéroïdes sont utiles et efficaces dans plusieurs types de glomérulonéphrites par leur capacité à inhiber l'activité de transcription du facteur nucléaire kB et inhiber ainsi tous les effets pro-inflammatoires (notamment de l'interleukine 1B et du facteur de nécrose tumoral alpha). Malgré cela, leurs effets secondaires limitent leur usage à long terme. L'immunosuppression semble être particulièrement bénéfique dans la glomérulonéphrite rapidement progressive, la néphrite lupique, la hyalinose segmentaire focale, la glomérulonéphrite membraneuse ainsi que les cas de néphropathie à IgA avec détérioration de la fonction rénale et protéinurie. Le recours à la plasmaphérèse afin d'éliminer les anticorps de la circulation sanguine semble être efficace dans la maladie de Goodpasture (15). Les thérapies moléculaires agissant sur les médiateurs clé de la maladie sont efficaces dans plusieurs modèles expérimentaux mais peu applicables en clinique.

En dépit de l'accès facile à ces différents traitements, quelques cas de glomérulonéphrite évoluent vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) et la transplantation constitue alors le meilleur traitement, permettant d'assurer une meilleure qualité et une plus longue durée de vie. Cependant, comme le montre le tableau 1, dans certains types de glomérulonéphrites, il existe une tendance à la récurrence malgré la greffe causant ainsi la perte du greffon (16).

MALADIE	FRÉQUENCE DE LA RÉCIDIVE	PERTE DE GREFFE
SNCR	30%	40-50%
GNMP type I	20-30%	30-40%
GNMP type II	80-100%	20%
GEM	10%	40%
Néphropathie à IgA	30% à long terme	15-30%
Purpura rhumatoïde	< 1%	< 1%
Vascularites systémiques	10-20%	< 5%
Lupus érythémateux disséminé	< 2%	rare
GN avec AC anti-GBM	< 5%	50%
SHU typique	exceptionnel	-
SHU atypique	30-50%	> 50%
Amylose	25%	rare
Hyperoxalurie primitive	100%	80%

Tableau 1 : Transplantation et récurrence dans les différents types de glomérulonéphrite. SNCR : syndrome néphrotique cortico-résistant. GNMP : glomérulonéphrite membrano-proliférative. GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse. GN : glomérulonéphrite. AC : anticorps. GBM : membrane basale glomérulaire. SHU : syndrome hémolytique-urémique.

III.3 La glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse

III.3.1 Introduction

La glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse se définit par une inflammation glomérulaire aiguë non suppurative survenant au décours d'une infection (17).

III.3.2 Epidémiologie

Il est difficile d'estimer la vraie incidence des GNA post-infectieuses car très probablement les cas infra-cliniques sont plus fréquents que les cas manifestes et amenant donc à consulter. Cependant, la tendance est nettement à la baisse au cours de ces 40 dernières années (18). L'amélioration de la qualité de vie ainsi que les avancées médicales sont probablement à l'origine de cette diminution (19). La GNA post-infectieuse peut survenir de façon sporadique ou épidémique, elle est néanmoins d'allure saisonnière. En été, elle est surtout secondaire aux infections cutanées, tandis qu'en hiver et au printemps elle survient au décours d'infections rhino-pharyngées (20) (21). La plus fréquente des GNA post-infectieuses chez l'enfant est celle post-streptococcique et elle survient surtout entre l'âge de 2 à 12 ans. Les deux sexes sont atteints, avec une légère prédominance masculine (22). Quant aux germes imputés nous retrouvons surtout les streptocoques du groupe A bêta-hémolytique et notamment le sérotype 12. Moins fréquemment, nous pouvons retrouver des germes tels que *S. aureus* dans les endocardites bactériennes, staphylocoque coagulase négative dans les dérivations ventriculo-atriales (retrouvé presque exclusivement chez l'enfant (23)), ainsi que les germes responsables de pneumonie et de fièvre typhoïde. De manière encore plus rare, nous pouvons mettre en évidence des parasites à l'origine de GNA post-infectieuses, comme lors de la schistosomiase, le paludisme, la leishmaniose et la hydatidose. Enfin, des cas de glomérulonéphrite aiguë post-virose ont aussi été rapportés dans la littérature.

III.3.3 Physiopathologie et histologie

La base de l'immunopathogénie de l'atteinte glomérulaire dans les GNA post-infectieuses est la formation de complexes immuns. Les arguments en faveur sont multiples: tout d'abord il existe un délai entre l'infection et les manifestations cliniques, ce délai correspond en effet au temps de formation des complexes immuns. Deuxièmement, il est fréquent de mettre en évidence une baisse du complément sérique (C3 et C4) dans les premières semaines chez la plupart des patients (24), ce qui traduit l'activation du complément par les antigènes de l'agent infectieux. De plus, grâce aux techniques d'immunofluorescence, il est possible de mettre en évidence des dépôts d'immunoglobulines ainsi que de fractions du complément au niveau du rein.

Plusieurs antigènes néphrogènes ont été mis en évidence, tels que l'antigène M, l'endostreptosine et le zymogène (25). Ces derniers induisent la formation de complexes immuns et l'infiltration glomérulaire par les cellules du système immunitaire (essentiellement monocytes et lymphocytes T) (26) (27). L'importance de la cellularité au niveau glomérulaire serait corrélée à la sévérité de la protéinurie.

A la réponse cellulaire s'ajoutent les propriétés chemotactiques des fractions C5a et C3a du complément (anaphylatoxines), qui attirent les neutrophiles, induisent la libération d'histamine et favorisent ainsi les lésions glomérulaires. Enfin, les produits terminaux du complément (complexe d'attaque membranaire: C5b-C9) attaquent de façon directe la membrane basale glomérulaire. Tous ces mécanismes favorisent les lésions de la membrane basale glomérulaire induisant une altération de sa perméabilité et la survenue des signes cliniques.

Concernant l'histologie, il faut savoir que face à une présentation clinique typique d'une GNA post-infectieuse avec une bonne évolution, il n'y a pas d'indication à la biopsie rénale, surtout chez l'enfant. L'indication est posée en présence d'une protéinurie abondante en phase aiguë, et/ou si la fonction rénale se dégrade rapidement, et/ou si le complément sérique est normal (ce qui fait penser à une autre cause de glomérulonéphrite) ou encore si ce dernier ne revient pas aux valeurs normales en 9 à 12 semaines (28). Dans les cas où une biopsie rénale serait nécessaire, elle montrerait dans la plupart des cas une glomérulonéphrite proliférative endocapillaire (29). Au microscope optique, il serait possible d'observer une augmentation du volume des glomérules due essentiellement à une prolifération mésangiale. Dans la lumière des capillaires nous retrouverions des polynucléaires en grandes quantités (exsudation) tandis que du côté épithélial de la membrane basale, dans la phase initiale de la maladie, il serait possible d'observer à la microscopie électronique des « humps », c'est-à-dire des bosses, formée par des dépôts d'éosinophiles. Grâce à l'immunofluorescence, il serait possible de mettre en évidence la qualité des dépôts, qui se composent de C3 avec plus ou moins de IgG. Leur distribution est variable mais le plus souvent irrégulière le long des capillaires et à l'intérieur du mésangium, donnant l'aspect typique en « ciel étoilé ».

III.3.4 Présentation clinique et biologique

Le délai entre l'infection et le début de la clinique se situe autour d'une à deux semaines pour l'atteinte rhino-pharyngée et elle est normalement supérieure à 15 jours pour l'atteinte cutanée. La présentation clinique la plus typique est le syndrome néphritique aigu qui se caractérise par l'installation sur quelques jours d'une hématurie le plus souvent macroscopique, et/ou d'une oligurie, et/ou des œdèmes, et/ou d'une protéinurie, et/ou d'une hypertension artérielle et/ou d'une insuffisance rénale aiguë le plus souvent modérée. Le tableau 2 compare l'incidence des différents signes cliniques lors des GNA post-streptococciques chez les enfants et chez les sujets âgés.

SYMPTÔMES	ENFANTS	SUJETS ÂGÉS
Hématurie	100%	100%
Protéinurie	80%	92%
Oedèmes	90%	75%
Hypertension artérielle	60-80%	83%
Oligurie	10-50%	58%
Dyspnée, insuffisance cardiaque	< 5%	43%
Syndrome néphrotique	4%	20%
Insuffisance rénale	25-40%	83%

Tableau 2 : Manifestations cliniques des glomérulonéphrites aiguës post-streptococciques (17).

Il est important de remarquer que l'hématurie et la protéinurie sont constantes dans les deux groupes de patients, tandis que chez l'enfant les autres manifestations telles que l'insuffisance rénale, l'oligurie et l'HTA sont moins fréquentes. À la clinique s'ajoutent souvent des signes biologiques non spécifiques tels qu'une baisse de la natriurèse, une hypoalbuminémie, un syndrome inflammatoire discret (élévation de la vitesse de sédimentation ainsi que de la protéine C réactive) avec une anémie normochrome normocytaire et une hyperleucocytose. Une donnée biologique est particulièrement relevante, vue la classification employée, la baisse profonde des fractions C3/C4 du complément, qui, comme déjà dit, participent de façon active à la maladie.

III.3.5 Diagnostic

Le diagnostic de la GNA post-infectieuse repose sur plusieurs critères : la notion d'infection de la sphère ORL ou cutanée avec temporalité respectée, l'apparition d'un syndrome néphritique aigu, l'élévation des anticorps contre les différents antigènes de l'agent infectieux, la diminution transitoire du complément sérique et enfin l'évolution rapidement favorable des signes cliniques et biologiques.

III.3.6 Evolution et traitements

La GNA post-infectieuse est suivie du point de vue clinique par l'évolution du poids (reflet des œdèmes), de la diurèse (reflet de la fonction rénale) et de la tension artérielle. Du point de vue biologique, le suivi se base sur la créatininémie, la protéinurie et la fraction du complément plasmatique (17). En pédiatrie, l'évolution est dans la plupart des cas favorable. En effet, moins de 1% des cas évoluent défavorablement (30) (31). Grâce à une prise en charge optimale, comprenant du repos, un régime pauvre en sel et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), les symptômes cliniques disparaissent en une semaine environ.

A l'inverse, les signes biologiques persistent un peu plus longtemps. Dans l'ordre, nous assistons à la disparition de la protéinurie en quelques semaines, la normalisation du complément en 6 à 12 semaines et enfin à la disparition de l'hématurie microscopique environ six mois après. Il est important de souligner que la persistance d'une hypocomplémentémie doit faire évoquer une glomérulonéphrite chronique se présentant par un début aigu (32).

Les facteurs de mauvais pronostic face à une GNA post-infectieuse sont la présence d'un syndrome néphrotique, une insuffisance rénale persistante ou alors l'existence d'une prolifération extracapillaire à l'examen histologique de la biopsie rénale (33).

III.4 Les néphropathies à IgA

III.4.1 Introduction

La néphropathie à IgA se présente essentiellement sous deux formes : le purpura d'Henoch-Schönlein (ou rhumatoïde) qui est une forme aiguë et la maladie de Berger, constituant la forme chronique. La maladie de Berger est la glomérulonéphrite chronique la plus fréquente dans le monde et se définit par la présence de dépôts mésangiaux d'IgA mis en évidence à l'immunofluorescence. Au vue de sa chronicité, elle évolue dans un tiers des cas vers l'IRT 20-25 ans après le diagnostic (34) et elle constitue la glomérulonéphrite la plus fréquente chez les patients dialysés (35). Il est important de remarquer la différence entre les néphropathies primitives à IgA (purement rénales) et les maladies à IgA avec atteintes extra-rénales (comme par exemple le HIV ou le purpura d'Henoch-Schönlein).

III.4.2 Epidémiologie

Il n'y a pas d'âge typique pour l'apparition des premiers signes cliniques de la néphropathie à IgA chronique, néanmoins il est rare que cette maladie se manifeste avant l'âge de 4 ans et la plupart des patients deviennent franchement symptomatiques entre 20 et 40 ans (36) avec un ratio en faveur du sexe masculin. Au niveau pédiatrique elle est donc moins fréquente que chez l'adulte mais elle reste la néphropathie glomérulaire la plus retrouvée à la biopsie rénale. Au niveau européen, son incidence est de 15 à 40 nouveaux cas par million d'habitants par an (37). Ce type de glomérulonéphrite semble être plus fréquente chez les caucasiens et les asiatiques. Cette différence pourrait s'expliquer par une certaine susceptibilité génétique mais surtout par les différentes prises en charge et indications à la biopsie rénale face à une clinique évoquant la maladie. Comme exemple, il est possible de citer le Japon, où un sédiment urinaire est effectué de façon systématique à tous les enfants scolarisés et, en cas d'hématurie microscopique, le recours à la biopsie rénale est fréquent (38). Il s'agit d'une maladie qui est dans la plupart des cas sporadique. Cependant, des cas de néphropathie à IgA familiale ont été rapportés. De plus, le lien entre le locus 6p22-23 et la maladie a été mise en évidence dans 60% des formes familiales, ce qui suggère l'implication de facteurs génétiques dans la pathogénie de cette glomérulonéphrite (39). Beaucoup d'études ont été réalisées visant à mettre en évidence des anomalies génétiques qui seraient responsables d'induire une susceptibilité au développement de la néphropathie à IgA sporadique, malgré cela les résultats sont souvent discordants.

III.4.3 Physiopathologie et histologie

Avant de parler de la physiopathologie de la maladie de Berger, il est important de rappeler quelques notions sur les immunoglobulines A. Ces dernières ont un rôle d'anticorps et sont produites par le système immunitaire des muqueuses. Le fait qu'elles soient oligomériques favorise l'affinité pour les micro-organismes (virus et bactéries) se trouvant dans les différentes sécrétions biologiques des muqueuses (nasale, digestive, broncho-pulmonaire). Il faut souligner que les immunoglobulines A ne peuvent pas activer la voie classique du complément ; en revanche, il s'agit d'un des activateurs les plus efficaces de la voie alterne, pour cette raison la maladie de Berger rentre dans la catégorie des glomérulonéphrites à complément sérique normal (la fraction C4 du complément n'est en effet pas concernée par cette voie).

Les IgA ont un rôle bien démontré dans la maladie de Berger et plusieurs observations cliniques le démontrent. Par exemple, il a été démontré que dans plus de 30% de transplantations rénales pour néphropathie à IgA, les dépôts d'immunoglobulines récidivent en peu de temps sur le mésangium du nouveau rein greffé (40) (41). Les IgA ont donc un rôle pathogène dans ce type de glomérulonéphrite. De plus, chez les patients atteints de maladie de Berger, ces immunoglobulines sont polymériques (et donc anormales par rapport à la population générale). Enfin, leur poids moléculaire diffère aussi de celui de la population générale, ce qui suggère la présence de complexes immuns à IgA.

A l'augmentation de la production d'IgA s'ajoutent des problèmes de régulation de leur clairance. En effet, des anomalies de glycosylation seraient à l'origine d'une diminution de leur élimination, ce qui faciliterait leur dépôt au niveau des capillaires mésangiaux. La figure 1 résume la physiopathologie de la maladie.

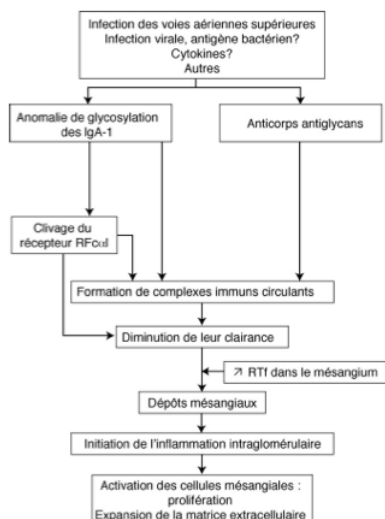


Figure 1: Physiopathologie de la néphropathie à IgA (36). RFcαI: récepteur monospécifique pour les IgA humaines. Rtf : récepteur à la transferrine.

Concernant l'aspect anatomo-pathologique de la maladie, l'immunofluorescence met en évidence les dépôts d'IgA associés ou non à d'autres immunoglobulines et facteurs du complément au niveau du mésangium glomérulaire. Cette technique est le seul moyen permettant de poser le diagnostic de certitude de maladie de Berger.

III.4.4 Présentation clinique et biologique

Dans la néphropathie à IgA, les signes cliniques sont peu spécifiques. Fréquemment, les patients présentent une hématurie macroscopique récidivante lors d'épisodes infectieux, notamment des voies aériennes supérieures. En revanche, dans 30-40% des cas, aucun symptôme n'est présent et le diagnostic est ainsi suggéré par des examens urinaires systématiques (42). En effet, l'analyse des urines en dehors des épisodes infectieux met en évidence une protéinurie ainsi qu'une hématurie microscopique persistantes. Le syndrome néphrotique et l'insuffisance rénale aiguë sont rares en dehors du contexte d'hématurie macroscopique (aigu). En revanche, l'HTA est un signe que l'on retrouve fréquemment dans la maladie de Berger.

III.4.5 Diagnostic

Comme déjà mentionné, un diagnostic sûr peut se faire uniquement sur la base de la biopsie rénale mais son indication dépend de la présence de signes de gravité. C'est-à-dire en présence d'une protéinurie pathologique, et/ou d'HTA, et/ou d'une insuffisance rénale et/ou d'une hématurie macroscopique récidivante (35). Une prise de sang avec analyse du complément sérique devrait montrer une valeur normale de ce dernier. Le taux d'IgA sanguin est augmenté dans 50% des cas.

III.4.6 Evolution et traitements

La maladie de Berger étant une glomérulonéphrite chronique, l'évolution est plus ou moins rapidement défavorable. En effet, les dépôts d'immunoglobulines ne vont jamais disparaître et l'insuffisance rénale évolue pour atteindre un stade terminal autour des 20-25 ans chez 25-50% des patients selon les auteurs (35) (43) (44). Comme le montre le tableau 3, beaucoup d'études ont essayé de mettre en évidence les facteurs prédictifs cliniques et histologiques de la maladie.

CLINIQUES	HISTOLOGIQUES
Facteurs de mauvais pronostic : <ul style="list-style-type: none"> - âge croissant - ancienneté des symptômes - débit de protéinurie - HTA - dysfonction rénale - indice de masse corporelle élevé 	Facteurs de mauvais pronostic : <ul style="list-style-type: none"> - adhésion capsulaire et croissants - sclérose glomérulaire - atrophie tubulaire - fibrose interstitielle - amincissement paroi vasculaire - dépôt IgA dans les anses capillaires - mésangiolyse - anomalies de la membrane basale
Facteurs de bon pronostic : <ul style="list-style-type: none"> - hématurie macroscopique répétée <i>NB : sexe, ethnique et taux d'IgA sérique sont sans impact</i>	Facteurs de bon pronostic : <ul style="list-style-type: none"> - glomérules optiquement normaux <i>NB : l'intensité des dépôts d'IgA et l'association à des dépôts d'IgG, IgM, C3 sont sans impact</i>

Tableau 3 : Facteurs pronostiques de la maladie de Berger présents au moment du diagnostic (42).

Cependant, les résultats restent difficiles à interpréter, notamment à cause d'une trop petite population d'étude, souvent hétérogène et d'un suivi trop bref (36). Néanmoins, comme dans toute atteinte rénale, nous pouvons relier le pronostic à plusieurs facteurs importants tels que la persistance de la protéinurie, l'évolution de l'insuffisance rénale, l'HTA et l'aspect histologique de la biopsie rénale (notamment, la présence de sclérose et de fibrose, associées à un mauvais pronostic). Le tableau 4 compare six études ayant comme sujet l'importance des différents facteurs pronostiques en fonction de la survie rénale à dix ans. Il est possible de remarquer que plus la créatininémie est élevée, plus il y a d'hypertension et de protéinurie et moins la survie rénale est bonne. Ces éléments constituent donc des facteurs pronostiques malgré qu'ils soient aspécifiques de la maladie de Berger.

Auteur, année	Nombre patients	Pays	Survie rénale à 10 ans	Créatinine > 1.5mg/dl	HTA	Protéinurie > 3g/24h
D'Amico, 1986	365	Italie	85%	24%	36%	7%
Bogenschutz, 1990	239	Allemagne	81%	34%	19%	Non déterminé
Alamartine, 1991	283	France	94%	2%	9%	3%
Katafuchi, 1994	225	Japon	74%	36%	22%	16%
Ibels, 1994	121	Australie	86%	36%	31%	16%
Radford, 1997	148	USA	67%	59%	47%	30%

Tableau 4 : Survie rénale à 10 ans en fonction de la créatininémie, de l'hypertension et de protéinurie dans six grandes séries publiées (36).

Concernant le traitement, pour les patients ayant atteint un stade terminal, la transplantation rénale reste une des meilleures solutions. Cependant, le risque de récurrence se situe autour de 50% selon les auteurs (45) et donc le risque de nécessiter d'une seconde greffe est bien réel. Il n'existe pas de traitements curatifs de la maladie de Berger, néanmoins, plusieurs mesures thérapeutiques permettent d'en ralentir la progression. Cela commence par des mesures hygiéno-diététiques : conseiller le sevrage tabagique, bannir l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et maîtriser la tension artérielle. Deuxièmement, il est indispensable de bloquer le système RAA par des IECA. Leur effet de protection rénale permet en effet de ralentir la progression de l'insuffisance rénale. Ensuite, plusieurs études ont montré l'efficacité du traitement par corticoïdes. Ces derniers permettent de réduire la protéinurie et le risque de progression vers l'IRT (46) (47). Deux études récentes, celles de Lv *et al.* (63 patients suivis pendant 48 mois) (48) et de Manno *et al.* (97 patients suivis pendant 96 mois) (49)

démontrent qu'il existe un bénéfice réel à associer des stéroïdes et des IECA sur la protéinurie et la fonction rénale. En ce qui concerne les immunosuppresseurs, l'efficacité du traitement combiné stéroïde-immunosuppresseur a été démontrée par une seule étude (50). Enfin, comme la clinique urinaire s'exacerbe au cours des infections des voies aériennes supérieures, certains auteurs conseillent une intervention chirurgicale (amygdalectomie) afin d'éviter une partie des hématuries à répétition favorisant la progression de la maladie. De manière générale, il est important de traiter toute infection afin de réduire les épisodes de poussées.

III.4.7 Le purpura d'Henoch-Schönlein ou purpura rhumatoïde

Le purpura rhumatoïde constitue une forme aiguë de néphropathie à IgA fréquente dans la population pédiatrique. En effet, il s'agit de la vasculite la plus fréquente chez les enfants. Elle touche surtout les enfants âgés de 9 à 15 ans et de préférence les garçons. Il s'agit d'une maladie d'allure saisonnière avec un pic en hiver, corrélé à l'augmentation dans cette période de l'année des infections à streptocoque du groupe A, mycoplasme, virus d'Epstein-Barr, adénovirus et parvovirus B19.

Le purpura rhumatoïde est une maladie systémique due aux dépôts d'IgA au niveau des petits vaisseaux, engendrant une clinique qui touche essentiellement la peau (purpura), les articulations (rhumatoïde), les reins et le système digestif. Le dépôt d'IgA répond à la même physiopathologie que la maladie de Berger, c'est à dire : une anomalie de la glycosylation de ces immunoglobulines et une synthèse ainsi qu'une clairance altérées.

Le dépôt d'IgA au niveau du rein engendre une glomérulonéphrite aiguë qui se manifeste normalement dans l'année suivant le diagnostic de purpura. Les lésions peuvent être de plusieurs nature et dictent la classification histologique de la maladie. Nous retrouvons : des lésions minimales (grade I), une prolifération mésangiale (grade II), une prolifération extra-capillaire avec plus ou moins de croissants (grade III, IV et V) et dans les cas plus graves une glomérulonéphrite membrano-proliférative secondaire (grade VI).

L'atteinte rénale se manifeste dans la majorité des cas (70-80%) par une micro-hématurie associée à une protéinurie légère. Plus rarement, il est possible de mettre en évidence une hématurie macroscopique, un syndrome néphritique ou encore une insuffisance rénale aiguë (IRA).

Le purpura d'Henoch-Schönlein est le plus souvent d'évolution spontanément favorable, notamment en ce qui concerne l'atteinte rénale. Malgré cela, en fonction de la gravité des signes cliniques (protéinurie, IRA, HTA), le recours au traitement par IECA est parfois nécessaire. Si cela ne suffit pas, un traitement par immunosuppresseurs sera également introduit (95).

III.5 La glomérulonéphrite membrano-proliférative

III.5.1 Introduction

La glomérulonéphrite membrano-proliférative (MPGN) se définit par un ensemble de modifications glomérulaires visibles à la biopsie rénale. Il s'agit d'une glomérulonéphrite de type proliférative chronique. Il est courant de distinguer deux types de MPGN : médiée par le complément (forme primaire ou idiopathique) et médiée par les complexes immuns (forme secondaire). Les deux résultent en une hypocomplémentémie. Afin de faire la différence entre ces deux entités, il est indispensable de regarder deux fractions du complément. En effet, la MPGN secondaire se manifeste par une diminution de la fraction C4 due à l'activation par les complexes immuns de la voie classique du complément (C3 restant normal dans la majorité des cas). En revanche, la MPGN idiopathique (ou médiée par le complément) se présente par une valeur de C4 qui est normale avec une valeur de C3 diminuée, due à l'activation de la voie alterne du complément. Malgré cette différence au niveau du laboratoire, les patients présenteront une clinique similaire.

III.5.2 Epidémiologie

La MPGN est une cause rare de néphrite chronique qui touche en premier lieu les enfants et les jeunes adultes, avec une incidence maximale entre 6 et 30 ans. Le jeune âge est surtout corrélé à la forme idiopathique, tandis que les formes secondaires (infections, gammopathies, etc) sont retrouvées plutôt

chez l'adulte. De manière générale, la MPGN est responsable de glomérulonéphrites surtout dans les pays moins industrialisés. Au Mexique, elle serait responsable de 40% de la totalité des néphrites. Globalement, elle affecte plus les femmes que les hommes et plutôt les caucasiens (51).

III.5.3 Physiopathologie et histologie

Comme déjà mentionné au niveau de l'introduction, deux sont les mécanismes amenant à ce type de glomérulonéphrite. Le mécanisme concernant les formes secondaires résulte de la présence chronique d'antigènes et/ou complexes immuns dans la circulation sanguine activant la voie classique du complément. C'est notamment le cas des maladies auto-immunes (syndrome de Sjögren, arthrite rhumatoïde, etc), des gammopathies monoclonales ou encore des infections chroniques (hépatite B et C) (52) (53) (54). L'analyse de la biopsie au microscope électronique permet dans la plupart des cas de mettre en évidence la pathologie sous-jacente responsable de la glomérulopathie (55). Le deuxième mécanisme, qui concerne les formes idiopathiques, se traduit par une activation arbitraire et persistante de la voie alterne du complément (56) aboutissant au dépôt des fragments du complément (surtout C3) le long des capillaires et du mésangium (57). Ces deux mécanismes physiopathologiques engendrent une hypercellularité mésangiale, une prolifération endocapillaire ainsi que la formation d'un « double contour » le long des parois des capillaires glomérulaires. Au niveau histologique, la MPGN se définit par deux caractéristiques (qui leur donnent son nom) : une membrane basale glomérulaire épaissie à cause de la déposition de complexes immuns et/ou de facteurs du complément et une cellularité mésangiale ainsi qu'endocapillaire augmentées résultant de la prolifération mésangiale et de l'afflux de monocytes lors de la réaction inflammatoire.

III.5.4 Présentation clinique et biologique

La clinique de la MPGN est similaire à celle des autres glomérulonéphrites et notamment à celle de la GNA post-infectieuse, c'est-à-dire un syndrome néphritique. Chez les patients présentant la maladie sous la forme active, le sédiment urinaire met en évidence la présence d'une hématurie souvent abondante et d'une protéinurie. La créatinine peut être élevée ou normale chez ces patients car l'insuffisance rénale, si présente, est fréquemment modérée. Une HTA peut aussi se manifester.

III.5.5 Diagnostic

Au vue de la clinique semblable aux autres types de glomérulonéphrite, le diagnostic se fait par biopsie rénale avec analyse à la microscopie optique où l'on retrouva les modifications histologiques mentionnées ci-dessus. Une prise de sang avec analyse du complément sérique montrera théoriquement une valeur diminuée de ce dernier qui confirmerait son classement dans les glomérulonéphrites à complément abaissé.

III.5.6 Evolution et traitements

L'évolution de la maladie est très variable mais le pronostic à long terme semble être défavorable malgré une progression lente en l'absence d'insuffisance rénale pendant de longues années. Les marqueurs de mauvais pronostic sont, comme dans la plupart des glomérulonéphrites, la persistance de la protéinurie, l'élévation de la créatininémie, l'HTA et la sévérité des atteintes glomérulaires avec notamment la présence de fibrose à la biopsie rénale. Il est important de mentionner encore un facteur de mauvais pronostic qui est l'atteinte tubulo-interstitielle. En effet, le risque de mauvaise évolution de la MPGN semble être corrélé de façon plus étroite aux lésions tubulo-interstielles qu'aux lésions glomérulaires propres (58).

La prise en charge des MPGN se base sur trois piliers : le traitement de la cause sous-jacente (dans les formes secondaires uniquement), le pronostic et le traitement de la glomérulonéphrite. En ce qui concerne la maladie sous-jacente, le traitement de cette dernière a très souvent comme conséquence une évolution positive de la maladie glomérulaire. Par exemple, dans le cadre des hépatites B ou C, le traitement par antiviral a un impact positif sur l'infection mais aussi sur l'atteinte glomérulaire (59). Les indications au traitement immunosuppresseur incluent une protéinurie dans la marge néphrotique, une réduction de la filtration glomérulaire et/ou des modifications histologiques sévère à la biopsie rénale et/ou la progression de la maladie malgré le traitement par IECA seul. L'article récent « Evaluation and treatment of membranoproliferative glomerulonephritis » édité par Fernando C

Fervenza propose un traitement en fonction de la clinique. Pour des patients sans signes cliniques et biologiques inquiétants (sans syndrome néphrotique, sans hypertension artérielle et avec un créatininémie normale), le traitement se fait par IECA seul. Plus la clinique et la biologie se font bruyantes, plus un traitement agressif est indispensable. Il est conseillé de rajouter dans un premier temps des faibles doses de corticostéroïdes, puis des doses plus élevées, ensuite introduire un traitement par des anti-calcineurine et enfin pour les patients ayant une atteinte plus grave, il propose un traitement par de la ciclophosphamide avec du rituximab si ce dernier ne suffit pas.

III.6 La glomérulonéphrite lupique

III.6.1 Introduction

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie systémique auto-immune caractérisée par la présence d'anticorps anti-nucléaires et faisant partie de la famille des connectivites. Dans cette maladie, les lésions rénales constituent l'atteinte la plus commune et celle influençant de façon plus importante le pronostic (60). En effet, les signes cliniques de glomérulonéphrite lupique sont présents chez 40 à 75% des patients en fonction des études mais l'atteinte histologique rénale peut être mise en évidence dans 90% des cas (8). Le LED est plus fréquent dans la population adulte que dans celle pédiatrique, néanmoins, sa sévérité est plus importante chez l'enfant, avec des hauts taux de morbidité (61).

III.6.2 Epidémiologie

L'incidence du LED est de 0.3-0.9/100'000 enfants par année avec une prévalence de 3.3-8.8/100'000 enfants (62). L'âge moyen se situe entre 11 et 12 ans et 80% des patients sont des filles (63). L'atteinte rénale, quant à elle, survient chez 50-75% des patients atteints de la maladie systémique et dans la plupart des cas dans les deux ans qui suivent son diagnostic (64). La glomérulonéphrite lupique est plus fréquente chez les jeunes garçons non de race blanche (65).

III.6.3 Physiopathologie et histologie

Il existe différents types d'atteinte rénale dans le LED et ces derniers se distinguent grâce à la biopsie rénale (66). L'étiologie commune responsable de toutes les lésions systémiques (rénales et non) est liée à la formation et au dépôt de complexes immuns. Les anticorps sont essentiellement des anticorps contre l'ADN double-brin dirigés directement contre le nucléosome.

Au niveau rénal, ces complexes immuns vont se déposer au niveau du mesangium et dans les compartiments sous-endothéliaux et sous-épithéliaux du glomérule. Ici, ils se situent à proximité de la membrane basale glomérulaire et donc en communication avec l'espace vasculaire. Cette communication engendre l'activation de la voie classique du complément (ce qui explique l'hypocomplémentémie) et de toute la cascade inflammatoire qui en découle (cytokines chemotactiques, anaphylatoxines, neutrophiles, monocytes etc).

La réaction inflammatoire va se manifester au niveau histologique soit par une glomérulonéphrite proliférative si les dépôts sont prédominants au niveau mésangial et sous-endothélial, soit par une glomérulonéphrite membraneuse si les dépôts se trouvent majoritairement au niveau sous-épithélial (67).

III.6.4 Présentation clinique et biologique

Chez les patients atteints de LED, la présence d'une atteinte rénale doit être suspectée face à des analyses urinaires altérées ou une élévation de la créatinine plasmatique. Des signes urinaires parallèles à une analyse sanguine avec des taux élevés d'anti-ADN et un taux de complément bas indiquent un processus actif, notamment une néphrite lupique.

Les manifestations de l'atteinte rénale vont d'une protéinurie légère avec une hématurie microscopique à une protéinurie dans la marge néphrotique, des cylindres urinaires, une HTA sévère, des œdèmes et une IRA (68). Il est important de rappeler que la sévérité de la glomérulonéphrite n'est pas corrélée à la clinique (69).

III.6.5 Diagnostic

La suspicion diagnostique de LED doit se faire face à la présence de plusieurs symptômes listés par l'American College of Rheumatology (ACR) et le diagnostic est confirmé par la présence de quatre ou plus des critères listés par cette association.

Face à une glomérulonéphrite dans un contexte de LED, nous pourrions donc parler de néphrite lupique. La biopsie rénale est réalisée chez une bonne majorité de ces patients (à l'exception de ceux avec une protéinurie inférieure à 500mg/j et un sédiment normal) surtout afin de définir le type de néphrite lupique, renseignement nécessaire au choix du traitement le plus approprié. La classification a été rédigée par la « International Society of Nephrology » et cela sur la base des modifications histopathologiques à la biopsie rénale :

CLASSE	NOM	DESCRIPTION
I	GNL mésangiale minime	Glomérules optiquement normaux mais dépôts immuns en IF.
II	GNL mésangioproliférative	Hypercellularité mésangiale avec présence de dépôts immuns mésangiaux en IF.
III	GNL focale	Glomérulonéphrite avec prolifération endo- ou extra-capillaire intéressant < 50% des glomérules, avec dépôts immuns mésangiaux.
IV	GNL diffuse	Glomérulonéphrite avec prolifération endo- ou extra-capillaire intéressant ≥ 50% des glomérules, avec dépôts immuns mésangiaux.
V	GNL extramembraneuse	Dépôts immuns de localisation extramembraneuse. Ce type de GNL peut être associée à une prolifération endo- ou extra-capillaire. On parle alors d'une combinaison V-III ou V-IV.
VI	GNL scléreuse	Plus que 90% des glomérules sont détruits, complètement scléreux.

Tableau 5 : Classification des néphropathies lupiques selon l'International Society of Nephrology. GNL : glomérulonéphrite lupique. IF : immunofluorescence.

En résumé, les classes I et II sont représentées par une atteinte mésangiale pure, les classes III et IV sont secondaires à une atteinte endothéliale, la classe V résulte d'une atteinte épithéliale ou podocytaire et enfin la classe VI un état très avancé avec presque uniquement de la sclérose.

III.6.6 Evolution et traitements

Aujourd'hui, la stratégie de traitement repose sur deux phases : une première phase d'induction et une deuxième phase d'entretien. La première visant à traiter la maladie active et la deuxième à éviter les rechutes en limitant l'inflammation.

Pour les classes I et II (formes plus légères), le traitement immunosuppresseur n'est que rarement requis tandis que pour les autres classes un traitement plus agressif se voit nécessaire. Les études ont montré une efficacité majeure et des effets secondaires réduits si la phase d'induction est réalisée avec du mycophénolate mofetil ou de l'azathioprine comparé au traitement classique par cyclophosphamide (70). Selon les recommandations de l'ACR, pour les néphrites lupiques de classe III, IV et V, le mycophénolate mofetil en association aux corticoïdes devrait être administré en phase d'induction. Concernant la phase de maintenance, l'ACR recommande un traitement par mycophénolate mofetil ou azathioprine associé à une faible dose de stéroïdes (68). A ces traitements s'ajoutent les traitements de base de la glomérulonéphrite visant à maîtriser la pression artérielle (anti-hypertenseur), la charge liquidienne (diurétique) et la protéinurie (IECA).

En tant que maladie chronique, le LED peut engendrer des rechutes fréquentes, il est pour cela indispensable de suivre l'atteinte rénale avec régularité et s'assurer de la compliance thérapeutique du patient.

III.7 Le syndrome d'Alport

III.7.1 Introduction

Le syndrome d'Alport est dû à une anomalie du collagène de type IV. Ce dernier étant un élément indispensable au soutien des membranes basales (notamment au niveau du glomérule, de l'œil et de l'oreille interne), la maladie évolue progressivement vers une IRC et une surdité de perception, surtout chez les garçons (les filles présentant le plus souvent une forme bénigne) (71).

III.7.2 Epidémiologie

L'incidence dans la population générale du syndrome d'Alport reste méconnue. Néanmoins, il serait responsable de 3% des IRT chez l'enfant et 0.2% des IRT chez l'adulte. Sa prévalence est estimée à 1/50'000 naissances (72).

III.7.3 Physiopathologie et histologie

Le syndrome d'Alport est une maladie génétique hétérogène résultant de la mutation du gène COL4 codant pour les chaînes alpha 3/4/5 du collagène de type IV. Ce collagène se trouve notamment au niveau du rein, de la cochlée et de l'œil. La perturbation de la membrane basale dans ces localisations entraîne une sclérose. La transmission du syndrome d'Alport peut se faire sur plusieurs modes : lié à l'X (la plus fréquente, ce qui explique l'atteinte bénigne chez la jeune fille), autosomale récessive (15% des patients) ou autosomale dominante (20-30% des patients) (73). L'atteinte rénale est glomérulaire et tubulo-interstitielle mais l'histologie reste néanmoins très variable d'un sujet à l'autre. Cela a été démontré par P.Royer *et al.* lors de l'étude portant sur 40 biopsies rénales de malades âgés entre 1 et 21 ans.

III.7.4 Présentation clinique et biologique

Au vue des sites où le collagène de type IV prédomine, la clinique consiste en une atteinte glomérulaire progressive, des anomalies oculaires et une perte auditive neuro-sensorielle. Cela concerne surtout les cas dont la transmission est liée à l'X ou de façon autosomique dominante. Quant au mode de transmission autosomique récessif, la perte de la fonction rénale est plus lente.

L'atteinte rénale se manifeste par une glomérulonéphrite débutant par une hématurie microscopique dès le plus jeune âge (74). Durant le début de l'enfance, la créatininémie ainsi que la tension artérielle restent pour le plus souvent normales, c'est uniquement plus tard que la protéinurie, l'HTA et l'insuffisance rénale s'installent entraînant une IRT vers l'âge de 16-35 ans.

Les manifestations oculaires sont le lenticonus (pouvant se compliquer d'une cataracte), les atteintes de la rétine (granulations blanches ou jaunes fovéolaires) et l'érosion récurrente de la cornée. Quant à l'atteinte de l'oreille interne, elle se manifeste par une perte bilatérale de l'audition neuro-sensorielle précoce (autour des 15 ans) (75).

III.7.5 Diagnostic

Le diagnostic du syndrome d'Alport est souvent suspecté face à une histoire familiale d'atteinte rénale et surdité, et ensuite confirmé par une biopsie rénale ou de la peau ou encore par des tests génétiques. Le complément sérique n'étant pas abaissé, le syndrome d'Alport est classé dans les glomérulonéphrites à complément normal.

III.7.6 Evolution et traitements

Il n'existe pas de traitement spécifique du syndrome d'Alport sinon celui symptomatique. L'atteinte rénale va en effet être plus ou moins maîtrisée par des ARA2. Pour les patients développant une IRT, le meilleur traitement reste, comme dans la majorité des cas, la transplantation rénale.

III.8 La hyalinose segmentaire et focale (HSF)

III.8.1 Introduction

La glomérulonéphrite de type HSF est plutôt une lésion histologique qu'une maladie. Elle peut être primitive ou secondaire à une maladie sous-jacente et se définit par la présence de sclérose de type segmentaire dans certains glomérules uniquement (d'où le terme « focale ») visible au microscope optique sur une pièce de biopsie rénale (76).

III.8.2 Epidémiologie

La HSF est la cause la plus fréquente d'IRT aux Etats Unis, ce qui ne semble pas être le cas dans d'autres pays. Il s'agit d'une entité plutôt rare mais qui reste probablement sous-estimée à cause du fait qu'elle se présente le plus souvent sous la forme d'un syndrome néphrotique et que ce dernier n'est pas systématiquement biopsié. Elle se manifeste dans la majorité des cas vers entre 6 et 11 ans avec une prédominance masculine et de race noire.

III.8.3 Physiopathologie et histologie

La physiopathologie n'est que partiellement connue, elle commencerait par des lésions podocytaires entraînant une distorsion de l'hémodynamique au niveau glomérulaire et ainsi une altération de la fonction glomérulaire.

Au niveau histologique, il faut démontrer la présence de dépôts hyalins adhérents à la capsule de Bowman sous forme de synéchies floculo-capsulaires, de lésions sclérotiques segmentaires (concernant qu'une partie du glomérule) et focales (intéressant que certains glomérules), des anomalies podocytaires et la fixation d'anticorps anti-IgM, anti-C3 sur les foyers de hyalinose (77). Dans les formes de HSF secondaires, d'autres lésions dues à la maladie sous-jacente peuvent s'ajouter.

III.8.4 Présentation clinique et biologique

La HSF se classe selon l'étiologie en trois groupes : primaire ou idiopathique, secondaire et « autres causes ». La HSF idiopathique (ou primaire) se présente le plus souvent chez l'enfant par un syndrome néphrotique. En revanche, les autres formes se manifestent fréquemment par une protéinurie asymptomatique avec une hypoalbuminémie ou des œdèmes (76).

La HSF secondaire consiste dans la plupart des cas en une réponse adaptative à une hypertrophie glomérulaire ou à une hyperfiltration. En effet, nous la retrouvons dans les cas de masse rénale réduite ou de vasodilatation rénale, par exemple sur agénésie. Toutefois, cette classe de HSF est aussi retrouvée comme lésion secondaire d'autres glomérulonéphrites (comme par exemple dans la néphrite lupique).

Dans la classe « autres causes », nous retrouvons des étiologies telles que les infections (et en particulier HIV), les toxines (notamment des immunosuppresseurs), les anomalies génétiques et la maladie athéro-embolique (78).

III.8.5 Diagnostic

Le diagnostic de glomérulonéphrite de type HSF est évoqué face à un syndrome néphrotique et est confirmé par l'analyse au microscope optique d'une biopsie rénale via la mise en évidence des lésions caractéristiques citées ci-dessus. Une prise de sang avec analyse du complément sérique devrait montrer une valeur non abaissée permettant de la classer dans les glomérulonéphrites à complément normal.

III.8.6 Evolution et traitements

Pour la HSF, l'absence de traitement entraîne dans environ 90% des cas à une IRT (79). Le traitement recommandé est un traitement par corticoïdes à faible dose avec des immunosuppresseurs type inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus). Au vu de la néphrotoxicité de ces deux médicaments, chez les patients avec un GFR inférieur à 40mL/min il est préférable d'administrer un immunosuppresseur de type mycophénolate mofetil (80).

III.9 La maladie de Goodpasture

III.9.1 Introduction

La maladie de Goodpasture, ou maladie des anticorps anti-membrane basale, est une maladie d'origine auto-immune. Les anticorps anti-membrane basale ainsi produits sont dirigés notamment vers le rein et les poumons engendrant une glomérulonéphrite et des hémorragies pulmonaires.

III.9.2 Epidémiologie

La maladie des anticorps anti-membrane basale est une maladie rare qui touche essentiellement le grand-enfant et l'adolescent entre 16 et 25 ans sans ratio de sexe. En Suisse, trois à quatre personnes par an développent la maladie de Goodpasture (81).

III.9.3 Physiopathologie et histologie

Dans la maladie de Goodpasture, le système immunitaire produit des anticorps dirigés contre les chaînes alpha 3 des membranes basales. Au niveau du rein, il en résulte une réaction inflammatoire

aboutissant à une glomérulonéphrite tandis que dans le poumon cette fixation d'anticorps engendre des lésions au niveau des alvéoles aboutissant à des hémorragies.

III.9.4 Présentation clinique et biologique

La symptomatologie dépend de l'organe touché. Si la maladie touche le poumon, les patients présenteront des signes pulmonaires aigus tels que de la toux, une hémoptysie, de la dyspnée, etc. Si les anticorps anti-membrane basale se dirigent contre le rein, nous aurons une hématurie souvent macroscopique, une protéinurie, des œdèmes déclives et dans les cas plus graves une diminution de la diurèse, de l'HTA et parfois même une IRA. Nous retrouvons cliniquement dans la plupart des cas une glomérulonéphrite de type rapidement progressive.

III.9.5 Diagnostic

Comme pour la plupart des glomérulonéphrites, le diagnostic définitif repose sur la biopsie rénale qui est effectuée face à un syndrome néphritique avec plus ou moins de symptômes pulmonaires associés. En effet, dans la maladie de Goodpasture, il est possible de mettre en évidence des dépôts linéaires d'IgG le long des membranes basales glomérulaires en immunofluorescence. Il faut remarquer que ces mêmes anticorps sont retrouvés aussi au niveau plasmatique (anticorps anti-membrane basale circulants). Le taux du complément est normal dans la majorité des cas.

III.9.6 Evolution et traitements

En l'absence de traitement, l'évolution de la maladie de Goodpasture est défavorable avec une rapide évolution vers l'IRT dans 90% des cas. Le traitement se base sur les échanges plasmatiques (efficaces uniquement dans un premier temps) et sur l'association corticoïdes-immunosuppression. Il est important que le diagnostic soit posé de façon précoce et qu'un traitement soit instauré de suite car il s'agit d'un facteur pronostic. En effet, un traitement précoce assure une survie rénale de 90% à 1 an. En revanche, si le traitement est débuté tardivement, la survie rénale à 1 an est de 10% (82). Avec un traitement adapté, l'évolution de la maladie est alors ralentie et les cas de récurrence aiguë sont rares.

III.10 La glomérulonéphrite membraneuse

III.10.1 Introduction

La glomérulonéphrite membraneuse est une cause fréquente de syndrome néphrotique. Son nom reflète la principale atteinte histologique visible à la microscopie optique. Elle est le plus souvent primaire (75% des cas (83)) mais elle peut aussi cacher une maladie sous-jacente comme une hépatite B, des maladies auto-immunes, des thyroïdites et parfois elle peut être un effet secondaire de certains médicaments tels que les penicillamines, le captopril ou encore des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

III.10.2 Epidémiologie

Dans les années '90, la glomérulonéphrite membraneuse était la lésion la plus fréquemment retrouvée dans le contexte du syndrome néphrotique. Aujourd'hui, elle est en diminution et laisse plutôt sa place à la HSF. La glomérulonéphrite membraneuse se retrouve dans toutes les ethnies sans grandes différences. Néanmoins, le type idiopathique est plus fréquent chez les hommes blancs et après l'âge de 40 ans. Il ne s'agit donc pas d'une glomérulonéphrite typiquement pédiatrique mais elle peut quand même être retrouvée chez l'enfant, surtout en association avec l'hépatite B ou d'autres maladies auto-immunes (84) (85).

III.10.3 Physiopathologie et histologie

La pathogénie de ce type de glomérulonéphrite consiste en une accumulation sous-épithéliale graduelle de dépôts résultant en la destruction podocytaire.

La lésion histologique typique de la glomérulonéphrite membraneuse est la présence à la microscopie optique d'un épaissement diffus au niveau de la membrane basale glomérulaire en absence d'hypercellularité. L'immunofluorescence met en évidence la présence d'IgG et C3 le long de la membrane basale glomérulaire. La microscopie électronique, quant à elle, met en évidence des dépôts sous-épithéliaux denses sur le côté extérieur de la membrane basale effaçant les processus

podocytaires. A cela s'ajoute l'expansion de la membrane basale glomérulaire par dépôt d'une nouvelle matrice extra-cellulaire (86). Ces différentes lésions sont visibles dans la forme primaire aussi bien que dans les formes secondaires.

III.10.4 Présentation clinique et biologique

La présentation clinique de la glomérulonéphrite membraneuse est dans la plupart des cas un syndrome néphrotique (environ 80% des cas). Dans les cas restants, il s'agit le plus souvent d'une protéinurie asymptomatique. A différences des autres glomérulonéphrites la progression de la symptomatologie est très lente.

III.10.5 Diagnostic

Le diagnostic de glomérulonéphrite membraneuse est évoqué face à un syndrome néphrotique et est confirmé par l'analyse à la microscopie optique d'une biopsie rénale via la mise en évidence des lésions caractéristiques citées ci-dessus. Chez ces patients, il est conseillé de procéder à une analyse des anticorps anti-nucléaires et d'effectuer les sérologies pour l'hépatite B et C afin d'exclure une maladie sous-jacente causale. Le taux du complément est normale ce qui la classerait dans les glomérulonéphrites à complément normal.

III.10.6 Evolution et traitements

Une rémission complète de la protéinurie est observée uniquement dans 5 à 30% des cas tandis que l'évolution vers l'IRT est de 41% à 15 ans. Cependant, une autre étude a montré un taux de rémission plus important : 65% des patients non traités étaient en rémission complète ou partielle après 5 ans et uniquement 16% en IRT. Il est indispensable de noter que les patients de la deuxième étude se présentaient avec une atteinte rénale légère à modérée (87). Donc, un traitement agressif via des immunosuppresseurs est à envisager pour les patients avec risque majeur de progression ou avec un syndrome néphrotique sévère. Les risques de progression sont essentiellement les suivants : âge tardif de présentation de la maladie, sexe masculin, protéinurie dans la marge néphrotique et augmentation de la créatininémie (88). Au niveau histologique, les patients présentant une sclérose segmentaire glomérulaire et une atteinte tubulo-interstitielles sont plus à risque de progression que les autres (89). Inversement, les patients pédiatriques ou les jeunes adultes ont plutôt une évolution bénigne de la maladie et ne nécessiteraient donc pas de traitement immunosuppresseur.

Le traitement non immunosuppresseur consiste en l'administration de IECA ou de ARA2. Pour les patients pédiatriques mais à risque de progression, il est nécessaire d'associer un traitement immunosuppresseur combiné type inhibiteur de la calcineurine – glucocorticoïde (90).

Partie II

IV.1 Méthode

Les données ont été récoltées à partir de dossiers médicaux et ensuite adaptées à un tableau standard réalisé au préalable. Les patients ont été recrutés via leurs dossiers médicaux codés aux archives médicales du Service de Néphrologie pédiatrique du CHUV. Les signes cliniques, les paramètres biologiques, le traitement et les complications ont été recherchés dans chaque dossier et insérés dans le tableau standardisé. Plus précisément, pour les signes cliniques nous avons recherché : état général, hématurie macroscopique, oedèmes, hypertension artérielle et oligo/anurie. Concernant les paramètres biologiques, les suivants ont été pris en compte : hématurie microscopique, protéines totales urinaires, rapport protéines/créatinine urinaires, créatininémie, urémie, protéinémie, albuminémie, fractions du complément C3 et C4, natrémie, kaliémie, calcémie corrigée, phosphatémie et la présence d'acidose. Sur le plan thérapeutique, nous avons retenu uniquement les médicaments ayant un impact sur la glomérulonéphrite : IECA, ARA2, corticostéroïdes et autres immunosuppresseurs. Les traitements pré-existants ou en lien avec des co-morbidités n'ont donc pas été retenus. En revanche, tout type de complications (rénale et non) ont été rapportées dans ce travail.

Le calcul du DFG a été effectué par la formule Quadratique (96). Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du programme Excel et ont mené à la description quantitative des valeurs en pourcentage. Ainsi qu'à la réalisation de la médiane, des interquartiles (EIQ), du maximum, du minimum, de la moyenne, les déviations standards (écart-types) ainsi que les intervalles de confiance (α 0.05), où cela s'applique. Différentes corrélations ont aussi été calculées afin de mettre en évidence les rapports entre les variables (corrélation statistiquement significative : p-valeur < 0.05). Enfin, l'analyse de la distribution du DFG a été réalisée afin de comparer cette dernière à une courbe de distribution normale (de Gauss).

La revue de littérature a été réalisée sur la base des publications retrouvées via la base de donnée PubMed avec les suivants mots clés : glomérulonéphrite, pédiatrie, biopsie rénale, complément, complications, classification.

IV.2 Résultats

IV.2.1 Caractéristiques des patients

Nous avons observé que 92% des patients atteints de glomérulonéphrite sont d'origine caucasienne, 4% sont originaires d'Amérique du Sud, 2% sont africains et 2% asiatiques. Concernant le sexe, 58% des patients sont des garçons et 44% des filles. La médiane d'âge au moment du diagnostic est de 9 ans avec un EIQ de 8 ans. L'âge minimum est de 2 ans et l'âge maximum de 17 ans.

IV.2.2 Caractéristiques des glomérulonéphrites

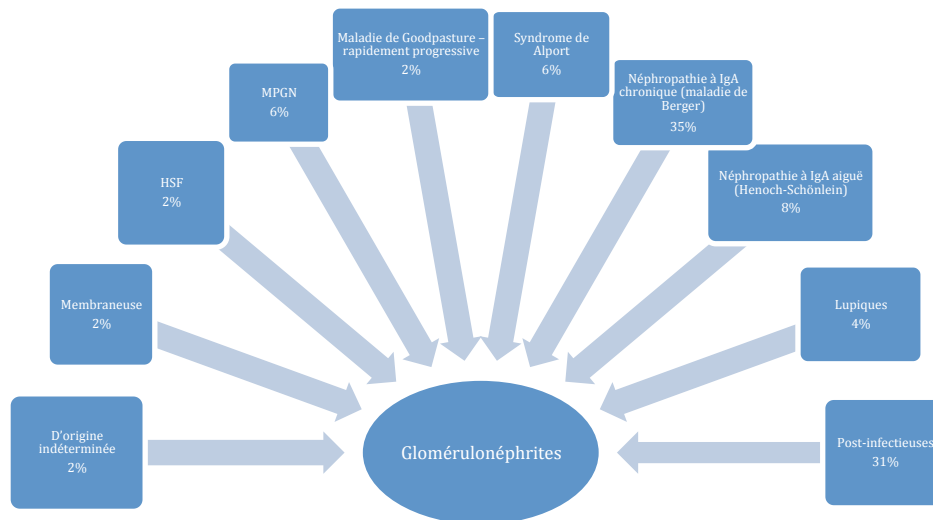


Figure 2 : Distribution des différentes glomérulonéphrites dans la population étudiée.

Comme le montre la figure 2, les glomérulonéphrites les plus rencontrées sont la maladie de Berger (néphropathie à IgA chronique) et la glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse, qui concernent respectivement 35% et 31% de la totalité des patients. Parmi les GNA post-infectieuses, 60% sont post-streptococciques, dans les cas restants le germe responsable n'a pas pu être mis en évidence. D'autres glomérulonéphrites ont été observées mais avec des incidences moindres par rapport aux deux premières : 8% dans le purpura d'Henoch-Schönlein (néphropathie à IgA aiguë), 6 % dans le syndrome d'Alport, 4% de glomérulonéphrites lupiques, 6% de MPGN, 2% dans la maladie de Goodpasture, 2% HSF et 2% de glomérulonéphrites membraneuses. Enfin, dans 2% des cas aucune cause n'a pu être mise en évidence.

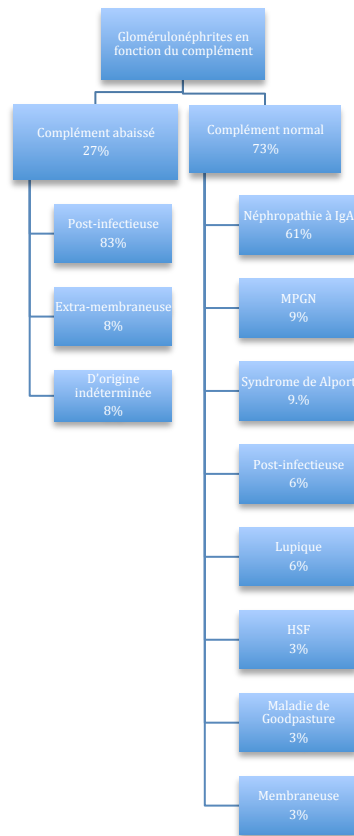


Figure 3: Distribution des différentes glomérulonéphrites en fonction du complément.

Comme le montre la figure 3, dans 27% des cas le complément est diminué au moment du diagnostic et ces cas sont dans 83% attribuables à la GNA post-infectieuse. Cependant, dans la majorité des cas le complément est normal (73%) et il s'agit surtout des néphropathies à IgA, couvrant à elle seules le 61% de toutes les glomérulonéphrites à complément normal, du syndrome d'Alport et des MPGN. Nous retrouvons aussi, mais avec une fréquence réduite, les GNA post-infectieuses, les néphrites lupiques, les HSF, la maladie de Goodpasture et enfin les glomérulonéphrites membraneuses.

IV.2.3 Présentation clinique au moment du diagnostic

Symptômes et Signes

Hématurie macroscopique	60%
Oligo/anurie	6%
HTA	21%
Oedèmes	29%
Mauvais état général – soins intensifs	8%

Tableau 6 : Présentation clinique au moment du diagnostic.

Au moment du diagnostic, 8% des patients ont nécessité une hospitalisation aux soins intensifs pédiatriques pour un mauvais état général (score de Glasgow abaissé). Parmi la totalité des patients, 60% présentaient une hématurie macroscopique, 29% des œdèmes, 21% une HTA et 6% une oligurie (diurèse entre 0.5 et 1 mL/kg/h) ou une anurie (diurèse < 0.5 mL/kg/h).

IV.2.4 Présentation biologique au moment du diagnostic

VARIABLE	PRÉVALENCE	MÉDIANE	N	ECART-TYPE	INTERVALLE DE CONFIANCE (α 0.05)
Hématurie microscopique	91%	-	48	-	-
Protéines totales urinaires (g/L)	-	2.08	38	3.30	\pm 1.05
Protéine/Créatinine urinaire (g/mol)	-	200.00	41	351.39	\pm 107.56
Créatininémie (umol/L)	-	52.50	43	59.67	\pm 17.83
Urémie (mmol/L)	-	5.70	39	9.47	\pm 2.97
Protéïnémie (g/L)	-	67.50	27	8.90	\pm 3.36
Albuminémie (g/L)	-	36.00	31	7.65	\pm 2.69
Complément C3/C4 abaissés	27%	-	44	-	-
Natrémie (mmol/L)	-	138.00	42	2.95	\pm 0.89
Kaliémie (mmol/L)	-	4.10	39	0.64	\pm 0.20
Calcémie corrigée (mmol/L)	-	2.25	23	0.10	\pm 0.04
Phosphatémie (mmol/L)	-	1.54	26	0.76	\pm 0.29
Acidose	14%	-	36	-	-

Tableau 7: Présentation biologique au moment du diagnostic.

Le tableau 7 met en évidence les valeurs des différents paramètres biologiques mesurés chez les patients au moment du diagnostic. La presque totalité des patients (91%) présentaient une hématurie microscopique à la bandelette urinaire. La médiane de la protéinurie est de 2.08 ± 1.05 g/L tandis que celle du rapport protéines-créatinine urinaire est de 200 ± 107.56 g/mol ; ces valeurs étant les deux pathologiques. Les valeurs de créatininémie varient entre 27 umol/L et 327 umol/L avec une médiane de 52.50 ± 17.83 umol/L. La médiane de l'albuminémie et de la protéïnémie est de 36 ± 2.69 g/L et 67.50 ± 3.36 g/L respectivement.

Concernant les électrolytes, les valeurs médianes de la natrémie ainsi que de la kaliémie sont dans la norme avec des valeurs de 138 ± 0.89 et 4.10 ± 0.20 mmol/L respectivement. Les médianes de la calcémie corrigée et de la phosphatémie sont dans la norme avec des valeurs respectivement à 2.25 ± 0.04 mmol/L et 1.54 ± 0.29 mmol/L. De plus, 14% de nos patients présentaient une acidose principalement métabolique au moment du diagnostic.

Enfin, les fractions C3 et C4 du complément sont abaissées dans 27 % des cas.

IV.2.5 Débit de filtration glomérulaire

VARIABLE	MÉDIANE	EIQ	MIN	MAX	N	ECART-TYPE	INTERVALLE DE CONFIANCE (α 0.05)
DFG initial (ml/mn x $1.73m^2$)	92.66	35.30	6.64	123.93	40	27.62	\pm 8.56
DFG intermédiaire (ml/mn x $1.73m^2$)	95.46	20.96	28.96	121.21	30	24.65	\pm 8.82
DFG final (ml/mn x $1.73m^2$)	103.41	22.84	46.48	124.87	26	18.37	\pm 7.06

Tableau 8 : Suivi du DFG.

Le calcul du DFG a été effectué à trois moments différents (au moment du diagnostic, pendant le suivi et à la fin du suivi) chez tous nos patients grâce à la formule quadratique ci-dessous développée au CHUV : $DFG = 60 \times (\text{taille}/\text{créatinine}) - 6,25 \times (\text{taille}/\text{créatinine})^2 + 0,48 \times \text{âge} - (25,68 \text{ si fille ou } 21,53 \text{ si garçon})$.

La valeur médiane du DFG initial est de $92.66 \pm 8.56 \text{ ml/mn} \times 1.73\text{m}^2$, l'intermédiaire est de $95.46 \pm 8.82 \text{ ml/mn} \times 1.73\text{m}^2$ et le final de $103.41 \pm 7.06 \text{ ml/mn} \times 1.73\text{m}^2$; toutes ces valeurs se trouvant dans l'intervalle normal. Malgré cela, certaines valeurs du DFG sont inférieures à la normale et témoignent donc d'une insuffisance rénale : 15 enfants sur 48 (31.25%) ont un DFG inférieure à $80 \text{ ml/mn} \times 1.73\text{m}^2$ au moment du diagnostic, 16.67% lors de la prise en charge et 11.54% à la fin du suivi.

Analyse du DFG (F)

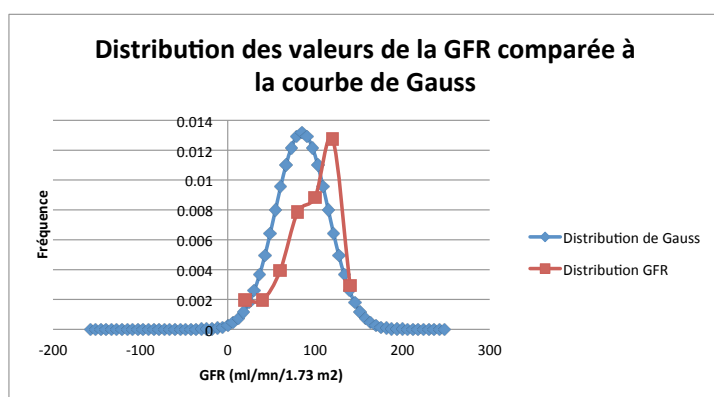


Figure 4 : Distribution des valeurs du DFG comparée à la distribution normale (Gaussienne).

Comme le montre le graphique ci-dessus, la distribution des valeurs du DFG ne suit pas une distribution selon la loi normale (ou de Gauss). Nous avons essayé de normaliser ces valeurs avec la formule $-\log(DFG)$ et $\ln(DFG)$ dans le but d'obtenir une meilleure distribution sans pour autant parvenir au résultat souhaité. En effet, les distributions s'éloignaient encore plus de la courbe de Gauss.

Une seule corrélation statistiquement significative a pu être mise en évidence entre le DFG et les différents paramètres biologiques de l'étude (cf tableau 7). Il s'agit de celle entre ce dernier et le rapport protéines/créatinine urinaires. La corrélation est de -0.4365, donc négative, avec une p-valeur de 0.0078.

IV.2.6 Présentations clinique et biologique chez les patients avec diagnostic de glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses et évolution à court terme

	PRÉVALENCE	MÉDIANE	N	ECART-TYPE	INTERVALLE DE CONFIANCE (α 0.05)
Hématurie macroscopique	87%	-	15	-	-
Complément C3/C4 abaissé	77%	-	15	-	-
Hématurie microscopique	100%	-	15	-	-
Protéinurie (g/L)	100%	2.80	13	3.52	± 1.92
DFG (ml/mn x 1.73m^2)	-	94.48	15	38.44	± 19.45
Recours à la dialyse	6%	-	-	-	-
Insuffisance rénale chronique	6%	-	-	-	-
Greffe rénale	0%	-	-	-	-

Tableau 10 : Présentation clinique et biologique au moment du diagnostic et évolution de la maladie.

Le tableau ci-dessus met en évidence les présentations cliniques et biologiques des GNA post-infectieuses chez nos jeunes patients. Sur l'ensemble de l'étude, les GNA post-infectieuses représentent 31% des patients et dans 53% des cas il s'agit de GNA post-streptococciques (car en cas de suspicion de GNA post-infectieuses les anticorps spécifiques au streptocoque beta-hémolytique du groupe A ont été systématiquement recherchés).

La presque totalité des patients se sont présentés avec une hématurie macroscopique (87%) dans les jours/semaines qui suivaient un épisode infectieux. Chez 77% des patients, une diminution des fractions C3/C4 du complément a pu être mise en évidence, permettant ainsi de les classer comme des glomérulonéphrites à complément abaissé.

La totalité des patients présentaient une hématurie microscopique ainsi qu'une protéinurie ; la médiane de cette dernière est de 2.80 ± 1.92 g/L. La médiane du DFG est de 94.48 ± 19.45 ml/mn x $1.73m^2$, valeur qui est dans la norme. Malgré que la médiane soit normale, 43% des patients étaient en insuffisance rénale (DFG < à 80 ml/mn x $1.73m^2$) au moment du diagnostic. Un seul patient sur les 15 présentant une GNA post-infectieuse a eu recours à la dialyse et un seul patient encore était en IRC à la fin du suivi pédiatrique. Néanmoins, aucun patient a dû être greffé rénal.

IV.2.7 Présentations clinique et biologique et évolution à court terme chez les patients avec diagnostic de maladie de Berger

	PRÉVALENCE	MÉDIANE	N	ECART-TYPE	INTERVALLE DE CONFIANCE
Hématurie macroscopique	82%	-	17	-	-
Complément C3/C4 abaissé	0%	-	17	-	-
Hématurie microscopique	94%	-	17	-	-
Protéinurie (g/L)	87%	1.03	12	4.01	± 2.27
DFG (ml/mn x $1.73m^2$)	-	90.68	17	25.67	± 12.20
Recours à la dialyse	0%	-	-	-	-
Insuffisance rénale chronique	6%	-	-	-	-
Greffe rénale	0%	-	-	-	-

Tableau 11 : Présentation clinique et biologique au moment du diagnostic et évolution de la maladie.

Le tableau 11 met en évidence les présentations clinique et biologique des glomérulonéphrites à IgA chez notre groupe de patients. Sur l'ensemble de l'étude, les glomérulonéphrites à IgA (ou maladie de Berger) représentent 35% des patients. Le diagnostic a été posé sur la base d'une biopsie dans 16 cas sur 17 et cliniquement dans le cas restant. La presque totalité des patients se sont présentés avec une hématurie macroscopique (82%) parallèlement à un épisode infectieux. Chez aucun des patients il a été mis en évidence une diminution des fractions C3/C4 du complément (à savoir que la totalité des patients ont été testés), ce qui a permis de les classer comme des glomérulonéphrites à complément normal.

La presque totalité des patients (94%) présentaient une hématurie microscopique ainsi qu'une protéinurie (87%) ; la médiane de cette dernière est de 1.03 ± 2.27 g/L. La médiane du DFG est de 90.68 ± 12.20 ml/mn x $1.73m^2$, valeur qui est dans la norme. Malgré que la médiane soit normale, 38% des patients étaient en insuffisance rénale (DFG < à 80 ml/mn x $1.73m^2$) au moment du diagnostic. Aucun patient sur les 17 présentant une néphropathie à IgA chronique a eu recours à la dialyse. En revanche, 6% des patients étaient en IRC à la fin du suivi pédiatrique. Enfin, aucun patient a dû être greffé rénal.

IV.2.8 Biopsie rénale

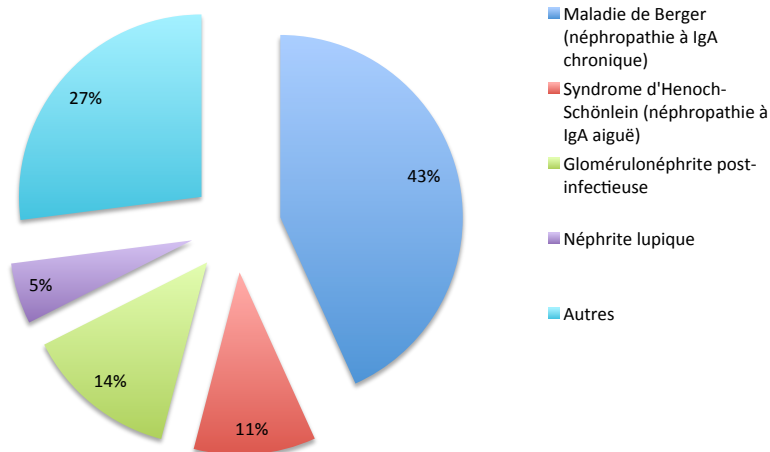


Figure 5 : Résultats de la biopsie rénale.

Sur la totalité des patients pris en compte dans notre étude, 77% ont nécessité d'une biopsie rénale à des fins diagnostiques. Dans la majorité des cas, une forme chronique de glomérulonéphrite a été diagnostiquée : maladie de Berger (43%), néphrite lupique (5%) et autres glomérulonéphrites dans le cadre de maladies systémiques.

IV.2.9 Dialyse et greffe rénale

Deux patients sur les 48 concernés par l'étude ont été dialysés. Dans les deux cas il s'agissait d'hémodialyse. Le premier cas correspondait à une GNA post-streptococcique compliquée d'une IRA. La durée de la dialyse a été de 15 jours et le patient a pu récupérer une fonction rénale normale en fin de suivi sans IRC. Dans le deuxième cas, il s'agissait d'une glomérulonéphrite rapidement progressive sur maladie de Goodpasture compliquée d'IRT. Ce dernier patient a bénéficié d'une greffe rénale. Il s'agit par ailleurs du seul patient greffé rénal dans notre étude.

IV.2.10 Récidives et complications

Concernant les complications, l'IRC est la plus fréquente avec 15 % des patients touchés. Sur les 7 patients avec IRC, deux patients présentent un stade I, trois patients un stade II, un patient un stade III et un patient une IRT. Il faut noter qu'un cas d'encéphalopathie hypertensive a pu être mis en évidence dans cette étude chez un enfant atteint de glomérulonéphrite rapidement progressive dans le cadre de la maladie de Goodpasture.

IV.2.11 Traitements

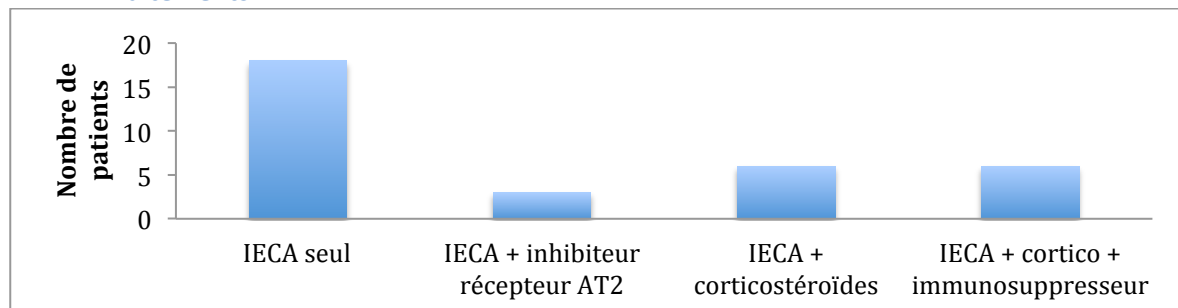


Figure 6 : Distribution des différents traitements et leur combinaison.

En ce qui concerne les traitements, 73% des patients ont reçu un IECA, 31% des corticostéroïdes, 17 % un ARA2 et 19 % un traitement immunosuppresseur.

Comme le montre l'histogramme ci-dessus, la plupart des patients a reçu un IECA seul, parfois associé à un ARA2. Parmi les patients restant, 6 ont reçu l'association IECA et corticostéroïde, 6 ont bénéficié d'un triple traitement : IECA, corticostéroïde et immunosuppresseur. Par ailleurs, d'autres associations de médicaments ont été utilisées (par exemple des corticoïdes avec des diurétiques) mais en proportions moindres.

Enfin, 7 patients sur 48 n'ont reçu aucun médicament ; 5 de ceci présentait une GNA post-infectieuse et les deux restants une néphropathie à IgA.

IV.3 Discussion

IV.3.1 Épidémiologie

Malgré que l'incidence exacte des glomérulonéphrites reste incertaine, il est connu que les deux formes les plus fréquentes (aiguë post-infectieuse et à dépôt d'IgA chronique) touchent d'avantage les garçons. Concernant l'âge, la GNA post-infectieuse survient le plus souvent après l'âge de deux ans, la néphropathie à IgA autour de l'adolescence et le purpura d'Henoch-Schönlein ainsi que les autres types souvent après les 8 ans (91). Ce qui concorde avec notre étude où la majorité des patients sont de sexe masculin (58%), l'âge moyen global est de 9 ans : 7 ans pour la GNA post-infectieuse, 12 ans pour la néphropathie à IgA, 12.5 ans pour l'Henoch-Schönlein et 13 ans pour les glomérulonéphrites lupiques. En outre, d'après la littérature, les deux glomérulonéphrites les plus fréquentes sont la GNA post-infectieuse pour les cas aigus et la maladie de Berger pour les cas chroniques ; ce qui correspond bien à notre étude où l'on retrouve 31% de GNA post-infectieuses (dont plus que la moitié (53%) sont post-streptococciques) et 35% de néphropathie à IgA, pour un total de 67% de glomérulonéphrites représentées par ces deux types.

IV.3.2 Présentation clinique au moment du diagnostic

Il est bien connu que les glomérulonéphrites se présentent dans la plupart des cas par un syndrome néphritique (92), ce qui correspond bien à notre étude où 83% des enfants atteints de cette maladie présentaient une hématurie (le plus souvent macroscopique) avec une protéinurie. Contrairement à ce qui est retrouvé dans la littérature (17), l'HTA (inscrite comme telle dans le dossier utilisé pour créer la base de données) ainsi que les œdèmes ne sont pas si fréquents dans la population pédiatrique concernée par notre étude (21% et 29% respectivement). En effet, moins qu'un tiers de nos patients présentaient une HTA ou des œdèmes. Ce résultat étonnant pourrait s'expliquer du fait que souvent ces enfants ont été vus dans un premier temps dans un service d'urgences périphériques ou chez le pédiatre qui avant d'adresser l'enfant dans le Service de Néphrologie du CHUV avait déjà mis en place un traitement aigu potentiellement responsable de la disparition de certains signes cliniques. Pour cette raison, l'examen clinique (ainsi que les valeurs biologiques) pourraient être déjà en voie d'amélioration au moment du diagnostic au CHUV.

Enfin un nombre non négligeable d'infection (40%) a été mis en relation avec la glomérulonéphrite. En effet, l'infection est la cause directe des GNA post-infectieuses et le facteurs précipitant dans les néphropathies à IgA.

IV.3.3 Présentation biologique au moment du diagnostic

D'après la littérature (93), une hypocomplémentémie est notamment retrouvée dans la GNA post-infectieuse mais aussi dans la glomérulonéphrite lupique, dans la membrano-proliférative, et enfin en cas de cryoglobulinémie.

Parmi nos patients testés (44 sur 48), environ un tiers présentaient une hypocomplémentémie au moment du diagnostic et la grande majorité de ces cas étaient attribuables aux GNA post-infectieuses (83%, voir la figure 3).

D'après la littérature, les glomérulonéphrites lupiques devraient induire une baisse du complément via l'activation de la voie classique par les complexes immuns circulants, ce qui n'a pas pu être mis en évidence dans cette étude. En effet, aucune néphrite lupique comportait une baisse du complément, résultat différant considérablement des attentes. Néanmoins, des cas de néphrite lupique à complément

normal ont été mis en évidence chez l'adulte dans l'étude de Lewis EJ *et al.* où sur 30 patients, 16 uniquement présentaient une hypocomplémentémie lors des manifestations cliniques de néphrite lupique, c'est-à-dire lorsque la maladie rénale était active. Quant aux glomérulonéphrites membrano-prolifératives, dans notre étude nous retrouvons uniquement des cas avec normocomplémentémie. Ce qui diffère considérablement de l'étude citée ci-dessus (et de la théorie) où la totalité des patients adultes avec ce type de glomérulonéphrite présentait un complément abaissé. Ces divergences pourraient s'expliquer par la différence d'expression de la maladie chronique chez l'adulte et l'enfant. En effet, les études cliniques consultées faisaient uniquement référence à une population adulte chez qui la biologie pourrait être altérée de façon plus importante étant donné la durée de la maladie. Une autre façon d'expliquer cette différence pourrait être par les 8% de glomérulonéphrite extra-membraneuse d'origine inconnue à complément abaissé retrouvées dans notre étude (voir figure 3). En effet, le LED peut aussi se manifester par une GN extra-membraneuse (classe V). Ces patients pourraient donc avoir une néphrite lupique comme première manifestation du LED sans que le diagnostic de lupus ne soit encore posé avec certitude.

Inversement, dans la néphropathie à IgA ainsi que dans la maladie à anticorps anti-membrane basale (Goodpasture), la totalité des patients concernés par notre étude présentait une complémentémie normale, ce qui correspond aux données retrouvées dans la littérature.

Concernant les autres paramètres de la présentation biologique de nos patients au moment du diagnostic, la médiane de protéines totales urinaires est hautement pathologique à 2.08 g/L, puisque la protéinurie est une altération de laboratoire cardinale dans la glomérulonéphrite. La valeur médiane de la créatininémie est de 52.50 $\mu\text{mol/L}$, valeur qui est dans la norme. A ceci correspond une médiane du DFG dans la norme à 93 $\text{ml/mn} \times 1.73\text{m}^2$, résultat qui correspond bien avec la littérature qui prévoit dans la majorité des cas une bonne évolution des glomérulonéphrites si prises en charge rapidement et correctement (94). Malgré cela, 31% des patients étaient en insuffisance rénale légère à modérée au moment du diagnostic avec un DFG inférieur à 80 $\text{ml/mn} \times 1.73\text{m}^2$. Parmi ceux-ci, nous y retrouvons une population mixte en terme de type de glomérulonéphrite : des cas de GNA post-infectieuse, des cas de maladie de Berger, des cas de purpura d'Henoch-Schönlein. A la fin du suivi, la médiane du DFG se trouve à 103.41 $\text{ml/mn} \times 1.73\text{m}^2$, possiblement secondaire au traitement ou à l'évolution naturelle de la maladie.

Quant aux statistiques réalisées sur les valeurs biologiques, nous retrouvons des écart-types et des intervalles de confiance relativement importants. Cela n'est pas étonnant puisque comme ces valeurs concernent tous les types de glomérulonéphrite et tous les patients, la variabilité est importante. En effet, pour la protéinurie par exemple, nous avons des patients avec des valeurs allant de 0.24 g/L à 14.45 g/L. Le même discours s'applique à tous les paramètres particulièrement touchés la maladie (rapport protéines/créatinine urinaires, créatininémie, albuminémie, etc). En revanche, les valeurs des électrolytes par exemple, présentent des écart-types et des intervalles de confiance inférieur. Facteur qui s'explique par la rare atteinte de ces paramètres dans les glomérulonéphrites non compliquées (qui représentent la majorité des cas de notre étude) et donc par une uniformité des valeurs plus importante.

Lors de l'étude statistique de la corrélation entre le DFG et les autres paramètres biologiques, nous avons pu mettre en évidence une seule corrélation négative statistiquement significative. C'est celle entre le DFG et le rapport protéine/créatinine urinaires. En effet, plus le DFG est élevée, et donc la fonction rénale conservée, moins il y a de protéinurie car l'atteinte rénale est dans ce cas moindre.

Concernant le diagnostic, 77% des patients ont bénéficiés d'une biopsie rénale. Parmi ces patients, la biopsie a mis en évidence 75% de glomérulonéphrites dans le cadre de maladies chroniques (maladie de Berger, lupus, MPGN, etc), 14% de GNA post-infectieuses et 11% de purpura d'Henoch-Schönlein. Nous avons donc 25% des patients qui ont été biopsiés pour des glomérulonéphrites aiguës dont le diagnostic est avant tout clinique et biologique. Cela pourrait s'expliquer par des cas de glomérulonéphrite aiguë compliquée ou alors par des valeurs du complément contradictoires par rapport à la théorie (comme par exemple une GNA post-infectieuse à complément normal).

IV.3.4 Complications

Quant aux complications de la glomérulonéphrite, notre étude met en évidence que la plupart surviennent en aigu et se manifestent par des troubles électrolytiques, des poussées hypertensives et l'IRA. Néanmoins, la plupart des patients (67%) ne présentaient pas de complications aiguës au moment du diagnostic; la maladie se manifestant uniquement par des œdèmes, une hématurie macroscopique et une protéinurie. Comme déjà mentionné, un cas d'encéphalopathie hypertensive a pu être mis en évidence et cela dans le cadre d'une glomérulonéphrite rapidement progressive dans le contexte de la maladie de Goodpasture.

Cependant, une complication à long terme est fréquente : l'IRC, qui est retrouvée chez environ 15% de nos patients. Comme déjà mentionné dans la partie théorique de ce travail, la maladie de Berger évolue dans un tiers des cas vers l'IRT 20-25 ans après le diagnostic. Cela nous amène à croire que les cas d'IRC/IRT dans notre étude soient sous-estimés du fait que pour nos patients pédiatriques le suivi s'arrêtait à l'âge de 18 ans. En effet, beaucoup d'IRC/IRT auraient pu se développer plus tardivement.

IV.3.5 Traitements

La prise en charge de la maladie dépend du type de glomérulonéphrite. Dans la GNA post-infectieuse, 6 enfants sur 15 concerné par notre étude n'ont reçu aucun traitement, 6 enfants un IECA seule et les cas restants un IECA combiné à un ARA2. Ce qui correspond bien aux données de la littérature (30).

Concernant la néphropathie à IgA, il n'existe pas un traitement curatif. Néanmoins, l'association d'un inhibiteur du système RAA avec un corticostéroïde permettrait de réduire la protéinurie et le risque de progression vers l'IRT (46). Dans notre étude, sur 17 patients atteints de la maladie de Berger, 3 patients n'ont reçu aucun traitement, 7 patients ont reçu du lisinopril ou du captopril seul, 2 patients ont reçu un inhibiteur du système RAA associé à un ARA2, 3 patients ont reçu en plus un corticoïde et 2 un immunosuppresseur plus puissant tel que l'azathioprine ou du mycophénolate mofétil.

Pour les formes moins fréquentes de glomérulonéphrite, le médicament de première ligne reste toujours le IECA qui a été souvent associé à un ou plusieurs immunosuppresseurs, notamment dans le cadre des néphrites lupique, pauci-immunes ou segmentaires et focales, toujours en respectant les protocoles présents dans la littérature.

IV.4 Limitations

Comme il s'agit d'une étude rétrospective, la collecte ainsi que le traitement des données ont été les étapes les plus compliquées de ce travail. Notamment, comme les suivis sont assez long (parfois jusqu'à 10 ans), la mesure de la taille ainsi que du poids des enfants ne coïncidait pas exactement avec le moment de la mesure de la créatininémie et des autres paramètres biologiques, ce qui a pu conduire à des erreurs dans le calcul du DFG.

Une autre difficulté que nous avons rencontrée résidait dans la prise en charge qui débutait dans un hôpital périphérique ou chez le pédiatre. En effet, les paramètres cliniques et biologiques étaient déjà en voie de normalisation lors de l'arrivée dans le Service de Néphrologie du CHUV, notamment pour les glomérulonéphrites aiguës.

Une dernière limitation est le petit nombre de patients (n = 48) inclut dans l'étude, qui se réduit encore plus si nous prenons en considération le nombre d'enfants dans les différents sous-types de glomérulonéphrites.

Enfin, et surtout, le dessin rétrospectif de cette étude a introduit une nature subjective possiblement majeure pour certains items. Comme par exemple la définition d'une HTA devant être traitée ou pas, le besoin de réaliser une biopsie ou pas ou encore le besoin de mesurer un complément ou pas. Nous en sommes conscients, et avons mentionnés, le plus souvent possible, combien d'enfants avaient eu quels tests, pour donner plus de valeurs aux pourcentages trouvés.

IV.5 Conclusion

La glomérulonéphrite est une maladie fréquente en néphrologie pédiatrique qui requiert une prise en charge adaptée au vue du risque de progression de la maladie vers l'IRC. Notre étude a confirmé que la néphropathie à IgA et la glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse sont les deux formes les plus fréquentes de glomerulopathie chez l'enfant.

De manière générale, la glomérulonéphrite nécessite une prise en charge spécialisée chez le néphrologue pédiatre, non seulement afin d'améliorer la stratégie thérapeutique mais aussi dans le but d'assurer un diagnostic précis et éviter sa progression vers une insuffisance rénale avancée.

Enfin, ce qui pourrait être intéressant serait la réalisation d'un protocole de prise en charge sur la base des dernières nouveautés de la littérature scientifique explicitant toutes les étapes diagnostiques et de prise en charge des différents types de glomérulonéphrite.

IV.6 Remerciements

Je tiens à remercier tout spécialement le Dr. Hassib Chehade qui s'est montré tout au long de ce travail très investi et disponible. Madame Laure Jatton pour sa grande patience et disponibilité lors de la collecte des données. Et enfin, l'expert qui a supervisé et évalué mon Travail le Dr François Cachat.

V Bibliographie

1. V. Bourquin B, Ponte M, Zellweger M, Levy S, Moll. Les glomérulonéphrites primitives en bref, *Rev Med Suisse* 2013; 9: 764-9.
2. Monash Medical Centre, Clayton, Victoria, Australia (S J Chadban FRACP, Prof R C Atkins FRACP); and Renal Medicine and Transplantation, Royal Prince Alfred Hospital and University of Sydney, Camperdown, NSW, Australia (S J Chadban), Department of Nephrology. Glomerulonephritis, *Lancet* 2005; 365: 1797–806.
3. P. Royer, R. Habib, H. Mathieu, M. Broyer. Néphrologie pédiatrique, Flammarion Médecine-Sciences.
4. Risdon R, Sloper J, de Wardener H. Relations between renal function and histological changes found in renal biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet* 1968; 2: 363–66.
5. Hooke DH, Gee DC, Atkins RC. Leukocyte analysis using monoclonal antibodies in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; 31: 964–72.
6. Ikezumi Y, Hurst L, Masaki T, Atkins RC, Nicolic-Paterson DJ. Adoptive transfer studies demonstrate that macrophages can induce proteinuria and mesangial cell proliferation. *Kidney Int* 2003; 63: 83–95.
7. Whitworth JA, Morel-Maroger L, Mignon F, Richet G. The significance of extracapillary proliferation. Clinicopathological review of 60 patients. *Nephron* 1976; 16:1.
8. P. Niaudet (Professeur des universités, praticien hospitalier), Fédération de pédiatrie (néphrologie pédiatrique), clinique Maurice Lamy, hôpital Necker-Enfants malades. Clinical and biological symptoms of glomerular diseases.
9. R. Binaut, N. Maisonneuve, P. Vanhille, Services de néphrologie-médecine interne et hémodialyse, centre hospitalier de Valenciennes, France . Diagnosis of glomerular diseases.
10. Bergstrom J, Alvestrand A, Bucht H, Gutierrez A. Progression of chronic renal failure in man is retarded with more frequent clinical follow-ups and better blood pressure control. *Clin Nephrol* 1986; 25: 1–6.
11. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease: Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877–84.
12. GISEN Group. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857–63.
13. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long- term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 1998; 352: 1252–56.
14. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–24
15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Lan SP, Rohde RD, Lachin JM. A controlled trial of plasmapheresis therapy in severe lupus nephritis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1373–79.
16. Chadban SJ. Glomerulonephritis recurrence in the renal graft. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 394–402.
17. Hédi Ben Maïz, Fatma Ben Moussa, Rim Goucha, Ezzedine Abderrahim, Adel Kheder. « Acute post-infectious glomerulonephritis », *Néphrologie & Thérapeutique* 2 (2006) 93–105.
18. Simon P, Ramee MP, Autuly V, Laruelle E, Charasse C, Cam G, et al. Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age. *Kidney Int* 1994; 46: 1192–8.
19. Bach JF, Chalons S, Forier E, Elana G, Jouannelle J, Kayemba S, et al. Ten year educational programme aimed at rheumatic fever in two French Caribbean islands. *Lancet* 1996; 347: 644–8.

20. Dillon HC. Post-streptococcal glomerulonephritis following pyoderma. *Rev Infect Dis* 1979;1:935–45.
21. Dillon HC, Reeves MS. Streptococcal immune responses in nephritis after skin infection. *Am J Med* 1974;56:333–46.
22. Rodriguez-Iturbe B. Epidemic post-streptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* 1984;25:129–36.
23. Habib R. Glomérulonéphrite des dérivations ventriculoatriales ou « néphrite de shunt ». In: Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M, editors. *Néphrologie Pédiatrique*. Paris: Flammarion Médecine–Sciences; 1983. p. 375–80.
24. Fremeaux Bacchi V, Weiss L, Demouchy C, May A, Palomera S, Kazatchkine MD. Hypocomplementaemia of post-streptococcal acute glomerulonephritis in associated with C3 nephritic factor (C3NeF) IgG autoantibody activity. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1747–50.
25. Yoshizawa N, Oshima S, Sagel I, Shimizu J, Treser G. Role of streptococcal antigen in the pathogenesis of acute streptococcal glomerulonephritis. Characterization of the antigen and a proposed mechanism for the disease. *J Immunol* 1992; 48:3110–6.
26. Ferrario F, Castiglione A, Colasanti G, Barbiano di Belgioioso G, Bertoli S, et al. The detection of monocytes in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 1985;28:513–9.
27. Hook DH, Gee DC, Atkins RC. Leucocytes analysis using monoclonal antibodies in human glomerulonephritis. *Kidney Int* 1997;31:964–72.
28. Beaufils H. La biopsie rénale dans les glomérulonéphrites d'origine infectieuse. In: Droz D, Lantz B, editors. *La biopsie rénale*. Paris: Paris INSERM editions; 1996. p. 167–79.
29. Heptinstall RH. Acute glomerulonephritis. In: *Pathology of the kidney*. Boston: Little Brown Editeurs; 1983. p. 387–442.
30. Rodriguez-Iturbe B. Acute endocapillary glomerulonephritis. In: Cameron S, Davidson AM, Grunfeld JP, Kerr D, Ritz E, editors. *Oxford textbook of nephrology*. Oxford Medical Publication; 1992. p. 405–17.
31. Dodge WF, Spargo BH, Travis LB, Srivastava RN, Carvajal HF, Debeukelaer MN, et al. Post-streptococcal glomerulonephritis. A prospective study in children. *N Engl J Med* 1972;286: 273–8.
32. Yoshizawa N, Sagel I. Progression and chronicity of acute post-streptococcal glomerulonephritis. In: Michinobu H ed. *Proceeding of the XI International Congress of Nephrology (Tokyo1991)*. Tokyo: Springer Verlag, 1991 : 829–839.
33. Hinglais N, Garcia Torres R, Kleinknecht D. Long-term prognosis in acute glomerulonephritis. The predictive value of early clinical and pathological features observed in 65 patients. *Am J Med* 1974;56:52–60.
34. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004;24:179–96.
35. Donadio JV, Grande JP. Ig A nephropathy. *N Engl J Med* 2002;347:738-48. 2 Berger J, Hinglais N. Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol* 1968;694-5. 3 Floege J, Feehally J. Ig A nephropathy : Recent developments. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2395- 403.
36. Evangeline Pillebout, Dominique Nochy Hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France . Glomerulonephritis with IgA mesangial deposits.
37. A. Cherpillod, S. Moll, J.-P. Venetz, G. Halabi, *Maladie de Berger : que faut-il savoir en 2005 ? Rev Med Suisse* 2005
38. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H, Yamaguchi Y. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int* 2003;63:2286–94.
39. Levy M. Familial cases of Berger's disease and anaphylactoid purpura: more frequent than previously thought. *Am J Med* 1989;87:246–8.
40. Berger J, Yaneva H, Nabarra B, Barbanel C. Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation. *Kidney Int* 1975;7:232–41

41. Ponticelli C, Traversi L, Feliciani A, Cesana BM, Banfi G, Tarantino A. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;60:1948–54.
42. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2088–9
43. Ibels LS, Gyory AZ. IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine* 1994;73:79–102.
44. D’Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000;36:227–37.
45. Cameron JS. Glomerulonephritis in renal transplants. *Transplantation* 1982;34:237–45.
46. Samuels JA, Strippoli GF, Craig JC, Schena FP, Molony DA. Immunosuppressive treatments for immunoglobulin A nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol* 2004;9:177–85.
47. Cheng J, Zhang X, Zhang W, He Q, Tao X, Chen J. Efficacy and safety of glucocorticoids therapy for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Nephrol* 2009;30:315–22.
48. Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L, Singh AK, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53:26–32.
49. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3694–701.
50. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:142–8.
51. <http://emedicine.medscape.com/article/240056-overview#a4>
52. Boseman P, Lewin M, Dillon J, Sethi S. Marfan syndrome, MPGN, and bacterial endocarditis. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:697.
53. Zand L, Fervenza FC, Nasr SH, Sethi S. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with autoimmune diseases. *J Nephrol* 2014; 27:165.
54. Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, et al. Hepatitis C virus infection and membranoproliferative glomerulonephritis in Japan. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6:220.
55. Glassock RJ, Bargman JM, Palmer BF, et al. Nephrology Quiz and Questionnaire: 2009. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1141.
56. Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, et al. Proliferative glomerulonephritis secondary to dysfunction of the alternative pathway of complement. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:1009.
57. Pickering MC, D’Agati VD, Nester CM, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013; 84:1079.
58. Little MA, Dupont P, Campbell E, et al. Severity of primary MPGN, rather than MPGN type, determines renal survival and post-transplantation recurrence risk. *Kidney Int* 2006; 69:504.
59. Yamabe H, Johnson RJ, Gretch DR, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection responsive to interferon-alpha. *Am J Kidney Dis* 1995; 25:67.
60. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:413–24.
61. Baqi N, Moazami S, Singh A, Ahmad H, Balachandra S, Tejani A. Lupus nephritis in children: a longitudinal study of prognostic factors and therapy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 924-929 [PMID: 8793802]
62. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 538-546 [PMID: 20683438 DOI: 10.1038/nrrheum.2010.121]
63. Huang JL, Yao TC, See LC. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: a nation-wide prospective population-based study in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 776-780 [PMID: 15638056]
64. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59: 345-364 [PMID: 22560574]

65. Alarcón GS, McGwin G, Petri M, Reveille JD, Ramsey- Goldman R, Kimberly RP. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* 2002; 11: 95-101 [PMID: 11958584 DOI: 10.1191/9612332lu155oa]
66. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, et al. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010; 19:557.
67. Andrew S Bombback, Gerald B Appel Diagnosis and classification of renal disease in systemic lupus erythematosus
68. Dooley MA, Aranow C, Ginzler EM. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 857-860 [PMID: 15580982 DOI: 10.1191/0961203304lu2023oa]
69. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi SI, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 797-808 [PMID: 22556106 DOI: 10.1002/acr.21664]
70. Kazyra I, Pilkington C, Marks SD, Tullus K. Mycophenolate mofetil treatment in children and adolescents with lupus. *Arch Dis Child* 2010; 95: 1059-1061 [PMID: 20810399 DOI: 10.1136/adc.2009.178608]
71. Alport SC. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J*, 1927; 1: 504-506
72. D. Golshayan, J.P. Venetz, F. Cachat, F. Fellmann, S. Moll, M. Burnier, F. Barbey. Aspects cliniques et génétiques du syndrome d'Alport, *Rev Med Suisse* 2006.
73. www.uptodate.com/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-hereditary-nephritis-alport-syndrome?source=search_result&search=alport+syndrome&selectedTitle=1~35
74. Gubler M, Levy M, Broyer M, et al. Alport's syndrome. A report of 58 cases and a review of the literature. *Am J Med* 1981; 70:493.
75. Grünfeld JP. The clinical spectrum of hereditary nephritis. *Kidney Int* 1985; 27:83.
76. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994; 46:1223.
77. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23:117.
78. www.uptodate.com/epidemiology-classification-and-pathogenesis-of-focal-segmental-glomerulosclerosis?source=search_result&search=Epidemiology%2C+classification%2C+and+pathogenesis+of+focal+segme.&selectedTitle=1~150
79. Deegens JK, Assmann KJ, Steenbergen EJ, et al. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a favourable prognosis in untreated patients? *Neth J Med* 2005; 63:393.
80. 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.
81. Romain Lazor, consultation des pneumopathies interstitielles et maladies rares pulmonaires, Service de pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Lausanne . «Maladies pulmonaires rares».
82. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=375
83. www.uptodate.com/causes-and-diagnosis-of-membranous-nephropathy?source=search_result&search=Causes+and+diagnosis+of+membranous+nephropathy+children&selectedTitle=4~138
84. 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.
85. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990; 37:663.
86. Wasserstein AG. Membranous glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:664.
87. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:85.

88. 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.
89. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int* 2004; 65:1400.
90. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1188.
91. <http://emedicine.medscape.com/article/982811-overview#a6>
92. R. Binaut, N. Maisonneuve, P. Vanhille, Services de néphrologie-médecine interne et hémodialyse, centre hospitalier de Valenciennes, France . Diagnosis of glomerular diseases.
93. Serum complement component levels in human glomerulonephritis. Lewis EJ, Carpenter CB, Schur PH. *Ann Intern Med.* 1971;75(4):555.
94. James SH, Lien YH, Ruffenach SJ, Wilcox GE. Acute renal failure in membranous glomerulonephropathy: a result of superimposed crescentic glomerulonephritis, *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(6):1541
95. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis ? *Kidney Int* 2001;59:823-34.
96. New combined serum creatinine and cystatin C Quadratic formula for GFR assessment in children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013.