



Les glomérulonéphrites primitives en bref

Rev Med Suisse 2013; 9: 764-9

V. Bourquin
B. Ponte
M. Zellweger
M. Levy
S. Moll

**Drs Vincent Bourquin,
Michael Zellweger et Marc Levy**
Service de néphrologie
Hôpital de la Tour
Avenue J.-D. Maillard 3, 1217 Meyrin
vincentbourquin@mac.com

Dr Belén Ponte
Service de néphrologie
Dr Solange Moll
Service de pathologie clinique
HUG, 1211 Genève 14

Primary glomerulonephritis in focus

The glomerulonephritis (GN) are responsible for a significant amount of end stage renal disease. They may be secondary to another disease or idiopathic. When a secondary etiology has been excluded, it is called primary glomerulonephritis (PGN). Glomerular damage may have different presentations and there are many way to classify them. It is thus difficult for the non-specialist to understand the terminology used. This article is a summary of the most frequently encountered PGN such as: IgA nephropathy, membranous GN, idiopathic nephrotic syndrome, extracapillary and membranoproliferative GN. A brief description is given for each one of the PGN including epidemiology, semiology, histology and a pathophysiology explanation.

Les glomérulonéphrites (GN) sont une cause importante d'insuffisance rénale terminale. Elles peuvent être secondaires à une autre maladie ou idiopathiques. Lorsqu'une étiologie secondaire a été exclue, on parle de GN primitive (GNP). Les atteintes glomérulaires peuvent se présenter selon différents tableaux cliniques et il existe de nombreuses façons de les classer. Il est ainsi parfois difficile pour le non-spécialiste d'en comprendre la terminologie. Cet article fait une synthèse des GNP les plus souvent rencontrées en clinique, telles que: la néphropathie à IgA, la GN extramembraneuse, le syndrome néphrotique idiopathique, la GN extracapillaire et la GN membrano-proliférative. Une rapide description est donnée pour chacune de ces GNP, comprenant l'épidémiologie, la sémiologie, l'histologie et une explication physiopathologique.

INTRODUCTION

Les glomérulonéphrites (GN) sont responsables d'environ 10% des insuffisances rénales terminales (IRT) et entraînent une importante morbidité.¹ La dénomination de glomérulonéphrite primitive (GNP) ou idiopathique s'oppose à celle de GN secondaire, où l'atteinte glomérulaire s'inscrit dans le contexte d'une maladie systémique (diabète, lupus érythémateux systémique, dysprotéïnémie, amyloïdose ou vasculite), d'une infection (bactérienne, virale ou parasitaire) ou encore d'une néoplasie. Nous ne parlerons ici que des atteintes primitives. Les atteintes glomérulaires peuvent se présenter dans différents contextes cliniques, avec des degrés variables de gravité.

Les signes suivants peuvent être présents de façon isolée ou combinée: protéinurie, œdème(s), hématurie glomérulaire (microscopique ou macroscopique), diminution de la fonction rénale et hypertension artérielle.^{2,3} Le diagnostic de GN est rendu plus facile en regroupant ces symptômes et signes cliniques en syndrome néphrotique (protéinurie et œdèmes) ou néphritique (protéinurie, hématurie, diminution de la fonction rénale).

En cas de syndrome néphrotique et/ou néphritique, les GN sont facilement identifiées. D'autres ne sont découvertes que lors d'un examen d'urine anormale ou d'une élévation de la créatinine. Le diagnostic précoce est essentiel afin de traiter l'atteinte aiguë, mais aussi d'éviter l'évolution vers une insuffisance rénale chronique (IRC).

Il existe plusieurs classifications des GN.^{4,5} Dans certaines, le problème est abordé du point de vue histopathologique, dans d'autres, en fonction du tableau clinique, évolutif ou étiologique. Ces classifications pouvant paraître complexes, une synthèse des GN les plus fréquemment observées nous paraissait utile pour le praticien non néphrologue.

Le processus diagnostique va comprendre un examen des urines pour évaluer «l'activité» de la maladie, des examens sanguins spécifiques et finalement une ponction-biopsie rénale (PBR) qui va permettre un diagnostic histologique définitif.

DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

L'interprétation diagnostique, étiologique et pronostique d'une PBR repose sur l'analyse des lésions glomérulaires et de l'architecture globale du tissu. Elle se fait en trois temps, avec une lecture en microscopie optique (MO) à divers grossissements et différentes colorations, une étude des dépôts de complexes immuns en immunofluorescence (IF) et une analyse en microscopie électronique (ME).

Pour rappel, le glomérule est formé du floculus, «pelote» de capillaires sanguins issus de l'artériole afférente qui permet la filtration du sang et la formation de l'urine primitive (figure 1). Ces capillaires se rassemblent pour former l'artériole efférente. La barrière de filtration glomérulaire est composée de trois éléments: un endothélium capillaire fenestré, une membrane basale glomérulaire (MBG) et des cellules épithéliales glomérulaires (podocytes) avec leurs prolongements (pédicelles). Les capillaires du glomérule retiennent les éléments figurés du sang, ainsi que la plupart des protéines plasmatiques, et permettent le passage de l'eau, des électrolytes et des petits solutés. Le mésangium constitue le tissu interstitiel glomérulaire. Il est composé de cellules mésangiales (fibroblastes spécialisés) et d'une matrice intercellulaire. Le floculus est entouré de la capsule de Bowman qui recueille l'urine primitive et débouche sur le tubule contourné proximal.

LES DIFFÉRENTES GLOMÉRULONÉPHRITES PRIMITIVES

Les GNP se distinguent par leur aspect morphologique et six différents types peuvent être identifiés.

Néphropathie à IgA (NIGA)

La NIGA, ou maladie de Berger, est la GNP la plus diagnostiquée en Europe, en Amérique et en Asie.⁶ Elle touche surtout les jeunes adultes et les enfants de sexe masculin, mais peut être «découverte» après l'âge de 50 ans. Il en existe des formes familiales. Le purpura rhumatoïde (ou purpura d'Henoch-Schönlein) associe lésions cutanées, arthralgies, douleurs abdominales et saignement digestif, avec une atteinte rénale très proche de la NIGA.

La symptomatologie clinique se caractérise, dans 30-40% des cas, par la survenue d'une macrohématurie souvent contemporaine d'une infection des voies aériennes supérieures. Entre ces épisodes, il existe une microhématurie glomérulaire et une protéinurie, généralement inférieure à 1 g par jour. L'abondance de la protéinurie est bien corrélée à la sévérité des lésions glomérulaires.⁷ L'évolution de la NIGA est en principe favorable avec, cependant, 25% des patients qui évoluent vers une IRT après vingt ans.

La MO montre un élargissement de la matrice mésangiale et une hypercellularité d'intensité variable (figure 2). Le diagnostic histologique repose sur la présence de dépôts d'IgA mésangiaux à l'étude en IF. La classification d'Oxford, avec identification de quatre critères histologiques pronostiques (glomérulosclérose segmentaire, hypercellularité mésangiale, prolifération endocapillaire et fibrose interstitielle/atrophie tubulaire), devrait permettre une meilleure prise en charge des patients atteints de NIGA.⁸

La pathogenèse de la NIGA implique plusieurs mécanismes: synthèse d'IgA (IgA1), anomalie de glycosylation, dépôts au niveau du mésangium glomérulaire, réponse inflammatoire et susceptibilité génétique.⁹

Glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM)

La GEM représente 20 à 25% des GNP de l'adulte. Elle est définie par la présence de dépôts immuns d'IgG situés sur le versant externe de la MBG (figure 3D). Dans 75% des cas, l'atteinte est considérée comme primitive et chez 25% des patients, elle est secondaire à une maladie systémique (infection, lupus érythémateux systémique, cancer, médicaments, etc.).

La protéinurie, d'ordre néphrotique dans 50 à 80% des cas, est le signe révélateur majeur de la maladie. Une microhématurie est présente dans la moitié des cas, ainsi qu'une élévation de la créatinine. Enfin, un quart des patients présentent une hypertension artérielle. Une rémission spontanée du syndrome néphrotique survient chez environ un tiers des patients, alors qu'un tiers évolue vers une IRT après dix ans.¹⁰

En MO, la paroi capillaire apparaît épaissie et rigide et des dépôts immuns extramembraneux peuvent être visibles

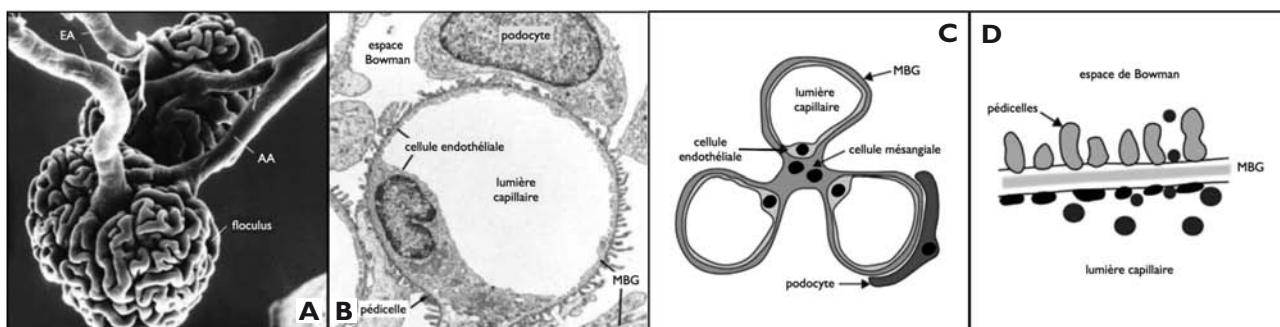


Figure 1. Glomérule normal

(Modifiée selon réf.¹⁵).

A. Glomérule en microscopie à balayage avec artériole afférente (AA), artériole efférente (EA) et floculus. **B.** Microscopie électronique: anse capillaire avec sa cellule endothéliale, la membrane basale glomérulaire (MBG), un podocyte, des pédicelles et l'espace de Bowman. **C.** et **D.** Schémas représentant un glomérule et la barrière de filtration glomérulaire.

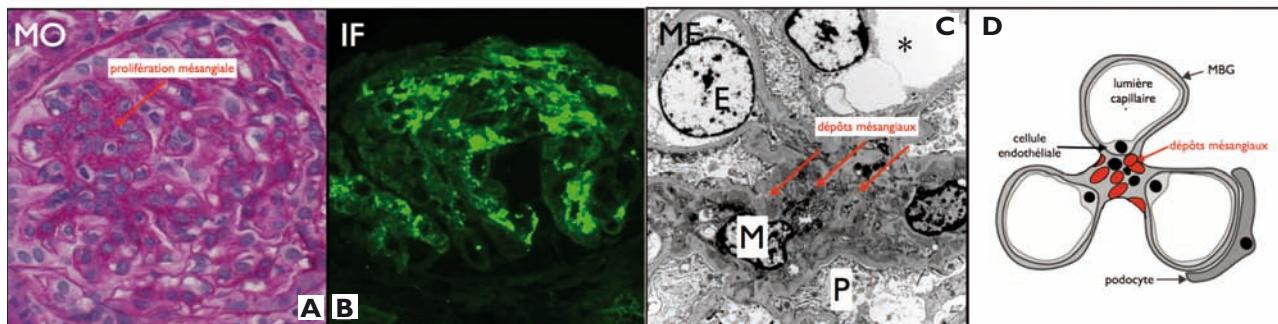


Figure 2. Néphropathie à IgA

(Modifiée selon réf.¹⁵).

A. Microscopie optique (MO): matrice mésangiale élargie et prolifération cellulaire mésangiale (coloration PAS, x 320). **B.** Immunofluorescence (IF): dépôts immuns d'IgA mésangiaux. **C.** Microscopie électronique (ME): dépôts denses mésangiaux, correspondant aux dépôts immuns d'IgA mésangiaux observés en IF (E: cellule endothéliale; *: lumière capillaire; P: podocyte; M: cellule mésangiale). **D.** Schéma d'un glomérule représentant les dépôts mésangiaux d'IgA.

grâce à des colorations spéciales (trichrome, argentation) (figure 3A).

Dans la forme «idiopathique», le récepteur de type M de la phospholipase A2 (PLA2R) joue le rôle de cible antigénique, avec des anticorps anti-PLA2R détectés chez 60 à 80% des patients.¹¹

Lésions glomérulaires minimales et hyalinose segmentaire et focale

La maladie à lésions glomérulaires minimales (LGM) et la hyalinose segmentaire et focale primitive (HSFP) sont regroupées sous le terme de syndrome néphrotique idiopathique (SNI). Le SNI représente 15-20% des syndromes néphrotiques de l'adulte. Bien que souvent «idiopathique», le SNI peut survenir au décours d'un épisode infectieux, viral ou allergique ou dans le contexte d'une atopie, lors de la prise de certains médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou lors d'un syndrome lympho-prolifératif.

L'absence de lésions glomérulaires en MO et de dépôts immuns en IF, associée à un effacement diffus des pédicelles des podocytes en ME, caractérise les LGM. La répon-

se au traitement corticoïde permet de distinguer les formes sensibles des formes résistantes, de moins bon pronostic. La HSFP se caractérise par une hyalinose ou sclérose d'une anse capillaire d'un glomérule, les autres glomérules étant d'aspect normal à la MO.

La pathogénie du SNI comprend des anomalies des fonctions lymphocytaires T, associées à une atteinte de l'intégrité structurale et fonctionnelle des podocytes. Pour la HSFP, l'hypothèse d'un facteur circulant de perméabilité (suPAR: *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor*), altérant la barrière de filtration glomérulaire, est actuellement évoquée.¹²

Glomérulonéphrite extracapillaire (GNEC) ou «rapidement progressive»

Ce groupe constitue 10 à 15% des GNP et son incidence est en augmentation.¹³ La dénomination GNEC est histologique et désigne la présence d'une prolifération cellulaire (croissant), occupant la chambre urinaire du glomérule (localisation extracapillaire). Ce croissant peut être segmentaire (figure 4A), n'occupant qu'une partie de la chambre

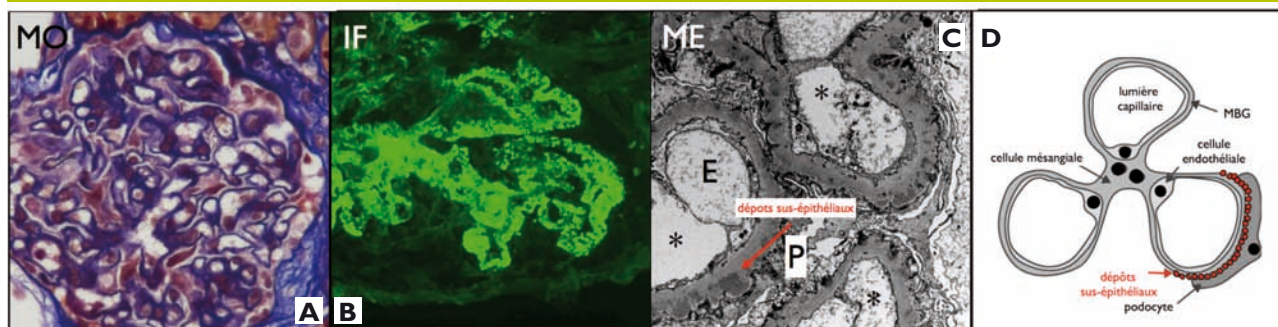


Figure 3. Glomérulonéphrite extramembraneuse

(Modifiée selon réf.¹⁵).

A. Microscopie optique (MO): les parois des capillaires ont un aspect «rigide» dû à un épaississement de la membrane basale glomérulaire (MBG); les podocytes sont hypertrophiés (coloration trichrome, x320). **B.** Immunofluorescence (IF): dépôts immuns d'IgG périphériques, diffus et granuleux. **C.** Microscopie électronique (ME): dépôts denses, correspondant aux dépôts immuns d'IgG périphériques observés en IF, situés sur le versant externe de la MBG, en regard des podocytes (dépôts «sus-épithéliaux») (E: cellule endothéliale; *: lumière capillaire; P: podocyte). **D.** Schéma d'un glomérule représentant les dépôts immuns d'IgG sus-épithéliaux.

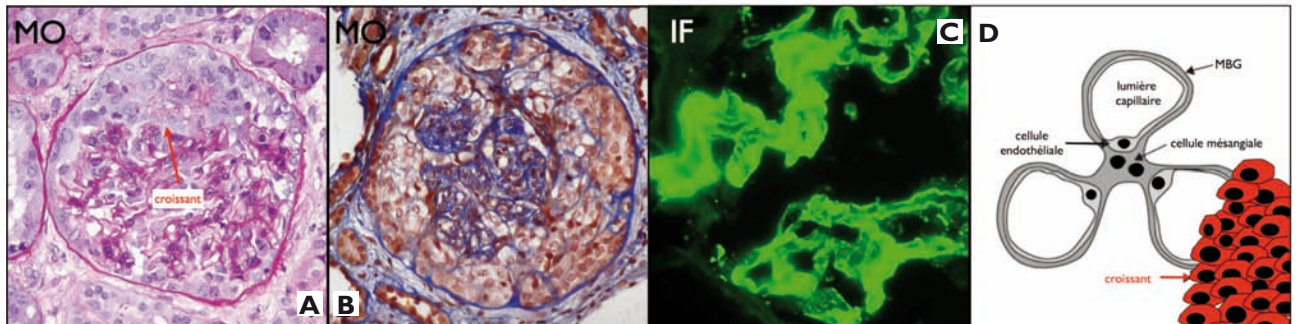


Figure 4. Glomérulonéphrite extracapillaire

(Modifiée selon réf.¹⁵).

A. Microscopie optique (MO): prolifération extracapillaire cellulaire segmentaire, dénommée «croissant», car faisant penser à un «croissant de lune» (coloration PAS, x200). **B.** MO: croissant circonférentiel occupant la totalité de la chambre urinaire (coloration trichrome, x200). **C.** Immunofluorescence (IF): syndrome de Goodpasture: fixation linéaire intense d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire (MBG). **D.** Schéma d'un glomérule représentant le croissant cellulaire (prolifération de cellules inflammatoires, podocytes et cellules épithéliales pariétales) dans la chambre urinaire, dû à la nécrose de l'anse capillaire avec rupture de la continuité de la MBG.

urinaire, ou circonférentiel (figure 4B), occupant la totalité de celle-ci. Il s'agit d'une lésion réactionnelle à une nécrose sous-jacente du flocculus. La rupture de la continuité de la MBG permet l'irruption de facteurs circulants et de cellules inflammatoires dans l'espace urinaire, stimulant la prolifération des podocytes et des cellules épithéliales pariétales, avec formation d'un croissant (figure 4D). Lorsque plus de 50% des glomérules sont lésés, le syndrome néphrotique et/ou néphritique s'accompagne d'une insuffisance rénale accélérée, d'où l'appellation «GN rapidement progressive».

Le pronostic rénal spontané des GNEC est mauvais, mais un traitement précoce et énergique peut infléchir l'évolution de la maladie et conduire à la guérison. Il est donc capital d'en faire le plus rapidement possible le diagnostic et d'entreprendre sans tarder le traitement.

La classification des GNEC repose sur la présence d'auto-anticorps circulants et sur les résultats de l'examen en IF qui permet de distinguer trois situations:

- la présence de dépôts immuns linéaires d'IgG le long

des MBG (figure 4C). Cette forme est appelée syndrome de Goodpasture, quand elle est accompagnée ou précédée d'une hémorragie pulmonaire. Elle frappe les jeunes adultes, avec une prédominance masculine, et découle d'une auto-immunisation contre un composant du collagène IV (ou antigène de Goodpasture) présent dans la MBG (anticorps anti-MBG).

- La présence de dépôts immuns granuleux dans les parois et/ou le mésangium glomérulaire (GNEC à dépôts de complexes immuns). Ce groupe correspond aux formes sévères des différentes GNP.

- En l'absence de dépôts immuns glomérulaires, on parle alors de GNEC pauci-immune. C'est la plus fréquente des GNEC. Elle frappe surtout l'adulte, plus particulièrement entre 60 et 80 ans, avec une prédominance féminine. Il existe des manifestations extrarénales dans la moitié des cas: altération de l'état général, fièvre, arthralgies, signes cutanés, neurologiques, pulmonaires ou ORL. La présence d'anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires

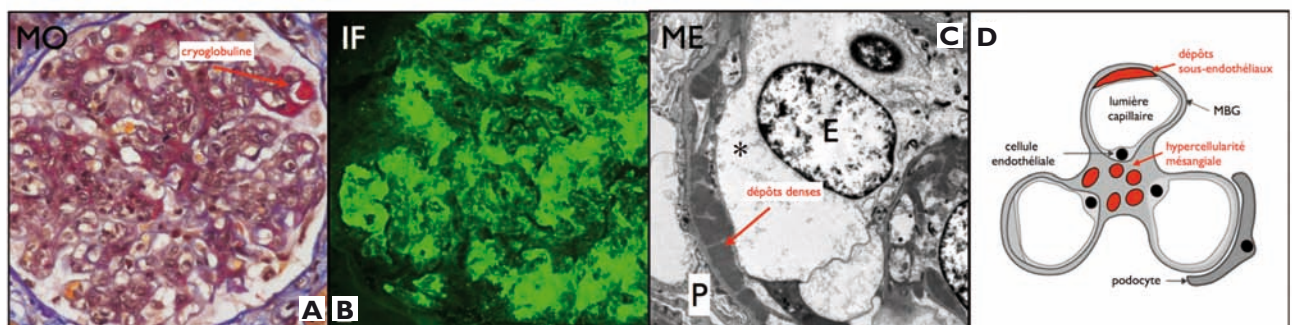


Figure 5. Glomérulonéphrite membrano-proliférative

(Modifiée selon réf.¹⁵).

A. Microscopie optique (MO): prolifération cellulaire mésangiale et infiltration cellulaire endocapillaire, avec présence d'un thrombus protéinique intracapillaire (cryoglobuline, en haut à droite du flocculus glomérulaire) et de nombreux dépôts mésangiaux et périphériques colorés en rouge (coloration trichrome x250). **B.** Immunofluorescence (IF): dépôts immuns d'IgG, mésangiaux et périphériques, abondants et granuleux. **C.** Microscopie électronique (ME): dépôts denses, correspondant aux dépôts immuns d'IgG observés en IF, localisés sur le versant interne de la membrane basale glomérulaire, sous la cellule endothéliale (dépôts «sous-endothéliaux») (E: cellule endothéliale; *: lumière capillaire; P: podocyte). **D.** Schéma d'un glomérule représentant les dépôts sous-endothéliaux de la glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP) de type I, ainsi que l'hypercellularité mésangiale.



(ANCA, *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*) est retrouvée dans 85% des cas. Trois vascularites sont habituellement associées à la présence d'ANCA: la granulomatose avec polyangéite (anciennement granulomatose de Wegener), la polyangéite microscopique (micro-PAN) et la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (anciennement syndrome de Churg et Strauss).

Glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP)

L'incidence des GNMP a nettement diminué ces vingt dernières années et représente moins de 5% des GNP de l'adulte.¹⁴ Cette pathologie touche l'enfant et le jeune adulte, avec une légère prédominance féminine.

Un épisode infectieux précède les premiers signes rénaux dans environ 20% des cas. La protéinurie permanente, accompagnée ou non d'un syndrome néphrotique, est la règle. La microhématurie est habituelle. L'évolution globale des GNMP est généralement défavorable puisque 50% des patients sont en IRT après dix ans.

Les GNMP sont caractérisées en MO par une prolifération mésangiale et membranaire, avec un aspect «en double contour» dû à l'accumulation de matériel mésangial le long de la MBG de l'anse capillaire (figure 5). Trois types de GNMP sont définis en fonction de la composition (IF) et de la localisation (ME) des dépôts immuns au sein de la MBG:

- type I: dépôts immuns (IgG, IgM, C3) sous-endothéliaux;
- type II: C3 intramembraneux (ou «maladie du dépôt dense»);
- type III: dépôts immuns (IgG, IgM, C3) sous-endothéliaux et sus-épithéliaux (probablement un stade plus avancé du type I).

CONCLUSION

Les GNP se manifestent par des symptômes et signes cliniques non spécifiques, tels que protéinurie, hématurie,

altération de la fonction rénale et HTA. La PBR permet, grâce à des critères morphologiques et immuno-histochimiques précis, d'établir une classification histologique de la maladie, d'en estimer le pronostic et d'orienter le traitement. L'identification de marqueurs biologiques permettra de mieux comprendre les mécanismes pathogéniques à l'origine de ces GN, comme par exemple les anticorps anti-PLA2R dans la GEM, considérée actuellement comme une maladie auto-immune. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- En cas de syndrome néphrotique (protéinurie et œdèmes) et/ou néphritique (protéinurie, hématurie, diminution de la fonction rénale), une glomérulonéphrite (GN) est rapidement suspectée alors que dans d'autres situations, le diagnostic n'est évoqué que lors d'un examen d'urine anormal ou d'une élévation de la créatinine
- Le diagnostic précoce d'une GN est essentiel afin de traiter l'atteinte aiguë, mais aussi d'éviter l'évolution vers une insuffisance rénale chronique (IRC)
- La ponction-biopsie rénale (PBR), grâce à des critères morphologiques et immuno-histochimiques précis, permet une classification histologique de la maladie, ainsi qu'une appréciation pronostique et thérapeutique
- Il existe six glomérulonéphrites primitives (néphropathie à IgA, GN extramembraneuse, lésions glomérulaires minimes, hyalinose segmentaire et focale primitive, GN extracapillaire et GN membrano-proliférative) qu'il convient de reconnaître

Bibliographie

- 1 Briançon S, Stengel B, Lassalle M. Incidence de l'IRCT en 2010. *Néphrologie Thérapeutique* 2012;8: S21-37.
- 2 ** Isaza C, De Seigneux S, Martin PY. Protéinurie: rappel physiologique et applications pratiques. *Rev Med Suisse* 2012;8:466-72.
- 3 ** Hemett OM, Descombes E, Eigenmann J, Betticher D, Hayoz D. Hématurie: quel algorithme pour une stratégie diagnostique efficace? *Rev Med Suisse* 2010; 6:2173-9.
- 4 Droz D. Clinico-anatomical forms of primary glomerulonephritis. *Rev Med Interne* 1994;15:390-8.
- 5 Mihatsch MJ. A modern classification of glomerulonephritis. A step forward for the pathologist. *Pathol Res Pract* 1979;164:35-48.
- 6 ** Cherpillod A, Moll S, Venetz JP, Halabi G. Maladie de Berger: que faut-il savoir en 2005? *Rev Med Suisse* 2005;1:551-6.
- 7 Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3177-83.
- 8 Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S, et al. Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society. The Oxford classification of IgA nephropathy: Pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009;76:546-56.
- 9 * Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2088-97.
- 10 * Ronco P, Debiec H. Glomérulopathies extramembraneuses idiopathiques et secondaires. Paris: Presse médicale, 1983;2011:1-8.
- 11 Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361:11-21.
- 12 Maas RJH, Wetzels JFM, Deegens JKJ. Serum-soluble urokinase receptor concentration in primary FSGS. *Kidney Int* 2012;81:1043-4.
- 13 ** Esnault V, Moreau A, Testa A, Besnier D. Glomérulonéphrites extracapillaires. *Nephrol Ther* 2006;2: 446-60.
- 14 * Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis – a new look at an old entity. *N Engl J Med* 2012;366:1119-31.
- 15 * Steddon S, Ashman N, Cunningham J, Chesser A. Oxford handbook of clinical nephrology and hypertension. Oxford University Press, 2006.

* à lire

** à lire absolument