

Item 261

Néphropathies glomérulaires

Podcast



N° 261. Néphropathies glomérulaires

- Avertissement: POUR des RAISONS DE CLARTÉ, dans ce chapitre, les rubriques « diagnostic, épidémiologie, examens complémentaires, étiologies et principes de traitement » ont été regroupées par type de néphropathies.

Rang	Rubrique	Intitulé	Descriptif
A	Diagnostic positif (examen clinique, démarche diagnostique)	Diagnostiquer une néphropathie glomérulaire	Savoir identifier une protéinurie glomérulaire, une hématurie d'origine glomérulaire
A	Définition	Connaître les différents types de syndromes glomérulaires	Syndrome d'hématurie macroscopique récidivante, syndrome de glomérulonéphrite chronique, syndrome de glomérulonéphrite chronique, syndrome néphrotique, syndrome néphritique aigu, syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive
B	Prévalence, épidémiologie	Connaître la fréquence et l'épidémiologie des principales maladies glomérulaires	Savoir que la SNLGM est la première cause de SN chez l'enfant et que la GEM est la première cause de SN après 50 ans et que la N IgA est la première cause de NG, et que le diabète est la première cause de NG secondaire, et que la néphropathie lupique survient chez dans 50 % des lupus...
A	Étiologie	Connaître les principales étiologies des maladies glomérulaires	Connaître les principales maladies générales responsables de NG (diabète, Lupus, infections, vascularites, amylose...) et les principales causes de GEM, de N IgA (purpura rhumatoïde) et de GNRP (vascularites, infections, Goodpasture)
B	Examens complémentaires	Savoir les principales indications de la biopsie rénale, contre-indications, modalités, complications de la PBR	
B	Définition	Connaître les principales lésions glomérulaires élémentaires : prolifération, dépôts, sclérose	
B	Définition	Connaître les principales caractéristiques histologiques des néphropathies glomérulaires les plus fréquentes	Savoir l'absence d'anomalies en MO pour le SNLGM, la présence des dépôts EM pour la GEM, la location mésangiale de l'IgA (N IgA) et la prolifération extra-capillaire (avec ou sans dépôts pour les GNRP)
A	Diagnostic positif	Connaître les éléments cliniques et biologiques conduisant suspecter un SNLGM	Savoir identifier un SN pur en l'absence de signes extrarénaux
B	Prise en charge	Connaître les principes du traitement des syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimales (SNLGM)	Connaître les éléments du traitement d'un SNLGM (connaître les principes de la corticothérapie et de son suivi)
B	Suivi et/ou pronostic	Connaître les principaux modes évolutifs du SNLGM	Connaître les circonstances faisant évoquer un SN cortico-sensible, cortico-résistant et cortico-dépendant
B	Diagnostic positif	Connaître les éléments cliniques et biologiques conduisant suspecter une glomérulopathie extra-membraneuse (GEM)	Connaître le mode de présentation des GEM, suspecter une GEM paranéoplasique chez un sujet à risque (tabagique...)
B	Diagnostic positif	Connaître les éléments cliniques et biologiques conduisant suspecter une néphropathie à IgA	Savoir que la survenue d'une hématurie 48 h après un épisode infectieux (ORL ou autre) évoque une N IgA. Savoir qu'une hématurie microscopique isolée ou associée à une protéinurie peut évoquer en premier lieu une N IgA
B	Suivi et/ou pronostic	Connaître les principaux facteurs pronostiques de la Néphropathie à IgA	Savoir que l'HTA, l'importance de la protéinurie, la créatininémie au diagnostic, la sévérité de la fibrose rénale impactent le pronostic
A	Diagnostic positif	Connaître les éléments cliniques et biologiques conduisant suspecter d'une GN rapidement progressive (GNRP)	Savoir identifier un tableau de GNRP, rechercher des signes extrarénaux (hémorragie alvéolaire, purpura cutané, déficit neurologique, signes ORL...) et une infection à l'origine de l'atteinte glomérulaire (endocardite...). Savoir demander une évaluation initiale (gazométrie, scanner thoracique, LBA...) et un bilan immunologique comportant anti-GBM, ANCA, AAN, cryoglobulinémie, complément
A	Identifier une urgence	Connaître les facteurs de gravité d'un syndrome de GNRP	Savoir apprécier la sévérité de l'insuffisance rénale et la nécessité d'une hémodialyse en urgence, savoir identifier les autres complications associées aux GNRP notamment l'hémorragie intra-alvéolaire et son degré de gravité (hypoxie, anémie), savoir qu'il s'agit d'une urgence thérapeutique
B	Diagnostic positif	Connaître les éléments cliniques et biologiques conduisant suspecter une Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse (GNA)	Savoir identifier le contexte post-infectieux, une porte d'entrée. Savoir identifier un syndrome néphritique (œdèmes, HTA, hématurie, insuffisance rénale aiguë) survenant dans un délai de 10-15 jours après une infection ORL ou cutanée
B	Examens complémentaires	Connaître les éléments paracliniques conduisant suspecter une glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse (GNA)	Savoir demander le sédiment urinaire, protéinurie, fonction rénale. Faire une recherche d'infection bactérienne; demander un dosage du complément; discuter l'intérêt de la biopsie rénale chez l'adulte
B	Prise en charge	Connaître les principes du traitement des principales glomérulopathies (autres que SNLGM)	Savoir les principes du traitement néphroprotecteur des néphropathies protéinuriques, des GEM et des N IgA, savoir que le principe du traitement des GNRP repose sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs, savoir les principes du traitement d'une GNA

Les néphropathies glomérulaires ont une présentation et une évolution aiguë et/ou chronique. Elles sont parfois secondaires à une maladie générale (infection, maladie métabolique, maladie auto-immune...). L'atteinte rénale peut être isolée. Le diagnostic des néphropathies glomérulaires repose sur les données cliniques et d'examen paracliniques dont le principal est l'histologie rénale analysée en microscopie optique et en immunofluorescence (présence de dépôts). Le pronostic, le traitement et la surveillance sont spécifiques à chacune des glomérulopathies.

I. Diagnostiquer une néphropathie glomérulaire

Le diagnostic de néphropathie glomérulaire repose sur l'identification d'un syndrome glomérulaire, et sur la recherche systématique d'une entité pathologique sous-jacente. Le diagnostic est souvent confirmé par une biopsie rénale.

A

A. Savoir évoquer un syndrome glomérulaire (A)

Une pathologie glomérulaire est évoquée devant l'un ou les deux signes suivants :

- **Protéinurie glomérulaire :**
 - dépistée par la bandelette urinaire ;
 - confirmée par le dosage pondéral (en g/g de créatininurie ou en mg/mmol de créatininurie ou en g/24 heures) ;
 - composée principalement ($\geq 60\%$) d'albumine.
- **Hématurie :**
 - microscopique (hématies $> 10/\text{mm}^3$ ou $10^4/\text{ml}$) +/- hématies déformées ou cylindres hématiques ;
 - ou macroscopique ; elle est alors totale, indolore et sans caillots.
- Trois autres signes peuvent être associés :
 - **HTA ;**
 - **œdèmes ;**
 - **insuffisance rénale :** aiguë ou chronique.

A

B. Connaître les différents types de syndrome glomérulaire (A)

La combinatoire de ces signes permet d'identifier cinq syndromes glomérulaires (cf. tableau 1) qui permettent d'orienter le diagnostic, d'évaluer l'urgence et le risque de complications, et d'estimer le pronostic.

Tableau 1. Les syndromes glomérulaires

Syndrome	Signes	Atteinte rénale	Particularités
Syndrome d'hématurie macroscopique récidivante	<ul style="list-style-type: none"> • Hématurie macroscopique récidivante • ± Hématurie microscopique entre les épisodes • ± Protéinurie • ± HTA 	<ul style="list-style-type: none"> • Néphropathie à IgA primitive (maladie de Berger) 	<ul style="list-style-type: none"> • En cas de néphropathie à IgA, l'hématurie macroscopique peut être contemporaine d'épisodes infectieux ORL
Syndrome de glomérulonéphrite chronique	<ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie • ± Hématurie, • ± HTA • ± Insuffisance rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • Toutes les glomérulopathies chroniques 	<ul style="list-style-type: none"> • Intérêt de la prise en charge précoce • Prévention de la progression de l'IRC
Syndrome néphrotique	<ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie ≥ 3 g/24 h ou g/g • Albuminémie < 30 g/L • ± Hématurie • ± HTA • ± Insuffisance rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndromenéphrotique idiopathique (LGM, HSF primitive), GEM, GN lupique, amylose*, néphropathie diabétique 	<ul style="list-style-type: none"> • Œdèmes, anasarque • Risque de thrombose • Risque d'insuffisance rénale fonctionnelle • Risque d'infection
Syndrome néphritique aigu	<ul style="list-style-type: none"> • Tableau brutal, en quelques jours • Œdèmes, anasarque • HTA • Hématurie microscopique ou macroscopique • Protéinurie • IRA • Oligurie 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>GN aiguë post-infectieuse (> 12 jours après une infection bactérienne non ou insuffisamment traitée par antibiotique)</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidence en diminution • Infection bactérienne récente • Hypocomplémentémie +++
Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale organique rapidement progressive • Protéinurie • Hématurie 	<ul style="list-style-type: none"> • Polyangéite microscopique • Granulomatose avec polyangéite (ex-Wegener) • Vasculite à anticorps anti-MBG (maladie de Goodpasture) • Ou toute autre GN proliférative extra-capillaire (dont lupus) 	<ul style="list-style-type: none"> • Signes extrarénaux • Vasculite +++ • Immunologie • Urgence • PBR indispensable • Pronostic vital et rénal en jeu

Note : dans ce tableau : protéinurie = protéinurie glomérulaire,

* traité à la fin du chapitre dans « Pour en savoir plus »

B

A

C. Connaître les principales causes (étiologie) des maladies glomérulaires (A)

Elles doivent être recherchées de façon systématique devant tout signe d'atteinte glomérulaire. L'interrogatoire, l'examen clinique (tableau 2) et les examens biologiques (tableau 2 et tableau 3) peuvent orienter le diagnostic.

Tableau 2. Principales entités pathologiques pouvant se compliquer de néphropathies glomérulaires

Entités pathologiques		Atteintes ou signes extrarénaux, ou anomalies biologiques	Néphropathie(s) glomérulaire(s)
Infections bactériennes	Aiguës	Angine, infection cutanée, endocardite, arthrite	<ul style="list-style-type: none"> • GN aiguë post-infectieuse • Néphropathie à IgA (poussée de) • GNRP
	Chroniques	Endocardite d'Osler, ostéomyélite, tuberculose, lèpre	<ul style="list-style-type: none"> • GN avec prolifération • Amylose AA
Infections virales	VIH	SIDA	HIVAN ou Hyalinose segmentaire et focale
	Hépatite B	Réplication virale : PCR sanguine positive	GEM
	Hépatite C	<ul style="list-style-type: none"> • PCR positive • Vasculrite des artères de petit calibre (purpura vasculaire, livedo...) 	• Rein de cryoglobulinémie
Maladies métaboliques	Diabète	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathie diabétique • Rétinopathie diabétique 	Néphropathie diabétique, N° 247
Maladies systémiques	Vasculrites	<ul style="list-style-type: none"> • Altération de l'état général, myalgies, arthralgies, purpura vasculaire, livedo, hémorragie alvéolaire (dyspnée, toux, hémoptysie), hémorragie digestive, épistaxis, rhinite croûteuse, sinusite, neuropathie périphérique, uvéite, épisclérite • ANCA (polyangéite microscopique et granulomateuse avec polyangéite), • Anti-MBG (maladie de Goodpasture) 	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de GNRP compliquant • Polyangéite microscopique • Granulomateuse avec polyangéite • Maladie de Goodpasture • Purpura rhumatoïde • Vasculrite infectieuse avec GN infectieuse • Rein de cryoglobulinémie
	Lupus	Cf. chapitre lupus : N° 194	GN lupique classes I, II, III, IV, V (GEM lupique)
	Maladies inflammatoires chroniques (PR, spondylarthropathies, maladie périodique...), MICI	<ul style="list-style-type: none"> • Signes généraux articulaires, digestifs... 	<ul style="list-style-type: none"> • Amylose AA • Néphropathie à IgA
Gammapathies monoclonales	Myélome, gammopathie monoclonale à signification rénale (MGRS)	cf. chapitre Atteintes rénales du myélome, N° 320	Syndrome néphrotique ± insuffisance rénale, amylose AL ou autres maladies à dépôts d'immunoglobulines (Randall)
Maladies génétiques		Antécédents familiaux, surdité, lenticône	Syndrome d'Alport

GEM : glomérulopathie extra-membraneuse

HIVAN = Néphropathie associée au virus HIV

MBG : membrane basale glomérulaire
Rhumatoïde

MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale, PR : Polyarthrite

B

B

B

B D. Diagnostic histologique (la biopsie rénale) (B)

1. La ponction-biopsie rénale (PBR)

■ Indications de la biopsie rénale :

L'indication d'une biopsie rénale et la discussion thérapeutique qui en découle sont encadrées par un néphrologue (Recommandations HAS 2022).

- devant un syndrome de néphropathie glomérulaire;
- à l'exception des cas suivants où la PBR n'est pas réalisée systématiquement :
 - syndrome néphrotique pur chez un enfant âgé de 1 à 10 ans,
 - syndrome néphrotique avec recherche positive d'anticorps anti-PLA2R,
 - rétinopathie diabétique au fond d'œil sans hématurie chez un patient ayant un diabète connu,
 - amylose documentée sur une biopsie non rénale (glandes salivaires),
 - glomérulopathie héréditaire déjà documentée dans la famille.

■ Intérêt: il est triple :

- intérêt diagnostique: le type histologique oriente l'enquête étiologique;
- intérêt thérapeutique: certaines néphropathies glomérulaires relèvent d'un traitement étiopathogénique;
- intérêt pronostique (importance de la fibrose, sévérité des lésions vasculaires...).

■ Contre-indications :

- rein unique fonctionnel;
- HTA mal contrôlée (contre-indication jusqu'au contrôle de l'HTA);
- anomalies anatomiques (kystes multiples, rein en fer à cheval, suspicion de périartérite noueuse...);
- pyélonéphrite aiguë (contre-indication relative et temporaire);
- troubles de la coagulation/hémostase: interrogatoire +++, NFS (anémie ou thrombopénie sévères), TP, TCA, étude de l'hémostase primaire. Les antiagrégants plaquettaires sont arrêtés: aspirine 5 jours, clopidogrel 10 jours avant le geste. En cas de trouble de l'hémostase, envisager une PBR par voie transjugulaire.

■ Modalités :

- information du patient sur les bénéfices et les risques de la procédure;
- effectuer une détermination du groupe sanguin et RAI:
- biopsie percutanée sous contrôle échographique, en hospitalisation, après avoir éliminé les contre-indications:
 - après anesthésie locale,
 - 2 prélèvements pour étude en microscopie optique et en immunofluorescence, parfois un prélèvement supplémentaire pour la microscopie électronique (suspicion de syndrome d'Alport, de maladie de dépôts d'immunoglobulines monoclonales).

■ Complications :

- aigus = saignement:
 - hématome péri-rénal: douleur,
 - hématome intra-rénal: hématurie macroscopique (1 à 10 %), parfois avec caillots pouvant se manifester par une colique néphrétique ou une rétention aigue d'urine,
 - hématome rétro-péritonéal (0,5 à 1 %): syndrome hémorragique (risque de choc hémorragique),

- prise en charge nécessitant parfois une embolisation, exceptionnellement une néphrectomie d'hémostase;
- chronique: fistule artérioveineuse (0,1 à 0,5 %), risque de rupture, souffle, HTA.

2. Histologie du glomérule normal

- La structure du glomérule est représentée dans la figure 1.
- Il existe 3 types de cellules glomérulaires:
 - les cellules épithéliales:
 - cellules épithéliales pariétales: elles tapissent la capsule de Bowman,
 - cellules épithéliales viscérales (ou podocytes): elles sont en contact avec le versant externe de la membrane basale glomérulaire (MBG) par l'intermédiaire d'extensions cellulaires appelées pédicelles;
 - les cellules endothéliales: elles sont fenestrées et constituent la paroi du capillaire glomérulaire. Elles reposent sur le versant interne de la MBG;
 - les cellules mésangiales: elles sont présentes dans le mésangium qui est un tissu de soutien. Elles élaborent de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire et sont capables de se contracter, modulant ainsi la surface de filtration glomérulaire.
- La membrane basale glomérulaire à l'interface des cellules endothéliales et des podocytes.
- La barrière de filtration est donc constituée:
 - sur son versant interne par la cellule endothéliale;
 - par la membrane basale glomérulaire;
 - et sur le versant externe par le podocyte et ses pédicelles reliés les uns aux autres par les diaphragmes de fente.

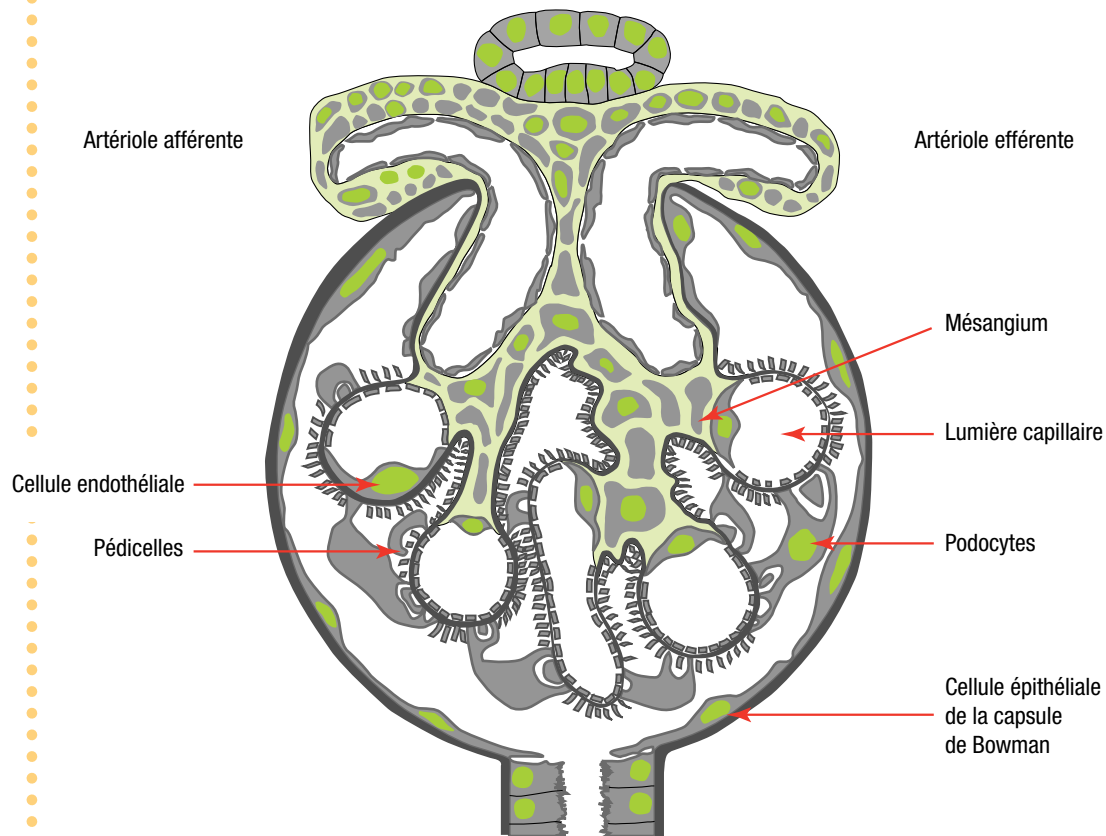


Figure 1. Glomérule

3. Les lésions glomérulaires élémentaires

- Trois techniques d'étude du glomérule sont utilisées :
 - l'histologie « standard » au **microscope optique** (voir planche couleur) ; utilisant les colorations PAS, trichrome et argentique ;
 - l'examen par **immunofluorescence** utilisant des anticorps dirigés contre les IgG, les IgA, les IgM, le C3, le C1q, les chaînes légères d'immunoglobines kappa et lambda, et la fibrine ;
 - l'examen en **microscopie électronique** qui permet d'étudier la structure de la membrane basale glomérulaire (syndrome d'Alport...), des podocytes et des dépôts.
- Selon leur étendue, les lésions observées peuvent être :
 - **segmentaires** (une partie du glomérule) ou **globales** (tout le glomérule) ;
 - **focales** (quelques glomérules) ou **diffuses** (tous les glomérules).
- D'une manière très schématique, les lésions glomérulaires **élémentaires** sont au nombre de 4.
 - a. **La prolifération cellulaire** : tous les types cellulaires présents peuvent être concernés. Les corrélations anatomo-cliniques sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3. **Prolifération cellulaire**

Dénomination	Type cellulaire	Traduction clinique
Prolifération mésangiale	Cellules mésangiales	Atteinte rénale de sévérité inconstante, observée au cours de la néphropathie à IgA et des néphropathies lupiques
Prolifération endocapillaire	Infiltration par des polynucléaires et monocytes	Atteinte inflammatoire aiguë (exemple GNA) avec insuffisance rénale modérée inconstante
Prolifération extra-capillaire	Cellules épithéliales pariétales, formant un croissant	Insuffisance rénale aiguë, par exemple au cours des glomérulonéphrites rapidement progressives (à croissants)

- b. **La sclérose** (ou fibrose) : c'est l'accumulation cicatricielle d'un matériel de nature collagénique remplaçant la totalité du glomérule détruit (glomérule scléreux dit « en pain à cacheter ») ou une partie du glomérule détruit (sclérose segmentaire).
 - c. **Les dépôts de chaînes d'immunoglobulines** (IgG, IgM, IgA, Kappa, Lambda) ou de complément (vus en immunofluorescence). Le tableau 4 résume les différentes localisations possibles.
 - d. **Autres dépôts** (vus en microscopie optique)
 - Ils sont constitués :
 - de dépôts **hyalins** (hyalinoses segmentaires et focales) ;
 - de dépôts **amyloïdes** (chaînes d'Ig : amylose AL, SAA : amylose AA) ;
 - de **protéines** et de **matrice** extracellulaires **glycosylées** (diabète).
- L'analyse des lésions élémentaires permet de faire le diagnostic histologique de la néphropathie glomérulaire (cf. tableau 5 et au besoin « Pour en savoir plus » à la fin de ce chapitre).

Tableau 4. **Localisations glomérulaires des dépôts**

Dénomination	Localisation des dépôts
Mésangiaux	Au sein du mésangium
Endo-membraneux	Espace sous endothélial (versant interne de la MBG)
Intra-membraneux	Dans la membrane basale glomérulaire
Extra-membraneux	Au contact des podocytes (versant externe de la MBG)

Tableau 5. **Principaux diagnostics histologiques des néphropathies glomérulaires**

Maladie ou syndrome	Prolifération	Dépôts
Lésions glomérulaires minimales	Non	Non
Glomérulopathie extra-membraneuse	Non	IgG et C3 sur le versant externe de la MBG, aspect granuleux (extra-membraneux)
Néphropathie à IgA	Mésangiale ± endo-capillaire ± extra-capillaire	IgA et C3 mésangiaux ± endo-capillaires
Lupus	± mésangiale ± endocapillaire ± extra-capillaire	Tout = « full house » : IgG, IgA voire IgM, C3 et C1q +++ Mésangiaux ± capillaires ± extra-membraneux selon la classe de la néphropathie lupique (N° 194)
Glomérulonéphrites des vascularites associées aux ANCA	Extra-capillaire	Non (sauf fibrine)
Maladie de Goodpasture	Extra-capillaire	Dépôts d'IgG linéaires le long de la MBG
Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse	Endo-capillaire ± extra-capillaire	C3 en « ciel étoilé », humps

A

II. Principales néphropathies glomérulaires

- Ici, sont traités :
 - le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales,
 - les glomérulopathies extra-membraneuses,
 - les néphropathies à IgA,
 - les glomérulonéphrites rapidement progressives,
 - la glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse.
- Les néphropathies glomérulaires rencontrées lors des principales maladies générales sont traitées dans leurs chapitres respectifs. Il s'agit des néphropathies du **diabète** (N° 247), du **lupus érythémateux** (N° 194), des vascularites (N° 193), du **myélome** (N° 320).
- *L'atteinte rénale des amyloses et quelques notions sur la hyalinose segmentaire et focale sont proposées à la fin du chapitre dans le paragraphe « Pour en savoir plus ».*

A

A. Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (A)

B

■ Épidémiologie (B) :

- principale cause de syndrome néphrotique chez **l'enfant** (90 % des causes de syndrome néphrotique avant l'âge de 8 ans);
- beaucoup plus rare chez l'adulte (10 % des syndromes néphrotiques de l'adulte);
- prédominance masculine.

A

■ Diagnostic :

- les principaux signes sont :
 - un **œdème d'installation brutale**, parfois après un épisode infectieux ou contact avec un allergène sur un terrain atopique,
 - un **syndrome néphrotique** le plus souvent **pur** (absence d'hématurie, d'HTA et d'insuffisance rénale),
 - des douleurs abdominales fréquentes chez l'enfant,
 - la présence de complications du syndrome néphrotique associées : thrombose, infections;
- le diagnostic de certitude est histologique;
- mais **chez l'enfant, la biopsie rénale n'est pas réalisée si les critères suivants sont réunis** :
 - syndrome néphrotique pur,
 - **âge entre 1 et 10 ans**,
 - **syndrome néphrotique corticosensible**,
 - absence d'antécédent familial de néphropathie,
 - absence de signes extrarénaux,
 - complément sérique normal;
- la biopsie montre des **glomérules optiquement normaux, sans dépôts**. La microscopie électronique montrerait une fusion des pieds des podocytes;
- en l'absence de cause identifiée, le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (LGM) appartient (avec la hyalinose segmentaire et focale primitive) à une entité appelée syndrome néphrotique idiopathique;
- pour affirmer le diagnostic de syndrome néphrotique idiopathique, il faut éliminer un syndrome néphrotique à LGM secondaire : AINS, interféron, maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens.

B

A

B

■ Traitement

Le traitement repose sur le traitement symptomatique et la corticothérapie.

- Le **traitement symptomatique** est celui du syndrome néphrotique : cf. chapitre syndrome néphrotique (N° 259).
- La **corticothérapie** se prescrit selon le schéma suivant :
 - **chez l'enfant** :
 - Prednisone : 60 mg/m²/jour (ou 2 mg/kg/j maximum 60 mg/j) pendant 4 semaines,
 - puis 60 mg/m² un jour sur deux, et diminué progressivement sur une durée de 3-4 mois de 15 mg/m² tous les 14 jours),
 - la durée totale du traitement de la première poussée est ainsi de 4,5 mois;
 - **chez l'adulte** :
 - Prednisone : 1 mg/kg/j (sans dépasser 80 mg/j, jusqu'à la rémission et au moins 4 semaines, maximum 8 semaines) puis diminution lente sur 4,5 mois.

➤ **Traitements adjuvants de la corticothérapie :**

- restriction sodée;
- régime pauvre en sucres;
- supplémentation en calcium et vitamine D;
- supplémentation en potassium en fonction de la kaliémie;
- protection gastrique;
- prévention des infections (pneumocystose, anguillulose) et mise à jour des vaccinations.

■ **Évolution / pronostic**

1^{er} cas de figure :

➤ **corticosenibilité** (90 % des cas) :

- mais dans 50 % des cas, les patients rechutent justifiant la reprise de la corticothérapie.

2^e cas de figure :

➤ **corticodépendance :**

- rechute survenant lors de la diminution de la corticothérapie ou rapidement après son arrêt;
- cette situation nécessite souvent (après la deuxième rechute) l'adjonction d'un immunosuppresseur ou immunomodulateur pour permettre une rémission prolongée.

3^e cas de figure :

➤ **corticorésistance** (non-réponse au traitement, 10 % des cas) :

- la non-réponse aux stéroïdes à dose maximale au-delà de 4 semaines chez l'enfant ou 8 semaines chez l'adulte, définit la corticorésistance. Elle est plus fréquente chez l'adulte (20 % des cas);
- chez l'enfant, elle nécessite la réalisation d'une biopsie rénale;
- elle nécessite l'adjonction d'un immunosuppresseur ou immunomodulateur;
- l'évolution se fait alors dans 50 % des cas vers l'insuffisance rénale chronique terminale à 5 ans.

B

B. La glomérulopathie extra-membraneuse (B)

■ **Épidémiologie :**

- **première cause** de syndrome néphrotique chez l'adulte (40 % des cas) en dehors de la néphropathie diabétique;
- encore plus fréquente après l'âge de 60 ans;
- rare chez l'enfant (< 5 % des cas);
- prédominance masculine.

■ **Diagnostic :**

- le plus souvent, un syndrome néphrotique est présent;
- le syndrome néphrotique est souvent **impur** :
 - avec hématurie microscopique (# 40 % des cas),
 - avec HTA et insuffisance rénale chronique (# 30 % des cas);
- le diagnostic :
 - repose sur **la biopsie rénale** (voir figure 2) qui montre :
 - en microscopie optique :
 - ▶ une absence de prolifération cellulaire,

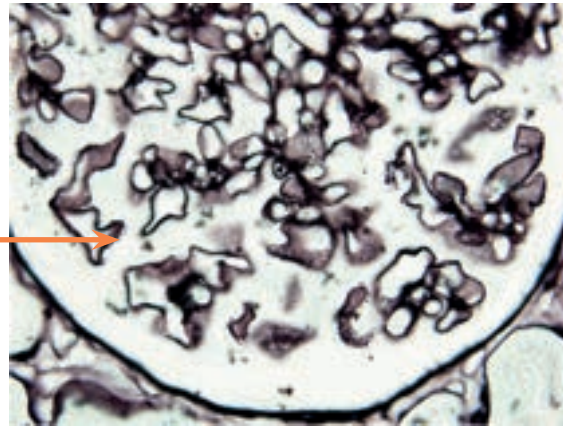
- ▶ une MBG normale ou épaissie et spiculée sur son versant externe ;
 - en immunofluorescence : **dépôts extra-membraneux** granuleux constitués d'IgG et de C₃,
 - la plupart des GEM sont associées à des dépôts extra-membraneux d'IgG ciblant un antigène podocytaire. Le plus fréquemment incriminé est le récepteur de la phospholipase A2 (PLA2-R) et la recherche d'anticorps circulants anti-PLA2-R doit être systématique,
 - on peut porter le diagnostic de GEM sans biopsie rénale devant l'association syndrome néphrotique et anticorps sérique anti-PLA2R (anti-récepteur de la phospholipase A2, antigène podocytaire).
- A**
- ▶ la GEM peut être :
 - **primitive** (85 % des cas),
 - ou **secondaire** (15 % des cas). Le tableau 6 résume les principales causes de GEM secondaires.

Tableau 6. Causes des GEM secondaires

Cancers solides +++	<ul style="list-style-type: none"> • Surtout si âge > 50 ans • Cancers pulmonaires, mammaires, coliques, mélanomes
Lupus érythémateux disséminé ++	<ul style="list-style-type: none"> • Femme de 20 à 55 ans
Autres maladies auto-immunes	<ul style="list-style-type: none"> • Sjögren, thyroïdite, sarcoidose...
Infections	<ul style="list-style-type: none"> • Causes classiques mais rares ++ [hépatite B (et C), syphilis, lèpre, filariose]
Médicaments	<ul style="list-style-type: none"> • AINS

- B**
- Complications :
 - ▶ complications liées au syndrome néphrotique (voir N° 259) ;
 - ▶ complication spécifique : la **thrombose des veines rénales** est une complication particulièrement fréquente au cours des GEM.
 - Pronostic et traitement :
 - ▶ l'évolution des GEM primitives est **variable**, mais **souvent favorable** :
 - **25 % des cas** : rémission spontanée,
 - **50 % des cas** : rémission partielle avec persistance d'une protéinurie,
 - **25 % des cas** : insuffisance rénale chronique lentement progressive ;
 - ▶ le traitement est d'abord **symptomatique** et **anti-protéinurique** (N° 259) ;
 - ▶ certaines formes primitives avec syndrome néphrotique persistant à 6 mois d'évolution et/ou insuffisance rénale font discuter un traitement par Rituximab ;
 - ▶ le traitement des GEM secondaires est basé sur le traitement ou l'éradication de leur cause.

Aspect en chaînettes (spicules) sur le versant externe de la MBG (coloration argentaffine)



Dépôts granuleux d'IgG sur le versant externe de la MBG

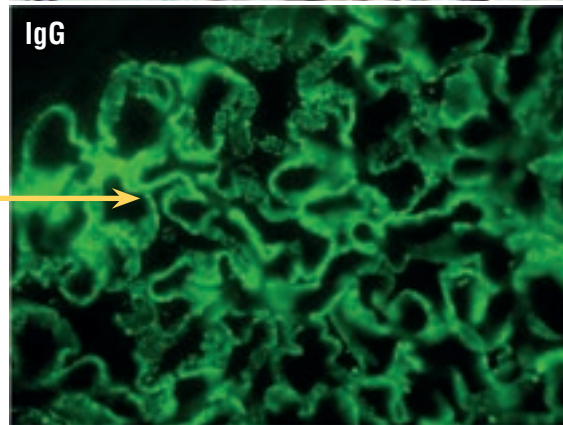


Figure 2. **Glomérulopathie extra-membraneuse**

B

C. La néphropathie à IgA (B)

Le terme de « néphropathie à IgA » est le plus utilisé (elle est aussi appelée glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA).

■ Épidémiologie :

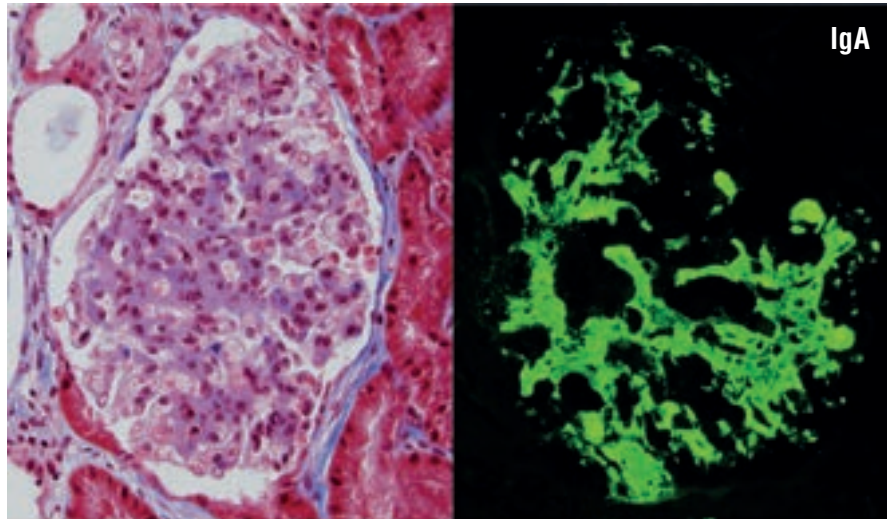
- **la plus fréquente** des glomérulonéphrites primitives observées dans le monde;
- la prévalence dans la population générale est de **1,5 %o habitants** pour les formes symptomatiques;
- il s'agit de la **5^e** cause de mise en dialyse en France;
- elle touche essentiellement **l'adulte jeune**, avec une prédominance masculine.

■ Diagnostic

Tous les syndromes glomérulaires sont possibles, mais la présentation est dominée par **l'hématurie** :

- **syndrome d'hématurie macroscopique récurrente**, sans caillots ni douleurs, survenant typiquement dans les 48 h d'un épisode infectieux ORL;
- **syndrome de glomérulonéphrite chronique** (protéinurie, hématurie microscopique, HTA, insuffisance rénale chronique);
- **hématurie microscopique isolée et asymptomatique**, généralement découverte lors d'un examen systématique (médecine du travail...);
- les autres présentations possibles mais plus rares sont :
 - syndrome néphrotique impur avec hématurie et HTA,
 - syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive.

- Le diagnostic repose sur la biopsie rénale (voir figure 3) qui met en évidence :
 - des lésions mésangiales (hypertrophie de la matrice mésangiale, parfois associée à une prolifération cellulaire mésangiale), ± prolifération endo-capillaire, ± prolifération extra-capillaire selon les présentations cliniques ;
 - des dépôts mésangiaux ± sous-endothéliaux d'IgA et de C₃.



Microscopie optique : hypertrophie mésangiale

Immunofluorescence : dépôts d'IgA au niveau du mésangium glomérulaire

Figure 3. Néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA

A

- Diagnostic étiologique :
 - néphropathie à IgA primitive ou maladie de Berger, en l'absence des causes ci-dessous ;
 - néphropathie à IgA secondaire associée (< 10 % des cas) :
 - à la cirrhose,
 - aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin,
 - aux spondylarthropathies,
 - à certaines pathologies cutanées (ex : dermatose bulleuse) ;
 - néphropathie à IgA du purpura rhumatoïde ou vascularite à IgA = vascularite systémique pouvant comprendre une néphropathie à IgA :
 - pathologie fréquente chez l'enfant, plus rare chez l'adulte,
 - définie par la déposition d'IgA dans les lésions de vascularite,
 - présence de signes extrarénaux : purpura vasculaire (signe indispensable au diagnostic positif), myalgies, arthralgies, douleurs abdominales,
 - l'atteinte rénale n'est pas constante mais doit être systématiquement recherchée (recherche d'hématurie, de protéinurie et d'insuffisance rénale). Elle est parfois sévère avec un syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive et une glomérulonéphrite avec une prolifération endo- et extra-capillaire et des dépôts d'IgA mésangiaux et endomembraneux,
 - les formes les plus sévères (atteintes rénales sévères et digestives) nécessitent une corticothérapie à forte dose, voire un immunosuppresseur.

B

- Pronostic et traitement de la néphropathie à IgA primitive :
 - le pronostic de la néphropathie à IgA est **très variable**. En règle, la maladie progresse **très lentement**, mais le diagnostic est souvent fait à un stade tardif de la maladie ;

- 20 à 30 % des patients développent une insuffisance rénale terminale dans les 20 ans qui suivent le diagnostic;
- les **facteurs de mauvais pronostic** sont :
 - **cliniques** :
 - stade de l'insuffisance rénale au diagnostic,
 - sévérité de l'HTA,
 - importance de la protéinurie,
 - sexe masculin,
 - **histologiques** :
 - sévérité de la prolifération glomérulaire (mésangiales, endo-capillaire, extra-capillaire),
 - sclérose glomérulaire et fibrose interstitielle,
 - lésions vasculaires;
- il n'y a à ce jour aucun traitement codifié :
 - traitement symptomatique et néphroprotecteur +++,
 - l'indication des corticoïdes voire des biothérapies dans certaines formes graves est discutée en milieu néphrologique.

A

D. Les glomérulonéphrites rapidement progressives (GNRP) (A)

- **Définitions des GNRP** : ensemble des glomérulonéphrites s'exprimant par un syndrome de GNRP associant insuffisance rénale rapidement progressive (entre quelques jours et quelques semaines) et syndrome glomérulaire associant hématurie (parfois macroscopique) et protéinurie.
- La biopsie rénale doit être réalisée de façon urgente ++ (seule garantie d'un diagnostic rapide).
- La biopsie rénale confirme une glomérulonéphrite proliférative extra-capillaire mais surtout oriente vers le diagnostic de la cause selon le type 1, 2 ou 3 (cf. tableau 7). La biopsie met en évidence des « croissants extra-capillaires » (prolifération de cellules épithéliales dans la chambre urinaire, avec afflux de cellules inflammatoires et dépôts de fibrine traduisant la nécrose de la paroi du capillaire glomérulaire). Elle a aussi un intérêt pronostique : plus les lésions chroniques (cicatrices fibreuses) sont importantes plus le pronostic rénal est réservé.

Tableau 7. Classification et causes des GNRP

	Topographie des dépôts glomérulaires en immunofluorescence	Causes	Tests biologiques utiles au diagnostic
B Type 1: Dépôts d'anticorps anti-MBG	• Dépôts linéaires d'IgG sur la MBG « intramembraneux »	• Maladie de Goodpasture ou vascularite à anticorps anti-MBG	• IgG plasmatiques anti-membrane glomérulaire (anti-MBG)
Type 2: Dépôts de complexes immuns	• Dépôts endomembraneux et granuleux d'Ig et/ou de complément	• N-IgA primitive et purpura rhumatoïde • Cryoglobulinémie • Lupus érythémateux disséminé • Glomérulonéphrites des infections bactériennes	• Cryoglobuline • AAN, anti-ADN • Baisse C3, C4 sauf pour le purpura rhumatoïde et la N-IgA primitive
Type 3: GN « pauci-immune » (absence de dépôts)	• Pas de dépôts d'Ig	• Granulomatose avec polyangéite • Polyangéite microscopique	• ANCA anti-MPO ou anti-PR3

N-IgA: néphropathie à IgA

- B**
- ANCA: anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires
 - AAN: anticorps antinucléaires
 - MPO: myéloperoxydase
 - PR3: protéinase 3

A

1. GNRP type 1 ou GNRP à dépôts linéaire d'IgG: la maladie de Goodpasture ou vascularite à anticorps anti-MBG (= membrane basale glomérulaire) (tableau 8)

- Bien que **rare**, la maladie de Goodpasture est la cause prototype du **syndrome pneumorénal** (tableau 9) défini par:
 - une **GNRP**;
 - une **hémorragie intra-alvéolaire**;
 - des atteintes rénale et pulmonaire sont parfois dissociées.
 - La maladie de Goodpasture ou vascularite à anticorps anti-MBG est due à la **présence d'anticorps IgG anti-MBG circulants** pathogènes et fixés de façon linéaire le long de la MBG et de la membrane alvéolaire pulmonaire. L'auto-anticorps est dirigé contre un antigène commun aux 2 membranes basales alvéolaire et glomérulaire (c'est-à-dire le domaine NC-1 de la chaîne α -3 du collagène de type IV).
 - Il s'agit d'une urgence thérapeutique.
- B**

A

Tableau 8. Signes de la maladie de Goodpasture

Terrain	<ul style="list-style-type: none"> • Homme jeune ou sujet âgé
Signes pulmonaires	<ul style="list-style-type: none"> • Souvent révélateurs, plus fréquents si tabagisme • Toux, dyspnée et détresse respiratoire • Hémoptysies inconstantes • Infiltrats bilatéraux au cliché thoracique • Hémorragie alvéolaire (sidérophages au LBA)
Signes rénaux	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de GNRP • Insuffisance rénale souvent oligo-anurique
Biopsie rénale (figure 4)	<ul style="list-style-type: none"> • GN avec croissants épithéiliaux • Dépôt linéaire d'IgG le long de la MBG
Anomalies biologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Présence d'anticorps anti-MBG circulants ++ • Anémie normo- ou microcytaire (carence martiale) liée aux hémorragies pulmonaires
Traitement symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> • Déplétion hydrosodée et traitement symptomatique de l'insuffisance rénale aiguë • O₂ nasal • Prise en charge de l'anémie
Traitement « spécifique »	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoïdes (15 mg/kg/j pendant 3 jours par voie IV, puis 1 mg/kg/j) • Plasmaphérèses ++ • Cyclophosphamide
Pronostic	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonaire : pronostic vital en jeu • Rénal : risque d'insuffisance rénale définitive

B

Tous les « syndromes pneumo-rénaux » ne sont pas des maladies de Goodpasture (tableau 9).

A

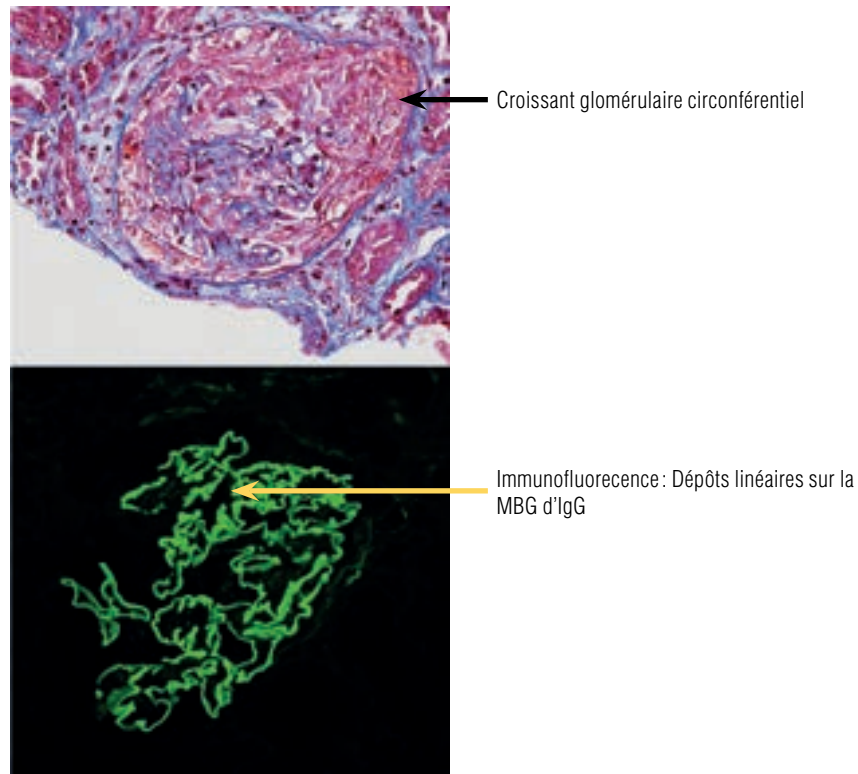


Figure 4. Vascularite à anticorps anti-MBG (maladie de Goodpasture)

B Tableau 9. **Causes des « syndromes pneumo-rénaux »**

- | |
|---|
| • Maladie de Goodpasture |
| • Granulomatose avec polyangéite (ex. Wegener) |
| • Polyangéite microscopique |
| • Rarement : autres vascularites des artères de petit calibre :
cryoglobulinémie, purpura rhumatoïde |

Toutes les atteintes simultanées rénales et pulmonaires ne correspondent pas toutes à ces causes, cela peut aussi être par exemple les OAP de surcharges compliquant toutes les insuffisances rénales sévères.

A **2. GNRP type 2 ou GNRP à dépôts de complexes immuns**

- Elles sont caractérisées par des **dépôts glomérulaires d'immunoglobulines et de complément**, dont la nature est résumée dans le tableau 10.

B

A

Tableau 10. **Les GN extra-capillaires par complexes immuns**

Pathologie	Dépôts glomérulaires
Lupus érythémateux disséminé	IgG, IgA, IgM, C₃, C_{1q}
Cryoglobulinémie mixte	IgG, IgM, C₃, ± C_{1q}
N IgA dont Purpura rhumatoïde	IgA, C₃
Infections (endocardite...)	C₃, ± IgG, ± IgM, ± IgA, ± C_{1q}

B

A

3. GNRP type 3 ou GNRP pauci-immunes (N° 193)

- Les GNRP pauci-immunes ont en commun **l'absence de dépôts d'immunoglobulines** et de complément dans les glomérules.

- Diagnostic :
- cf. tableau 11,
 - elles sont associées à la présence dans le sérum **d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA)** et traduisent l'atteinte rénale d'une vascularite associée aux ANCA ;

B

- ces ANCA ont un rôle pathogène ; ils activent les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules activées sont impliquées dans la nécrose de la paroi des petits vaisseaux ;
- les ANCA peuvent être de 2 types selon l'aspect de la fluorescence sur les polynucléaires :
 - **ANCA cytoplasmiques (c-ANCA, fluorescence cytoplasmique)** : ils sont dirigés contre la protéinase 3 (**anti-PR3 détectés en ELISA**) et sont plutôt associés à la granulomatose avec polyangéite,
 - **ANCA périnucléaires (p-ANCA, fluorescence périnucléaire)** : ils sont dirigés contre la myélo-peroxydase (**anti-MPO détectés en ELISA**) et sont associés à la polyangéite microscopique.

A

Tableau 11. Signes cliniques et biologiques des GN pauci-immunes

	Granulomatose avec polyangéite	Polyangéite microscopique
Signes généraux	• Fièvre, amaigrissement, arthralgies, myalgies, hyperleucocytose, CRP élevée	
Signes de vascularite	<ul style="list-style-type: none"> • Purpura vasculaire palpable parfois nécrotique, livedo • Toux, dyspnée, hémoptysies, infiltrats pulmonaires (hémorragie intra-alvéolaire) • Douleurs abdominales avec diarrhées sanglantes • Épisclérite • Mono ou multinévrite (Aucun ou plusieurs de ces signes peuvent être présents)	
Signes extrarénaux évocateurs	<ul style="list-style-type: none"> • Rhinite croûteuse, épistaxis, ulcérations nasales et pharyngées, sinusite, otite • Nodules pulmonaires • Tumeur rétro-orbitaire 	• Pas de signe spécifique
Signes rénaux	• GNRP avec IRA en quelques jours ou semaines	
Histologie rénale	• GN avec prolifération extra-capillaire (croissant. Nécrose de la paroi des capillaires glomérulaires. Absence de dépôt d'immunoglobuline en IF. (cf. planche couleur)	
ANCA	<ul style="list-style-type: none"> • + dans 90 % des cas • De type c-ANCA, anti-protéinase 3 (PR3) 	<ul style="list-style-type: none"> • + dans 80 % des cas • De type p-ANCA, anti-myéloperoxydase (MPO)

B

B

■ Traitements

- Le traitement **spécifique repose sur l'association corticoïdes-immunosuppresseurs**, il s'agit d'une urgence thérapeutique qui doit être discutée en milieu spécialisé :
 - à la phase aiguë : **corticothérapie, cyclophosphamide** intraveineux ou **rituximab** (anticorps anti-CD20), potentiellement associés aux échanges plasmatiques dans les formes très sévères ;
 - traitement immunosuppresseur d'entretien (au moins 2 ans) par **rituximab** ou **azathioprine** en relai en raison de la fréquence des rechutes ; le risque de rechute est plus élevé dans les vascularites associées aux ANCA anti-PR3 par rapport aux vascularites associées aux ANCA anti-MPO.
- Traitements **associés** :
 - traitements adjuvants de la corticothérapie ;
 - éradication des foyers infectieux (ORL, dentaires) ;
 - prévention des infections opportunistes (Bactrim®) ;
 - Traitement néphroprotecteur : contrôle de l'HTA et de la protéinurie.
- Avec ces traitements, **la survie rénale** à 5 ans est évaluée à 80 %.
- La **surveillance** du traitement repose sur :
 - les signes cliniques (récidive de la maladie, tolérance des traitements) ;
 - les signes biologiques : créatininémie, protéinurie et hématurie, NFS (leucopénie sous cyclophosphamide) et CRP, quantification des ANCA.

B **E. GN aiguë post-infectieuse (B)**

La forme typique est la GNA post-streptococcique.

■ Diagnostic

- Le tableau rénal survient après un intervalle libre de 15 jours succédant à un épisode infectieux ORL (angine...) ou cutané (erysipèle...) non ou insuffisamment traité par antibiotique.
- Elle se manifeste par un syndrome néphritique aigu :
 - début brutal, installation en quelques jours ;
 - insuffisance rénale aiguë ;
 - protéinurie glomérulaire ;
 - hématurie parfois macroscopique ;
 - HTA ;
 - œdèmes.
- Une consommation du complément avec baisse du C3 est fréquemment observée.
- La biopsie rénale est réalisée en cas de doute diagnostique (diagnostic différentiel). Elle montre une prolifération endo-capillaire diffuse avec afflux de cellules inflammatoires. Dans les formes sévères, une prolifération extra-capillaire est associée. En immunofluorescence, on observe des dépôts de C3 mésangiaux et dans la paroi des capillaires glomérulaires (dépôts dits en ciel étoilé). Parfois de volumineux dépôts granuleux de C3 en position extra-membraneuse sont présents. Ils sont appelés « humps » lorsqu'ils sont vus en microscope optique.

■ Le **traitement** est exclusivement **symptomatique**.

- Le **pronostic** est **excellent** dans la forme typique post-streptococcique : guérison sans séquelle dans la majorité des cas.

POUR EN SAVOIR PLUS

Tests biologiques utiles au diagnostic des néphropathies glomérulaires

Ils sont prescrits en fonction des conclusions cliniques.

• Anticorps antinucléaires et anti-ADN natifs : lupus
• Complément sérique CH50 et fractions C3, C4 : GN post-infectieuses, lupus, cryoglobulinémie
• Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) : vascularites
• Anticorps anti-membrane basale glomérulaire (MBG) : maladie de Goodpasture
• Cryoglobulinémie et sérologie hépatite C : rein de cryoglobulinémie
• Immunoélectrophorèse des protéines plasmatiques/urinaires et dosage spécifique des chaînes légères d'Ig sérique : amylose AL ou autre maladie à dépôts d'immunoglobulines (Randall)
• Anticorps anti-PLA2R : GEM
• Sérologies virales (VHB, VHC, HIV)

Principaux diagnostics histologiques des néphropathies glomérulaires

Maladie ou syndrome	Prolifération	Dépôts
Lésions glomérulaires minimales	Non	Non
Hyalinose segmentaire et focale	Non	Hyalins, segmentaires, IgM
Glomérulopathie extra-membraneuse	Non	IgG et C ₃ sur le versant externe de la MBG, aspect granuleux (extra-membraneux)
Amylose	Non	Dépôts <ul style="list-style-type: none"> • Biréfringents à la coloration par le rouge Congo • amyloïdes de SAA dans l'amylose AA • monotypiques de chaînes d'immunoglobuline dans l'amylose AL
Néphropathie diabétique	Non	Accumulation de matrice extracellulaire glycosylée
Néphropathie à IgA	Mésangiale ± endo-capillaire ± extra-capillaire	IgA et C ₃ mésangiaux ± endo-capillaires
Lupus	Extra-capillaire ± endo-capillaire ± mésangiale	Dépôts d'IgG, IgA (voire IgM), C ₃ et C _{1q} +++ Mésangiaux ± capillaires ± extra-membraneux selon la classe (cf. chapitre lupus)
Glomérulonéphrite compliquant les infections bactériennes	Endo-capillaire ± extra-capillaire	Dépôts de C ₃ et IgG voire IgA et IgM
Glomérulonéphrites des vascularites associées aux ANCA	Extra-capillaire	Pas de dépôts d'Ig ni de complément (mais dépôts de fibrine si nécrose)
Maladie de Goodpasture	Extra-capillaire	Dépôts d'IgG linéaires le long de la MBG

Autres néphropathies glomérulaires

A. Les amyloses

1. Définitions

- Les amyloses sont un ensemble de maladies caractérisées par le **dépôt** localisé au rein, ou le plus souvent diffus (maladie générale), d'une **substance amorphe** constituée de protéines insolubles ayant une conformation fibrillaire, qui prennent la coloration du **rouge Congo** (du fait de l'organisation des dépôts en feuillets β -plissés). Ces dépôts sont biréfringents en lumière polarisée.
- On distingue :
 - les amyloses **AA** (déposition de la protéine SAA, qui est une protéine de l'inflammation), compliquant des maladies inflammatoires chroniques : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale, cancer (rein), maladie de Castleman, infections prolongées (ostéomyélite, tuberculose, lèpre, dilatation des bronches) ;
 - les amyloses **AL** (déposition de chaînes légères d'immunoglobulines, au cours des gammopathies monoclonales isolées ou d'hémopathies malignes tels le myélome). Ces amyloses sont traitées dans le chapitre 16 ;
 - les amyloses **héréditaires familiales** (déposition de protéines devenues amyloïdogènes suite à une mutation du gène correspondant)
 - .

2. Tableau clinique

- Les amyloses sont fréquemment révélées par **un syndrome néphrotique intense** :
 - sans hématurie ni HTA ;
 - persistant malgré l'insuffisance rénale ;
 - avec parfois présence de deux gros reins.
- Le syndrome néphrotique est associé à **d'autres localisations** de la maladie, variables selon le type d'amylose :
 - atteinte cardiaque, qui conditionne le pronostic de l'amylose AL +++ ;
 - hépatomégalie ;
 - macroglossie (amylose AL) ;
 - multinévrite, neuropathie végétative, canal carpien ;
 - diarrhée...

3. Pronostic et traitement

- Il n'y a pas de traitement spécifique de l'amylose AA en dehors du traitement de la cause qui limite la progression des lésions. Dans la maladie périodique, la colchicine (ou plus rarement les molécules bloquant les effets de l'interleukine 1) prévient les crises douloureuses abdominales, les poussées fébriles, et également l'apparition des dépôts d'amylose, notamment dans le rein. Dans la polyarthrite rhumatoïde compliquée d'amylose AA, le tocilizumab qui bloque l'interleukine-6 pourrait avoir un intérêt supplémentaire aux autres biothérapies.
- Le traitement de l'amylose AL est évoqué dans le chapitre 16 (N° 320).

B. La hyalinose segmentaire et focale (HSF)

- La HSF correspond à une **lésion histologique**, non à une maladie.
 - le diagnostic repose sur la **biopsie rénale** ;
 - en microscopie optique, il existe des dépôts hyalins (= en verre dépoli) et des lésions de sclérose (hyalinose) segmentaire (seulement une partie du glomérule est touchée) et focale (dans certains glomérules) ;
 - en immunofluorescence, on note la présence de rares dépôts d'IgM et de C3 dans les lésions de HSF.
- Lorsque cette lésion est isolée (sans autre anomalie histologique des glomérules) et associée à un syndrome néphrotique, elle s'intègre dans le **syndrome néphrotique idiopathique** :
 - la lésion de HSF est présente dans 10 à 15 % des syndromes néphrotiques idiopathiques de l'enfant et 15 à 20 % des syndromes néphrotiques idiopathiques de l'adulte jeune notamment chez l'homme ;
 - dans cette forme le syndrome néphrotique est volontiers impur avec hématurie et HTA, et parfois insuffisance rénale progressive ;
 - la lésion histologique d'HSF au cours du syndrome néphrotique idiopathique traduit une maladie plus sévère, et une moins bonne réponse au traitement par corticoïdes ;
 - il y a un risque plus élevé d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale en 5 à 20 ans ;
 - dans les formes idiopathiques le risque de **récidive** de la maladie sur le transplant rénal est élevé (30 à 35 %), pouvant conduire à la perte du greffon.
- Diagnostic étiologique : les causes des HSF s'exprimant par un syndrome néphrotique sont multiples (tableau).

Causes des HSF

- Idiopathiques
- Formes héréditaires liées à une mutation d'un gène d'une protéine du podocyte (ex : podocine, néphrine) ou de la membrane basale (Alport)
- Des allèles à risque du gène ApoL1, particulièrement fréquents chez les populations d'Afrique sub-sahariennes ou Antillaise, sont des facteurs de susceptibilité
- Infection chronique par le VIH, infection aiguë à SARS-Cov2, Paludisme
- Hyperfiltration glomérulaire (obésité, drépanocytose)
- Réduction néphronique (protéinurie sans syndrome néphrotique) :
 - agénésie rénale, hypoplasie rénale segmentaire
 - reflux vésico-urétéral
 - toute néphropathie évoluée

- L'apparition de lésions de HSF est possible au cours de la plupart des néphropathies (pas seulement le syndrome néphrotique idiopathique et les causes indiquées dans le tableau ci-dessus). L'expression est alors une protéinurie glomérulaire sans syndrome néphrotique. Cela constitue un mécanisme important d'aggravation des lésions rénales et un tournant évolutif vers l'insuffisance rénale.

Fiche flash

Sémiologie

- Le signe principal des néphropathies glomérulaires est la protéinurie glomérulaire: ≥ 60 % d'albumine.
- Les cinq syndromes glomérulaires sont:
 - syndrome d'hématurie macroscopique récidivante;
 - syndrome de glomérulonéphrite chronique;
 - syndrome néphrotique;
 - syndrome néphritique aigu;
 - syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive.

Les principales maladies générales responsables de néphropathies glomérulaires sont:

- Diabète.
- Lupus systémique.
- Infections.
- Vascularites.
- Amylose.

Le Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (SN LGM)

- ■ Cause la plus fréquente de SN chez l'enfant, touche également l'adulte.
- ■ Mode de présentation: début brutal par un SN pur.
- ■ Biopsie rénale (non réalisée d'emblée chez l'enfant) absence de lésions en microscopie optique et de dépôts en immunofluorescence.
- ■ Traitement symptomatique antiprotéinurique et corticothérapie.
- ■ Évolution:
 - corticosensibilité et rémission complète en quelques semaines (90 % des cas);
 - corticodépendance (rechute pendant la décroissance de la corticothérapie ou dans les 2 mois suivant son arrêt nécessitant l'adjonction d'un traitement immunosuppresseur);
 - corticorésistance (10 % des cas), après 8 à 12 semaines de traitement par corticoïdes à doses maximales: risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale dans 50 % des cas.

La glomérulopathie extra-membraneuse

- ■ Cause la plus fréquente de SN chez l'adulte (surtout après 60 ans).
- ■ Mode de présentation: début par syndrome néphrotique (85 % des cas) impur.
- ■ Primitive dans 85 % des cas, avec positivité des anticorps anti-PLA2R dans la majorité des cas.
- ■ Causes des GEM secondaires: lupus (femme jeune), cancers solides, infections virales (hépatite B), médicaments (AINS).
- ■ Diagnostic: biopsie rénale qui montre l'absence de lésions prolifératives et la présence de dépôts extra-membraneux d'IgG et de C3 en immunofluorescence OU présence d'IgG anti-PLA2R sériques.
- ■ Complications: complications du syndrome néphrotique et thrombose des veines rénales.
- ■ Traitement symptomatique antiprotéinurique et éventuellement immunosuppresseur après 6 mois.

● La néphropathie à IgA

- ■ La plus fréquente des glomérulopathies primitives observées dans le monde.
- ■ Adulte jeune (plus fréquente chez l'homme).
- ■ Modes de présentation :
 - un syndrome d'hématurie macroscopique récidivante (concomitance avec épisode infectieux ORL);
 - hématurie microscopique isolée (médecine du travail);
 - syndrome de glomérulonéphrite chronique;
 - plus rarement, syndrome néphrotique impur (hématurie et HTA) ou syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive.
- ■ Diagnostic par biopsie rénale : lésions mésangiales +/- endocapillaires +/- extra-capillaires en MO et dépôts mésangiaux d'IgA en immunofluorescence.
- ■ Étiologie :
 - NIgA primitive (maladie de Berger);
 - NIgA secondaires : cirrhose, MICI, spondylarthropathies...,
 - NIgA dupurpura rhumatoïde.
- ■ Facteurs de gravité : HTA, protéinurie, stade de l'insuffisance rénale au diagnostic, homme, critères histologiques (fibrose interstitielle, sclérose glomérulaire, prolifération endocapillaire et extracapillaire).
- ■ Traitement : symptomatique (antiprotéinurique, de l'HTA...), corticoïdes dans les formes sévères.

● Les glomérulonéphrites rapidement progressives

- ■ Urgence diagnostique et thérapeutique.
- ■ Mode de présentation : syndrome de GNRP : insuffisance rénale rapidement progressive (entre quelques jours et quelques semaines) avec hématurie (parfois macroscopique) et protéinurie.
- ■ Diagnostic par la biopsie rénale en urgence : glomérulonéphrite proliférative à croissants extra-capillaires. Traitement à débiter parfois avant même d'avoir le résultats de la biopsie, si tableau typique et IRA rapidement progressive.
- ■ 3 types :
 - type 1 avec dépôts d'anticorps anti-MBG = maladie de Goodpasture ou maladie à anti-MBG, syndrome pneumorénal fréquent, présence d'anticorps anti-MBG circulant;
 - type 2 avec dépôts de complexes immuns : Lupus, purpura rhumatoïde, cryoglobulinémie, infections...;
 - type 3 sans dépôts (pauci-immune) : granulomatose avec polyangéite, polyangéite microscopique : présence d'ANCA (cANCA = antiprotéinase 3 associés à la GPA, pANCA = antiMPO associés à la PAM).

NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES – ITEM 261

- ▶ **Q1.** Au cours de la néphropathie à IgA primitive (maladie de Berger), quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?
 - A. Le purpura cutané est présent dans 50 % des cas
 - B. La protéinurie comprend peu d'albumine (moins de 50 %)
 - C. L'HTA peut être sévère
 - D. Le complément sérique est diminué
 - E. La biopsie rénale donne des indications pronostiques

- ▶ **Q2.** Voici le compte rendu d'une biopsie rénale : « En microscopie optique, les tubes, l'interstitium et les vaisseaux sont normaux. Les glomérules sont indemnes de prolifération. La membrane basale glomérulaire paraît épaissie. L'examen en immunofluorescence met en évidence des dépôts d'IgG et de C3 granuleux le long de la membrane basale glomérulaire ». Quel(s) diagnostic(s) retenir ?
 - A. Syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales
 - B. Glomérulopathie extra-membraneuse
 - C. Néphropathie à dépôts d'IgA
 - D. Maladie de Goodpasture
 - E. Néphropathie lupique de classe V

- ▶ **Q3.** Parmi les néphropathies suivantes lesquelles s'accompagnent habituellement d'une hématurie :
 - A. Une maladie de Goodpasture
 - B. Une néphropathie à IgA
 - C. Une glomérulonéphrite post-infectieuse
 - D. Un syndrome néphrotique idiopathique
 - E. Une amylose

- ▶ **Q4.** Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales de l'enfant :
 - A. Se présente habituellement comme un syndrome néphrotique impur
 - B. N'est pas une indication à la réalisation d'une biopsie rénale
 - C. Doit faire rechercher une endocardite aiguë
 - D. Est cortico-sensible dans 80 à 90 % des cas
 - E. Doit être traité par bloqueur du système rénine-angiotensine

- ▶ **Q5.** Parmi les signes suivants, lequel (lesquels) évoque (nt) une granulomatose avec polyangéite ?
 - A. La présence d'une hémorragie au lavage broncho-alvéolaire
 - B. L'absence d'hématurie
 - C. La présence de cANCA, de type anti-PR3
 - D. La présence d'une prolifération endo-capillaire sur la biopsie rénale
 - E. La présence d'une prolifération extra-capillaire sur la biopsie rénale

- ▶ **Q6.** La glomérulopathie extra-membraneuse :
 - A. Se présente le plus souvent comme une insuffisance rénale aiguë glomérulaire
 - B. Est parfois révélatrice d'un cancer
 - C. Est associée à un risque accru de thromboses des veines rénales
 - D. Peut révéler un lupus érythémateux disséminé
 - E. Est associée, dans sa forme idiopathique, à la présence d'anticorps anti-récepteur de l'acétylcholine