

# Néphropathies glomérulaires

## Glomerular diseases

1

*Marie-Noëlle Peraldi*

Professeur des universités-praticien hospitalier, service de néphrologie et transplantations, hôpital Saint-Louis, Assistance publique–Hôpitaux

de Paris, 75010 et Université Paris 7-Diderot, Paris France

mail : mnperaldi@gmail.com

### Résumé

Les néphropathies glomérulaires (NG), néphropathies diabétiques exclues, sont responsables d'environ 10 à 15 % des insuffisances rénales terminales en France, dans la plupart des pays européens et aux États-Unis. Le mécanisme de nombreuses NG est au moins en partie immunologique, comme le suggèrent les dépôts d'immunoglobulines, de complexes immuns, les cellules de l'immunité et la présence d'anticorps circulants de divers types. Les NG sont anatomiquement caractérisées par : (a) des lésions de la matrice extracellulaire, mésangium et membrane basale glomérulaire avec présence de dépôts d'immunoglobulines, de composants du complément, de fibrine ou de dérivés ; et/ou (b) des lésions des cellules propres (résidentes) du glomérule ; et/ou (c) la prolifération des cellules résidentes du glomérule ou l'infiltration du glomérule par des cellules d'origine sanguine (polynucléaires, lymphocytes, macrophages). Ces anomalies sont associées de façon variable selon le type, inflammatoire ou non, de la glomérulopathie. Elles entraînent des troubles de la perméabilité glomérulaire avec protéinurie (sélective ou non) et hématurie microscopique ou macroscopique. Les syndromes glomérulaires peuvent selon les cas réaliser un syndrome néphrotique, un syndrome néphritique aigu, un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive, une glomérulopathie d'évolution chronique. De nombreuses NG sont, en l'absence de cause décelable, dites idiopathiques ; d'autres sont secondaires à des maladies générales : diabète, lupus, cryoglobulinémie, infections bactériennes ou par le VIH (cette dernière traitée dans le chapitre suivant), angéites aiguës nécrosantes, cancers, amylose notamment. Le diagnostic histologique par ponction biopsie rénale permet de préciser le pronostic et aide à la décision thérapeutique dans la majorité des cas de NG de l'adulte ; chez l'enfant, on renonce à la biopsie en cas de syndrome néphrotique pur ou de syndrome néphritique aigu. Alors que les NG secondaires et certaines NG idiopathiques relèvent de traitements étiologiques ou étiopathogéniques, parfois controversés, la plupart des NG, qu'elles soient idiopathiques ou secondaires, voient leur pronostic amélioré par un traitement non spécifique antihypertenseur et/ou antiprotéinurique : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), capables de ralentir, parfois d'arrêter, la progression de la néphropathie et la détérioration de la fonction rénale.

---

**Mots clés** : Glomérulopathies ; Protéinurie ; Hématurie ; Insuffisance rénale ; Immunopathologie ; Maladies de système

## Abstract

Glomerulopathies, diabetic nephropathies being excluded, account for about 10–15 % of end-stage renal diseases in France, many European countries and the United States. Pathophysiology of many glomerulopathies is dependent on immune mechanisms, as shown by the presence of immunoglobulins, immune complexes and immune cells (as indicated above), and the evidence of circulating antibodies. Pathological findings include : (a) damage of extracellular matrix, i.e. glomerular basement membrane and the mesangium, with the deposition of immunoglobulins, complement components, fibrin (or derivatives) ; and/or (b) damage of structural (resident) glomerular cells ; and/or (c) proliferation of resident cells or of infiltrating cells (polymorphonuclears, lymphocytes, macrophages). Such lesions are variously arranged, according to the type (inflammatory or not) of glomerular disease. Consequently, glomerular permeability is impaired, with the occurrence of proteinuria (albuminuria) and microscopic or gross hematuria. Syndromes of glomerular diseases comprise : nephrotic syndromes, acute nephritic syndrome, rapidly progressive (crescentic) glomerulonephritides, chronic glomerulonephritides. Glomerulopathies may be either idiopathic, or secondary to various systemic diseases, such as lupus, cryoglobulinemia, bacterial or viral infections (VIH infection is dealt within another chapter of the book), vascularitides, cancers, amyloidosis. Renal biopsy has to be performed in almost every adult patient, whereas it has only very few indications for nephrotic or nephritic syndrome in children. While some glomerulonephritides are treated with specific (sometimes controversial) therapies, almost all secondary as well as idiopathic glomerulonephritides benefit from non-specific antiproteinuric/antihypertensive drugs, i.e. angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor antagonists (ARA), able to slow or even stop the progression of the disease.

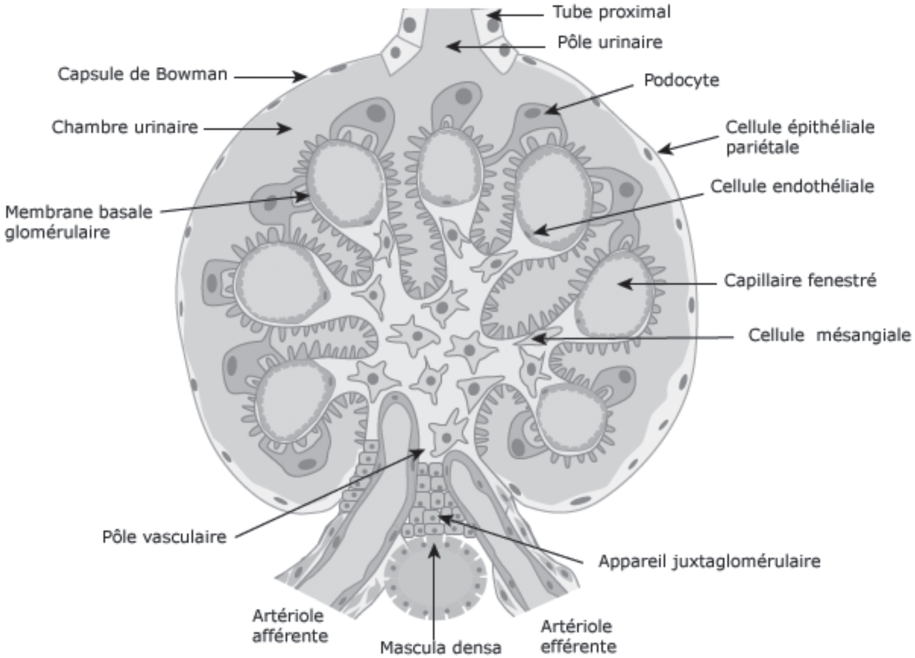
---

**Keywords:** Glomerulopathies; Proteinuria; Hematuria; Chronic kidney disease; Immunopathology; Systemic diseases

## 1.1 Données sur la structure du glomérule

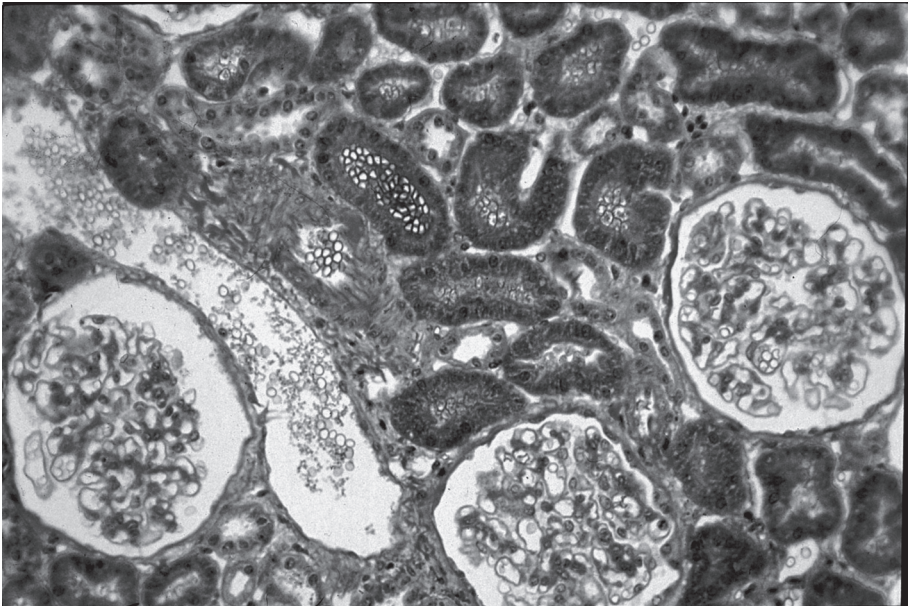
Le glomérule est une sphère mesurant environ 200  $\mu$  de diamètre et qui possède un pôle vasculaire dans lequel arrive l'artériole afférente, et un pôle urinaire en continuité avec le tube contourné proximal (Figures 1.1 et 1.2). L'artériole efférente émerge au pôle vasculaire et forme avec la macula densa l'appareil juxtagloméculaire. Les capillaires forment un système porte artériel entre les artérioles afférente et efférente et constituent le floculus. L'enveloppe du glomérule s'appelle la capsule de Bowman et est constituée de cellules épithéliales pariétales aplaties qui sont en continuité avec les cellules épithéliales du tube contourné proximal. En dehors de ces cellules épithéliales pariétales, il existe trois types de cellules glomérulaires : les cellules endothéliales, les cellules mésangiales et les cellules épithéliales viscérales ou podocytes. L'organisation est la suivante : l'artériole afférente se divise en six à huit branches qui donnent chacune naissance à des capillaires constituant un lobule. Un lobule comprend donc :

- trois ou quatre capillaires tapissés de cellules endothéliales fenestrées ;
- au centre, une tige mésangiale constituée de cellules mésangiales (qui ont des caractéristiques communes avec les cellules musculaires lisses) et de la matrice mésangiale ;



**Figure 1.1 Schéma de la structure glomérulaire normale.**

Source : Collège national des Enseignants de Médecine Interne (Thomas Hanslik, Adrien Flahault) avec l'autorisation de l'Université Médicale Virtuelle Francophone.



**Figure 1.2 Microscopie optique. Glomérules normaux.**

- et sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire (MBG), des podocytes qui sont de volumineuses cellules en forme de pieuvre avec des prolongements cellulaires appelés pédicelles qui reposent sur la MBG.

La MBG sépare les podocytes des cellules endothéliales et mésangiales. Elle comprend trois couches (lamina rara externa, lamina densa et lamina rara interna) et est constituée de collagène IV, de laminine, du nidogène (ou enactine) et de protéoglycans.

La fente de filtration est un espace limité par la MBG (lamina rara externa) et par les pédicelles des podocytes. La néphrine et la podocine sont deux protéines majeures du diaphragme de fente.

## 1.2 Les syndromes glomérulaires

### 1.2.1 Sémiologie analytique

Les signes principaux des néphropathies glomérulaires (NG) (Encadré 1.1) sont la protéinurie, l'hématurie et l'hypertension artérielle (HTA) qui peuvent être symptomatiques ou asymptomatiques. La protéinurie est constante dans les NG, composée majoritairement d'albumine (> 50 % de la protéinurie), dite sélective quand l'albumine en représente plus de 80 %. L'abondance de la protéinurie varie selon le type de la néphropathie, la phase de la maladie, certains facteurs intercurrents. Au cours de la maladie de Berger (NG à dépôts mésangiaux d'IgA), la protéinurie est souvent discrète (< 1 g/24 h) et peut être intermittente. Dans la néphrose lipoïdique (NL), la protéinurie dépasse souvent 10 g/24 h.

L'HTA est présente chez environ 30 % des patients ayant une NG primitive, souvent précoce, détectée même en l'absence de diminution significative du débit de filtration glomérulaire (DFG) ; sa prévalence augmente en cas d'insuffisance rénale.

La protéinurie (albuminurie) implique une anomalie de la perméabilité (ou « perm-sélectivité ») glomérulaire :

- par diminution de l'électronégativité de la MBG qui normalement s'oppose à la filtration de l'albumine elle-même négativement chargée ;
- par lésions structurales de la MBG permettant le passage de protéines de poids moléculaire élevé, comme l'albumine (70 000 daltons) ; et/ou par élévation de la pression de filtration intraglomérulaire, dépendante ou non d'une HTA systémique.

#### **Encadré 1.1 Éléments du syndrome glomérulaire (diversement associés)**

Protéinurie isolée (asymptomatique)

Syndrome néphrotique : protéinurie supérieure à 3 g/24 h avec hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L et œdèmes

Hématurie microscopique (asymptomatique)

Hématurie macroscopique indolore, sans caillots, avec érythrocytes déformés

Hypertension artérielle

Diminution du débit de filtration glomérulaire, insuffisance rénale progressive



L'hématurie des NG est de mécanisme incertain, peut-être liée à des ruptures de la MBG telles qu'elles ont été observées au microscope électronique dans un certain nombre d'affections.

L'HTA des NG est également de mécanisme mal connu, probablement non unique, impliquant rétention hydrosodée avec hypervolémie dans certains cas, hypercatécholaminémie ou hyperangiotensinémie dans d'autres situations. Protéinurie, hématurie, hypertension sont de sévérité variable et sont associées diversement ; leur regroupement en syndromes glomérulaires est décrit ci-après.

### **1.2.2 Le syndrome néphrotique (SN) et ses complications**

Il est défini par une protéinurie supérieure à 3 g/24 h, faite majoritairement d'albumine, avec hypoalbuminémie (< 30 g/L) et le plus souvent œdèmes déclives : une hypogammaglobulinémie et une hyperlipidémie sont souvent présentes. Toutes les glomérulopathies peuvent entraîner un SN.

Le mécanisme de la rétention hydrosodée du SN est détaillé dans le chapitre « Troubles hydroélectrolytiques ».

Le SN a ses complications propres, indépendantes du type de l'affection glomérulaire. Des épanchements séreux transsudatifs affectant la plèvre, le péricarde et le péritoine dans les cas de rétention hydrosodée massive, réalisent une anasarque.

Les thromboses compliquent l'évolution d'environ 25 % des SN : phlébite des membres inférieurs ou des veines iliaques et thromboses des veines rénales (TVR) principalement ; l'atteinte d'autres veines ou des artères est rare. La TVR affecte plus particulièrement les patients atteints de glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM). Elle peut être révélée par une embolie pulmonaire, ou rarement par des signes locaux (gros rein douloureux) ou par une hématurie macroscopique. Elle est souvent latente, détectée par un examen d'imagerie, dont l'indication systématique reste discutée : échographie-Doppler ; angiographie ou angioscanner ; imagerie par résonance magnétique (IRM) montrant l'image directe de la thrombose. L'IRM apparaît comme un examen fiable et non invasif pour le diagnostic de TVR. Chez le petit enfant, les phénomènes thrombotiques sont plus graves que chez l'adulte, atteignent plus volontiers les territoires artériels et sont favorisés par des épisodes de déshydratation extracellulaire. Le mécanisme des thromboses est imparfaitement connu. L'état d'hypercoagulabilité commun à tous les SN, corrélé avec le degré d'hypoalbuminémie, est un facteur favorisant associant :

- hyperplaquetose et hyperagrégabilité plaquettaire ;
- élévation des concentrations plasmatiques de protéines de la coagulation : facteur V, facteur VIII, fibrinogène (par synthèse hépatique exagérée) ;
- diminution de la concentration plasmatique des anticoagulants naturels : antithrombine III et protéine S libre (par perte urinaire accompagnant la protéinurie) ;
- état hypofibrinolytique de mécanisme complexe.

L'hypovolémie, l'hyperviscosité (liée à l'hyperfibrinogénémie), la corticothérapie favorisent les accidents thrombotiques. Il est possible qu'en plus de l'hypercoagulabilité systémique, des phénomènes d'activation intrarénale de la coagulation aient un rôle dans la constitution des TVR. Le traitement anticoagulant est nécessaire en cas de thrombose

(périphérique ou rénale) constituée, avec ou sans signes cliniques ; il doit être prolongé pendant plusieurs mois, ou jusqu'à la rémission ou la guérison du SN. L'anticoagulation prophylactique au cours de tout SN, ou de toute GEM avec SN, est controversée : systématique pour certains auteurs quand l'albuminémie est inférieure à 20 g/L, réservée aux patients ayant un antécédent de thrombose ou ayant un facteur surajouté de thrombose, par exemple alitement prolongé, intervention chirurgicale, obésité.

Les infections sont devenues une complication rare des SN à redouter surtout chez le petit enfant : pneumonies et péritonites sont les principales. Elles sont favorisées par la diminution des IgG plasmatiques.

L'hyperlipidémie est présente dans la majorité des cas de SN, associant hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie. La cholestérolémie est de l'ordre de 3 à 5 g/L (7,7 à 12,8 mmol/L) dans la plupart des cas, avec élévation prédominante des lipoprotéines de faible densité (LDL) et de très faible densité (VLDL) et baisse des lipoprotéines de haute densité (HDL). La cholestérolémie et l'albuminémie sont corrélées inversement. Les mécanismes de l'hyperlipidémie du SN sont multiples : augmentation de la synthèse hépatique des lipoprotéines (associée à celle de l'albumine) ; diminution du catabolisme des VLDL par diminution de l'activité lipoprotéine lipase. L'hyperlipidémie du SN disparaît quand le SN guérit ou régresse. Les conséquences cliniques de l'anomalie lipidique du SN sont incertaines ; certaines études ont révélé une augmentation du risque d'insuffisance coronarienne, mais d'autres études n'ont pas confirmé ce fait. En conséquence la mise en route d'un traitement hypocholestérolémiant systématique est controversée. Les fibrates sont de maniement difficile en raison du risque important de rhabdomyolyse aiguë. Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ont un risque moindre de rhabdomyolyse et peuvent être prescrits si le risque coronarien apparaît élevé chez un patient particulier, en surveillant la concentration sérique de CPK en début de traitement.

Une insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle complique l'hypovolémie présente dans certains types de SN, principalement la NL ; l'insuffisance rénale régresse rapidement sous corticothérapie.

Un état de dénutrition peut être observé chez le petit enfant au cours de SN avec protéinurie massive, prolongée rebelle au traitement.

### **1.2.3 Syndrome néphritique aigu**

C'est l'expression clinique d'une affection glomérulaire d'installation (ou d'exacerbation) brusque. Elle entraîne une rétention rénale élective de sodium, associant une réduction brutale du DFG et le maintien de la réabsorption rénale de sodium. Les lésions glomérulaires sont inflammatoires. Le syndrome néphritique aigu associe l'installation en moins de 48 heures des signes suivants : œdèmes généralisés ; HTA hypervolémique hyporéninémique avec souvent œdème pulmonaire ; protéinurie ; hématurie : microscopique abondante ( $> 100\ 000/\text{min}$ ) ou macroscopique ; insuffisance rénale souvent modérée (créatininémie 150–300  $\mu\text{mol/L}$ ), parfois sévère oligoanurique. Le syndrome néphritique aigu est rapidement réversible. En raison du risque d'œdème viscéral, l'hyperhydratation doit être traitée d'urgence par injection intraveineuse d'un diurétique de l'anse. Les principales causes du syndrome néphritique aigu apparaissent dans l'Encadré 1.2.

**Encadré 1.2 Causes principales du syndrome néphritique aigu**

Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse  
Poussée de glomérulonéphrite membranoproliférative  
Poussée aiguë d'une glomérulopathie à dépôts d'IgA  
Vascularite aiguë

**1.2.4 Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive**

Il comporte l'installation, en deux à huit semaines environ, des signes suivants : protéinurie d'abondance variable, avec parfois SN et œdèmes ; hématurie microscopique ou macroscopique ; IRA ou rapidement progressive avec à l'admission créatininémie atteignant ou dépassant 600 ou 700 mol/L, et souvent oligurie. L'HTA est inconstante, peu sévère en règle générale. Le syndrome est plus fréquent chez l'adulte que le syndrome néphritique aigu. Il correspond dans la majorité des cas à une glomérulonéphrite avec prolifération extracapillaire (croissants). L'affection peut être soit primitive, soit déclenchée par des anticorps anti-MBG, soit dépendante d'une vascularite aiguë nécrosante, soit satellite d'un état infectieux bactérien. L'insuffisance rénale peut nécessiter une séance d'épuration extrarénale d'urgence.

**1.2.5 Insuffisance rénale progressive des néphropathies glomérulaires : mécanismes et implications thérapeutiques**

Des mécanismes communs, démontrés chez l'animal d'expérience et pour certains d'entre eux chez l'homme, prennent part dans l'évolution des NG chroniques vers l'insuffisance rénale, indépendamment de leur type immunopathologique et histologique :

- l'insuffisance rénale progressive des NG est due à plusieurs facteurs :
  - diminution de la surface filtrante du glomérule,
  - diminution de la perméabilité hydraulique membranaire,
  - sclérose segmentaire, puis globale du glomérule,
  - présence de lésions vasculaires et de lésions tubulo-interstitielles associées qu'aux lésions glomérulaires. L'insuffisance rénale est mieux corrélée avec les lésions tubulo-interstitielles qu'avec les lésions glomérulaires elles-mêmes, sauf en cas de prolifération extracapillaire majeure ;
- l'HTA est un facteur démontré de progression des NG, notamment de la néphropathie diabétique et de la hyalinose segmentaire et focale (HSF). L'hypertension peut être nocive par plusieurs mécanismes : constitution de lésions rénales microvasculaires ; élévation de la pression intraglomérulaire avec lésions endothéliales et augmentation de la protéinurie ;
- l'angiotensine II, par l'intermédiaire de ses récepteurs rénaux AT1 artériolaires et glomérulaires, élève la pression intraglomérulaire, contribue à augmenter la protéinurie, favorise la synthèse de collagène et inhibe la dégradation de la matrice extracellulaire. De plus, un effet synergique profibrosant de l'aldostérone et de l'angiotensine II est probable ;

- il existe une relation entre le degré de la protéinurie et l'évolutivité des maladies rénales : ce fait apparaît en particulier établi pour l'ensemble des NG ;
- divers composants de la protéinurie participent probablement à la création des lésions tubulo-interstitielles et de la sclérose rénale par leurs effets cytotoxiques pour les cellules tubulaires, et leurs effets pro-inflammatoires, profibrosants et hyperplasians : albumine, cytokines, facteurs de croissance (*insulin-growth factor* ou IGF, *transforming growth factor-beta* ou TGF- $\beta$ ), transferrine, composants réactifs du complément. De plus, la réabsorption des protéines par les cellules tubulaires crée des lésions tubulaires, visibles en microscopie optique, qui sont elles-mêmes sources de fibrose interstitielle. L'hyperlipidémie pourrait elle-même avoir un rôle nocif par apport de lipoprotéines peroxydées cytotoxiques.

Conformément à ces données, des traitements antihypertenseurs et antiprotéinuriques (non spécifiques, non immunologiques) ont été prescrits dans le cadre de larges études multicentriques. Les résultats de ces traitements peuvent être résumés ainsi :

- les bloqueurs du système rénine-angiotensine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ont un effet bénéfique net sur l'évolution à long terme des glomérulopathies diabétiques, et sur l'évolution des glomérulopathies non diabétiques avec protéinurie abondante supérieure à 2 g/24 h ;
- le bénéfice rénal des IEC apparaît supérieur à celui des autres antihypertenseurs en raison d'un effet propre de réduction de la protéinurie obtenu par cette classe de médicaments.

En pratique, les buts du traitement non spécifique/non immunologique des NG sont de ramener la pression artérielle à 130/80 mmHg si la protéinurie est supérieure à 1 g/24 h, et de réduire la protéinurie à moins de 0,5 g/24 h. Cette recommandation s'applique à toutes les NG chroniques, quel que soit leur type histologique.

## 1.3 Néphrose lipoidique (NL) ou syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (SNLGM)

### 1.3.1 Définitions, épidémiologie, anatomie pathologique, classification

On regroupe sous le terme de syndrome néphrotique idiopathique (SNI) un SN primitif qui regroupe deux variants histologiques :

- le SNLGM ;
- et la HSF primitive.

Dans les deux cas, le tableau est dominé par la présence d'une protéinurie sélective massive (> 3 g/24 h) et d'une hypoalbuminémie (< 30 g/L).

Le SNLGM se caractérise par l'absence de lésions glomérulaires visibles en microscopie optique et l'absence de dépôts d'immunoglobulines ou de compléments en immunofluorescence. L'atteinte glomérulaire n'est habituellement pas associée

à une infiltration de cellules sanguines ou de prolifération de cellules résidentes. En microscopie électronique, les pieds (pédicelles) des cellules épithéliales viscérales (podocytes) sont fusionnés. Cet aspect est non spécifique et souvent observé en cas de protéinurie néphrotique. Le SNLGM représente 75 % des SN de l'enfant et 10 à 15 % des SN de l'adulte. Chez l'enfant, elle atteint plus souvent le garçon que la fille, le plus souvent entre trois et dix ans. Certains enfants ont des antécédents atopiques, de signification incertaine quant à leur relation avec la néphropathie. Chez l'adulte, de nombreux cas de SNLGM ont été décrits en association avec la maladie de Hodgkin. Le SN peut être révélateur du lymphome ou annonciateur d'une rechute. L'évolution du SN est parallèle à celle de l'hémopathie. Des SNLGM ont également été décrits chez l'adulte après prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens.

La HSF primitive est moins fréquente chez les jeunes enfants (15 à 20 % des SN de l'enfant) et, contrairement au SNLGM, est associée à des lésions histologiques (hyalinose segmentaire, sclérose glomérulaire) et est une pathologie beaucoup plus hétérogène. Chez l'adulte comme chez l'enfant, la HSF primitive peut survenir d'emblée ou compliquer un SNLGM (cf. partie 1.4 "Hyalinose segmentaire et focale", chapitre HSF).

### **1.3.2 Signes et diagnostic du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes**

Le signe constant du SNLGM est le SN qui est pur dans 90 % des cas chez l'enfant. Le SN est d'installation brusque avec prise de poids de plusieurs kilogrammes en quelques jours. Les œdèmes sont constants avec parfois ascite, épanchement pleural, épanchement péricardique. La protéinurie peut dépasser 10 g/24 h. Elle est sélective, composée pour plus de 80 % d'albumine. La pression artérielle est normale ou basse dans les formes hypovolémiques fréquentes chez l'enfant. Elle est souvent modérément augmentée chez l'adulte de fait de l'hypervolémie fréquemment présente. Une hématurie de faible débit est rarement présente (10 % des cas).

Chez l'enfant, du fait de la fréquence du SNLGM, la biopsie rénale n'est pas indiquée sauf en cas d'atypies biocliniques (hématurie de fort débit, hypocomplémentémie). Le traitement est entrepris devant les seuls éléments cliniques. Chez l'adulte, comme devant tout SN, la biopsie rénale est réalisée.

### **1.3.3 Physiopathologie**

Les mécanismes pathogéniques des SNI restent mal connus. Les trois faits suivants, protéinurie importante (et donc anomalie de la barrière de filtration), récurrences fréquentes et réponse aux corticoïdes, suggèrent la sécrétion par des cellules immunitaires d'un facteur circulant qui altère les fonctions des podocytes. Les hypothèses suivantes sont issues de travaux récents :

- le rôle de l'*Angiopoietin-like 4* (Angptl4) : l'Angptl4 est une adipokine qui joue un rôle crucial dans le métabolisme des lipides. Récemment, des rats transgéniques sur-exprimant cette protéine au niveau podocytaire ont développé des lésions de SNLGM. L'hypersécrétion podocytaire d'Angptl4 interagit avec les charges négatives de la MBG, modifie ces charges et augmente la perméabilité glomérulaire. Des études chez l'homme sont en cours ;



- le rôle de la molécule CD80 : la molécule CD80 (ou B7.1) est une molécule de co-stimulation exprimée par les cellules présentatrices d'antigènes (monocytes) et par les cellules B. Elle n'est pas exprimée normalement par le podocyte mais son expression peut y être induite en présence de LPS ou de puromycine, mais aussi au cours des néphropathies lupiques et des SNI. L'induction de CD80 s'accompagne d'une désorganisation du cytosquelette des podocytes avec fusion des pieds des pédicelles. Récemment, cinq patients avec récurrences de SNI traités par abatacept, un inhibiteur de CD80, ont connu des rémissions complètes prolongées ;
- le rôle de c-MIP : c-MIP est une protéine de 86 kDa qui n'appartient à aucune famille connue et qui a été purifiée à partir de lymphocytes T de patients avec SNLGM. Son expression est augmentée dans les podocytes de SNLGM, mais pas au cours de diverses néphropathies prolifératives. Son expression est également augmentée dans les cellules de Reed-Sternberg en cas de SNLGM associé à une maladie de Hodgkin. La protéine c-MIP favorise l'apoptose, interagit avec la néphrine et avec NF- $\kappa$ B. Son rôle exact reste à définir ;
- les autres facteurs de perméabilité : leur rôle potentiel est discuté dans la partie 1.4 portant sur les HSF dans le chapitre HSF.

### 1.3.4 Évolution, traitement

En dehors du traitement symptomatique du SN, le traitement du SNLGM repose sur la corticothérapie par prednisone ou prednisolone, selon les schémas suivants :

- chez l'enfant :
  - 2 mg/kg/j pendant quatre semaines sans dépasser 60 mg/j,
  - puis 2 mg/kg tous les deux jours pendant huit semaines,
  - puis 1,5 mg/kg tous les deux jours pendant deux semaines,
  - puis 1 mg/kg tous les deux jours pendant deux semaines,
  - puis 0,5 mg/kg tous les deux jours pendant deux semaines,
  - puis arrêt ;
- chez l'adulte :
  - 1 mg/kg/j pendant quatre semaines,
  - puis diminution lente sur six mois,
  - puis arrêt.

Les mesures associées incluent la restriction sodée, la restriction en glucides d'absorption rapide, une supplémentation en calcium et en vitamine D, une protection gastrique.

La protéinurie est régulièrement surveillée. Trois cas de figure peuvent survenir :

- la rémission complète (corticocensibilité) : elle est obtenue chez 90 % des enfants après une, deux ou trois poussées et chez 60 à 75 % des adultes ;
- la corticodépendance : elle est définie par une rechute survenant lors de la diminution des corticoïdes ou dans les trois mois suivant son arrêt. Le but est alors de maintenir la rémission en évitant à la fois les signes d'intolérance aux corticoïdes et le recours aux immunosuppresseurs. On y parvient quand la rémission peut être obtenue avec une posologie de 0,5 mg/kg un jour sur deux. Au-dessus de cette dose, l'association à un autre traitement s'avère nécessaire pour limiter les effets indésirables de la corticothérapie (en particulier le retard de croissance). On peut alors utiliser les traitements suivants :
  - la ciclosporine souvent utilisée en premier choix. Son efficacité chez l'enfant est rapportée dans au moins 50 % des cas. Le taux résiduel efficace doit être voisin de 100 ng/mL,

- le rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20, de plus en plus utilisé chez l'enfant et chez l'adulte. Il induit des rémissions prolongées et permet l'arrêt des autres traitements. Les effets indésirables sont rares. Cet anticorps pourrait agir en modulant les interactions entre lymphocytes T et lymphocytes B, mais il pourrait agir aussi directement sur le podocyte à la surface duquel il se lie via une sphingomyéline exprimée à la membrane podocytaire,
- le cyclophosphamide (CYC) ou le chlorambucil. Ils sont de moins en moins utilisés du fait de leurs effets secondaires (cytopénies, risques infectieux, risques oncogènes à long terme, et surtout risque gonadique avec azoospermie),
- le lévamisole (Solaskil<sup>®</sup>) dont le mode d'action dans le SNLGM reste inconnu peut permettre une épargne en stéroïdes ;
- la corticorésistance : elle est définie par la non-réponse au traitement. Elle concerne 10 % des enfants. On recommande alors chez l'enfant :
  - de faire une biopsie rénale à la recherche de lésions de HSF ou de prolifération mésangiale diffuse,
  - de rechercher des mutations dans des gènes codant pour des protéines podocytaires (par exemple, néphrine, podocytine),
  - de tenter un traitement par la ciclosporine (ou le tacrolimus) qui peut, dans 30 à 50 % des cas, permettre une rémission. On peut ajouter, en cas de rémission partielle, du mycophénolate mofétil (MMF).

Chez l'adulte, la ciclosporine est également prescrite en cas de corticorésistance. La place du rituximab n'est pas clairement définie à ce jour.

Dans les formes corticorésistantes, l'évolution se fait dans 40 à 50 % des cas vers l'insuffisance rénale chronique (IRC).

## 1.4 Hyalinose segmentaire et focale

### 1.4.1 Définition. Épidémiologie

La HSF est une lésion glomérulaire caractérisée par des lésions glomérulaires focales qui favorisent la sclérose glomérulaire. La HSF est une maladie du podocyte. Elle se traduit cliniquement par une protéinurie et souvent un SN. Elle évolue le plus souvent vers l'IRC terminale et a la particularité de récidiver sur le greffon rénal après transplantation dans environ 35 % des cas. Elle représente 20 % des SN de l'enfant et 40 % des SN primitifs de l'adulte. Chez l'adulte, environ 50 % des cas évoluent vers l'IRC terminale en quatre à huit ans. Les lésions de HSF sont rencontrées avec une fréquence croissante sur les biopsies rénales.

### 1.4.2 Modèles expérimentaux

Les mécanismes de constitution de la HSF sont l'objet de nombreuses études, parce que la lésion ressemble aux formes débutantes de sclérose glomérulaire globale caractéristique du rein urémique, i.e. des lésions de l'insuffisance rénale terminale quelle que soit la néphropathie initiale. L'élucidation de ces mécanismes pourrait contribuer à l'institution de traitements tendant à ralentir l'évolution de l'IRC. La reproduction

expérimentale de la HSF fait appel à des modèles comportant soit une protéinurie massive (SN par injection d'aminonucléoside de puromycine), soit une réduction néphronique par ablation de 3/4 à 5/6 du tissu rénal avec hyperpression intracapillaire et augmentation du DFG dans les néphrons restants.

Dans ces modèles expérimentaux chez le rat, les rôles respectifs restent à établir dans la genèse des lésions hyalines et scléreuses :

- du traumatisme endothélial lié à l'hyperpression glomérulaire ;
- du détachement des cellules glomérulaires épithéliales viscérales de la MBG consécutif à l'hypertrophie ;
- de la protéinurie elle-même ;
- de diverses substances fibrogènes produites localement par les cellules glomérulaires structurelles endothéliales ou mésangiales lésées, ou par des macrophages : cytokines cytotoxiques, facteurs de croissance, notamment TGF- $\beta$ .

L'extrapolation à l'homme de données obtenues essentiellement chez le rat doit rester prudente ; les études de biopsies rénales humaines par les méthodes de biologie moléculaire apporteront des données utiles dans ce domaine.

Récemment, des modèles expérimentaux ciblant les podocytes ont été mis au point : souris invalidée pour le gène de l'alpha-actinine 4, modèle avec sur-expression podocytaire de Thy-1.1, hyperexpression podocytaire du récepteur de la toxine diphtérique. Ces modèles ont permis de montrer la déplétion podocytaire et son rôle dans la progression.

### **1.4.3 Physiopathologie et cadre étiologique des hyalinoses segmentaires et focales chez l'homme**

Les lésions de HSF sont soit primitives idiopathiques, soit observées dans de nombreuses situations chez l'homme décrites ci-dessous (Tableau 1.1).

#### *1.4.3.1 Hyalinoses segmentaires et focales secondaires*

##### **1.4.3.1.1 Hypertension artérielle. Diabète. Obésité**

Ces trois affections peuvent entraîner des lésions d'HSF. Ces conditions exposent à une hypertension et une hyperfiltration glomérulaires qui conduisent à un « stress » mécanique des podocytes et à des modifications structurelles de ces cellules. Plusieurs médiateurs ont été étudiés. L'angiotensine II favorise l'hypertrophie du podocyte et diminue l'expression de la néphrine, une protéine-clé du diaphragme de fente. Le TGF- $\beta$  diminue l'expression podocytaire des intégrines (molécules d'adhérence), diminuant ainsi l'adhérence du podocyte à la MBG. Les podocytes hypertrophiés se détachent et meurent par apoptose, entraînant ainsi une déplétion en podocytes.

##### **1.4.3.1.2 Causes médicamenteuses**

Le pamidronate peut induire des lésions de HSF, peut-être par son effet d'inhibition sur le cytosquelette décrit dans les ostéoclastes. Les immunosuppresseurs peuvent également entraîner des lésions de HSF, soit via l'hypertension (ciclosporine, tacrolimus), soit par diminution de l'expression de la néphrine, comme cela a été démontré avec la rapamycine. Le lithium a également été impliqué dans la survenue d'HSF.

**Tableau 1.1 Classification étiologique et clinique des hyalinoses segmentaires et focales (HSF)**

Lésions podocytaires	Cadre étiologique	Tableau clinique
Primitives idiopathiques	HSF idiopathique	Syndrome néphrotique
Virales	VIH Parvovirus B19	Syndrome néphrotique inconstant
Médicamenteuses	Héroïne Pamidronate Lithium Sirolimus Produits anabolisants	Syndrome néphrotique
Mutations génétiques	Néphrine Podocine Alpha-actinine 4 TRPC6	Syndrome néphrotique
Secondaires à la réduction néphronique et à l'adaptation fonctionnelle	Reflux vésico-urétéral Dysplasie rénale Oligoméganéphronie Obésité Diabète Hypertension Drépanocytose Glomérulopathies primitives Néphrectomie Néphropathies vasculaires Cardiopathies	Protéinurie souvent non néphrotique
Divers	Allogreffe rénale Prééclampsie Sarcoïdose Syndrome d'Alport	-

#### 1.4.3.1.3 Causes virales

Le parvovirus B19 et surtout le VIH sont responsables de lésions podocytaires. Le VIH-1 infecte directement les podocytes et les cellules tubulaires rénales. Certains gènes du VIH-1 comme le gène *Nef* (Negative Regulatory Factor) ont été directement impliqués dans la survenue des néphropathies du VIH (HIVAN). Le VIH est classiquement associé à la forme avec collapsus du flocculus, mais de plus en plus souvent aujourd'hui, la forme dite « classique » de HSF est décrite en association avec ce virus.

#### 1.4.3.1.4 Causes monogéniques

Ces formes seraient responsables d'environ 5 % des HSF, tous âges confondus. Elles sont le plus souvent présentes dans les formes familiales de la maladie, mais des mutations sporadiques ont été décrites, par exemple du gène de la podocine. Les gènes impliqués codent pour des protéines importantes pour la régulation du cytosquelette des podocytes. Les mutations des protéines suivantes ont été impliquées :

- la néphrine, protéine transmembranaire, qui par son segment intracytoplasmique régule la mobilité des filaments d'actine ;
- la podocine, protéine adaptatrice qui facilite la coordination entre néphrine et CD2-AP (*CD2-associated protein*) ;
- la CD2-AP qui maintient l'organisation des filaments d'actine ;
- l'alpha-actinine-4, qui se lie directement aux filaments d'actine et est indispensable à la morphologie normale du podocyte ;
- le canal TRPC6 (*transient receptor potential cation channel 6*), canal calcique indispensable à la polymérisation des filaments d'actine ;
- d'autres protéines telles que l'Inverted Formin (INF) ou la phospholipase C ont été impliquées.
- car cela concerne toutes les protéines citées Ces protéines interviennent pour la plupart au niveau des filaments d'actine et ont montré le rôle clé des mouvements d'actine et du cytosquelette dans l'intégrité du diaphragme de fente ;

#### 1.4.3.1.5 Les gènes de susceptibilité les gènes de susceptibilité

À côté des mutations de gènes podocytaires impliqués dans la survenue de HSF, des polymorphismes survenant au niveau de deux gènes ont été impliqués dans la susceptibilité à développer une HSF chez les sujets afro-américains, chez qui cette atteinte rénale est beaucoup plus fréquente que chez les Caucasiens :

- les polymorphismes du gène *MYH9* qui code pour la chaîne lourde 9 de la myosine. La protéine interagit directement avec le filament d'actine. Les polymorphismes de ce gène ont été associés aux HSF, mais aussi à des néphropathies non protéinuriques. Un signe d'appel simple à rechercher dans le cadre des mutations de *MYH9* est la présence de corps d'Auer dans les polynucléaires,
- les polymorphismes du gène *APOL1* : ce gène, qui code pour l'apolipoprotéine 1, est le principal impliqué dans la susceptibilité à développer une HSF chez les sujets de race noire. Les polymorphismes de ce gène protègent contre la trypanosomiase (maladie du sommeil), l'APOL1 pouvant interagir avec la paroi du parasite. Le mécanisme favorisant la survenue de HSF n'est pas connu. Ces variants génétiques à haut risque de HSF sont présents chez 50 % des Afro-Américains, mais seulement chez 5 % des Européens,

#### 1.4.3.1.6 Le facteur circulant de perméabilité

Le facteur circulant « de perméabilité », son a été suggérée dès 1972, lorsqu'ont été décrites trois récives précoces (entre deux semaines et trois mois) de HSF après transplantation rénale. Des récives ont depuis été décrites dès la 48<sup>e</sup> heure post-transplantation rénale. Les traitements précoces par échanges plasmatiques permettent une rémission. Ces données suggèrent que les lésions podocytaires, responsables de la protéinurie précoce, peuvent être réversibles lorsqu'elles sont traitées avant la survenue de lésions cicatricielles. Le sérum de patients atteints induit une protéinurie chez l'animal. Si l'existence de ce facteur circulant n'est pas mise en doute, sa nature reste sujette à controverse. Le candidat le plus probable aujourd'hui est le récepteur soluble de l'urokinase (suPAR) : cette protéine circule à un taux très élevé lors du diagnostic et des récives d'HSF (Wei C, et al. *Nature Medicine*). Les concentrations plasmatiques pré-transplantations rénales prédisent la récive. Ce récepteur soluble active les intégrines bêta-3, impliquées dans l'effacement des pieds des pédicelles. Le



rôle de suPAR dans la genèse des HSF doit cependant être considéré avec prudence car les résultats décrits ci-dessus ne sont pas retrouvés par toutes les équipes.

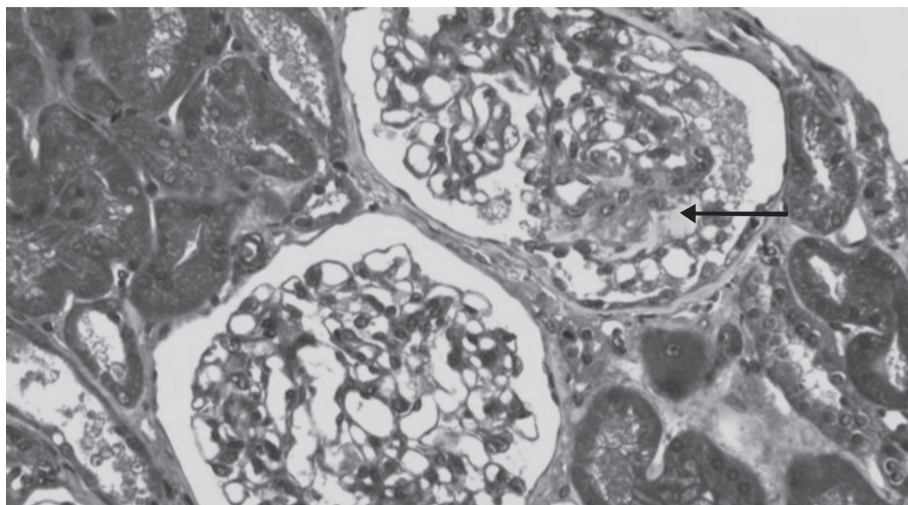
#### 1.4.4 *Tableau clinique*

Le signe majeur de la HSF est le SN, présent dans 50 % des cas ou plus ; la maladie peut aussi être révélée par une protéinurie sans SN (Tableau 1.1). La protéinurie est non sélective, l'albumine en représentant 60 à 70 %. Elle est associée à une hématurie microscopique chez la moitié des patients. La HSF peut également être révélée par une HTA, présente chez la moitié des patients, toujours associée à une protéinurie. Une IRC d'un degré variable est présente dès le premier examen chez environ 25 % des patients. Les autres signes sont soit liés à une complication du SN, soit liés à une maladie éventuellement associée.

L'abondance de la protéinurie initiale est un facteur pronostique classique de progression dans les HSF. On admet que si la protéinurie est inférieure à 2 g/j, seulement 15 % des patients vont atteindre le stade d'IRC terminale. Ce pourcentage atteint 60 % chez les patients avec SN. Cependant, lorsque la rémission complète est obtenue, le risque de progression diminue considérablement. Il est donc très important de tenter d'obtenir une rémission complète. Le pronostic rénal reste cependant grave quand les lésions de HSF sont associées à des néphropathies chroniques.

#### 1.4.5 *Classification histologique*

En 2004, D'Agati et al. ont proposé une classification histologique des lésions de HSF (Figure 1.3). Dans cette classification, cinq lésions de HSF peuvent être décrites :



**Figure 1.3** Hyalinose segmentaire et focale (HSF) classique avec podocytes turgescents. Zone de hyalinose segmentaire (flèche).

- la forme classique, la plus fréquente avec des altérations podocytaires, des dépôts hyalins et de la sclérose. Ces lésions sont segmentaires (sur une surface limitée du glomérule, le plus souvent en périphérie du flocculus) et focales (elles ne siègent que dans certains glomérules). Sous les podocytes lésés coexistent des zones hyalines et scléreuses. La lésion évolue vers la formation d'une synéchie flocculocapsulaire. Les lésions tubulo-interstitielles sont proportionnelles à la sévérité des lésions glomérulaires ;
- la HSF avec hypercellularité endocapillaire. Des cellules inflammatoires sont présentes. Il s'agit d'une forme rare qui serait de mauvais pronostic ;
- la HSF localisée au pôle urinaire (*tip lesion*). Cette lésion prédomine au voisinage du début du tube proximal. Cette lésion peut s'observer dans les néphropathies diabétiques, les néphropathies à dépôts mésangiaux d'IgA (NIGa) ou la GEM. Cette lésion est de bon pronostic avec une bonne réponse aux corticoïdes, aussi fréquente que celle observée au cours des SN à lésions glomérulaires minimales ;
- la HSF péri-hilaire. Dans cette forme, la lésion se situe au pôle vasculaire du glomérule, en regard de l'artériole afférente. Cette forme se voit volontiers dans les HSF secondaires avec hyperpression capillaire glomérulaire ;
- la HSF avec collapsus du flocculus (forme dite « avec *collapsing* »). Il y a un collapsus des anses capillaires avec en périphérie, des podocytes hypertrophiques, hyperplasiques et turgescents. L'atteinte tubulo-interstitielle est souvent sévère. Elle est typique des lésions induites par le VIH. Cette forme histologique est la plus sévère et les rémissions sont rares (15 % versus 78 % dans les formes avec *tip lesion* sans lésion cicatricielle).

## 1.4.6 Traitement

### 1.4.6.1 Traitement non immunosuppresseur

Comme au cours des autres néphropathies, le contrôle tensionnel et l'utilisation d'IEC ou d'ARA II est indispensable. Comme dans les autres NG, les bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone ralentissent la progression. Le traitement symptomatique du SN associe limitation des apports sodés (moins de 6 g de NaCl par jour), diurétiques, statines. Dans les formes secondaires au VIH, le traitement antirétroviral est recommandé, même en l'absence de tout autre signe de l'infection.

Dans les HSF, il est rare d'obtenir une rémission spontanée et le traitement symptomatique est souvent insuffisant. Le pronostic dépend essentiellement de la réponse aux corticoïdes et aux traitements immunosuppresseurs.

### 1.4.6.2 Corticoïdes

Ils sont indiqués dans la forme primitive avec SN. La plupart des équipes prescrivent des corticoïdes sous forme de prednisone per os à la dose de 1 mg/kg/j pendant deux ou trois mois, suivi d'une décroissance très progressive de la posologie sur plusieurs semaines. Avec ce traitement, la rémission complète est obtenue dans 30 à 45 % des cas et la rémission partielle du SN dans 20 à 30 % des cas. La rémission est obtenue quatre à six mois après le début du traitement. Certains auteurs recommandent donc d'attendre six mois avant de modifier le traitement. En cas de non-réponse, il est inutile de poursuivre les stéroïdes.

### 1.4.6.3 *Autres traitements lors de la première poussée*

Dans le but de minimiser cette corticothérapie à fortes doses, ce traitement a été associé aux anticalcineurines (principalement la ciclosporine) et au MMF (CellCept®). La ciclosporine entraîne des rémissions souvent partielles avec rechutes lors de l'arrêt du traitement. Le MMF a été testé dans une étude randomisée chez l'adulte, en association avec la prednisolone à doses faibles (0,5 mg/kg/j), contre la prednisolone seule : les taux de rémission, voisins de 70 %, et les taux de rechutes sont similaires dans les deux groupes, mais la dose totale de corticoïdes reçue est significativement plus faible dans le groupe MMF.

### 1.4.6.4 *Traitement des rechutes*

Les rechutes surviennent chez environ 30 % des patients ayant eu une rémission complète et chez 50 à 60 % des patients en rémission partielle. La rechute survient en général entre 24 et 36 mois après le début du traitement. Les possibilités thérapeutiques incluent la reprise des stéroïdes, le CYC, la ciclosporine, le MMF. Dans une étude randomisée déjà ancienne, le groupe de Ponticelli a montré une diminution des rechutes chez les patients traités par CYC. Le MMF pourrait également être utile dans ces rechutes et préféré en raison du risque d'infertilité sous CYC.

### 1.4.6.5 *Traitement en cas de résistance aux corticoïdes*

Les patients dans cette situation sont les plus à risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale. La ciclosporine s'est avérée efficace pour l'obtention d'une rémission dans des études randomisées, mais les rechutes surviennent dans près de 60 % des cas après 18 mois de traitement, lors de l'arrêt du traitement. Pour limiter la néphrotoxicité, les doses de ciclosporine doivent être diminuées. Plusieurs auteurs suggèrent qu'un taux sanguin résiduel voisin de 75 ng/mL suffit à maintenir la rémission. Dans une étude randomisée récente, le MMF n'a pas montré de supériorité sur la ciclosporine pour l'obtention de rémission en cas de corticorésistance.

Plusieurs études non randomisées suggèrent que le rituximab pourrait avoir une efficacité ; des études contrôlées sont en cours.

### 1.4.6.6 *Traitement des rechutes après transplantation rénale*

En cas de récurrence après transplantation, ou pour prévenir cette récurrence, plusieurs équipes font appel aux échanges plasmatiques et à l'immunoabsorption. Sans conduire à une rémission complète, ces traitements semblent efficaces, en association aux corticoïdes à faibles doses et à la ciclosporine, pour diminuer la protéinurie.

## 1.4.7 **Conclusion**

La HSF est une lésion dont les causes sont multiples. Dans les formes primitives, l'obtention d'une rémission complète en utilisant surtout les corticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine est importante pour améliorer le pronostic rénal. Les données histologiques sont fondamentales pour anticiper l'efficacité du traitement et le pronostic.

## 1.5 Glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM)

### 1.5.1 Définition, épidémiologie, anatomie pathologique, classification

La GEM atteint les deux sexes avec une prédominance masculine ; c'est la cause la plus fréquente de SN chez l'adulte. C'est une glomérulopathie chronique définie par la présence de dépôts granuleux (non linéaires) d'immunoglobuline G (IgG) sur la face externe, épithéliale, de la MBG où ils sont détectés par immunofluorescence ; des dépôts de C3 leur sont souvent associés. Selon l'intensité des dépôts, des stades de la maladie ont été décrits :

- stade I : dépôts focaux d'IgG sans modification de la MBG ;
- stade II : dépôts plus abondants, souvent confluents avec expansions de la MBG entre les dépôts ;
- stade III : épaissement diffus de la MBG par incorporation des dépôts d'IgG.

En microscopie optique, les anomalies de la GEM sont limitées à la paroi capillaire et sont de diagnostic difficile dans les formes peu sévères ou débutantes ; elles nécessitent l'utilisation de colorations argentiques qui mettent en évidence les expansions (« massues », *spikes*) de la MBG. L'examen en immunofluorescence est toujours nécessaire pour affirmer le diagnostic. Un trait marquant de la GEM est l'absence de prolifération cellulaire. Dans les formes très évoluées, l'épaississement de la MBG est diffus et massif, associé à une sclérose glomérulaire, initialement focale et/ou segmentaire.

### 1.5.2 Signes

La GEM peut affecter des patients de tous âges. Sa manifestation initiale est dans environ 80 % des cas un SN avec œdèmes et protéinurie souvent massive (de l'ordre de 5 à 10 g/24 h), et dans 20 % des cas une protéinurie modérée sans SN. D'autres signes initiaux, parfois associés à la protéinurie, sont :

- l'hématurie microscopique dans environ 30 % des cas — mais il n'y a jamais d'hématurie macroscopique ;
- l'HTA dans 30 à 50 % des cas ;
- l'insuffisance rénale modérée (créatininémie 130–200 µ mol/L) dans 5 à 20 % des cas.

### 1.5.3 Mécanismes et causes des glomérulonéphrites extramembraneuses

#### 1.5.3.1 Mécanismes

Les mécanismes impliqués dans la constitution des GEM dites idiopathiques ont été récemment éclaircis. Les données expérimentales suggèrent que le dépôt glomérulaire d'IgG est consécutif à des phénomènes divers :

- un premier mécanisme est le dépôt sur la membrane basale de complexes immuns circulants : il est probablement en cause dans les GEM secondaires à, ou satellites, des cancers, des hépatites B, du lupus érythémateux disséminé (LED) ;

- un second mécanisme est la fixation des anticorps IgG sur des antigènes protéiques présents dans la membrane cytoplasmique des pieds des cellules épithéliales viscérales (podocytes), au contact de la MBG.

On a montré que dans la néphrite de Heymann du rat, équivalent expérimental de la GEM humaine, une glycoprotéine podocytaire de 330 kD (mégaline) était l'antigène contre lequel l'IgG se fixait. On connaît mal les raisons pour lesquelles une protéine constitutionnelle devient antigénique. Il est possible qu'intervienne une activation polyclonale des cellules B (qui peut être déclenchée par un médicament ou un toxique, comme expérimentalement le mercure) avec formation d'auto-anticorps multiples.

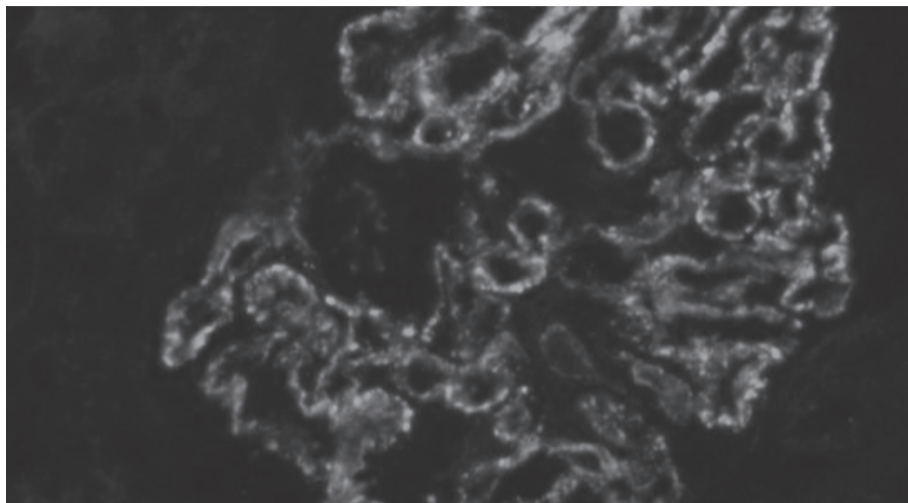
### 1.5.3.2 Causes

#### 1.5.3.2.1 Glomérulonéphrites extramembraneuse dites idiopathiques

La plupart des GEM ( $\approx 80\%$ ) sont dites idiopathiques. Récemment, la cible antigénique responsable de 75 % de ces GEM idiopathiques a été caractérisée : il s'agit du récepteur de la phospholipase A2 (PLA2-R) présent sur la membrane des podocytes (Figure 1.4). La recherche d'anticorps anti-PLA2-R doit être effectuée devant toute GEM sans cause claire. La présence de ces anticorps circulants est associée aux rechutes de GEM après transplantation rénale. D'autres antigènes cibles ont été caractérisés dans les formes néo-natales de GEM (endopeptidase neutre, albumine bovine), mais ne semblent pas impliqués dans les GEM de l'adulte.

#### 1.5.3.2.2 Glomérulonéphrites extramembraneuse secondaires

Dans 15 à 30 %, une association pathologique est observée : maladie systémique ou intoxication (Tableau 1.2). C'est le cas :



**Figure 1.4** Glomérulonéphrite extramembraneuse. Étude en immunofluorescence mettant en évidence des dépôts d'IgG1 sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire chez un patient avec anticorps anti-PLA2-R circulants.



**Tableau 1.2 Principales associations pathologiques des glomérulonéphrites extramembraneuses**

<i>Médicaments</i>	<i>États infectieux</i>
Sels d'or	Hépatite B
D-pénicillamine	Syphilis
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Filariose (loase)
<i>Cancers</i>	<i>Lupus érythémateux disséminé</i>
Bronchopulmonaire	<i>Sarcoïdose</i>
Mammaire, rénal, digestif	

- de l'hépatite B, où des dépôts glomérulaires de l'antigène HBc ont été trouvés ;
- des GEM satellites de cancer bronchique ou de cancer colique, où des antigènes tumoraux ont été mis en évidence dans les glomérules ;
- du LED ;
- des traitements par sels d'or ou par D-pénicillamine, traitements peu utilisés de nos jours.

L'enquête étiologique se fonde sur deux critères :

- le terrain : chez une femme de moins de 50 ans, la recherche d'un LED s'impose, d'autant plus que la GEM peut précéder tous les autres signes. Chez un homme de moins de 50 ans, il faut rechercher systématiquement les anticorps circulants anti-PLA2-R. Au-delà de 60 ans, la recherche d'une néoplasie doit être pratiquée, en l'absence d'anticorps circulants anti-PLA2-R ;
- les données de l'étude en immunofluorescence sur la biopsie rénale : en cas de lupus, il existe des dépôts glomérulaires de C1q. Point important, l'analyse des sous-classes d'IgG constitutif des dépôts permet d'orienter vers une GEM secondaire à un cancer (prédominance d'IgG2) ou vers une GEM idiopathique (prédominance d'IgG1 et d'IgG4).

### 1.5.4 Évolution

Le résultat de nombreuses études permet de schématiser ainsi l'évolution des GEM idiopathiques. Chez 40 à 50 % des patients, l'évolution se fait vers une rémission complète avec disparition de la protéinurie, ou partielle avec diminution de la protéinurie (< 2 g/24 h) et disparition du SN. Chez 5 à 20 % des patients, une insuffisance rénale terminale (souvent associée à une HTA) se développe, nécessitant le traitement par dialyse. Les lésions rénales correspondantes sont soit une sclérose glomérulaire globale, soit, dans quelques cas, des lésions de prolifération extracapillaire avec vascularite surajoutées, plus ou moins actives. Chez environ 30 % des patients, le SN persiste sans insuffisance rénale. L'évolution peut être marquée, comme dans les autres glomérulopathies avec SN, par la survenue de thromboses veineuses (thrombophlébites des membres inférieurs, thromboses veineuses rénales [TVR]). Les TVR affectent électivement les patients atteints de GEM ; elles sont le plus souvent asymptomatiques, détectées par un angioscanner, une échographie-Doppler, ou par IRM, systématiques, ou demandées en présence d'une phlébite d'un membre (voir chapitre « Néphropathies vasculaires », Sections 5.1 et 5.2). Ces thromboses peuvent

être à l'origine d'embolies pulmonaires, elles-mêmes souvent latentes, détectées par scintigraphie pulmonaire.

### **1.5.5 Traitement**

#### *1.5.5.1 Traitement à visée étiopathogénique*

Il reste l'objet de controverses. Par le passé, plusieurs essais contrôlés ont porté sur l'utilisation de corticoïdes seuls, d'immunodépresseurs seuls, ou d'association corticoïdes-immunodépresseurs. Cependant, leurs résultats sont difficiles à interpréter, soit parce que la dose des médicaments utilisés n'a pas été la même dans toutes les études, soit parce que l'évolution n'a pas été appréciée avec suffisamment de recul, soit parce que les groupes témoins avaient une évolution inhabituelle :

- une étude utilisant des doses élevées de corticoïdes (prednisone, 125 mg, un jour sur deux pendant six mois) n'a pas pu mettre en évidence de différence entre le groupe témoin et le groupe traité, aussi bien dans le pourcentage de rémission que dans l'évolution vers l'insuffisance rénale, après un suivi de plus de quatre ans ;
- dans une autre étude, l'association corticoïdes-immunodépresseurs a été préconisée : alternance de corticoïdes pendant un mois (à raison de trois emboles de méthylprednisolone, suivi d'un traitement par 0,5 mg/kg/j de prednisone) et de chlorambucil (à raison de 0,2 mg/kg/j) pendant l'autre mois. Ces cures sont répétées jusqu'à une durée totale de six mois. Les résultats évalués sur trois ans ont paru favorables (hypothétiquement chez les patients avec anticorps anti-PLA2-R positifs ?) mais les caractéristiques du groupe témoin apparaissent très différentes de celles habituellement retrouvées dans la littérature. La ciclosporine a été utilisée dans des études pour la plupart non contrôlées, avec des résultats variables.

Du fait de la découverte récente de l'antigène PLA2-R dans la genèse des GEM, plusieurs études randomisées sont en cours, testant notamment l'efficacité de l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) ou le MMF. Compte tenu de la proportion élevée de rémissions spontanées, la plupart des équipes préconisent un traitement antiprotéinurique par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) pendant une durée de six mois avant la mise en route d'un traitement immunosuppresseur ciblant les lymphocytes B.

#### *1.5.5.2 Traitement non spécifique*

Le traitement non spécifique doit inclure :

- un traitement néphroprotecteur/antiprotéinurique par inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ;
- un traitement des œdèmes du SN, associant généralement un diurétique thiazidique ou de l'anse, et un antikaliurétique en l'absence d'insuffisance rénale (voir Section 2.2.1.3 dans le chapitre « Troubles hydroélectrolytiques »).

- l'institution d'un traitement anticoagulant chez les patients ayant une thrombose, et à titre prophylactique chez les patients ayant un antécédent de thrombose veineuse ou, pour beaucoup d'auteurs, une hypoalbuminémie inférieure à 20 g/L.

## **1.6 La néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA ou maladie de Berger**

### **1.6.1 Introduction**

La maladie de Berger, ou néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (NIgA), est la glomérulonéphrite primitive la plus répandue dans le monde. Elle est définie par la présence constante en immunofluorescence de dépôts mésangiaux d'IgA. De nombreuses maladies sont associées à la présence de tels dépôts et on distingue :

- les maladies primitives : NIgA et purpura rhumatoïde (PR) ;
- les maladies secondaires : cirrhoses (alcooliques, biliaires, post-hépatite B), pathologies intestinales (maladie cœliaque et maladie de Crohn).

Cette glomérulonéphrite est souvent considérée comme d'évolution lente et de bon pronostic. Elle représente cependant en France environ 10 % des patients traités par dialyse. On admet actuellement qu'environ un tiers des cas évoluent vers l'insuffisance rénale terminale.

### **1.6.2 Épidémiologie**

La NIgA est surtout diagnostiquée entre 20 et 40 ans. Elle est plus fréquente chez l'homme mais avec des variations selon les continents : le rapport homme/femme est de 2/1 au Japon et de 6/1 en Europe. La maladie est particulièrement prévalente au Japon où l'analyse en immunofluorescence des reins de donneurs vivants sans signes évocateurs est de 16 %.

### **1.6.3 Physiopathologie de la NIgA**

#### **1.6.3.1 Facteurs génétiques**

Il existe des formes familiales de NIgA. Une liaison génétique a été mise en évidence au niveau du locus 6p22-23. Des travaux en cours tentent de caractériser le gène impliqué. On a également récemment mis en évidence des taux élevés d'IgA1 hypogalactosylées chez les parents de sujets atteints de NIgA.

#### **1.6.3.2 Dysrégulation de la synthèse et du métabolisme des IgA**

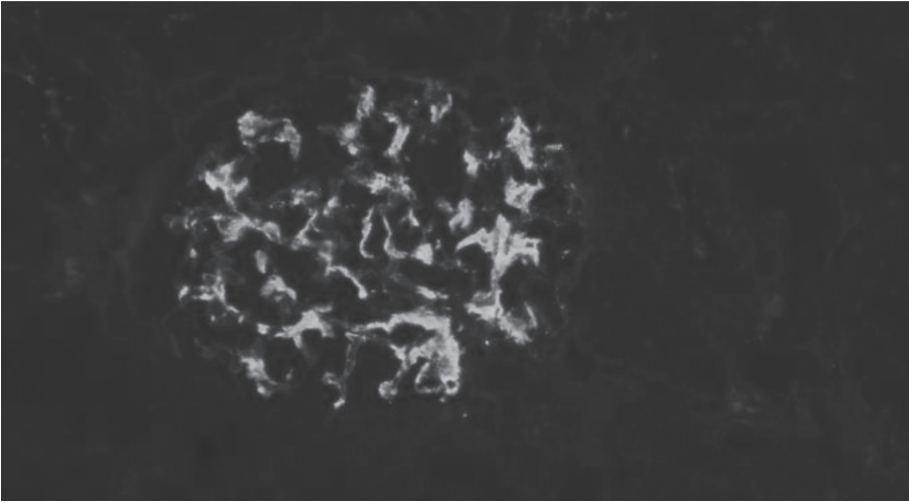
Les IgA sont les principaux anticorps produits par les cellules immunitaires des muqueuses. Il existe deux sous-types : IgA1 et IgA2. Quatre-vingt-dix pour cent des IgA sériques sont de type IgA1. C'est cette sous-classe qui semble anormale chez les patients avec NIgA. La physiopathologie de la maladie pourrait se résumer ainsi :

- augmentation de la production d'IgA, déséquilibrée en faveur des IgA1, et ces IgA sont polymériques contrairement à ce que l'on observe dans la population générale ; cette augmentation des IgA est retrouvée dans au moins 50 % des cas de NIgA ;
- hypogalactosylation des IgA : cette absence de galactose pourrait favoriser la synthèse d'anticorps anti-IgA1, formant ainsi des complexes immuns IgA1-IgG. De tels complexes immuns ont été mis en évidence dans le sang, les urines et les glomérules de patients atteints de NIgA. Une diminution de leur clairance pourrait contribuer à la formation des dépôts ;
- clivage du récepteur mésangial des IgA1 (le récepteur de la transferrine, CD71) après liaison aux IgA1 hypogalactosylées, et les complexes IgA1-récepteur soluble de la transferrine se déposent dans les glomérules ;
- activation par les complexes immuns des cellules mésangiales qui synthétisent de l'IL-6, de l'IL-8, du TNF- $\alpha$  et du TGF- $\beta$ , avec consécutivement prolifération des cellules mésangiales, inflammation intraglomérulaire et augmentation de la matrice extracellulaire. Cette étape initiale peut ensuite progresser vers la glomérulosclérose, l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle.

### 1.6.4 Signes cliniques

Le signe clinique majeur de la NIgA est l'hématurie. L'hématurie microscopique est asymptomatique, découverte lors d'examen systématiques, par exemple de médecine du travail ; elle est quantitativement variable, entre 20 000 et 500 000 hématies par millilitre. Comme dans toutes les hématuries d'origine glomérulaire, les hématies sont déformées et on note la présence de cylindres hématiques urinaires (la recherche de ces deux anomalies est trop souvent négligée). Une hématurie macroscopique, totale, sans caillots, durant deux à dix jours en moyenne, survient à un moment donné dans l'évolution de la maladie, chez 50 à 60 % des patients ; elle est souvent révélatrice de la maladie. Des épisodes récurrents d'hématurie macroscopique sont fréquents : ils sont soit spontanés, soit concomitants (ou immédiatement précédés) d'une infection rhinopharyngée ou pulmonaire, d'un épisode grippal, d'un épisode gastro-entérique, ou d'un exercice musculaire intense. L'absence d'intervalle libre distingue cette hématurie de celle du syndrome néphritique aigu caractéristique de la glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse streptococcique. L'hématurie macroscopique de la maladie de Berger peut être accompagnée : de douleurs lombaires bilatérales ; d'un épisode d'IRA, sans dilatation pyélocalicielle à l'échographie. Les lésions observées lors de ces épisodes sont soit des lésions de nécrose tubulaire aiguë, soit une prolifération extracapillaire, soit l'association des deux.

Une protéinurie est présente chez 80 à 90 % des patients. Elle est modérée ( $< 3$  g/24 h) chez la plupart d'entre eux ; elle est supérieure à 3 g/24 h avec SN chez 5 à 10 % des patients. Dans environ 30 % des cas, l'HTA est le signe révélateur de la maladie : associée à une hématurie elle doit faire rechercher une glomérulopathie. Dans un petit nombre de cas, celle-ci est découverte au stade d'IRC terminale : la ponction biopsie rénale est faite alors chez les seuls patients dont les reins sont de taille normale, et en l'absence d'HTA sévère. L'étude en immunofluorescence permet encore le diagnostic à ce stade. Le diagnostic ne peut être fait que la biopsie rénale. Cependant certaines équipes ne posent pas l'indication de la biopsie en présence de signes évocateurs, ne la réservant qu'au cas où la protéinurie serait supérieure à 1 g/j, ou en présence d'une insuffisance rénale. L'absence de traitement dans les formes détectées précocement peut justifier une telle attitude.



**Figure 1.5** Néphropathie à dépôts d'IgA. Étude en immunofluorescence mettant en évidence des dépôts mésangiaux d'IgA.

### **1.6.5** *Signes histologiques*

La maladie de Berger est définie par la présence de dépôts d'IgA dans le mésangium glomérulaire : le diagnostic nécessite donc l'examen en immunofluorescence. Le dépôt d'IgA est situé dans la matrice mésangiale, à la face interne de la MBG (Figure 1.5) ; des dépôts d'IgA le long des capillaires glomérulaires peuvent aussi être observés. Des dépôts glomérulaires d'IgG, d'IgM, du facteur C3 du complément, et de dérivés de la fibrine peuvent être associés à l'IgA. Histologiquement on observe une prolifération mésangiale et une hypertrophie de la matrice mésangiale minime, modérée ou importante. Des lésions d'endartérite sont fréquentes, dans les formes les plus sévères, associées à des lésions d'atrophie tubulaire et de fibrose ou d'inflammation interstitielle. Comme dans toutes les glomérulopathies les formes évoluées sont caractérisées par une sclérose glomérulaire globale, où les dépôts d'IgA sont encore reconnaissables par immunofluorescence.

Certains auteurs ont souligné la fréquence des lésions de microangiopathie thrombotique à un stade avancé de la maladie, mais parfois à un stade précoce. Ces lésions glomérulaires et artériolaires sont observées plus fréquemment au cours de la NIgA en comparaison avec d'autres NG.

De nombreuses classifications histologiques de la NIgA ont été proposées par le passé. Elles ont été pour la plupart peu utilisées. En 2009, des néphrologues et pathologistes de dix pays différents se sont réunis et ont proposé aux différents pays d'adopter cette classification baptisée classification d'Oxford. Cette classification est simple et bien corrélée au tableau clinique (Tableau 1.3). Elle permettra de réaliser des études homogènes, notamment lors d'essais thérapeutiques.



**Tableau 1.3 Classification histologique de la néphropathie à dépôts d'IgA**

Variable	Définition	Score
Cellularité mésangiale (par aire mésangiale observée)	< 4 cellules mésangiales = 0 4-5 cellules mésangiales = 1 6-7 cellules mésangiales = 2 8 cellules mésangiales = 3	(moyenne des aires) M0 si < 0,5 M1 si > 0,5
Cellularité endocapillaire	↑↑ nombre de cellules dans la lumière du capillaire glomérulaire	E0 = absente E1 = présente
Glomérulosclérose segmentaire	Lésion fibreuse d'une partie du flocculus ou présence d'une synéchie flocculocapsulaire	S0 = absente S1 = présente
Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire	% du cortex concerné par la fibrose interstitielle ou l'atrophie tubulaire	T0 = 0-25 % T1 = 26-50 % T2 si > 50 %

### 1.6.6 Évolution et facteurs pronostiques

L'insuffisance rénale progresse chez 25 à 50 % des patients pour devenir terminale après 20 à 25 ans d'évolution par rapport à la date de diagnostic. À l'opposé, chez environ 25 % des patients, la maladie ne progresse pas ou même régresse spontanément chez certains d'entre eux.

Les facteurs de risque de progression sont les suivants :

- protéinurie supérieure à 1 g/j malgré un blocage du système rénine-angiotensine ;
- insuffisance rénale (DFG estimé < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ;
- HTA ;
- hypercellularité mésangiale ;
- hypercellularité endocapillaire ;
- lésions de glomérulosclérose ;
- fibrose interstitielle et atrophie tubulaire ;
- lésions de HSF avec *collapsing*, assez fréquentes au cours de la NIgA.

Les épisodes répétés d'hématurie macroscopique sont de bon pronostic dans l'évolution de la maladie.

### 1.6.7 Néphropathies à dépôts d'IgA et transplantation rénale

La transplantation rénale a permis de confirmer le rôle de « facteur(s) circulant(s) » dans la physiopathologie de la maladie. En effet les dépôts mésangiaux d'IgA récidivent dans plus d'un tiers des cas dans un délai compris entre un et 200 mois. Cependant dans toutes les études, la récurrence n'est responsable que de 3 à 15 % des pertes du greffon. L'utilisation large des inhibiteurs de la calcineurine, puis du MMF ne semble pas avoir modifié la fréquence des récurrences.

Inversement, lorsqu'un receveur non atteint de NIgA reçoit un greffon avec dépôts mésangiaux d'IgA documentés sur la biopsie faite lors de la transplantation, ces dépôts disparaissent sur les biopsies ultérieures.

## 1.6.8 Traitement de la néphropathie à dépôts d'IgA

### 1.6.8.1 Méthodes thérapeutiques

#### 1.6.8.1.1 Traitements non immunosuppresseurs

Une récente méta-analyse a repris l'ensemble des études contrôlées randomisées concernant le traitement de la NIGa. L'analyse a porté sur 56 études incluant 2838 patients. Les traitements suivants ont été analysés : huiles de poisson, antiagrégants plaquettaires, amygdalectomie et traitements antihypertenseurs. Seuls les traitements antihypertenseurs et surtout les bloqueurs du système rénine-angiotensine sont efficaces, notamment du fait de leur effet sur la protéinurie. Plusieurs IEC (enalapril, temocapril, trandolapril) et plusieurs ARA II (losartan, valsartan) ont été étudiés au cours d'études randomisées. Testés contre placebo ou contre inhibiteurs calciques, à efficacité comparable sur le contrôle tensionnel, ils ralentissent la progression de l'insuffisance rénale et diminuent la protéinurie. Les ARA II semblent être les plus efficaces pour diminuer la protéinurie. Une étude est en cours avec le bloqueur de la rénine, l'aliskiren (Rasilez®).

D'autres traitements non immunosuppresseurs ont été testés dans la NIGa :

- les huiles de poisson : elles sont riches en acides gras oméga 3 et auraient la capacité de limiter l'action des cytokines. Les résultats des études sont discordants en termes de bénéfice sur la progression et la protéinurie. Dans une seule étude, l'association huiles de poisson et bloqueurs du système rénine-angiotensine versus bloqueurs seuls aurait un effet significatif ;
- l'amygdalectomie : deux études prospectives japonaises comprenant un grand nombre de patients ont montré un bénéfice avec diminution de la protéinurie et meilleure survie rénale ; cependant une méta-analyse récente n'a montré de bénéfice à l'amygdalectomie que si elle était associée à une corticothérapie.

#### 1.6.8.1.2 Traitements immunosuppresseurs

**1.6.8.1.2.1 Corticoïdes** Une méta-analyse récente réunissant les études disponibles suggère un bénéfice des corticoïdes pour réduire la protéinurie et la progression vers l'insuffisance rénale. Avec maintenant plus de dix ans de recul, l'équipe italienne de Ponticelli rapporte que ce traitement chez les patients protéinuriques permet une survie rénale de 97 % dans le groupe traité par stéroïdes, par rapport à 53 % dans le groupe contrôle. Le protocole thérapeutique est le suivant : 1 g/j de méthylprednisolone pendant trois jours de suite à J0, au deuxième mois et au quatrième mois. Entre ces emboles, la prednisone est maintenue à 0,5 mg/kg un jour sur deux. L'adjonction d'azathioprine à la corticothérapie n'apporte aucun bénéfice.

**1.6.8.1.2.2 Cyclophosphamide associé aux corticoïdes** Une seule étude incluant 38 patients montre une supériorité du traitement par CYC sur la protéinurie et la progression. Ce traitement n'est pas recommandé, d'autant que le CYC n'a pas fait la preuve de son efficacité dans une étude randomisée incluant des adultes atteints de purpura rhumatoïde (PR).

**1.6.8.1.2.3 Mycophénolate mofétil (MMF)** Une récente méta-analyse a repris les études proposant le MMF au cours de la néphropathie à IgA. Ses conclusions ne sont pas en faveur de l'utilisation de ce traitement.

**1.6.8.1.2.4 Perspectives** Une grande étude est en cours sur l'intérêt du rituximab dans la NIGa.

### 1.6.8.2 Indications thérapeutiques

Il n'y a pas actuellement de consensus sur le traitement de la NIGa.

Dans les formes mineures, non évolutives, avec protéinurie inférieure à 0,5 g/L ou 24 h, pression artérielle normale et DFG normal, l'abstention thérapeutique avec surveillance annuelle est généralement recommandée. En présence d'une protéinurie plus abondante ( $\pm$  SN), le traitement par un inhibiteur du système rénine-angiotensine est indiqué. En cas de résistance à ce traitement bien conduit, le DFG étant normal ou proche de la normale, le traitement par corticoïdes peut lui être adjoint comme décrit ci-dessus, en évaluant ses risques propres chez chaque patient individuellement. Dans les NIGa avec insuffisance rénale, présente d'emblée ou apparue en cours de surveillance, avec le plus souvent protéinurie abondante, le protocole par corticothérapie est recommandé.

Dans le cas particulier de la néphropathie à IgA avec prolifération extracapillaire, situation rare mais de très mauvais pronostic, la plupart des équipes associent CYC et corticothérapie ; une étude randomisée est en cours, qui vise à comparer le MMF per os au CYC en intraveineux.

## 1.7 Glomérulonéphrite membranoproliférative

### 1.7.1 Définition, anatomie pathologique, classification en formes idiopathiques et secondaires

La glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP) est définie par l'association d'une prolifération des cellules mésangiales et de dépôts d'immunoglobulines et/ou de composants du complément à la face interne (sous-endothéliale) de la MBG, ou dans la MBG elle-même. Deux types histopathologiques principaux de la maladie ont été établis, définis par les données de l'examen anatomopathologique classique, de l'immunofluorescence et de la microscopie électronique (ce dernier examen n'étant pas fait en routine clinique) : GNMP de type I et de type II. Dans le type I, les dépôts sont irréguliers, granuleux, discontinus, de localisation sous-endothéliale, constitués du composant C3 du complément de façon prédominante, associé à des dépôts d'IgG et d'IgM, de même localisation. Dans le type II (appelé aussi « maladie des dépôts denses »), les dépôts également discontinus sont intramembraneux, constitués presque exclusivement du composant C3 du complément, en l'absence de dépôts d'immunoglobulines. Deux autres types de GNMP sont décrits : la GNMP de type III, qui comporte des dépôts d'immunoglobulines sur le versant endothélial et sur le versant épithélial de la MBG, et qu'on rapproche du type I ; la GNMP « C3 » définie par des dépôts exclusifs de composants du complément, sans immunoglobulines, mais situés à la face interne de la MBG (et non inclus dans celle-ci), comme dans le type I.

### **Encadré 1.3 Causes des glomérulonéphrites membranoprolifératives secondaires**

- Affections immunitaires ou hématologiques
  - Lupus érythémateux disséminé
  - Cryoglobulinémie mixte/hépatite C
  - Gammopathies monoclonales
  - Vascularite cutanée hypocomplémentémique
  - Œdème angioneurotique avec déficit en inhibiteur de la C1-estérase
- États infectieux (hors hépatite C)
  - Endocardite lente
  - Infections viscérales
  - Shunt atrioventriculaire infecté
  - Paludisme (malaria)
- Lipodystrophie partielle
- Anomalies de la voie alterne du complément

En microscopie optique, la prolifération mésangiale peut s'organiser en lobules (d'où le terme de GNMP lobulaire) dans les différents types d'affection.

La GNMP idiopathique atteint également les deux sexes. Son incidence a beaucoup diminué dans les pays industrialisés dans les 20 dernières années, sans qu'on connaisse la cause de ce phénomène, et ne représente plus qu'environ 2 % des glomérulonéphrites chroniques. La GNMP peut aussi être secondaire à l'une des maladies énumérées dans l'Encadré 1.3, dont certaines sont détaillées plus loin dans ce chapitre.

#### **1.7.2 Signes**

La protéinurie et l'hématurie sont constantes et conduisent à pratiquer une biopsie rénale. La protéinurie est abondante et peut être à l'origine d'un SN ; l'hématurie est microscopique ou macroscopique. Il peut exister d'emblée une insuffisance rénale et une HTA. Les signes rénaux sont précédés par une infection pharyngée ou respiratoire aiguë chez environ un tiers des patients. L'abaissement du complément hémolytique total et de son composant C3 est très fréquent : il est détaillé ci-dessous. Au total, la présentation de la GNMP est variable : découverte d'anomalies urinaires lors d'un examen systématique ; à l'opposé, ensemble de signes réalisant un tableau de syndrome néphritique aigu avec HTA sévère, hématurie macroscopique, insuffisance rénale. Tous les intermédiaires existent entre ces deux extrêmes. La recherche de signes cliniques extrarénaux et d'anomalies biologiques pouvant conduire au diagnostic d'une maladie systémique méconnue que la GNMP peut révéler est indispensable ; l'examen de la biopsie rénale en immunofluorescence apporte aussi des éléments importants au diagnostic (Tableau 1.4).

**Tableau 1.4 Importance de l'examen en immunofluorescence de la biopsie rénale pour le diagnostic des glomérulonéphrites membranoprolifératives (GNMP)**

Cause/mécanisme de la GNMP	Dépôts en immunofluorescence
Hépatite C	IgM, IgG, C3, chaînes $\kappa$ et $\lambda$
Maladies auto-immunes	IgM, IgA, IgG, C3, C1q, chaînes $\kappa$ et $\lambda$
Anomalies de la voie alterne du complément	Abondance des dépôts de C3

### 1.7.3 Mécanismes de la glomérulonéphrite membranoproliférative

Un trait caractéristique des GNMP est la fréquence de l'abaissement de la concentration sérique du complément hémolytique total et de son composant C3, qui reflète l'activation du système du complément. L'hypocomplémentémie C3 est plus fréquente dans le type II (70–80 % des patients) et dans la GNMP C3 que dans le type I (40–50 %) ; elle rend le diagnostic difficile avec une glomérulonéphrite aiguë si les signes cliniques réalisent un syndrome néphritique aigu.

Dans la GNMP de type I, le composant C4 peut être également abaissé, indiquant l'activation de la voie classique du complément, provoquée par des complexes immuns, l'anticorps étant de nature IgG. L'antigène est connu ou présumé (par exemple, IgG avec formation de cryoglobulinémie IgM anti-IgG dans l'hépatite C ; antigènes nucléaires du LED ; antigène malarien), ou inconnu (GNMP idiopathique).

Dans la GNMP de type II, l'abaissement du C3 (avec C2 et C4 normaux) correspond à l'activation de la voie alterne du complément. Chez la majorité des patients ayant une GNMP primitive, idiopathique, on met en évidence un « facteur néphritique » circulant (C3NeF), auto-anticorps dirigé contre une convertase régulatrice de l'activation du système complémentaire ou contre d'autres molécules régulatrices de ce système (facteur H, facteur B), dont l'inhibition aboutit à son activation permanente et à la production de ses composants terminaux C5b à C9 pro-inflammatoires et cytolytiques. En l'absence de complexes immuns, le C3NeF semble seul responsable de l'activation du complément dans les GNMP de type II et de type C3 ; son rôle est plus mal défini dans les GNMP de type I. Des mutations inactivatrices du facteur H ont été détectées chez certains patients et ont le même effet dysrégulateur que le C3NeF. Les anomalies du système complémentaire circulant peuvent précéder pendant de nombreuses années l'apparition de la GNMP de type II, comme cela a été montré chez les patients atteints de lipodystrophie partielle.

Dans les GNMP secondaires, l'activation du complément, en l'absence de C3NeF, est directement déclenchée par les complexes immuns ; la séquence pathogène conduisant aux lésions glomérulaires peut correspondre à l'un des deux scénarios suivants :

- dépôt dans le mésangium et à la face interne endothéliale de la MBG de complexes immuns circulants ;
- dépôt de l'antigène dans le mésangium ou sur la MBG (antigène « planté »), suivi de la formation in situ (intrarénale) de complexes antigène-anticorps.

Dans les deux séquences, le phénomène aboutit à l'activation du système complémentaire avec production des composants C5b-9 à activité pro-inflammatoire et cytolytique.

#### **1.7.4 Évolution, traitement**

L'évolution des GNMP idiopathiques est variable, difficilement prévisible, qu'on se fonde sur les données cliniques initiales ou sur celles de la ponction biopsie rénale. Dans 10 à 15 % des cas, une rémission complète durable est observée : c'est l'évolution la moins fréquente. Dans 40 à 50 %, la fonction rénale reste stable, normale ou peu altérée, avec ou sans SN, l'évolution pouvant être entrecoupée d'épisodes d'hématurie macroscopique. Chez environ la moitié des patients, l'IRC progresse, aboutissant en cinq à dix ans au stade terminal.

Aucun traitement à visée étiopathogénique n'a fait la preuve de son efficacité dans la GNMP idiopathique, de type I ou II, qu'il s'agisse de corticothérapie, de chlorambucil, de CYC, ou d'antiagrégants plaquettaires. Des données récentes suggèrent que l'anticorps monoclonal anti-C5, l'éculizimab, pourrait être efficace dans les formes de GNMP avec activation de la cascade du complément. Dans quelques cas de GNMP, on constate une progression rapide, en quelques semaines, de l'insuffisance rénale : la biopsie rénale doit alors être faite rapidement. En effet, des lésions de prolifération extracapillaire très actives peuvent être présentes dans ces cas, surajoutées aux lésions habituelles de GNMP ; comme dans les autres glomérulonéphrites extracapillaires, l'institution d'un traitement corticoïde et immunosuppresseur est indiqué, parfois complété par des échanges plasmatiques, avec un espoir raisonnable de régression partielle des lésions aiguës et de l'insuffisance rénale.

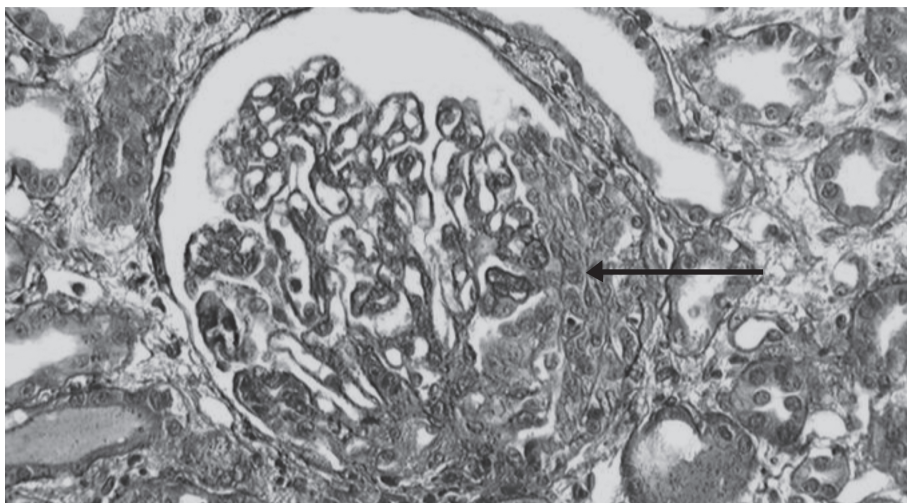
Dans les GNMP satellites de maladies infectieuses comme l'hépatite C, ou de maladies auto-immunes, comme le LED, les traitements étiologiques sont capables d'améliorer la néphropathie.

Le traitement non spécifique, rénoprotecteur et antihypertenseur (par IEC ou ARA II) est indiqué, identique à celui des autres NG.

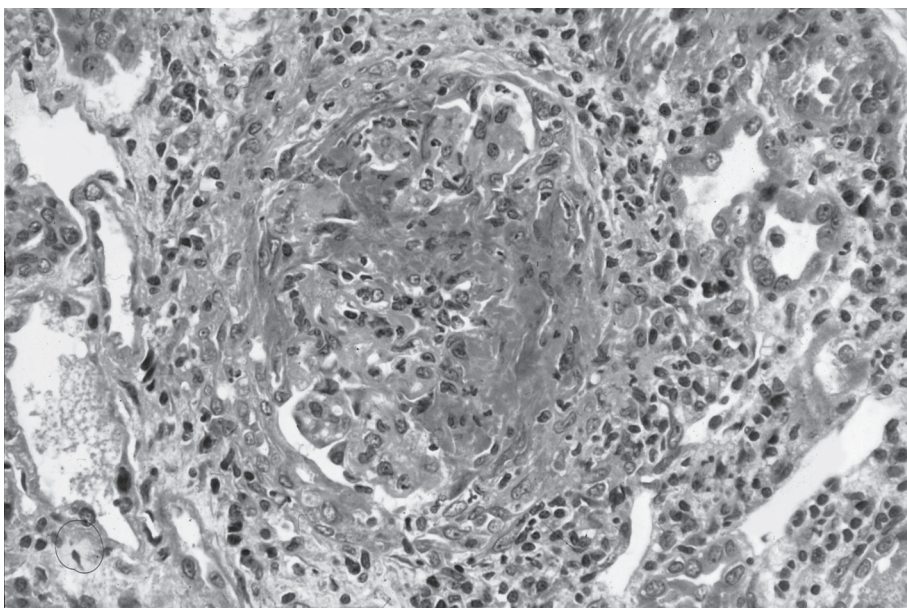
## **1.8 Glomérulonéphrites rapidement progressives**

Les glomérulonéphrites rapidement progressives (GNRP) ont en commun des signes histologiques qui témoignent de lésions sévères glomérulaires : les « croissants » extracapillaires occupant en partie ou en totalité l'espace de Bowman et qui sont constitués de cellules épithéliales glomérulaires qui prolifèrent et de cellules inflammatoires (monocytes/macrophages essentiellement). Ces cellules entourent et peuvent comprimer le flocculus. Des dépôts extracapillaires de fibrine (ou de produits de dégradation de la fibrine) mis en évidence par les techniques d'immunofluorescence y sont presque constamment présents et sont associés à des zones de nécrose glomérulaire plus ou moins extensives (Figures 1.6 et 1.7). Ces lésions sont accompagnées par des lésions tubulo-interstitielles (atrophie tubulaire, fibrose), constantes en cas d'insuffisance rénale sévère.





**Figure 1.6** Microscopie optique. Granulomateuse avec polyangéite. Glomérule siège d'une prolifération extracapillaire (croissant) segmentaire (flèche).



**Figure 1.7** Microscopie optique. Vascularite à ANCA de type polyangéite microscopique. Glomérule siège d'un croissant circonférentiel d'aspect fibro-nécrotique.

### **1.8.1 Classification des glomérulonéphrites rapidement progressives**

Les GNRP sont classées en trois types (Tableau 1.5) selon des critères physiopathologiques :



**Tableau 1.5 Classification des glomérulonéphrites rapidement progressives**

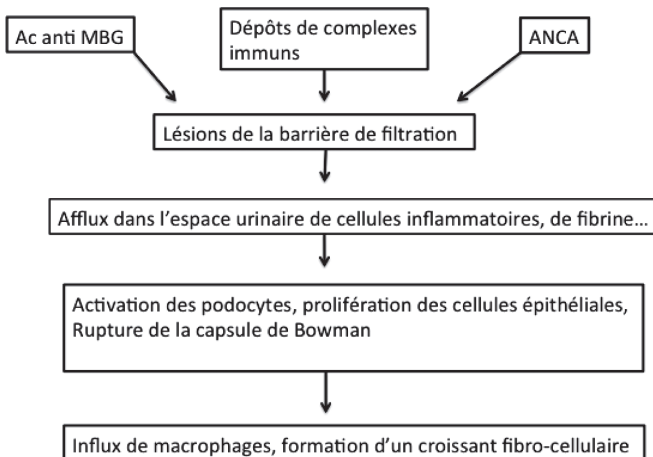
Type	Pathogénie	Topographie des dépôts	Tests immunologiques utiles
Type 1	Dépôts d'anticorps anti-MBG	Dépôts linéaires d'IgG le long de la MBG	Anticorps circulants anti-MBG
Type 2	Dépôts de complexes immuns circulants	Dépôts granuleux d'IgG ou de complément	Selon le contexte : LED, cryoglobulinémie, etc.
Type 3	Pathogénicité des ANCA	Absence de dépôts	ANCA

MBG : membrane basale glomérulaire ; ANCA : anticorps anticytoplasme des polynucléaires ; LED : lupus érythémateux disséminé.

- le type 1 correspond au syndrome de Goodpasture. Il représente au maximum 10 % des cas de GNRP. Son incidence serait de 0,5 cas par million d'habitants en Europe ;
- le type 2, hétérogène, regroupe diverses pathologies à complexes immuns. On inclut dans ce groupe les GNRP des états infectieux, le LED, le PR et certaines formes de néphropathies à IgA, les cryoglobulinémies mixtes ou encore les glomérulonéphrites membranoprolifératives médiées par les complexes immuns. Ces GNRP de type 2 rendent compte de 15 à 20 % des GNRP ;
- le type 3, qui est le plus fréquent (60 à 80 % des cas), correspond aux vascularites à ANCA (ANCA-associated vasculitis ou AAV). Il regroupe trois maladies : la polyangéite microscopique (PAM), la granulomatose avec polyangéite (GPA) appelée antérieurement maladie de Wegener et la granulomatose à éosinophiles avec polyangéite (GEPa) ou maladie de Churg et Strauss.

La présence d'une prolifération endocapillaire associée à la prolifération extracapillaire ne s'observe qu'au cours des GNRP de type 2.

Les mécanismes communs aux trois types de GNRP sont schématisés dans la Figure 1.8.



**Figure 1.8 Physiopathologie des glomérulonéphrites rapidement progressives.**

## 1.8.2 Syndrome de Goodpasture

### 1.8.2.1 Physiopathologie

Les anticorps anti-MBG sont dirigés contre le domaine non collagénique 1 (NC-1) de la chaîne alpha3 du collagène IV présent dans la MBG mais aussi dans la membrane basale alvéolaire. Cet antigène est absent au cours de certaines formes du syndrome d'Alport. Récemment, une autre cible antigénique, le domaine NC-1 de la chaîne alpha5 du collagène IV, a été identifiée au cours du syndrome de Goodpasture. La cause de l'apparition des anticorps chez les patients est inconnue. Une association a été décrite avec la molécule HLA DR15. Certains facteurs potentiellement déclenchants ont été décrits : tabac, infection respiratoire virale, exposition aux solvants.

### 1.8.2.2 Tableau clinique

L'affection atteint plus souvent l'homme que la femme, souvent avant 40 ans (un deuxième pic de fréquence est observé après 65 ans).

Les signes pulmonaires sont presque toujours révélateurs : hémoptysies, dyspnée, infiltrats pulmonaires bilatéraux simulant un œdème pulmonaire hémodynamique-mais le cœur est de taille normale et il n'y a aucun signe associé d'insuffisance ventriculaire gauche. Les hémoptysies sont constantes, souvent importantes, parfois massives menaçantes pour la vie, par anémie aiguë et/ou détresse respiratoire.

Le syndrome rénal est typique de GNRP, avec hématurie microscopique abondante ou hématurie macroscopique, et protéinurie d'abondance variable. L'insuffisance rénale est présente dès l'admission en service hospitalier, et de sévérité très variable : ébauchée ou à l'opposé anurique, imposant d'emblée l'épuration extrarénale.

L'anémie hypochrome microcytaire hyposidérémique est constante, liée aux hémorragies intrapulmonaires.

Il n'y a en principe pas d'autre atteinte viscérale, en dehors du syndrome pneumorénal.

Le diagnostic se fonde sur la mise en évidence des anticorps anti-MBG :

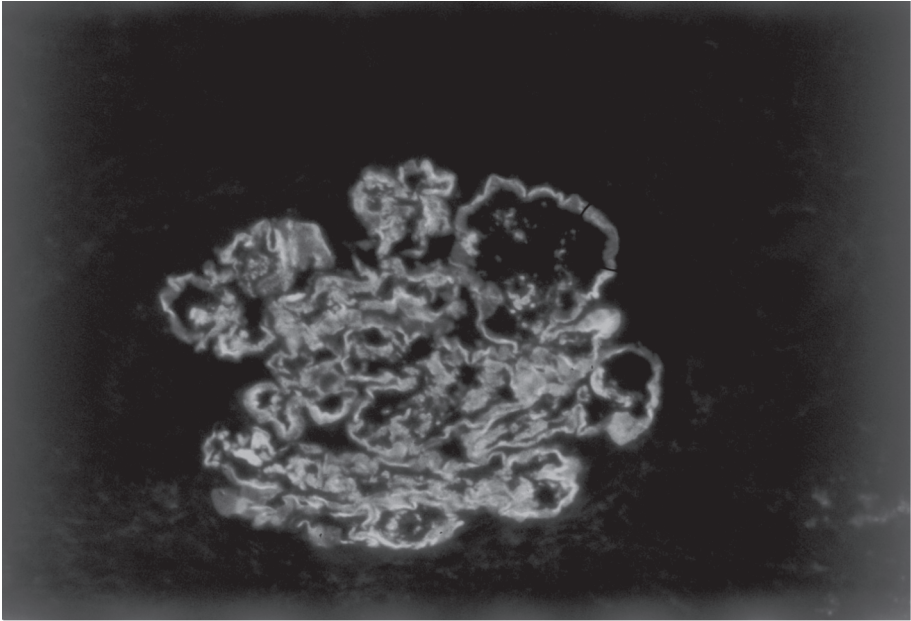
- dans le sérum par méthode immunoenzymatique, ou par immunofluorescence indirecte (méthode peu sensible mais dont le résultat est obtenu en 2 à 3 heures) ;
- dans les glomérules un utilisant un anticorps fluorescent anti-MBG : l'aspect est celui d'un dépôt d'IgG parfaitement linéaire le long de la MBG (Figure 1.9).

Les signes immunologiques sont nécessaires au diagnostic du syndrome de Goodpasture. Point important, dans 15 à 35 % des cas des ANCA sont présents, presque toujours de type périnucléaire, dirigés contre la myéloperoxydase. L'étude par immunofluorescence de la biopsie du rein est donc indispensable au diagnostic. Les patients ont une histologie rénale typique du syndrome de Goodpasture, mais ils peuvent avoir les signes systémiques observés au cours des vascularites à ANCA.

### 1.8.2.3 Traitement

#### 1.8.2.3.1 Traitement symptomatique

L'épuration extrarénale, le plus souvent hémodialyse, est indiquée en cas d'oligoanurie ; la dialyse doit être déplétive, un état de déshydratation extracellulaire modérée améliorant l'état respiratoire. Le même résultat peut être obtenu par un diurétique de



**Figure 1.9 Examen en immunofluorescence. Dépôts linéaires d'IgG le long de la membrane basale glomérulaire au cours d'un syndrome de Goodpasture.**

l'anse furosémide ou bumétanide chez les patients non oliguriques, avec créatininémie de l'ordre de 200 à 400  $\mu\text{mol/L}$ .

#### 1.8.2.3.2 Traitement étiopathogénique

Il vise à corriger le désordre immunologique et à faire régresser les lésions glomérulaires.

Trois méthodes thérapeutiques sont applicables : la corticothérapie, le traitement immunosuppresseur, les échanges plasmatiques. Aucune étude randomisée n'est disponible. La décision tient compte :

- de la sévérité de l'atteinte pulmonaire ;
- de la sévérité de l'atteinte rénale, jugée sur la gravité de l'insuffisance rénale, le caractère actif ou scléreux des lésions histologiques rénales.

Les indications thérapeutiques sont ainsi schématisables :

- en cas d'hémoptysies sévères avec infiltrats extensifs et hypoxémie :
  - emboles de 500 à 1000 mg de méthylprednisolone trois à cinq jours de suite,
  - échanges plasmatiques de 2 à 4 litres tous les jours pendant 5 à 15 jours, selon l'évolution.
 Ces deux mesures sont efficaces, parfois salvatrices, chez la quasi-totalité des patients ;
- en cas d'atteinte glomérulaire proliférative, quelle que soit la gravité de l'insuffisance rénale, la même attitude que celle décrite ci-dessus apparaît recommandable ; on peut adjoindre d'emblée le CYC (voir ci-après). Une amélioration rénale est obtenue chez environ 50 % des patients ;
- le traitement de fond se fixe comme objectif de faire disparaître les anticorps anti-MBG ou d'empêcher leur réapparition après traitement par échange plasmatique : il associe CYC,

50 à 100 mg/j, et prednisone, 1 à 1,5 mg/kg/j, pendant six à huit semaines, avec diminution très progressive de la posologie de ce dernier médicament. Ce traitement est prescrit après la phase aiguë décrite ci-dessus, ou d'emblée si l'atteinte pulmonaire est modérée et si l'atteinte glomérulaire apparaît peu sévère ou déjà en partie fibreuse, peu proliférative. On doit vérifier que les anticorps circulants anti-MBG diminuent ou disparaissent avec le traitement.

Le pronostic rénal du syndrome de Goodpasture est cependant assez médiocre avec évolution fréquente vers l'insuffisance rénale terminale en quelques mois ou années, parfois d'emblée. En cas d'insuffisance rénale nécessitant la dialyse lors du diagnostic, la survie rénale à un an est de 8 %. Des rechutes pulmonaires peuvent survenir, mais les rechutes rénales sont exceptionnelles.

Rarement, une GNRP de type 1 peut survenir après transplantation rénale chez un patient avec syndrome d'Alport du fait de la présence, dans le greffon rénal de l'antigène absent dans les reins natifs.

### 1.8.3 Les glomérulonéphrites rapidement progressives de type 2

Dans ce groupe hétérogène de GNRP, les dépôts de complexes immuns circulants dans la MBG ou leur formation in situ entraînent un afflux de cellules inflammatoires et activent la cascade du complément. Un trait commun est la présence de dépôts glomérulaires granuleux d'immunoglobulines et, dans de nombreux cas, de composants du complément (C3, C1q).

De telles GNRP peuvent compliquer le cours d'affections auto-immunes (Tableau 1.6), dont les signes principaux ont été décrits dans les chapitres correspondants ; des lésions d'angéite microvasculaire sont associées aux lésions glomérulaires dans le LED et dans les cryoglobulinémies mixtes. Leur traitement est initialement le même que celui des GNRP pauci-immunes : corticothérapie à forte posologie, CYC. Dans la cryoglobulinémie mixte les échanges plasmatiques font disparaître rapidement la cryoglobuline.

Environ 20 % des GNRP de type 2 sont d'origine infectieuse. Les GNRP compliquent les infections suppurées à pyogènes : endocardites aiguës ou subaiguës (Osler), pneumopathies, abcès pulmonaires, autres abcès viscéraux (osseux, médiastinaux). L'alcoolisme apparaît comme un facteur favorisant leur survenue. Les organismes responsables sont les staphylocoques dorés, les streptocoques, les bacilles à Gram négatif. L'infection peut être septicémique ou non. Le syndrome de GNRP apparaît à une date variable après le début de l'infection, de quelques jours à plusieurs semaines,

**Tableau 1.6 Glomérulonéphrites rapidement progressives d'affections auto-immunes (type 2)**

Affection	Dépôt glomérulaire prédominant
Lupus érythémateux disséminé	IgG
Cryoglobulinémie mixte	IgG-IgM
Purpura rhumatoïde	IgA
Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger)	IgA

selon le type de l'affection microbienne. L'hypocomplémentémie est fréquente. La biopsie rénale montre dans la plupart des cas qu'une prolifération glomérulaire endocapillaire (mésangiale) est associée à la prolifération extracapillaire ; des dépôts glomérulaires granuleux du composant C3, parfois associés à des dépôts d'immunoglobulines. Les deux caractères : prolifération endocapillaire et dépôts de C3 distinguent les GNRP post-infectieuses des GNRP idiopathiques ou angéitiques pauci-immunes. Un de leurs traits essentiels est le parallélisme évolutif entre l'atteinte rénale et la maladie infectieuse. Le traitement de la GNRP est celui de l'infection. Quand celle-ci est traitée efficacement et de façon précoce, l'atteinte rénale guérit ou ne laisse que des séquelles mineures, non évolutives : hématurie microscopique, protéinurie modérée sans SN ; une seconde biopsie rénale montre dans ces cas des lésions focales et segmentaires fibreuses atteignant 10 à 20 % des glomérules. Quand le traitement de l'infection est tardif ou incomplètement efficace, les lésions de GNRP évoluent vers la fibrose de croissants extracapillaires avec en quelques semaines apparition d'une sclérose glomérulaire complète, associée à des lésions tubulo-interstitielles fibrocellulaires massives ; ces lésions sont à l'origine d'une insuffisance rénale sévère, irréversible, imposant le traitement par dialyse. Le pronostic vital dépend de la cure du foyer infectieux.

### **1.8.4 Les glomérulonéphrites rapidement progressives de type 3**

Les GNRP de type 3 sont les plus fréquentes : elles ont notamment comme trait commun l'absence de dépôts glomérulaires significatifs d'immunoglobulines (Encadré 1.4). La présence d'auto-anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) est détectée dans la majorité (environ 80 %) de ces cas : par immunofluorescence indirecte montrant leur caractère cytoplasmique ou périnucléaire ou par méthode immunoenzymatique (ELISA). Selon le type de l'affection, la fréquence de telle ou telle spécificité des ANCA (précisée par ELISA) est prédominante, sans être exclusive.

#### **Encadré 1.4 Traits principaux des glomérulonéphrites rapidement progressives pauci-immunes**

Absence de dépôts glomérulaires d'immunoglobulines

Présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA)

Atteinte rénale :

- isolée : forme idiopathique ;
- associée à d'autres atteintes viscérales/systémiques :
  - granulomatoses avec polyangéite (GPA, anciennement maladie de Wegener),
  - polyangéite microscopique (PAM),
  - granulomatoses à éosinophiles avec micropolyangéite (anciennement maladie de Churg et Strauss).

### 1.8.4.1 Physiopathologie

Un rôle pathogène direct des ANCA est suggéré par leur effet amplifiant *in vitro* sur les fonctions pro-inflammatoires des polynucléaires neutrophiles et des monocytes : dégranulation, « explosion » oxydative avec libération de formes actives de l'oxygène. De plus en présence d'ANCA, les polynucléaires neutrophiles ainsi activés sont capables de libérer des enzymes lytiques capables de léser les cellules endothéliales cultivées — un phénomène qui peut être rapproché des lésions microvasculaires des vascularites humaines. De plus, certains antigènes libérés par les polynucléaires activés se lient aux cellules endothéliales et forment avec les ANCA circulants des complexes immuns capables d'entraîner une apoptose des cellules endothéliales.

D'autres facteurs étiopathogéniques ont été impliqués :

- des facteurs génétiques : la GPA a été associée à certains allèles HLA-DP et la PAM à certains allèles DQ ;
- des facteurs toxiques : la silice, mais aussi certains médicaments (hydralazine, propylthiouracile, allopurinol) ont été associés à la survenue de ces GNRP ;
- des agents infectieux : plusieurs cas de vascularites avec ANCA de type cytoplasmique ont été décrits après infection à *Staphylococcus aureus* par homologie croisée entre molécules antigéniques.

### 1.8.4.2 Tableau clinique

Le tableau clinique des GNRP pauci-immunes dépend de l'existence et de la nature des atteintes extrarénales.

Le syndrome rénal glomérulaire, commun à toutes les formes de GNRP, comprend constamment une hématurie et une protéinurie d'abondance variable et une insuffisance rénale aiguë ou subaiguë installée en quelques semaines. Le SN et l'HTA sont rares.

Les atteintes systémiques extrarénales sont très variées (Encadrés 1.5, 1.6, 1.7). Elles réalisent, en association avec le syndrome de GNRP et la présence d'ANCA des ensembles pathologiques correspondant aux vascularites systémiques : GPA, la mieux individualisée des vascularites par la présence de granulomes ; PAM et maladie de

#### **Encadré 1.5 Signes extrarénaux communs aux vascularites aiguës nécrosantes avec glomérulonéphrite rapidement progressive**

Fièvre, amaigrissement

Arthralgies

Myalgies

Toux, dyspnée, hémoptysies, infiltrats pulmonaires

Purpura non plaquettaire

Livédo réticulaire

Uvéite, kératite

Hyperleucocytose

Augmentation de la vitesse de sédimentation

### **Encadré 1.6 Signes extrarénaux caractéristiques<sup>1</sup> de la granulomatose avec polyangéite (ex-Wegener)**

Rhinorrhée, sinusite, ulcérations nasales  
 Pharyngite, ulcérations buccales  
 Otite  
 Uvéite, kératoconjonctivite  
 Toux, dyspnée, hémoptysies  
 Infiltrats pulmonaires, cavitaires, nodulaires  
 Présence d'ANCA<sup>2</sup> dans 90 % des cas cytoplasmiques (antiprotéinase 3)

<sup>1</sup> Non spécifiques.

<sup>2</sup> Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

### **Encadré 1.7 Signes extrarénaux caractéristiques<sup>1</sup> de la polyangéite microscopique**

Douleurs abdominales  
 Neuropathie périphérique (multinévrite)  
 Insuffisance coronarienne  
 Insuffisance cardiaque  
 Hypertension artérielle  
 Hyperéosinophilie  
 Présence d'ANCA<sup>2</sup> dans 80 % des cas périnucléaires (antimyéloperoxydase)

<sup>1</sup> Non spécifiques.

<sup>2</sup> Anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Churg et Strauss. Les Encadrés 1.6 et 1.7 schématisent les situations cliniques et immunologiques. Dans les PAM, l'atteinte rénale peut être isolée sans aucun autre signe clinique. Plusieurs études ont montré que des GNRP avec signes extrarénaux compatibles aussi bien avec une GPA qu'avec une PAM pouvaient être associées indifféremment à la présence d'ANCA de type cytoplasmique ou de type périnucléaire.

Dans les formes les plus sévères de vascularites, avec IRA, on doit obtenir les résultats de la recherche d'ANCA et les premières données de la biopsie rénale en 24 heures.

Dans les formes typiques de GPA, on met en évidence des granulomes dans la biopsie nasale, dans la biopsie rénale, en situation périglomérulaire ou périartériolaire. Dans les formes typiques de PAM, il existe un infiltrat cellulaire périvasculaire, non granulomateux, affectant les artérioles et les artères de moyen calibre, avec pour ces dernières, nécrose fibrinoïde de la média.

#### *1.8.4.3 Traitement*

Les GNRP pauci-immunes, avec ou sans signes systémiques de vascularite, bénéficient de la corticothérapie, de l'immunosuppression, des échanges plasmatiques. La



contre-indication à ces traitements est l'existence de lésions fibreuses, à l'évidence irréversibles, à la biopsie rénale. Dans les autres cas, le traitement doit être instauré en urgence. Le traitement est identique, qu'il s'agisse d'une GPA ou d'une PAM. Il associe un traitement initial et un traitement d'entretien.

#### 1.8.4.3.1 Traitement initial

Il repose sur :

- les corticoïdes : injection de trois emboles intraveineux de méthylprednisolone de 500 à 1000 mg, avec relais per os par prednisone : 1 à 1,5 mg/kg/j pendant un à deux mois, suivi d'une diminution très progressive de la posologie ;
- le CYC : par méthode classique 1 à 2 mg/kg/j par voie orale ou plus souvent intraveineuse avec emboles mensuels : 500 à 700 mg/m<sup>2</sup> sc (perfuser en 1 à 2 heures dans 500 mL de soluté isotonique de NaCl ou de glucosé), une fois par mois ; la posologie de l'embolose est diminuée de moitié chez les patients dialysés ;
- les échanges plasmatiques : recommandés chez les patients avec atteinte pulmonaire, chez ceux avec dégradation rapide de la fonction rénale et chez les patients traités par dialyse. Ils sont en général prescrits pendant deux semaines (un échange toutes les 48 heures), parfois plus si l'état clinique reste préoccupant ;
- le rituximab, qui tend à remplacer le CYC du fait de son efficacité même dans les formes sévères de GNRP de type 3.

#### 1.8.4.3.2 Traitement d'entretien

Il doit être prescrit pour une durée d'au moins 18 mois en raison du risque de rechutes. Il associe la prednisone à doses dégressives à la prescription d'azathioprine (2 mg/kg/j) ou de MMF (2 g/j en deux prises).

Certains patients, même guéris, gardent des ANCA positifs, à un taux généralement faible.

En cas de rechute, un traitement d'attaque est à nouveau prescrit.

La surveillance de l'évolution des GNRP après la phase aiguë se fonde sur :

- les signes cliniques ;
- le dosage régulier des ANCA (par exemple tous les mois), dont la concentration diminue progressivement.

Même en l'absence de signes cliniques, l'élévation des ANCA peut précéder et annoncer une rechute de vascularite, y compris de la localisation rénale, qui survient chez environ 20 % des patients.

Avec ces traitements, la survie des patients à cinq ans est de 85 %. La survie rénale à cinq ans est évaluée à 75 % pour la GPA et à 40 % pour les MPA. La plupart des patients gardent des séquelles rénales. Les principaux facteurs associés à la survie rénale sont la créatininémie à l'admission et le pourcentage de glomérules avec croissants sur la biopsie. L'âge supérieur à 65 ans et la présence d'hémorragies intra-alvéolaires à l'admission sont des facteurs associés à un risque augmenté de décès.

Le risque thérapeutique souligne l'importance des données histologiques rénales : on ne doit entreprendre le traitement que si les lésions rénales sont actives, potentiellement réversibles, non fibreuses.

## 1.9 Glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses

### 1.9.1 Glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique de l'enfant et de l'adolescent

#### 1.9.1.1 Définition, épidémiologie, anatomie pathologique, classification

La glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique (GNAPS) ici envisagée est strictement définie :

- installation brusque d'un syndrome néphritique aigu chez un patient sans antécédent de maladie rénale ;
- épisode infectieux, le plus souvent pharyngé, des voies aériennes supérieures, ou cutané, précédant d'une à trois semaines les signes rénaux ;
- infection streptococcique, avec concentration élevée ou ascendante des anticorps anti-antigènes streptococciques ;
- abaissement du complément sérique et de son composant C3 ;
- lésions glomérulaires caractérisées par une prolifération endocapillaire exclusive (ou très prédominante).

Ce dernier critère est rarement obtenu chez l'enfant, la biopsie rénale n'étant faite que dans les formes cliniquement douteuses.

La GNAPS atteint surtout le sujet jeune, enfant de 2 à 12 ans, ou l'adolescent des deux sexes. Elle peut survenir sporadiquement ou par épidémies. Sa prévalence a nettement diminué dans les 20 à 30 dernières années, probablement en raison du traitement antibiotique précoce, et largement répandu, des infections streptococciques pharyngées ou cutanées ; elle est plus fréquente dans les pays en moindre développement.

Histologiquement, le trait marquant des GNAPS est la prolifération des cellules mésangiales, qui peut être importante ou modérée, accompagnée d'une hypertrophie discrète de la matrice mésangiale. Dans les formes les plus sévères des GNAPS, elle est associée à des lésions dites exsudatives, définies par l'infiltration des capillaires glomérulaires par des polynucléaires neutrophiles. Des dépôts extramembranux, sur le versant externe épithélial de la MBG (*humps*), sont présents dans les formes exsudatives de la maladie, composés d'IgG et du composant C3 du complément. Une prolifération extracapillaire (« croissants ») non circonscrite atteignant 5 à 20 % des glomérules peut être présente sur la biopsie rénale initiale chez 10 à 30 % des patients.

#### 1.9.1.2 Signes

Le signe majeur de la maladie est le syndrome néphritique aigu, défini ci-dessus. Les œdèmes du visage (palpébraux), des lombes et des membres sont révélateurs de la maladie chez la plupart des patients. Les autres éléments du syndrome néphritique sont le plus souvent réunis : l'hématurie, microscopique ou macroscopique est constante, l'HTA presque constante ; dans 10 à 20 % des cas la protéinurie est minime, inférieure à 1 g/24 h, ou absente. Un SN (protéinurie > 3 g/24 h) associé au syndrome néphritique aigu est présent chez environ 10 % des patients. La créatininémie est modérément élevée, avec DFG souvent estimé à la moitié de sa valeur normale. Les formes les plus sévères de la GNAPS comportent une défaillance

cardiaque et/ou une encéphalopathie hypertensive avec convulsions et/ou une IRA. La défaillance cardiaque et l'encéphalopathie sont liées à l'HTA avec surcharge volémique majeure consécutive à la rétention rénale primitive de sodium et d'eau. La réninémie et l'aldostéronémie sont abaissées de façon appropriée. L'œdème aigu du poumon affecte 20 à 40 % des patients.

L'IRA, définie par une oligurie inférieure à 400 mL/24 h, avec créatininémie supérieure à 300  $\mu\text{mol/L}$  est présente dans 10 à 20 % des cas de GNAPS ; la natriurèse est spontanément basse ( $< 20 \text{ mmol/L}$ ) et la concentration uréique urinaire élevée, avec rapport U/P de l'urée supérieur à 10.

Le complément sérique hémolytique total est abaissé, inférieur à 60 % de la valeur normale, chez la quasi-totalité des patients ; son composant C3 l'est également, inférieur à 600 mg/L, avec présence d'un activateur circulant du C3 ; le composant C4 est le plus souvent normal.

Une cryoglobulinémie mixte IgG-IgM est présente chez la moitié des patients environ.

Les anticorps antistreptocoques (antistreptolysines, antistreptodornases) sont élevés d'emblée ou s'élèvent lors des examens successifs rapprochés chez les trois quarts des patients.

L'infection responsable de la GNAPS, datant d'une à trois semaines, a presque toujours disparu à l'admission du patient en service hospitalier ; l'anamnèse retrouve une angine, un épisode fébrile avec toux, une infection cutanée (impétigo chez l'enfant). Ces infections ont été traitées ou sont en cours de traitement au moment où survient le syndrome néphritique aigu.

### 1.9.1.3 Physiopathologie

Bien que la nature précise du lien unissant l'infection streptococcique et la glomérulopathie ne soit pas clairement établie, les facteurs indiqués ci-dessous apparaissent impliqués dans la genèse des lésions rénales :

- néphritogénicité de constituants, en particulier cationiques, du streptocoque, qui se fixent sur la membrane basale et les cellules mésangiales ;
- formation in situ, consécutivement, de complexes immuns, déclenchant l'activation de la voie alterne du complément, la formation du complexe d'attaque membranaire du complément, l'attraction de polynucléaires, des macrophages et des lymphocytes T avec production de cytokines cytotoxiques ;
- phénomènes d'auto-immunité dus : d'une part, à l'antigénicité croisée entre des composants streptococciques et des constituants du glomérule ; d'autre part, à l'altération des IgG, modifiées par des toxines streptococciques, et se manifestant par une autoréactivité anti-IgG ;
- intervention de l'immunité cellulaire avec présence dans le tissu rénal de macrophages et de lymphocytes T.

### 1.9.1.4 Évolution, traitement

L'évolution de la GNAPS, telle qu'elle est définie dans ce chapitre, est cliniquement favorable sans autre traitement que symptomatique chez la grande majorité des patients, comme le montrent les données des plus grandes séries de la littérature :

- la fonction rénale, jugée sur la créatininémie, revient à la normale en quelques jours ou une à deux semaines ; il en est de même de l'HTA. Le complément sérique redevient normal en une à huit semaines ;
- les anomalies urinaires, protéinurie et hématurie microscopique, persistent plus longtemps, souvent plusieurs mois ou un an ou plus après l'épisode aigu. Dans la plupart des cas, elles tendent à s'atténuer puis disparaissent. Dans quelques cas, elles persistent, surtout l'hématurie microscopique : elles sont stables, purement séquellaires, sans conséquence clinique ;
- les anomalies correspondent à des lésions glomérulaires fixées, elles-même séquellaires, comme l'ont mis en évidence des biopsies rénales répétées, faites dans quelques cas : persistance d'une discrète prolifération mésangiale avec hypertrophie glomérulaire, associée à des dépôts de C3 ;
- l'existence d'une prolifération extracapillaire focale (atteignant 10 à 15 % des glomérules) n'a pas de signification péjorative et peut avoir disparu sur une deuxième biopsie rénale. De même, les formes initialement oligoanuriques avec insuffisance rénale pouvant nécessiter une hémodialyse ont la même évolution à long terme que les formes habituelles de GNAPS ;
- le « passage » de l'épisode néphritique aigu à un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive avec prolifération extracapillaire diffuse aboutissant à l'insuffisance rénale terminale en quelques semaines est heureusement exceptionnel.

À terme, la guérison est totale, sans séquelles, sans persistance d'anomalies urinaires chez 90 à 95 % des enfants.

Le traitement de la GNAPS est purement symptomatique : c'est celui de la surcharge hydrosodée avec hypervolémie et œdèmes viscéraux patents ou menaçants à la phase aiguë. Il comporte :

- le repos au lit ;
- un régime désodé strict ;
- l'administration de diurétiques de l'anse, les plus efficaces dans l'insuffisance rénale : furosémide 40 à 120 mg, bumétanide 2 à 5 mg. Ils sont injectés par voie intraveineuse dans les cas les plus sévères ; le recours à la dialyse est très rarement nécessaire.

Une perte de poids de 2 à 3 kg doit être obtenue en quelques heures chez l'adulte. L'antibiothérapie antistreptococcique est inutile à la phase de syndrome néphritique aigu ; de plus, dans la plupart des cas les patients ont été traités avant l'admission en service hospitalier.

### **1.9.2 Glomérulonéphrite post-infectieuse de l'adulte**

La glomérulonéphrite post-infectieuse de l'adulte (GNAPIA) atteint des patients de tous âges ; elle est révélée par un syndrome néphritique aigu, avec ou sans SN. Comme la GNAPS de l'enfant, l'atteinte rénale se manifeste plusieurs jours après l'infection, traitée ou en cours de traitement ; ce tableau clinique distingue la GNAPIA de l'adulte de la glomérulonéphrite rapidement progressive concomitante d'un état infectieux évolutif, et dont l'évolution dépend du traitement anti-infectieux. La GNAPIA a cependant certains traits qui la distinguent de la GNAPS de l'enfant et de l'adolescent :

- le staphylocoque est le germe responsable de la GNAPIA avec une fréquence voisine de celle du streptocoque ;

- le diabète et l'alcoolisme en sont des facteurs favorisants ;
- une pneumonie aiguë peut être l'infection déclenchante, à côté des infections pharyngées et cutanées ;
- la biopsie rénale est nécessaire au diagnostic de GNAPIA, en raison de sa rareté, de la présence possible de lésions rénales préexistantes à l'épisode aigu (néphroangiosclérose, glomérulosclérose), de la valeur pronostique péjorative de la présence d'une prolifération extracapillaire majeure ;
- l'évolution est globalement moins favorable que celle de la GNAPS de l'enfant et de l'adolescent : selon plusieurs études, la guérison complète survient chez seulement 30 à 60 % des patients. Certains patients doivent être traités par dialyse à la phase aiguë de la maladie. Les séquelles fonctionnelles rénales sont de sévérité variable, 5 à 15 % des patients atteignant le stade terminal de l'insuffisance rénale.

## **1.10 Glomérulopathies du lupus érythémateux aigu disséminé**

### **1.10.1 Épidémiologie**

Le LED est une des maladies systémiques auto-immunes les plus fréquentes. Son incidence en Europe est de 4 pour 100 000 par an et sa prévalence est de 40 pour 100 000 par an. Cette pathologie survient neuf fois sur dix chez la femme avec un début entre 15 et 40 ans. La prévalence du LED est plus élevée dans les populations non caucasiennes (sujets noirs ou asiatiques). L'atteinte rénale, jugée sur la protéinurie, affecte environ 50 % des patients lupiques : dans quelques séries où des biopsies rénales ont été faites systématiquement, même en l'absence de protéinurie, des anomalies histologiques glomérulaires ont été constatées chez environ 75 % des patients. Dans la plupart des cas, la néphropathie est mise en évidence dans les premières années de la maladie, chez des patientes ayant un LED connu, ou est révélée en même temps que l'atteinte rénale par des manifestations cutanées et/ou viscérales extrarénales. Rarement une atteinte rénale isolée, notamment une GEM, révèle le LED : le diagnostic se fonde sur la sérologie lupique ou rétrospectivement sur l'apparition de manifestations rénales après plusieurs mois ou années.

### **1.10.2 Pathogénie, anatomie pathologique**

#### **1.10.2.1 Pathogénie de la glomérulopathie lupique**

La néphropathie lupique, comme les autres localisations viscérales de la maladie, est de nature auto-immune. Les auto-anticorps du LED sont très nombreux ; les plus importants sont dirigés contre des constituants du noyau cellulaire : ADN natif, protéines nucléaires, histones cationiques complexées avec l'ADN pour former la chromatine, ribonucléoprotéines associées à l'ARN [RNP, Sm, SS-A (RO), SS-B (La)]. D'autres auto-anticorps sont dirigés contre des constituants cytoplasmiques (ribonucléoprotéines cytoplasmiques), contre des antigènes plaquettaires ou de globules rouges, contre des antigènes lipidiques ou lipoprotéiniques (phospholipides, cardiolipides). Leur pathogénicité reste mal connue. On constate cependant que les

néphropathies lupiques les plus sévères surviennent souvent en concomitance avec des concentrations élevées d'anticorps anti-ADN natifs, anti-SM et anti-RO. Les anticorps sont le plus souvent des IgG<sub>1</sub> ou des IgG<sub>3</sub>, qui fixent le complément et sont ainsi capables de déclencher la réaction inflammatoire.

La glomérulopathie lupique est caractérisée par le dépôt granuleux discontinu sur la MBG d'IgG, détecté par immunofluorescence. L'antigène complexé avec l'anticorps IgG dans le rein reste mal connu, comme le mécanisme conduisant à la localisation rénale du complexe immun. Celui-ci peut être soit circulant et déposé dans le glomérule (couple ADN-anti-ADN), soit être formé in situ dans le glomérule, l'antigène, par exemple une histone cationique, étant fixé (« planté ») sur la MBG. Dans tous les cas, ces complexes immuns activent la voie classique du complément et de nombreuses cellules immunitaires (par exemple polynucléaires, monocytes, cellules NK). Récemment, un rôle important a été attribué aux basophiles activés présents au cours du lupus et capables d'aggraver les lésions rénales en amplifiant la production d'IgE autoréactives.

De nombreux facteurs contribuent au déclenchement et aux poussées de la maladie :

- les facteurs génétiques : ils sont connus de longue date. Le risque de développer un lupus dans la fratrie d'une patiente atteinte est de 5 %. En cas de jumeaux monozygotes, ce risque augmente à 40 %. Le LED n'est pas une maladie monogénique. Cependant, des déficits génétiques en protéines précoces de la cascade du complément (C1q, C2, C3 ou C4) sont associés à la survenue d'un lupus. Ces déficits pourraient favoriser le défaut d'élimination des complexes immuns ;
- les facteurs hormonaux : ils sont à l'évidence impliqués dans la physiopathologie comme en témoignent la prédominance féminine et le rôle déclenchant de la grossesse et des estroprogestatifs ;
- les facteurs environnementaux : les rayons ultraviolets, mais aussi certains médicaments (isoniazide, bêtabloquants) peuvent déclencher la maladie.

### 1.10.2.2 Anatomie pathologique

La néphropathie comprend six classes, définies par l'International Society of Nephrology et la Renal Pathology Society (ISN/RPS Classification) en 2003. Une brève description des différentes classes est donnée dans le Tableau 1.7. L'intérêt de cette classification est avant tout thérapeutique et pronostique.

La classe V peut être isolée, révélatrice de la maladie, ou associée à une classe III ou IV.

Deux traits sont caractéristiques des glomérulopathies lupiques :

- la richesse des dépôts immuns : ces dépôts sont des complexes immuns contenant surtout de l'IgG, mais aussi de l'IgM, de l'IgA, du C3, du C4 et du C1q, la présence de ce dernier étant très évocatrice de lupus ;
- leur localisation : mésangiaux de façon constante, mais aussi sous-endothéliaux (entre la MBG et la cellule endothéliale) et parfois extramembraneux.

Dans les formes prolifératives actives, on peut voir un épaississement très important de la MBG donnant l'aspect « en fil de fer » (*wire-loop*) et des corps hématoxyliques de Gross (débris nucléaires dans les zones de prolifération). Cette dernière lésion est pathognomonique du lupus.

**Tableau 1.7 Classification ISN/RPS des glomérulonéphrites lupiques**

Classe	Description	Fréquence ( % )	Pronostic
I	Nom : rein normal MO : rein normal		Excellent
II	Nom : GN mésangiale MO : hypercellularité mésangiale IF : dépôts dans le mésangium	15	Excellent
III	Nom : GN proliférative focale ( < 50 % des glomérules atteints ) MO : prolifération endocapillaire ± extracapillaire IF : dépôts mésangiaux et sous-endothéliaux Préciser (A) ou (C)	25	Bon, mais évolution vers la classe IV dans 20 % des cas
IV	Nom : GN proliférative diffuse ( > 50 % des glomérules atteints ) MO : prolifération endocapillaire ± extracapillaire ± thrombi intracapillaires IF : dépôts mésangiaux et sous-endothéliaux Préciser (S) ou (G) Préciser (A) ou (C)	50	Réservé (survie rénale à 5 ans de 70 %)
V	Nom : GN extramembraneuse MO : GEM sans prolifération IF : dépôts extramembraneux surajoutés	10	20 % d'IRC à 10 ans si le syndrome néphrotique persiste
VI	Nom : GN sclérosante avec 90 % de glomérules scléreux après une GN stade III ou stade IV		Rapide vers l'IRC terminale

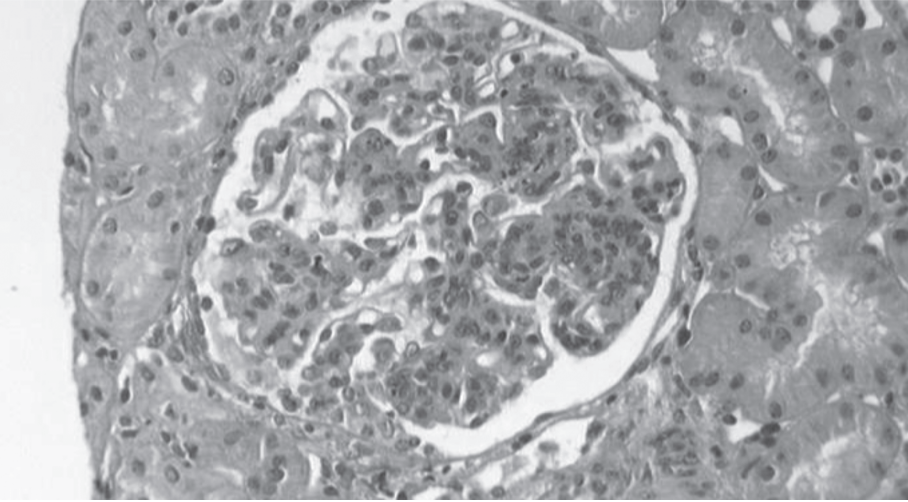
GN : glomérulonéphrite ; MO : microscopie optique ; IF : immunofluorescence ; (A) : lésions actives ; (C) : lésions chroniques cicatricielles ; (S) : lésions segmentaires (une partie du glomérule) ; (G) : lésions globales (l'ensemble du glomérule) ; IRC : insuffisance rénale chronique.

Dans les formes les plus sévères de LED avec atteinte rénale, la glomérulopathie est accompagnée par des signes de vascularite aiguë nécrosante.

Ainsi, les lésions rénales lupiques peuvent être estimées semi-quantitativement dans chaque cas particulier selon leur degré d'activité (correspondant à la prolifération cellulaire et à la nécrose) et/ou de sclérose : cette classification aide à la décision thérapeutique. L'évolution des lésions vers la sclérose s'accompagne de la constitution de lésions fibreuses et/ou inflammatoires du tissu interstitiel. La Figure 1.10 illustre l'aspect histologique d'une néphropathie lupique de stade III.

Une forme particulière de néphropathie accompagne les LED avec anticorps antiphospholipides/anticardiolipide, caractérisée par des thrombus intracapillaires de





**Figure 1.10** Microscopie optique. Néphropathie lupique classe III A, avec prolifération endocapillaire nette.

fibrine réalisant une microangiopathie thrombotique (néphropathie non incluse dans la classification internationale). Cette atteinte rénale peut s'intégrer dans « le syndrome catastrophique des antiphospholipides ».

### 1.10.3 Signes biocliniques de la néphropathie lupique

La néphropathie lupique s'intègre dans le cadre d'une forme systémique de lupus. Le diagnostic de lupus lui-même repose en pratique clinique sur la présence d'au moins quatre critères parmi les 11 proposés par l'ARA (Société de rhumatologie américaine). Ces critères sont listés dans le Tableau 1.8.

**Tableau 1.8 Critères ARA du lupus érythémateux disséminé**

1	Éruption malaire en ailes de papillon
2	Lésion de lupus discoïde
3	Photosensibilité
4	Ulcération buccale ou nasopharyngée
5	Polyarthrite non érosive
6	Pleurésie ou péricardite
7	Atteinte rénale avec protéinurie > 0,5 g/j ou hématurie ou leucocyturie
8	Atteinte neurologique (convulsions ou psychose)
9	Atteinte hématologique : anémie hémolytique, leucopénie (< 4000/mm <sup>3</sup> à 2 reprises), lymphopénie (< 1500/mm <sup>3</sup> à 2 reprises) ou thrombopénie (< 100 000/mm <sup>3</sup> )
10	Auto-anticorps anti-ADN ou anti-Sm ou anticoagulant circulant de type lupique ou anticorps anticardiolipine ou fausse sérologie syphilitique avec VDRL (+) et TPHA (-)
11	Présence d'anticorps antinucléaires en dehors de tout traitement inducteur

L'atteinte rénale a une fréquence estimée à 10 à 20 % en France, mais est de plus de 50 % en Asie. Cette atteinte est le plus souvent asymptomatique et doit donc être recherchée systématiquement lors du diagnostic ou du suivi du lupus. Les signes rénaux sont ceux de toute NG, sans particularité notable. L'HTA est rare. La protéinurie, avec ou sans SN, l'hématurie ne permettent pas de prévoir le type histologique ; une insuffisance rénale — en règle générale modérée initialement — est très évocatrice d'une forme proliférative diffuse. Lorsqu'il y a un SN, celui-ci est presque toujours impur.

La ponction biopsie rénale est donc indiquée devant des signes d'atteinte rénale, car la connaissance précise des lésions détermine en grande partie la décision thérapeutique. Au SN peuvent être associées :

- une acidose tubulaire distale de type I (hypokaliémie) en cas de grande hypergammaglobulinémie ;
- une acidose tubulaire de type IV par hypoaldostéronisme hyporéninémique ;
- une thrombose veineuse rénale en cas de SN d'une GEM.

Le diagnostic de néphropathie lupique se fonde :

- sur la présence d'au moins quatre critères de l'ARA ;
- sur la présence dans le sérum des anticorps détaillés ci-dessus (avant tout anti-ADN natif), avec presque toujours abaissement du complément hémolytique total, et des composants C3 et C4. Une cryoglobulinémie mixte IgG-IgM peut être trouvée ;
- sur les caractères histologiques.

Il est important de noter qu'il n'y a pas de corrélation nette entre l'intensité des anomalies immunologiques sériques et la gravité de la néphropathie.

## **1.10.4 Évolution et traitement**

### *1.10.4.1 Évolution*

L'évolution de la néphropathie lupique est difficilement prévisible. Un certain nombre de critères biocliniques ou anatomiques de gravité, indiquant une évolution probable vers l'aggravation des lésions et la détérioration de la fonction rénale, sont cependant admis :

- lésions prolifératives diffuses avec dépôts sous-endothéliaux (endomembraneux, mésangiaux) abondants ;
- index semi-quantitatif d'activité élevé ;
- présence de lésions d'angéite (ou vascularite) aiguë ;
- présence de lésions tubulo-interstitielles ;
- élévation de la créatininémie ;
- hématurie microscopique abondante.

### *1.10.4.2 Traitement*

Le traitement de la néphropathie lupique repose sur la corticothérapie, associée ou non à des médicaments immunosuppresseurs/cytotoxiques. Le traitement est dicté par les données de l'histologie rénale, les seules formes relevant d'un traitement étant les néphropathies de classe III, IV et V de la classification internationale.

### 1.10.4.2.1 Traitement des classes III et IV

Il repose sur la prescription d'un traitement d'induction, suivi par un traitement d'entretien :

- traitement d'induction : il associe :
  - une corticothérapie. La prednisone est le corticoïde le plus utilisé ; la posologie initiale est de 1 à 2 mg/kg/j selon l'acuité du syndrome clinique et l'activité lésionnelle, poursuivie pendant 6 à 12 semaines selon la réponse obtenue. La posologie est ensuite décroissante de façon très progressive, poursuivie sur plusieurs mois. Dans les formes les plus sévères avec insuffisance rénale progressive et/ou prolifération extracapillaire et/ou angéite aiguë, des emboles intraveineux de 500 mg de méthylprednisolone sont indiqués,
  - un traitement immunosuppresseur. Deux molécules peuvent être utilisées, le CYC ou le MMF. Le CYC est administré en emboles mensuels de 500 mg/m<sup>2</sup> (protocole dit « Euro lupus ») à 750 mg/m<sup>2</sup> (protocole dit « NIH »). Le traitement par CYC doit être interrompu après trois à six mois (6 emboles). La posologie du MMF est de 2 g/j ;
- traitement d'entretien : il est systématiquement prescrit car les rechutes sont fréquentes. Il comprend :
  - une corticothérapie (prednisone) à faible posologie, de l'ordre de 0,15 mg/kg/j pour une durée indéfinie, plusieurs mois ou années,
  - la poursuite du MMF ou la prescription d'azathioprine à la dose de 1,5 mg/kg/j,
  - un traitement par hydroxychloroquine (Plaquenil®) au long cours, en instaurant une surveillance ophtalmologique.

La rémission est définie par l'association d'une créatininémie normale et d'une protéinurie inférieure à 0,5 g/j. La durée du traitement d'entretien reste matière à débat. En cas de stabilité de la maladie, plusieurs équipes tentent un sevrage très progressif en MMF et corticoïdes après deux ans, en maintenant le Plaquenil®. Un protocole national français est en cours pour évaluer cette stratégie. En cas d'atteinte résistante au traitement, il est souhaitable de refaire une biopsie rénale. Si des lésions actives persistent, on peut proposer le CYC ou le rituximab.

### 1.10.4.2.2 Traitement de la classe V

En présence d'une classe V isolée, le traitement est nettement moins codifié que pour les classes III et IV. Devant un SN, il est cependant habituel de prescrire des corticoïdes, associés à de l'azathioprine ou du MMF, avec en plus de la ciclosporine.

### 1.10.4.3 Évolution sous traitement

La « survie rénale » à cinq ans est de l'ordre de 90 %. Dans les cas favorables, il persiste le plus souvent de façon définitive, des séquelles rénales : protéinurie et/ou hématurie microscopique minime ; plus rarement élévation modérée de la créatininémie (environ 150 µmol/L) ; lésions segmentaires et focales fibreuses/scléreuses sur une deuxième biopsie rénale, souvent indiquée après quelques semaines ou mois de traitement pour aider à la décision thérapeutique.

Les cas d'évolution défavorable sont marqués :

- soit par l'évolution inexorable vers l'IRC sévère avec résistance de la néphropathie au traitement (en particulier en cas de vascularite aiguë et/ou de lésions tubulo-interstitielles importantes sur la première biopsie rénale) ;
- soit par la survenue de poussées de la maladie avec manifestations extrarénales.

La maladie est plus sévère en cas de début pédiatrique, chez les sujets noirs et chez les hommes. Le lupus est responsable d'une surmortalité de causes multiples : poussées lupiques graves, thromboses, infections et excès de morbidité cardiovasculaire probablement favorisée par la corticothérapie prolongée.

### **1.10.5 Cas particuliers**

#### *1.10.5.1 Grossesse*

Elle est à risque avec un pourcentage élevé d'avortements spontanés. Le risque de poussée lupique est augmenté surtout au troisième trimestre, avec en parallèle risque d'accouchement prématuré, de mort fœtale et de prééclampsie. Si la patiente a des auto-anticorps anti-SSA, il existe également un risque augmenté de bloc auriculoventriculaire chez le nouveau-né.

Au mieux, si possible, la grossesse doit être planifiée. En cas de lupus en poussée, il faut prescrire une contraception à base de progestatifs de synthèse, les estrogènes étant contre-indiqués. En cas de grossesse, il faut modifier les traitements prescrits : augmentation de la posologie des corticoïdes, arrêt du CYC, du MMF, mais aussi des IEC et des ARA II qui sont contre-indiqués, en raison de leur nocivité fœtale. On peut par contre prescrire de l'azathioprine, de la ciclosporine et de l'hydroxychloroquine pendant la grossesse. L'aspirine est habituellement ajoutée au traitement dès le premier trimestre (voir chapitre « Rein et grossesse »).

#### *1.10.5.2 Le syndrome des antiphospholipides*

Le lupus est associé à un syndrome des antiphospholipides (SAPL) dans environ 10 % des cas. Le SAPL est défini par l'association de :

- thromboses artérielles et veineuses et/ou avortements à répétition ;
- présence d'anticorps antiphospholipides de type anticoagulant circulant lupique ou anticardiolipine ou anti-beta2GPI retrouvés à plusieurs reprises.

D'autres signes peuvent être présents (livedo, atteintes cardiaques...). Les lésions rénales associées au SAPL peuvent se manifester par une thrombose des gros vaisseaux rénaux (thrombose artérielle ou veineuse), par une microangiopathie thrombotique ou par une néphropathie vasculaire chronique. L'HTA est un signe quasi constant.

Ce syndrome, caractérisé par une thrombophilie excessive, est traité par anticoagulants à vie et par antihypertenseurs.

## **1.11 Amylose rénale AA et autres néphropathies fibrillaires**

### **1.11.1 Amylose**

#### *1.11.1.1 Introduction ; épidémiologie*

Les amyloses systémiques sont secondaires à des modifications conformationnelles de protéines qui vont alors s'agréger et se déposer dans les tissus sous forme de fibrilles. Le rein est un des principaux organes cibles des amyloses. L'incidence des

amyloses est estimée à 9 cas par million d'habitants et par an. De nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années dans la compréhension et la prise en charge de ces pathologies. Selon la protéine amyloïdogène, une quinzaine de causes d'amylose sont maintenant caractérisées. Les amyloses AL (chaînes légères d'immunoglobulines), qui sont les plus fréquentes dans le monde occidental (60 à 70 % des causes), sont traitées dans le chapitre « Rein et hémopathies ». La fréquence de l'amylose « réactionnelle » AA décroît dans les pays développés, parallèlement à celle de la tuberculose pulmonaire qui était la cause principale des amyloses AA.

### 1.11.1.2 Causes

Cinq causes d'amylose représentent plus de 95 % des cas d'amylose :

- l'amylose AA. Les fibrilles amyloïdes sont formées de fragments de protéine AA, protéine de l'inflammation de 12 500 daltons. L'inflammation déclenche la production de nombreuses cytokines telles que l'IL-1, l'IL-6 ou le TNF- $\alpha$ , qui toutes induisent la synthèse hépatique de la protéine AA. Dans l'amylose, le catabolisme de la protéine AA est diminué. Le dépôt de la protéine AA dans les viscères survient après son clivage en un polypeptide de 5800 daltons, clivage lui-même stimulé par les processus inflammatoires. Cependant, tous les sujets chez qui un état inflammatoire persiste ne développent pas une amylose AA. D'autres facteurs entrent en jeu. Ainsi, des facteurs génétiques ont été décrits : les patients caucasiens ayant un génotype SAA1.1 ou les Asiatiques ayant un génotype SAA1.3 développent plus fréquemment une amylose en cas d'inflammation chronique. L'une des causes d'amylose AA est la maladie périodique (ou fièvre méditerranéenne familiale), atteignant les populations du pourtour méditerranéen (notamment juifs sépharades et Turcs), de transmission autosomique récessive, liée à une mutation du gène codant pour la protéine marénostrine/pyrine ;
- l'amylose secondaire à une mutation de la transthyréline (TTR). Cette protéine, synthétisée par le foie, forme des tétramères chargés de transporter la thyroxine et la *retinol binding protein* dans le plasma. De nombreuses mutations ont été décrites. L'atteinte du système nerveux périphérique est très fréquente avec neuropathie sensitivomotrice ascendante ;
- l'amylose systémique sénile secondaire à un dépôt de TTR normale, dont la prévalence pourrait atteindre 10 % chez les sujets de plus de 80 ans ;
- l'amylose secondaire à une mutation de l'apolipoprotéine A1 (ApoA1), relativement fréquente au Nord de l'Italie. Outre l'atteinte rénale, elle se caractérise par une cholestase hépatique lentement progressive ;
- l'amylose AL (traitée dans le chapitre « Rein et hémopathies »).

D'autres causes d'amylose héréditaire sont beaucoup plus rares : mutations de la gelsoline, de la chaîne alpha du fibrinogène (présentation uniquement rénale), du lysozyme. Le tableau est dominé par le SN.

Le Tableau 1.9 résume les principales atteintes des différents types d'amylose, et l'Encadré 1.8 énumère les principales situations associées à la survenue d'une amylose AA.

### 1.11.1.3 Tableau clinique

L'atteinte rénale est habituellement la même quelle que soit la nature de la protéine amyloïdogène. Elle se caractérise par l'apparition d'une protéinurie glomérulaire puis d'un SN souvent sévère. L'hématurie microscopique n'est présente que dans

**Tableau 1.9 Atteintes viscérales selon le type d'amylose systémique**

Type d'amylose	Lieu de synthèse	Cœur	Rein	Foie	SNP	SNA	Surrénale
AL	Moelle osseuse	++	++	+	+	+	+/-
TTR mutée	Foie	++	+/-	-	+++	+	-
Amylose sénile	Foie	++	-	-	-	-	-
ApoA1 muté	Foie, intestin	++	++	++	-	-	-
AA	Foie	+/-	++	+	-	+	+

SNP : système nerveux périphérique ; SNA : système nerveux autonome ; TTR : transthyrétine.

### Encadré 1.8 Causes principales des amyloses AA

- Tuberculose pulmonaire
- Suppurations chroniques :
  - pulmonaires (bronchectasies) ;
  - osseuses (ostéomyélite) ;
  - des états paraplégiques.
- Rhumatismes inflammatoires chroniques :
  - polyarthrite rhumatoïde ;
  - pelvispondylite ;
  - maladie de Still.
- Maladie de Crohn
- Cancers :
  - maladie de Hodgkin ;
  - tumeurs solides (rein, poumon, plèvre).
- Maladie périodique (fièvre méditerranéenne familiale)
- Déficiences immunitaires
- Syndrome de Mücke-Wells (héréditaire avec urticaire et surdité)

5 % des cas. L'HTA est plus rare que dans les autres NG (20 à 30 % des cas). En cas d'atteinte du système nerveux autonome, la pression artérielle peut être dans les valeurs basses avec hypotension orthostatique. Classiquement, l'amylose rénale s'accompagne d'une augmentation de la taille des reins. En fait, cette particularité n'est présente que dans 20 % des cas. L'amylose progresse le plus souvent vers l'insuffisance rénale, mais dans des délais très variables selon la cause de l'amylose. Dans la grande majorité des cas, la biopsie rénale est indiquée : elle seule permet le diagnostic de certitude. En cas de contre-indication à la biopsie rénale, on peut examiner d'autres tissus ou organes par biopsie de graisse sous-cutanée abdominale, ou biopsie des glandes salivaires accessoires, ou biopsie hépatique ou biopsie d'un nerf périphérique s'il existe un territoire cliniquement atteint.

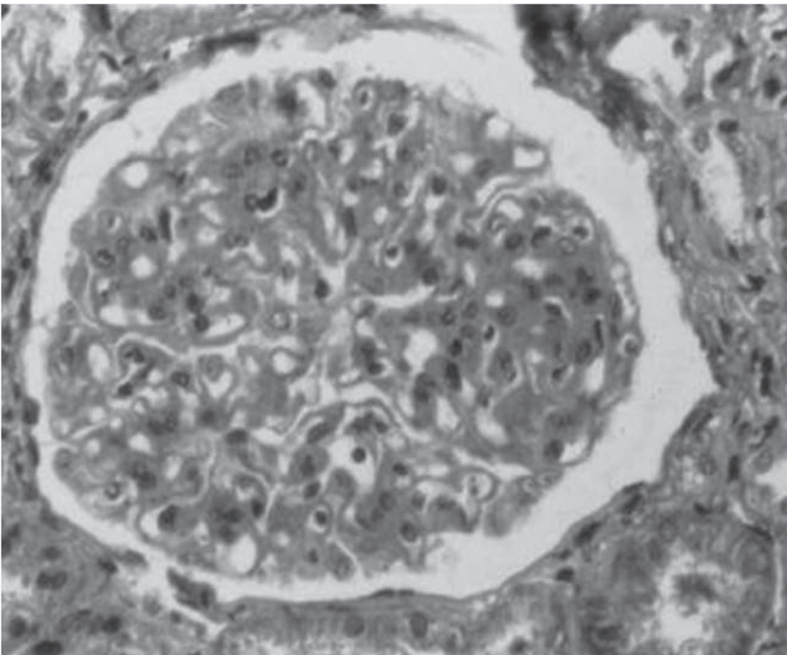
De plus, l'atteinte extrarénale (hépatomégalie, diarrhée, atteinte des nerfs périphériques...) vient souvent compléter le tableau clinique (Tableau 1.9).

#### 1.11.1.4 Diagnostic et caractérisation des amyloses

Le diagnostic est histologique. La substance amyloïde, d'apparence amorphe en microscopie optique, est composée de fibrilles ayant un aspect plissé caractéristique en microscopie électronique. En microscopie optique, le diagnostic d'amylose repose sur la coloration au rouge Congo (aspect rouge vif des dépôts) et sur l'analyse en lumière polarisée (bi-réfringence vert-jaune spécifique de l'amylose). Ces dépôts sont présents dans les glomérules où ils sont d'abord mésangiaux puis forment des nodules. Ils peuvent également être présents à la face interne de la MBG ou dans les vaisseaux. Dans plus de 80 % des cas, des dépôts sont présents dans la média des artérioles ainsi que dans l'interstitium le long des capillaires péri-tubulaires. Les tubes proximaux présentent surtout des lésions en rapport avec le SN (gouttelettes hyalines).

Seule l'amylose ApoA1 ne s'accompagne pas de dépôts glomérulaires, mais seulement de dépôts interstitiels souvent massifs et qui prédominent dans la médullaire.

L'analyse immunohistochimique permet de différencier amylose AL et amylose AA. Les tests génétiques sont utiles à la recherche de mutations dans les gènes des principales protéines impliquées. La Figure 1.11 montre une amylose glomérulaire d'aspect nodulaire.



**Figure 1.11** Microscopie optique. Amylose AA avec dépôts mésangiaux et ébauches de nodules au sein du glomérule.



### 1.11.1.5 *Évolution, traitement*

L'amylose rénale évolue le plus souvent inexorablement vers l'insuffisance rénale, la durée d'évolution est extrêmement variable d'un patient à l'autre, allant de quelques mois à plus de dix ans. Un caractère évolutif particulier de l'amylose est l'installation ou l'aggravation brusque de l'insuffisance rénale après une intervention chirurgicale ou un épisode infectieux aigu chez certains patients.

Il n'y a pas de traitement de l'amylose rénale constituée.

En cas d'amylose secondaire AA, il est probable que la guérison ou l'amélioration de la maladie sous-jacente peut ralentir, sinon stabiliser l'évolution de la néphropathie : traitement antituberculeux, traitement antibiotique d'une ostéomyélite, traitement agressif d'une maladie inflammatoire chronique. Des améliorations ont ainsi été décrites avec l'utilisation précoce, dès le diagnostic d'amylose posé, des agents anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde.

Dans la maladie périodique (fièvre méditerranéenne familiale), la colchicine, à la posologie de 1 mg ou plus rarement de 1,5 à 2 mg/j, prévient constamment les accès douloureux et l'amylose rénale des patients non protéinuriques. Sans ce traitement, l'amylose complique l'évolution d'environ 50 % des patients. Les effets secondaires indésirables de la colchicine sont peu importants ; elle est indiquée chez tous les patients dès la découverte de la maladie. Il est possible également, mais non formellement démontré, que la colchicine puisse stabiliser, sinon faire régresser, l'amylose rénale constituée de la maladie périodique, si les lésions sont peu étendues ; dans ces circonstances, la décision thérapeutique dépend des données histologiques rénales.

En cas d'amylose secondaire à une mutation de la TTR ou à une mutation de la chaîne alpha du fibrinogène, une transplantation hépatique est proposée, seule susceptible de guérir la maladie.

### 1.11.2 *Autres néphropathies fibrillaires (non amyloïdes)*

Ces glomérulopathies sont définies par leur aspect en microscopie électronique : présence dans les cellules mésangiales et la MBG de dépôts d'aspect fibrillaire (ou microtubulaire), qui sont : soit inorganisés, soit organisés en rangées parallèles (dans ce dernier cas la glomérulopathie est dite « immunotactoïde »). En immunofluorescence, les dépôts sont composés d'IgG de localisation mésangiale et sous-endothéliale, polyclonale ou monoclonale comme le détermine la présence d'une seule ou des deux chaînes légères d'immunoglobulines et de complément. En microscopie optique, l'aspect est variable, peu spécifique : présence de dépôts amorphes ne prenant pas le rouge Congo, prolifération et hypertrophie mésangiale, aspect de GEM ou membranoproliférative. Les glomérulopathies fibrillaires sont soit idiopathiques, soit dépendantes d'une maladie générale : leucémie lymphoïde chronique, cryoglobulinémie mixte (voir ci-dessous). Leur tableau clinique est sans particularité ; un SN est la présentation habituelle, avec hypertension et évolution possible vers l'insuffisance rénale. Il est probable que certaines glomérulopathies fibrillaires sont méconnues en raison de leur absence de spécificité bioclinique et histologique, et de la nécessité du diagnostic par microscopie électronique.

Certaines de ces atteintes sont traitées dans le chapitre « Rein et hémopathies ».

## **1.12 Rein des cryoglobulinémies mixtes ; néphropathies de l'hépatite C**

### **1.12.1 Épidémiologie**

Les cryoglobulinémies sont des protéines précipitant au froid ; celles qui se compliquent de néphropathies sont dites mixtes, car composées d'une IgM et d'une IgG. Des cryoglobulinémies mixtes de type II contiennent une IgM monoclonale anti-IgG et une IgG polyclonale ; elles sont responsables de la plupart des glomérulonéphrites cryoglobulinémiques ; une atteinte rénale est présente chez plus de la moitié des sujets cryoglobulinémiques. Les cryoglobulinémies de type III sont composées d'une IgM et d'une IgG polyclonales : plus rares, elles sont plus rarement responsables de néphropathie.

Le virus de l'hépatite C (HCV) est la cause principale des cryoglobulinémies mixtes de type II : c'est une découverte très récente, datant du début des années 1990. L'infection par le virus C est démontrée :

- par la présence d'anticorps anti-HCV (ELISA, RIBA) ;
- par amplification par la polymérase (PCR) de l'ARN viral circulant.

Cette infection est mise en évidence chez plus de 80 % des patients ayant une cryoglobulinémie mixte de type II. L'IgG polyclonale a une activité anticorps dirigée contre des antigènes de l'HCV. L'ARN viral peut être détecté par PCR au sein même du cryoprécipité.

Les autres causes de cryoglobulinémies mixtes sont :

- les maladies auto-immunes : LED, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, cirrhose biliaire primitive ;
- les hémopathies malignes, en particulier la maladie de Waldenström et le myélome.

Certaines cryoglobulinémies mixtes sans cause décelable sont dites essentielles.

### **1.12.2 Physiopathologie ; anatomie pathologique**

Les manifestations cliniques de la cryoglobulinémie sont liées à l'obstruction microvasculaire (ischémie) et à la réaction inflammatoire (vascularite). La glomérulopathie cryoglobulinémique est liée au dépôt du complexe immun IgM-IgG, dans le glomérule, en position sous-endothéliale. Ce dépôt est suivi d'une réaction inflammatoire avec activation du système complémentaire et infiltration leucocytaire du glomérule.

Anatomiquement, la glomérulopathie est une glomérulonéphrite de type membranoproliférative lobulaire ou non (voir ci-dessus), associant des dépôts endomembraneux, des thrombus intracapillaires d'IgG et d'IgM (correspondant à la cryoglobuline), et des composants du complément. Des lésions d'angéite aiguë nécrosante sont souvent associées, parfois accompagnées d'une prolifération extracapillaire (croissants) avec dépôt de fibrine ; un œdème interstitiel avec présence de cellules inflammatoires peut être observé en microscopie électronique, un aspect fibrillaire

est possible. La présence de thrombi dans les capillaires glomérulaires, associée aux aspects de GNMP, est très évocatrice de cryoglobulinémie.

### 1.12.3 *Signes*

Le syndrome de NG est variable : protéinurie et hématurie, SN, syndrome néphritique aigu, IRA ou insuffisance rénale rapidement progressive. L'hypocomplémentémie est constante avec diminution du complément hémolytique total du C3 et du C4, démontrant l'activation de la voie classique du système. Des signes extrarénaux évocateurs du diagnostic sont présents chez la presque totalité des patients :

- signes cutanés, presque constants :
  - purpura non thrombopénique, parfois nécrotique,
  - érythème polymorphe,
  - livedo ;
- signes articulaires :
  - arthralgies, arthrites ;
- signes neurologiques :
  - neuropathie périphérique, polynévrite ou multinévrite,
  - lésions cérébrales avec syndrome(s) déficitaire(s) ;
- signes pulmonaires, avec infiltrats hémorragiques ;
- signes hépatiques, variables : hépatomégalie avec syndrome biologique net, ou simple élévation modérée des transaminases ; ces signes sont ceux de l'hépatite C.

La cryoglobulinémie est mise en évidence et quantifiée dans le sérum : chaque fois que possible, le prélèvement devrait avoir lieu dans le laboratoire où la recherche est faite, pour éviter des faux négatifs liés à des conditions de transport inadéquates de l'échantillon de sang. La cryoglobulinémie est le plus souvent comprise entre 0,5 et 5 g/L. La biopsie rénale, toujours indiquée, confirme le diagnostic de la néphropathie ; elle en précise le caractère plus ou moins actif (prolifératif, inflammatoire), qui peut influencer la décision thérapeutique.

### 1.12.4 *Évolution, traitement*

Les manifestations extrarénales des cryoglobulinémies évoluent par poussées régressives. La néphropathie ne guérit pas spontanément ; cependant son évolution apparaît variable : stable ou progressive avec détérioration de la fonction rénale. Si la néphropathie est peu évolutive, elle n'exige pas de traitement spécifique : les indications du traitement de l'hépatite se fondent sur les manifestations extrarénales de la maladie. À l'opposé, en cas d'insuffisance rénale rapidement progressive, l'association du traitement antiviral à des échanges plasmatiques est recommandée, sans qu'on ait de données établissant son efficacité « rénale » de façon certaine. Les échanges plasmatiques sont indiqués en urgence dans les formes graves avec atteintes cérébrales, pulmonaires, cutanées. L'indication éventuelle de la corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs doit être mise en balance avec le risque de stimulation de la réplication virale. Au cours des hépatites C avec cryoglobulinémie, l'utilisation du rituximab peut être associée à des réactions

systémiques sévères. Ce traitement ne doit être utilisé qu'après la réalisation d'échanges plasmatiques. Les nouveaux traitements de l'hépatite C, très efficaces et prescrits par voie orale, vont sans doute modifier ces indications thérapeutiques.

### 1.13 Glomérulopathie à dépôts d'IgA du purpura rhumatoïde

Le PR affecte plus fréquemment l'enfant que l'adulte ; la glomérulopathie du PR représente une cause relativement fréquente d'IRC terminale chez les jeunes patients.

La fréquence de l'atteinte rénale dans le PR reste mal précisée, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte : une protéinurie et/ou une hématurie microscopique seraient présentes chez la moitié d'entre eux environ.

Les lésions glomérulaires sont proches de celles de la néphropathie à dépôts d'IgA (maladie de Berger), associant dépôts mésangiaux d'IgA, et élargissement et/ou prolifération mésangiale (voir ci-dessus). Les traits particuliers de la néphropathie sont :

- la fréquence de la prolifération extracapillaire (épithéliale) formant des « croissants » ;
- l'association aux dépôts d'IgA de dépôts de C3, d'IgG, d'IgM, de dérivés du fibrinogène dans la majorité des cas.

L'atteinte est le plus souvent segmentaire et focale, rarement globale et diffuse.

Les signes biocliniques sont la protéinurie et l'hématurie. Dans une minorité de cas, la protéinurie est abondante à l'origine d'un SN ; de même l'hématurie est plus souvent microscopique que macroscopique. Très rarement une insuffisance rénale et une HTA associées, installées brusquement, réalisent un syndrome néphritique aigu. La recherche d'ANCA est négative ; des complexes immuns circulants contenant de l'IgA peuvent être détectés. Les signes extrarénaux associés sont :

- un purpura non thrombopénique des membres inférieurs ;
- un syndrome digestif : crises douloureuses colitiques ; hémorragies intestinales, diarrhée sanglante, plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte ;
- des arthrites des grosses articulations.

L'évolution de la néphropathie est variable. Elle est le plus souvent favorable en cas d'hématurie microscopique isolée ou associée à une protéinurie modérée de l'ordre de 1 g/L ou par 24 h, avec lésions segmentaires et focales peu prolifératives : les signes urinaires disparaissent en quelques semaines.

À l'opposé, le pronostic rénal est souvent défavorable, avec insuffisance rénale d'évolution progressive en cas de syndrome néphritique aigu initial et/ou de SN, avec lésions prolifératives diffuses, avec sclérose débutante sur la PBR initiale. Il n'y a pas de relation entre la sévérité des manifestations extrarénales et celle de l'atteinte rénale clinique ou anatomique. La néphropathie du PR n'a pas de traitement spécifique ; en cas de lésions prolifératives extracapillaires majeures actives (non scléreuses) avec insuffisance rénale rapidement progressive, un traitement identique à celui des glomérulonéphrites des vascularites aiguës nécrosantes peut être tenté : corticothérapie, voire échanges plasmatiques. L'étude randomisée CESAR testant l'efficacité du CYC dans le PR de l'adulte s'est avérée négative.

## 1.14 Glomérulopathie à dépôts d'IgA de la cirrhose hépatique

Plusieurs études autopsiques des reins de cirrhotiques ont révélé la grande fréquence des anomalies glomérulaires ; 25 à 100 % des patients présentaient des lésions, selon la technique microscopique utilisée (microscopie optique ou électronique, immunofluorescence).

Les lésions glomérulaires associent : l'épaississement de la MBG ; l'élargissement de la matrice mésangiale ; une prolifération mésangiale discrète ou importante.

L'aspect en microscopie optique est celui d'une glomérulopathie à dépôts d'IgA ou d'une GNMP, avec sclérose glomérulaire d'intensité variable selon les cas. Le point essentiel est la présence de dépôts mésangiaux d'IgA, parfois associés à des dépôts d'IgG et de composants du complément. Les signes biocliniques de la glomérulopathie sont présents seulement chez une minorité de patients, même quand ils sont recherchés systématiquement : protéinurie et hématurie chez environ 10 % des cirrhotiques, SN chez 1 à 2 % d'entre eux. Le syndrome glomérulaire peut être accompagné d'une IRC modérée, en règle générale non ou peu évolutive. Il n'y a pas de traitement spécifique de cette glomérulopathie.

## 1.15 Néphropathies glomérulaires du paludisme à *Plasmodium malariae* (fièvre quarte)

La responsabilité du *P. malariae* et de la réaction immunitaire que ce parasite entraîne dans les nombreux SN observés en Afrique dans les zones d'endémie palustre semble établie : les enfants de trois à neuf ans sont plus souvent affectés que les adultes par cette NG. Le SN est révélateur de la maladie ; il est isolé initialement : pas d'hypertension, pas d'hématurie, pas d'insuffisance rénale. La protéinurie est souvent massive, non sélective. Plusieurs études ont précisé le type histologique non univoque de la néphropathie : épaississement diffus de la MBG ; sclérose glomérulaire segmentaire et focale ; prolifération endothéliale ou mésangiale modérée. En immunofluorescence : dépôts granuleux endomembraneux d'IgG et d'IgM, et de C3. Les sérums immuns appropriés détectent dans la plupart de ces cas un ou des antigène(s) de *P. malariae* associé(s) aux dépôts d'IgG. Le diagnostic est encore confirmé par la présence d'une parasitémie à *P. malariae* accompagnant le SN. L'indication de la PBR est à peser dans chaque cas, en particulier chez l'enfant. Comme la néphropathie de *P. malariae* est peu sensible aux traitements, il paraît important de distinguer la maladie de la NL ; de plus, même dans le cadre de la maladie, la connaissance précise des lésions a un intérêt pronostique et thérapeutique indiscutable, comme indiqué ci-après.

L'évolution spontanée est caractérisée par la persistance du SN, et l'installation d'une insuffisance rénale progressive. Le traitement antipaludéen n'a pas d'effet sur la néphropathie. La corticothérapie entraîne une rémission (protéinurie non néphrotique) ; ou la guérison (disparition de la protéinurie) du SN chez le quart des

patients environ, avec dans certains cas mise en évidence de la guérison histologique. La réponse au traitement dépend de l'intensité des lésions : la corticothérapie est inefficace quand la sclérose glomérulaire atteint 50 % des glomérules ou plus.

## Bibliographie

- Beddhu S, Bastacky S, Johnson JP. The clinical and morphological spectrum of renal cryoglobulinemia. *Medicine* 2002;8:398–409.
- Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1628–36.
- Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok M, Li FK. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment of diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076–84.
- Chauvet S, Servais A, Frémeaux-Bacchi V. Glomérulopathies à C3. *Nephrol Ther* 2014;10:78–85.
- De Mik SML, Hoogduijn MJ, de Bruin RW, Dor FJ. Pathophysiology and treatment of focal segmental glomerulosclerosis: the role of animal models. *BMC Nephrol* 2013;14:74–82.
- Debiec H, Ronco P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update. *Semin Immunopathol* 2014 (in press), doi :10.1007/s00281-014-0423y.
- Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362:629–39.
- Elsheikha HM, Sheashaa HA. Epidemiology, pathophysiology, management and outcome of renal dysfunction associated with plasmodia infection. *Parasitol Rev* 2007;101:1183–90.
- Garnier A, Peuchmaur M, Deschênes G. Glomérulonéphrite post-infectieuse. *Nephrol Ther* 2009;5:97–101.
- Grateau G, Verine J, Delpech M, Ries M. Les amyloses : un modèle de maladie du repliement des protéines. *Med Sci* 2005;21:627–33.
- Jennette C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003;63:1164–77.
- Koo H, Kim Y, Lee S, Oh KH, Joo KW, Kim Ys, et al. The effect of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil on end stage renal disease and death of lupus nephritis. *Lupus* 2011;20:1442–9.
- Korbet SM. Treatment of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1769–76.
- Matignon M, Cacoub P, Colombat M, Saadoun D, Brocheriou I, Mougenot B, et al. Clinical and morphological spectrum of renal involvements in patients with mixed cryoglobulinemia without evidence of hepatitis C virus involvement. *Medicine* 2009;88:341–8.
- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583–96.
- Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Said SM, Valeri AM, D'Agati VD. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era. Experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine* 2008;87:21–32.
- Palladini G, Merlini G. Systemic amyloidosis: what an internist should know. *Eur J Intern Med* 2013;24:729–39.
- Pillebout E, Verine J. Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'immunoglobulines A. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris): Néphrologie*; 2011:18-037-A-10.
- Reid S, Cawthon PM, Craig JC, Samuels JA, Molony DA, Strippoli GF. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; doi :10.1002/143651858.

- 
- Ronco P, Debiec H. Glomérulonéphrites extramembraneuses idiopathiques et secondaires. *Presse Med* 2012;41:290–7.
- Sahali D, Audiard V, Rémy P, Lang P. Syndromes néphrotiques idiopathiques : physiopathologie et prise en charge thérapeutique spécifique chez l’adulte. *Nephrol Ther* 2012;8: 180–92.
- Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis New look at an old entity. *N Engl J Med* 2012;366:1119–31.
- Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:417–27.



