# Le glomérule dans tous ses états

Grosch S (1), Erpicum P (1, 2), Bouquegneau A (1), Jouret F (1, 2), Bovy C (1)

**Résumé :** Les glomérulonéphrites sont des atteintes inflammatoires du glomérule. Il s'agit de pathologies rénales rares et hétérogènes. Tous les compartiments glomérulaires peuvent être touchés. Les répercussions cliniques sont diverses. Elles se manifestent par une hématurie, une protéinurie et/ou une altération de la fonction rénale, présente chacune de manière isolée ou combinée. Deux principaux syndromes clinico-biologiques sont décrits : le syndrome néphrotique et le syndrome néphritique. Au sein de cette dernière entité, on distingue une forme plus sévère, les glomérulonéphrites rapidement progressives grevées du plus mauvais pronostic. Ces différents tableaux cliniques sont en lien avec des lésions glomérulaires spécifiques. Ainsi, les atteintes podocytaires sont principalement responsables des syndromes néphrotiques, les atteintes mésangiales sont responsables de protéinurie et d'hématurie et les atteintes endothéliales sont responsables de syndromes néphritiques et de glomérulonéphrites rapidement progressives. Les approches thérapeutiques comprennent des mesures non spécifiques, hygiéno-diététiques et pharmacologiques, visant à réduire les différents facteurs de risque, et des mesures spécifiques avec l'utilisation de divers médicaments immunosuppresseurs.

**Mots-clés :** ***Glomérulonéphrite - Syndrome néphrotique - Syndrome néphritique - Glomérulonéphrites rapidement progressives - Traitement***

**The glomerulus in all its states**

**Summary :** Glomerulonephritis are the result of an inflammatory hit to the glomerulus. They are rare and heterogeneous renal diseases. Each glomerular compartment can be affected. The clinical manifestations present with hematuria, proteinuria and/or impaired renal function, either isolated or combined. Two main clinico-biological syndromes are described: nephrotic syndrome and nephritic syndrome. The latter can present in a more severe form i.e. rapidly progressive glomerulonephritis with the worst prognosis. These different clinical pictures are related to specific glomerular lesions. Thus, podocytic damage is mainly responsible for nephrotic syndromes, mesangial damage is responsible for proteinuria and hematuria and, finally, endothelial damage is responsible for nephritic syndrome and rapidly progressive glomerulonephritis. Therapeutic approaches include non-specific measures, combining both life-style and pharmacological interventions with the aim to reduce risk factors, and specific measures with the use of different immunosuppressive agents.

**Keywords :** ***Glomerulonephritis - Nephrotic syndrome - Nephritic syndrome - Rapidly progressive glomerulonephritis - Therapy***

## Introduction

Les glomérulonéphrites (GN), caractérisées par une atteinte inflammatoire du glomérule, sont une atteinte rénale rare et hétérogène. L'incidence annuelle par million d'habitants est variable et dépend de la glomérulonéphrite considérée, allant de 1 cas pour 1.000 personnes pour le syndrome des anticorps anti-membrane basale glomérulaire à 25 cas pour la néphropathie à IgA qui est la plus fréquente (1). Ces glomérulopathies peuvent être primaires ou secondaires à des infections, des cancers, des maladies systémiques ou iatrogènes.

Les répercussions cliniques sont variées, allant de situations asymptomatiques à des tableaux plus sévères avec un pronostic rénal réservé. Les symptômes sont, en combinaison ou de manière isolée, la présence d'une hématurie micro- ou macroscopique, d'une protéinurie asymptomatique ou néphrotique (> 3,5 g/jour) et/ou d'une altération de la fonction rénale. Deux principaux syndromes clinico-biologiques sont décrits : d'une part, le syndrome néphrotique associant une protéinurie supérieure à 3,5 g/24 heures, une hypo-albuminémie inférieure à 30 g/l, des œdèmes, une hypercholestérolémie; d'autre part, le syndrome néphritique associant une protéinurie souvent inférieure à 3 g/24 heures mais parfois néphrotique, une hématurie, des œdèmes, une hypertension artérielle et une insuffisance rénale aiguë. Au sein de cette dernière entité, on distingue les glomérulonéphrites rapidement progressives où l'insuffisance rénale aiguë survient après un délai relativement court. Ces symptômes et différentes entités syndromiques vont permettre d'orienter la recherche de la pathologie en cause dans l'atteinte glomérulaire. Cependant, la confirmation diagnostique est, en général, apportée en confrontant le bilan immunologique et auto-immun au pattern optique et aux immuno-marquages de la ponction-biopsie rénale (PBR) (Tableaux I et II).

## Des lésions glomérulaires aux tableaux cliniques

Le glomérule est doté de différents «compartiments» (Figure 1). Les capillaires glomérulaires, dont les parois sont composées de l'endothélium, de la membrane basale glomérulaire (MBG) et de l'épithélium viscéral

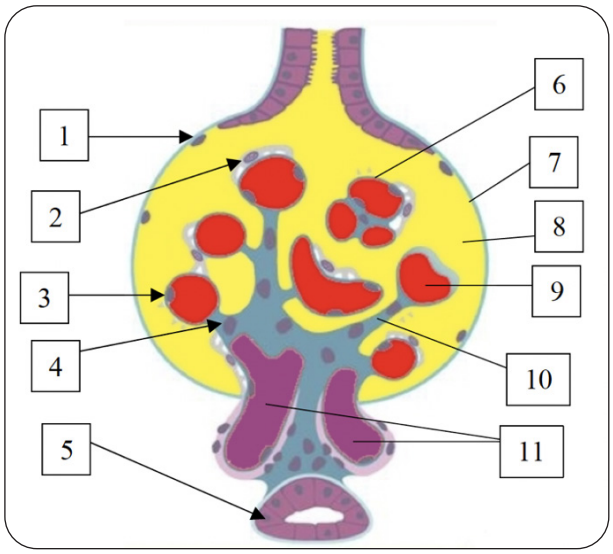
(1) Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation CHU Liège, Belgique.
(2) Groupe Interdisciplinaire de Génoprotéomique Appliquée (GIGA), Unité de Recherche Cardio-Vasculaire, ULiège, Belgique.

**Tableau I. Tableaux cliniques des pathologies glomérulaires**

| S. néphrotique | Protéinurie | S. néphritique +/- S. néphrotique | Protéinurie + Hématurie | Hématurie isolée |
|---|---|---|---|---|
| LGM | | | | |
| HSF | | | | |
| GEM | | | | |
| Amyloïdose/LCDD | | | | |
| Diabète | | | | |
| Néphropathie lupique | | | | |
| | GN post-infectieuse | | | |
| | GNMP et C3GN | | | |
| | | ANCA | | |
| | | XAnti-MBG | | |
| | | Purpura HS | | |
| | | | Néphropathie à IgA | |
| | | | Syndrome d'Alport | |
| | | | | MBG fines |

Abréviations : LGM : lésions glomérulaires minimes; HSF : hyalinose segmentaire et focale; GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse; LCDD : « light chain deposition disease » = maladie des dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines; GN : glomérulonéphrite; GNMP : glomérulonéphrite membrano-prolifération; C3GN : glomérulonéphrite à C; ANCA : vascularites à ANCA; Anti-MBG : anticorps anti-membrane basale glomérulaire, syndrome de Goodpasture; Purpura HS : purpura d'Henoch-Schönlein; MBG : membrane basale glomérulaire

**Figure 1. Schéma d'un glomérule normal**




1-Cellule pariétale.
2-Cellule viscérale ou podocyte.
3-Cellule endothéliale.
4-Cellule mésangiale.
5-Celllule tubulaire.
6-Membrane basale glomérulaire.
7-Capsule de Bowman.
8-Chambre urinaire.
9-Capillaire.
10-Mésangium.
11-Artérioles afférente et efférente.

constitué de podocytes, sont disposés autour de tiges mésangiales (mésangium), comprenant les cellules mésangiales et la matrice extra-cellulaire, qui les soutiennent. L'ensemble forme le lobule glomérulaire. Un glomérule est composé de 3 ou 4 lobules. Le floculus glomérulaire est l'ensemble du système capillaire du glomérule. La chambre urinaire est l'espace entre le floculus et la capsule de Bowman qui est l'enveloppe du glomérule, recouverte de cellules épithéliales pariétales. Cette chambre urinaire recueille l'ultrafiltrat glomérulaire et communique avec la lumière du tube contourné proximal (2). Ces différents «compartiments» glomérulaires peuvent tous être le siège de lésions.

## 1) Les lésions de type épithélial

Les podocytes avec l'interdigitation de leurs pédicelles, c'est-à-dire le croisement de leurs prolongements cytoplasmiques autour de la MBG des capillaires, ménagent une fente de filtration qui représente la véritable barrière à la filtration des macromolécules et, en particulier, des protéines. Lorsque les podocytes sont lésés, quelle qu'en soit l'origine, une fusion et un effacement des pieds podocytaires est visible en microscopie électronique. La barrière à la filtration de macromolécules est perdue et on voit apparaître une protéinurie sélective (albuminurie > 85 %), voire un syndrome néphrotique.

**Tableau II. Caractéristiques biologiques et anatomo-pathologiques des GN**

| | Données biologiques | | | PBR | |
|---|---|---|---|---|---|
| | C3 | C4 | Bilan immunologique | Caractéristiques | Immuno-marquage |
| LGM | Nl | Nl | | - Optiquement normale<br>- ME : effacement des pieds podocytaires | Absence de dépôts spécifiques |
| HSF | Nl | Nl | | - Hypertrophie podocytaire<br>- Hyalinose segmentaire<br>- Sclérose segmentaire<br>- ME : effacement des pieds podocytaires | Absence de dépôts spécifiques |
| GEM | Nl | Nl | Anti-PLA2R<br>Anti-THSD7A | Épaississement de la MBG avec spicules, massues (stade II) et aspect en échelle (stade III) | Dépôts sous-épithéliaux d'IgG (IgG4 dans formes primitives) + C3d |
| Amyloïdose/LCDD | Nl | Nl | Gammapathie monoclonale | - Dépôts mésangiaux amorphes, acellulaires<br>- Rouge congo + pour amyloïdose /- pour LCDD | SAA +<br>Ou κ/ λ + en fonction de la chaîne légère impliquée |
| Néphropathie lupique | ↓ | ↓ | FAN<br>Anti-DNA | - II : GN mésangiale proliférative<br>- III-IV : GNMP +/- prolifération extra-capillaire<br>- V : GEM | - II-IV : dépôts full house (C1q, C3d, C4d, IgM, IgG, IgA) mésangiaux et sous-endothéliaux<br>- V : dépôts full house sous-épithéliaux |
| GN post-infectieuse | ↓ | Nl | | GN mésangiale proliférative | Dépôts de C3 et IgG mésangiaux et sous-épithéliaux (humps) |
| GNMP (Ig + C) | ↓ | ↓ | Cryoglobulines, HBV, HCV | GN mésangiale proliférative avec prolifération endo +/- extra-capillaire<br>Hyper-lobulation et présence de doubles contours de la MBG | Dépôts mésangiaux et sous-endothéliaux de C + Ig |
| C3GN | ↓ | Nl | C3Nef dans DDD | GN mésangiale proliférative => GNMP | Dépôts mésangiaux, sous-endothéliaux, sous-épithéliaux et endo-membraneux de C3d |
| ANCA | Nl | Nl | ANCA | Prolifération extra-capillaire | Absence de dépôts spécifiques |
| Anti-MBG | Nl | Nl | Anti-MBG | Prolifération extra-capillaire | IgG et C3d linéaire le long des MBG |
| Purpura HS | ↓/Nl | Nl | Parfois IgA | GN mésangiale proliférative | Dépôts IgA |
| Néphropathie à IgA | Nl | Nl | Parfois IgA | GN mésangiame proliférative | Dépôts IgA |

Abréviations : cfr Tableau I

Les lésions de type épithélial sont à l'origine des maladies rénales suivantes : glomérulonéphrite à lésions minimes (LGM), hyalinose segmentaire et focale (HSF), glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) et néphropathie lupique de classe V.

### *A) Glomérulonéphrite à lésions minimes*

La GN à LGM est la cause principale de syndrome néphrotique chez l'enfant, mais est également une cause fréquente de syndrome néphrotique chez l'adulte. La plupart du temps, elle est secondaire à l'activation du système immunitaire par une infection virale ou post-vaccination, mais elle peut aussi être associée à certaines pathologies lympho-prolifératives ou, plus rarement, à des tumeurs solides. Elle peut être induite également par certains médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], lithium, rifampicine, interféron-bêta). Les lésions épithéliales dans la GN à LGM pourraient être secondaires à un facteur circulant résultant de l'activation anormale des lymphocytes (3).

### *B) Hyalinose segmentaire et focale*

La hyalinose segmentaire et focale (HSF) (ou son terme plus approprié en anglais : «Focal Segmental GlomeruloSclerosis» : FSGS) peut être primaire ou secondaire. Dans les formes primaires, il existe des formes congénitales, héréditaires causées par une désorganisation des protéines podocytaires formant la fente de filtration. Pour ces formes héréditaires, la pathologie se développe chez l'enfant à la naissance ou pendant les premiers mois de vie. Les mutations les plus fréquemment rencontrées sont

celles des gènes de la néphrine, de la podocine, de l'α-actinine-4, de TRPC6 et de CD2AP. À côté de ces formes congénitales, il existe une forme idiopathique, sans cause démontrable, qui se développe souvent chez l'homme jeune.

Un facteur de perméabilité circulant pourrait également être en cause dans la HSF primitive, comme le suPAR (*«soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor»*) expliquant les cas de récidives précoces en post-transplantation rénale. La physiopathologie n'a cependant pas été élucidée et la présence de ce facteur de perméabilité n'est pas complètement démontrée.

Enfin, il existe les formes secondaires à une atteinte directe du podocyte d'origine infectieuse (HIV : HIVAN [«HIV Associated-Nephropathy»], parvovirus B19) ou toxique (pamidronate, ciclosporine, rapamycine, héroïne). Il existe aussi des formes secondaires à une atteinte indirecte du podocyte dans les cas d'hyperfiltration glomérulaire survenant lorsqu'il existe une perte de la masse néphronique : perte de néphrons liée à une pathologie rénale chronique ou rein unique (congénital, post-néphrectomie, greffé) ou inadéquation entre la masse néphronique et le volume corporel, comme dans l'obésité morbide (4).

### *C) Glomérulonéphrite extra-membraneuse*

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est la première cause de syndrome néphrotique chez l'adulte. Il existe des formes primitives (75 % des cas) et des formes secondaires (25 % des cas) à des infections (hépatite B, syphilis), à des maladies auto-immunes (lupus, sarcoïdose), à des cancers (poumon, sein, mélanome, côlon) ou iatrogènes (captopril, AINS). Environ 25-30 % des GEM au-delà de 65 ans sont considérées comme paranéoplasiques. Les formes primaires, antérieurement dites idiopathiques, sont maintenant reconnues comme secondaires à un auto-anticorps dirigé contre des antigènes podocytaires : le récepteur de la phospholipase A2 (PLA2R) pour environ 70 % des cas et la thrombospondine 7A (THSD7A) pour 2 à 5 % des cas. Cet anticorps est une IgG, le plus souvent de type IgG4 (5, 6).

La formation *in situ* de complexes immuns au niveau podocytaire, dans la région sous-épithéliale, entraîne une activation du complément, ce qui provoque la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-9 (CAM) à la surface des cellules épithéliales viscérales. Le CAM provoque une apoptose des podocytes ou un détachement de ces derniers dans l'espace urinaire menant, dans un second temps, à une glomérulosclérose. À concentration moindre, le CAM active le podocyte qui produit un excès de dérivés réactifs de l'oxygène, de protéases et d'eicosanoïdes, médiateurs inflammatoires qui participent aux lésions glomérulaires. Enfin, le CAM augmente la production de laminine et de collagène IV, contribuant à l'épaississement caractéristique de la MBG dans ces pathologies. L'activation du complément dans cette région, externe, de la MBG n'entraîne pas de recrutement leucocytaire car le complément sera éliminé vers l'espace urinaire. Cela explique l'absence de cellules inflammatoires dans ce type de pathologie et le mode plus lent d'évolution (7).

## 2) Les lésions de type mésangial

Dans cette catégorie de lésions, la pathologie est due à des dépôts anormaux dans le mésangium. Lorsque ces dépôts sont inertes, secondaires à une maladie métabolique comme le diabète ou à la production d'une protéine anormale comme le dépôt de protéines amyloïdes ou de chaînes légères, on n'observe pas de prolifération cellulaire mésangiale. Dans ces cas, la traduction clinique reste une protéinurie isolée, liée à l'altération des podocytes secondaire aux dépôts, la MBG restant intacte. C'est le cas de la néphropathie diabétique, de l'amyloïdose quelle qu'en soit l'origine et de la GN à dépôts de chaînes légères.

En revanche, s'il s'agit du dépôt, dans le mésangium, d'une immunoglobuline ou de complexes immuns circulants (néphropathie à IgA ou néphropathie lupique), le complément est activé et des cytokines sont produites. En effet, les cellules mésangiales expriment, comme les macrophages, des récepteurs spécifiques pour les immunoglobulines ou le complément et produisent des médiateurs inflammatoires. Elles participent donc au recrutement et à l'activation des cellules inflammatoires, puis à la destruction du filtre glomérulaire.

Dans ces pathologies, la disparition du filtre glomérulaire et la rupture de la MBG sont responsables, en général, d'une protéinurie non sélective (albuminurie < 85 %) et d'une hématurie.

La néphropathie à IgA est la GN la plus fréquente dans les pays développés sous sa forme primitive, la maladie de Berger. Des formes secondaires existent, mais sont rarement symptomatiques : hépatopathies chroniques, maladies inflammatoires du tube digestif, pathologies rhumatismales inflammatoires, certaines infections (HIV, campylobacter, Yersinia, bacille tuberculeux, lèpre) paranéoplasiques, psoriasis.

La pathogénie de la néphropathie à IgA est liée à une surproduction ou un déficit de clairance hépatique d'une immunoglobuline A. Les IgA en cause présentent un déficit de glycosylation, entraînant une auto-immunisation à IgG ou IgA, avec formation de complexes immuns. Le récepteur à la transferrine des cellules mésangiales semble être le récepteur impliqué dans la physiopathologie de la néphropathie à IgA, liant les IgA anormales de ces patients (IgA1 polymériques, hypogalactosylées). Ce récepteur est surexprimé dans les biopsies rénales des patients porteurs d'une néphropathie à IgA. La liaison à ce récepteur mésangial de l'IgA1 induit l'expression du récepteur et stimule une voie d'activation cellulaire menant à la prolifération mésangiale. De manière générale, la liaison et l'endocytose de complexes immuns activent les cellules mésangiales qui prolifèrent, migrent, expriment des molécules d'adhérence et produisent des chimiokines, des cytokines, des eicosanoïdes, des dérivés actifs de l'oxygène et de l'azote, ainsi que des protéines de la matrice extra-cellulaire. Lorsque la prolifération mésangiale est extrême, les cellules mésangiales «manquent de place» dans les espaces mésangiaux et fusent le long des membranes basales vers les capillaires, en donnant des interpositions cellulaires et un aspect en doubles contours des MBG (8, 9).

### 3) Les lésions de type endothélial

La formation ou le dépôt de complexes immuns dans la région sous-endothéliale de la MBG stimule, via la fixation de fractions du complément à la membrane, une activation des cellules endothéliales, entraînant des modifications ultra-structurelles, endothéliose (œdème des cellules endothéliales) et prolifération cellulaire, ainsi que fonctionnelles, avec expression accrue de molécules d'adhérence pour les leucocytes, production de chimiokines et activité pro-coagulante. Le complexe d'attaque membranaire C5b-9, en petite quantité, augmente la production de facteur tissulaire et, en grande quantité, provoque la lyse des cellules endothéliales. En cas d'activation inflammatoire de l'endothélium, des mécanismes de recrutements de leucocytes et de formation de caillots coexistent (10).

L'afflux de leucocytes et la prolifération cellulaire endothéliale et mésangiale sont responsables des lésions typiques de prolifération endo-capillaire des GN prolifératives (GN post-infectieuse, GN membrano-proliférative). La disparition du filtre glomérulaire et la rupture de la MBG sont responsables, également, d'une protéinurie non sélective et d'une hématurie. Cependant, comme l'atteinte est plus sévère, ces lésions sont régulièrement associées à une dégradation de la fonction rénale (syndrome néphritique).

#### *A) Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse*

Dans la GN aiguë post-infectieuse, la prolifération endo-capillaire est caractérisée par une exsudation importante, c'est-à-dire, par la présence de nombreux polynucléaires neutrophiles dans les anses glomérulaires. En Europe, le streptocoque n'est plus la cause principale de GN post-infectieuse : le staphylocoque et les bacilles Gram négatif sont les agents étiologiques les plus fréquents. La pathogénie n'est pas encore claire, mais cette GN est secondaire aux dépôts de complexes immuns soit circulants, soit formés *in situ*. Dans le cas de la GN post-streptococcique, il semble que les antigènes streptococciques dits «néphritogènes» aient une affinité pour le tissu rénal, se fixant au niveau de la MBG ou à la matrice mésangiale (antigène planté) avec formation, dans un second temps, de complexes immuns et déclenchement de la réaction inflammatoire (11, 12).

#### *B) Glomérulonéphrites membrano-prolifératives*

Dans les glomérulonéphrites membrano-prolifératives (GNMP), le *primum movens* est une activation des cellules endothéliales par des dépôts de complexes immuns ou une activation pathologique, génétique ou acquise, de la voie alterne du complément. La nouvelle classification des GNMP tient compte de la physiopathologie différenciant (i) les GNMP médiées par les complexes immuns où les immuno-marquages seront positifs pour les immunoglobulines et les fractions du complément et (ii) les GNMP médiées par le complément où les immuno-marquages seront principalement positifs pour le C3.

Les causes de GNMP médiées par les complexes immuns sont multiples :

- maladies systémiques : lupus, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Sjögren;
- infections chroniques : virus (hépatites B et C), bactéries (infections de shunt, de matériel prothétique et endocardites);
- déficit en alpha-1 antitrypsine;
- para-protéinémies et gammapathies monoclonales;
- microangiopathies thrombotiques à un stade chronique;
- cryoglobulinémies.

Parmi les GNMP médiées par le complément, deux entités sont reconnues en fonction de l'aspect des dépôts en microscopie électronique : la maladie des dépôts denses (DDD pour «Dense Deposit Disease») et la glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GNC3).

L'activation non régulée de la voie alterne du complément est le plus souvent acquise, secondaire à la présence d'auto-anticorps dirigés contre la C3 convertase, le C3NeF ou contre le facteur H, une protéine importante impliquée dans la régulation physiologique de la voie alterne du complément. Plus rarement, chez 15 % des patients environ, des anomalies génétiques des protéines de régulation de la voie alterne du complément, comme le facteur H et le facteur I, sont mises en évidence. Les GNC3 sont associées, dans 20 % des cas, à une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). L'immunoglobuline est, dans ce cas, responsable de la dérégulation de la voie alterne du complément (13, 14).

### *C) Glomérulonéphrites secondaires à des anticorps anti-MBG ou à des ANCA*

Outre ces formes sévères de GN prolifératives qui peuvent rompre la MBG, cette dernière peut également être lésée et rompue par des anticorps anti-MBG (syndrome de Goodpasture) et par des ANCA (anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles) (vascularite à ANCA). La rupture de la MBG permet le passage de médiateurs humoraux et cellulaires dans l'espace urinaire qui stimulent la prolifération des cellules épithéliales pariétales (et probablement viscérales), avec formation de croissants (prolifération extra-capillaire).

Un rôle capital est attribué aux lymphocytes T via les cytokines Th1 dans la genèse de la prolifération extra-capillaire. Le croissant est donc défini comme une accumulation de cellules dans l'espace de Bowman d'une épaisseur de minimum trois cellules. Ces croissants peuvent occuper toute la circonférence du glomérule ou être segmentaires. Les cellules constituant les croissants sont des cellules épithéliales viscérales et, semble-t-il, pariétales, des cellules inflammatoires (principalement des macrophages) et des myo-fibroblastes. La proportion de chaque type de cellules dépend de la cause de la prolifération extra-capillaire.

Avec le temps, les myofibroblastes sont responsables d'une accumulation de collagène dans le croissant menant à une fibrose progressive de celui-ci (15).

Les vascularites pauci-immunes ANCA-positives sont la principale cause de prolifération extra-capillaire extensive. Plus de 80 % des vascularites pauci-immunes sont ANCA-positives.

Elles comprennent trois diagnostics différents :

- *la granulomatose avec polyangéite* (anciennement : maladie de Wegener), associée à des lésions pulmonaires (hémorragies alvéolaires) ou du tractus respiratoire supérieur (granulomes sinusaux, …). Les ANCA sont le plus souvent (75 %) de type c-ANCA (anti-PR3);
- *la polyangéite microscopique* où l'atteinte pulmonaire est inconstante. Les ANCA sont le plus souvent (50 %) de type p-ANCA (anti-MPO);
- *la granulomatose éosinophilique* avec polyangéite (anciennement : syndrome de Churg-Strauss), associée à de l'asthme et de l'hyperéosinophilie. Dans 60 % des cas, les ANCA sont de type c-ANCA, mais 30 % sont ANCA négatives.

Toutes ces pathologies peuvent avoir une expression digestive, neurologique, cutanée ou musculaire surajoutée. Une néphrite interstitielle est objectivée dans la majorité des cas. Celle-ci peut également être granulomateuse. Des lésions d'artérite nécrosante peuvent être présentes dans 20 % des cas.

Comme leur nom l'indique, les dépôts immuns sont négatifs ou non significatifs dans ces types de pathologies (16).

Dans le syndrome de Goodpasture, la maladie est due à la présence d'anticorps anti-MBG dirigés contre les chaînes alpha 3 du collagène de type IV, présents dans les MBG et les membranes basales alvéolaires pulmonaires. Les immuno-marquages montrent donc des dépôts linéaires nets d'IgG et de C3d le long des MBG. Les ANCA sont positifs chez environ 30 % des patients ayant des anticorps anti-MBG. La double positivité donnerait, cependant, un meilleur pronostic aux patients qui en sont porteurs (17).

Les lésions de prolifération extra-capillaires peuvent donc coexister avec des lésions de prolifération endo-capillaire ou être visibles seules. Le diagnostic doit tenir compte de la présence indépendante ou simultanée de ces deux catégories de prolifération cellulaire.

Le type même de lésions et les mécanismes pathologiques qui les sous-tendent sont responsables des lésions les plus sévères qui entraînent les GN rapidement progressives, associant protéinurie, hématurie et insuffisance rénale aiguë. Il s'agit des GN avec le moins bon pronostic (Tableau III).

**Tableau III. GN avec lésions de type endothélial**

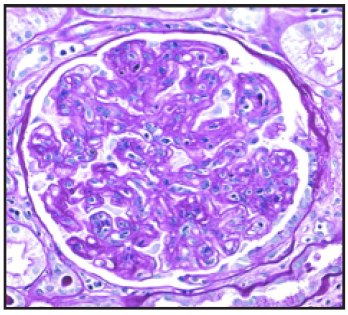
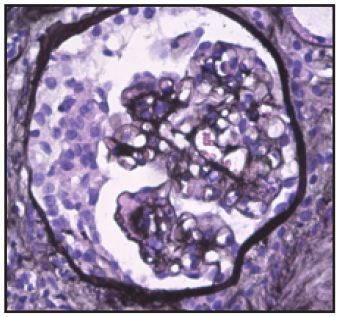
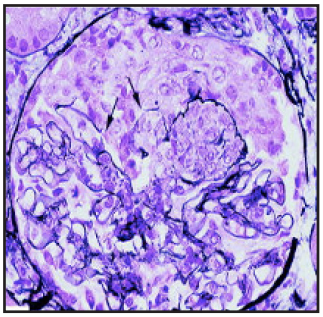
| Prolifération endo-capillaire | Prolifération extra-capillaire | Prolifération endo- et extra-capillaire |
|---|---|---|
|  |  |  |
| GN post-infectieuse | Anti-MBG | GN post-infectieuse |
| Micro-angiopathies thrombotiques | Syndrome de Goodpasture | GN à croissants idiopathiques |
| Hypertension maligne | Vascularites à ANCA | Purpura d'Henoch Schönlein |
| Cryoglobulinémie | | |
| Lupus types III et IV | | Lupus types III et IV |
| GN membrano-prolifératives | | |

**Tableau IV. Traitements immunosuppresseurs des GN**

| Type de GN | Corticoïdes | Tacrolimus Ciclosporine | Rituximab | CycloP | MMF | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|---|
| LGM | 1ère ligne (1mg/kg) | 2ème ligne | 2ème ligne | 3ème ligne | 3ème ligne | |
| HSF | 1ère ligne (1mg/kg) | 2ème ligne | | | | |
| GEM | | 1ère ligne | 1ère ligne* | 2ème ligne | | |
| IgAN | | | | Si GNRP | | Aucune immunosuppression recommandée |
| GNMP (Ig + C) | 1ère ligne | | | Si GNRP | | Traitement de la cause |
| C3GN | | | | | 1ère ligne | Eculizumab |
| ANCA | Induction | | Induction | Induction | | Maintenance : azathioprine ou rituximab + corticostéroïdes |
| Anti-MBG | 1ère ligne | | | 1ère ligne | | + plasmaphérèse |

* cfr étude MENTOR (19). Abréviations : CycloP : Cyclophosphamide, MMF : Mycophénolate Mofetil. . LGM : lésions glomérulaires minimes, HSF : hyalinose segmentaire et focale, GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse, IgAN : néphropathie à IgA, GN : glomérulonéphrite, GNMP : glomérulonéphrite membrano-prolifératives, C3GN : glomérulonéphrite à C, ANCA : vascularites à ANCA, Anti-MBG : anticorps anti-membrane basale glomérulaire, syndrome de Goodpasture.

## Approches thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique des GN comprend, en général, un traitement non spécifique, symptomatique et préventif, qui peut être initié par tout médecin en charge du patient, et un traitement spécifique, immunosuppresseur, guidé par le néphrologue. Les médicaments utilisés comme immunosuppresseurs sont repris dans le Tableau IV et ne seront pas discutés davantage dans cet article général.

Dans la prise en charge non spécifique, un contrôle optimal de la pression artérielle est primordial. Dans ce contexte, si le patient présente une protéinurie associée, l'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'un bloqueur du récepteur à l'angiotensine II (ARAII) est recommandée, à la posologie maximale tolérée, pour viser une cible tensionnelle

systolique, idéalement, inférieure à 120 mmHg. S'il existe un contexte d'œdèmes, une restriction sodée inférieure à 2 g par jour, associée à la prescription de diurétiques de l'anse, est prescrite, avec surveillance de la fonction rénale et de l'ionogramme.

La prise en charge générale des pathologies responsables d'un syndrome néphrotique comporte, également, le traitement de la dyslipémie et la prévention thrombo-embolique par anticoagulation des patients ayant présenté un événement thrombo-embolique et/ou avec une hypoalbuminémie < 20 g/l.

Outre la prise en charge de l'hypertension artérielle et de l'hypercholestérolémie, un contrôle minutieux des autres facteurs de risque cardiovasculaire et, notamment, du diabète est également recommandé. Dans ce contexte, les glifozines, inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) dans les tubules rénaux, ont un effet néphro-protecteur et réduisent la protéinurie (18). Ils ont donc une place importante à prendre, à côté des inhibiteurs du système rénine-angiotensine, dans le traitement général des pathologies glomérulaires, même s'ils ne sont pas encore remboursés dans cette indication en Belgique.

D'un point de vue diététique, outre la restriction sodée, un régime est conseillé pour normaliser l'indice de masse corporelle en cas de surcharge pondérale, et une restriction en protéines (0,7g/kg/jour) peut être recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale et une protéinurie néphrotique (19, 20).

## Conclusions

Les glomérulonéphrites sont des atteintes inflammatoires hétérogènes du glomérule, impliquant l'immunité innée et acquise. Les cellules inflammatoires mobilisées interagissent avec les cellules résidentes pour générer, ensemble, divers médiateurs. Leur action autocrine et paracrine permet à la réaction inflammatoire de s'amplifier puis de s'entretenir ou de s'éteindre, laissant la place à des mécanismes de réparation ou de fibrose cicatricielle. La meilleure compréhension physiopathologique des mécanismes impliqués, ces dernières années, a permis d'ouvrir la porte à de nouvelles cibles thérapeutiques.

## Bibliographie


1. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2011;**26**:414-30.
2. Bonsib S. Renal anatomy and histology of the kidney. In Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM editors. *Pathology of the kidney*. 6th ed, Vol I. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins;2007. p1-70.
3. Dantal J, Bigot E, Bogers W, et al. Effect of plama protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1994;**330**:7-14.
4. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol* 2015;**11**:76-87.
5. Beck L, Bonegio R, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous. *N Engl J Med* 2009;**361**:11-21.
6. Couser WG. Primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;**12**:983-97.
7. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005;**16**:1195-204.
8. Pillebout E, Vérine J. Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'immunoglobulines A. *Nephrol Ther* 2016;**12**:238-54.
9. Timoshanko JR, Tipping PG. Resident kidney cells and their involvement in glomerulonephritis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;**4**:353-62.
10. Ballerman BJ. Endothelial cell activation. *Kidney Int* 1998;**53**:1810-26.
11. 2012 KDIGO. Chapter 9: Infection-related glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;**2**:2008.
12. Rodriguez-Iturbe B, Haas M. Post-streptococcal glomerulonephritis. In Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: basic biology to clinical manifestations* [Internet]. University of Oklahoma Health Sciences Center;2016. Available from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333424/.
13. Sethi S, Nester, C, Smith R. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. *Kidney Int* 2012;**81**:434-41.
14. Nouvier P, Trolliet S, Pelletier L, et al. Glomérulonéphrite à dépôts isolés de C3 secondaire à une gammapathie monoclonale. *Nephrol Ther* 2015;**11**:344-45.
15. Tipping PG, Holdswaorth S. T Cells in crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006;**17**:1253-63.
16. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;**12**:1680-91.
17. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;**12**:1162-72.
18. Scheen AJ, Delanaye P. Inhibiteurs des SGLT2 chez les patients avec insuffisance rénale chronique: des essais cliniques aux recommandations et perspectives en pratique clinique. *Rev Med Liege* 2021;**76**:186-94.
19. Rovin BH, Adler S, Barratt J. et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;**100**:753-79.
20. Bovy C, Delanaye P, Jouret F, Krzesinski JM. Nouveautés thérapeutiques en néphrologie: 10 ans d'avancées. *Rev Med Liege* 2020;**75**:336-43.


Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Grosch S, Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, CHU Liège, Belgique.
Email : sgrosch@chuliege.be