

Glomérulopathies

Hans-Peter Marti, Alexandre Hertig, Béatrice Mougenot, Eric Rondeau



Introduction

Les médecins généralistes et néphrologues sont confrontés à un nombre toujours plus grand de patients âgés, dont toujours plus présentent une néphropathie au stade terminal (IRT) [1, 2]. La substitution rénale représente pour de tels patients une forme de traitement qui leur sauve la vie. Les coûts en sont élevés: en Suisse par exemple, de l'ordre de 50 000 à 100 000 CHF par an, en fonction du type de dialyse. Dans ce pays, nous pouvons estimer que 100 à 150 nouveaux patients pour 1 million d'habitants et par an doivent être traités pour leur IRT [1]. En plus de cette charge financière, le traitement d'une IRT (dialyse chronique et transplantation rénale) est onéreux et souvent difficile à assumer pour le patient [2, 3]. Il s'agit donc de tout faire pour prévenir l'IRT! Pour y parvenir, il faut non seulement que les néphrologues connaissent les étiologies les plus fréquentes des IRT, mais aussi les médecins généralistes.

Dans le cortex rénal, les glomérules sont des barrières de filtration complexes séparant le sang du compartiment urinaire. Dans un rein adulte normal, quelque 180 l de sang circulent chaque jour dans ces filtres. Les éléments sanguins importants tels que l'albumine et les facteurs de coagulation doivent être retenus, mais l'eau et les éléments en solution doivent passer librement. Le filtre se compose de cellules épithéliales glomérulaires (les podocytes), d'un système endothélial capillaire glomérulaire fenestré et d'une membrane basale glomérulaire (MBG) synthétisée par les podocytes et les cellules endothéliales. Le mésangium, qui contient les cellules mésangiales et la matrice extracellulaire (MEC), occupe les zones centrales entre les anses capillaires.

Les glomérulopathies représentent une entité pathologique caractérisée par une lésion de la structure et de la fonction des glomérules rénaux, d'origine inflammatoire ou non inflammatoire. Au sens strict, le terme de glomérulonéphrite est réservé aux premières, avec lésions inflammatoires intraglomérulaires. Des exemples des secondes sont la néphropathie diabétique ou l'amylose.

Dans le monde occidental, les glomérulonéphrites représentent la troisième cause d'IRT, après le diabète et l'hypertension, et leur prévalence chez ces patients est d'approximativement 15% [1, 4]. Avec la néphropathie dia-

bétique, responsable d'environ 20–45% des IRT, les glomérulopathies sont la cause la plus courante d'IRT [1]. La prévalence de l'IRT chez les patients ayant un diabète de type 1 (40%) est supérieure à celle des sujets ayant un diabète de type 2 (5–10%). Mais du fait de la prévalence supérieure du diabète de type 2, plus de patients IRT ont un diabète de type 2 qu'un diabète de type 1 [5]. Et enfin, de nombreux hypertendus insuffisants rénaux ont des glomérulopathies non diagnostiquées.

A l'échelle mondiale, la glomérulonéphrite est probablement la principale coupable d'IRT en raison du large spectre d'agents infectieux en cause (par ex. la malaria) [4]. Fait important, pour chaque patient traité pour une glomérulonéphrite manifeste, 5–10 sujets ont une maladie à bas bruit, non diagnostiquée [4].

Cet article présente les concepts en vigueur à l'heure actuelle en matière de diagnostic et de prise en charge des glomérulopathies, en se concentrant sur les différentes formes de glomérulonéphrites et sur la glomérulopathie la plus courante, à savoir la néphropathie diabétique.

Classification

Les glomérulopathies sont classées essentiellement en fonction de leur morphologie et de leur étiologie. Les glomérulopathies peuvent se présenter comme une pathologie rénale primitive, ou comme conséquence de maladies systémiques, dont notamment le diabète, une infection, une vascularite ou un lupus érythémateux disséminé (LED). Ces maladies sont généralement divisées en deux grandes catégories surtout en fonction de leur cause, comme résumé sur le tableau 1 [6]. La classification plus détaillée se concentre sur des caractéristiques morphologiques, à savoir la présence ou l'absence de lésions prolifératives à l'intérieur des glomérules atteints, dont la prolifération de cellules glomérulaires intrinsèques (par ex. cellules mésangiales) et/ou l'invasion de cellules extrinsèques (par ex. leucocytes). La néphropathie à IgA est généralement considérée comme étant la forme la plus courante de glomérulonéphrite primitive dans le monde entier [7].

Une vascularite entraîne souvent de graves formes de glomérulonéphrite nécrosante ou à croissants (prolifération extracapillaire). Les

Correspondance:
PD Dr Hans-Peter Marti
INSERM U489 et Service
de néphrologie A
Hôpital Tenon
4, rue de la Chine
F-75020 Paris

hpmarti@bluewin.ch

Tableau 1. Classification des glomérulopathies (adapté d'après [6]).

Problème	Lésions prolifératives	Pas de lésions prolifératives
Primitive	GN mésangioproliférative	glomérulosclérose focale segmentaire (FSGS)
	néphropathie à IgA	néphropathie à lésions minimales
	GN membranoproliférative	néphropathie membraneuse
	GN à croissants ou nécrosante (RPGN)	maladie à membrane basale fine
Secondaire	néphrite lupique	néphropathie diabétique
	vascularite systémique*	amyloïdose
	GN postinfectieuse GN	néphropathie à chaînes légères syndrome d'Alport

GN = glomérulonéphrite, RPGN = glomérulonéphrite rapidement progressive

*se présentant souvent comme une glomérulonéphrite à croissants ou nécrosante (RPGN)

Tableau 2. Classification des vascularites [8, 9, 60].

Dimensions du vaisseau	Vascularite sans granulomes	Vascularite avec granulomes
Grands vaisseaux		artérite temporale (à cellules géantes) artérite de Takayasu
Vaisseaux moyens	polyartérite noueuse maladie de Kawasaki	
Petits vaisseaux	polyangéite microscopique* purpura de Henoch-Schönlein vascularite cryoglobulinémique vascularite cutanée leucocytoclasique vascularite lupique/rhumatoïde syndrome de Goodpasture	granulomatose de Wegener* syndrome de Churg-Strauss*

* vascularite des petits vaisseaux ANCA positive

vascularites systémiques primitives peuvent être classées en fonction de la taille des vaisseaux atteints, et de la présence ou l'absence d'inflammation granulomateuse et d'anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires (ANCA), comme résumé au tableau 2 [8–10]. Une vascularite peut également être secondaire à d'autres pathologies, dont le LED ou l'arthrite rhumatoïde [8]. La présence d'une inflammation vasculaire et d'une glomérulonéphrite évoque généralement un certain type de vascularite des petits vaisseaux [9].

La figure 1 montre des exemples histologiques illustrant les différents types de glomérulonéphrites.

Pathogenèse

Une glomérulonéphrite peut être héréditaire ou acquise. De nouveaux types de glomérulonéphrites familiales ou héréditaires sont constamment découverts grâce aux progrès du diagnostic moléculaire. Les exemples typiques sont le syndrome néphrotique congénital, la glomérulosclérose focale et segmentaire et la néphropathie à IgA [11–14]. La néphropathie membraneuse anténatale, due à des anticorps anti-endopeptidase neutre, est l'une des formes de glomérulonéphrite acquise tout récemment décrite [15].

De nombreuses formes de glomérulonéphrites n'ont pas d'étiologie clairement définissable. Mais des infections sont de plus en plus reconnues comme d'importants facteurs en cause. A part des bactéries bien connues, comme les formes néphritogènes de streptocoques β -hémolytiques du groupe A, il existe toute une variété de glomérulonéphrites virales, surtout dans le contexte de l'hépatite B, de l'hépatite C (souvent associée à une cryoglobulinémie) et d'une infection à VIH, mais qui peuvent également être dues à des virus moins bien connus tels que le parvovirus B19 [16, 17]. De plus, des virus persistants peuvent provoquer d'abord une glomérulonéphrite et ensuite des cancers, généralement dans les tissus lymphatiques et hématopoïétiques, peut-être selon une pathogenèse commune [17].

En conséquence de quoi, plusieurs stimuli noxiens induisent des réactions immunologiques aboutissant à la formation et la déposition d'immunocomplexes dans les glomérules, ou des réponses immunes cellulaires contre des antigènes glomérulaires [4, 17]. L'un des exemples frappants est la glomérulonéphrite dans le syndrome de Goodpasture, provoquée par des anticorps anti-MBG. De plus, une agression non immunologique des glomérules peut par exemple se déclencher suite à une hypertension artérielle systémique ou à une ischémie. Un schéma très simplifié des mécanismes pathogéniques importants dans la glomérulonéphrite est proposé à la figure 2.

Parmi la myriade de médiateurs inflammatoires, l'angiotensine-II (AT-II) et le «transforming growth factor- β » (TGF- β) sont bien connus pour jouer un rôle particulièrement important. Des récents travaux de nos groupes, et d'autres, ont montré l'importance du «vascular endothelial cell-derived growth factor» (VGEF; [18]), du «inhibiteur de type 1 des activateurs du plasminogène» (PAI-1; [19]), de la thrombine [20] et des métalloprotéinases matricielles (MMP; [21, 22]).

Les facteurs importants dans la pathogenèse de la néphropathie diabétique sont l'hyperglycémie, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'hérédité ethnique (personnes de race non

Figure 1.

Histologie des glomérulonéphrites.

A/B. Néphropathie à lésions minimales. (A) Aspect glomérulaire normal au microscope standard. Coloration trichrome de Masson, agrandissement original $\times 312$.

(B) Anses capillaires glomérulaires présentant un effacement marqué des pédicules des podocytes (US: espace urinaire, CL: lumière capillaire, RBC: érythrocytes, P: podocyte, GBM; membrane basale glomérulaire, E: effacement des pédicules des podocytes).

Microscopie électronique, échelle = $1 \mu\text{m}$, agrandissement original $\times 5000$.

(C) Néphropathie membraneuse.

La microscopie immunofluorescente montre des dépôts granuleux diffus d'IgG sur les parois capillaires. Agrandissement original $\times 500$.

(D) Glomérulosclérose nodulaire diabétique. Epaissement mésangial donnant un volumineux nodule à structure laminaire entouré d'un capillaire anévrismal. Coloration à l'argent, agrandissement original $\times 312$.

(E/F) Néphropathie à IgA (maladie de Berger). (E) Prolifération cellulaire segmentaire dans le glomérule de droite. Prolifération cellulaire segmentaire et sclérose avec adhérence à la capsule de Bowman dans le glomérule de gauche.

A noter aussi un élargissement mésangial modéré. Coloration trichrome de Masson, agrandissement original $\times 312$. (F) Dépôts d'IgA dans le mésangium.

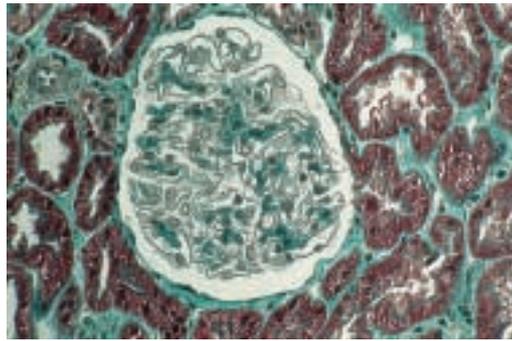
Microscopie immunofluorescente, agrandissement original $\times 312$.

G/H. Glomérulonéphrite lupique proliférative diffuse (classification OMS type IV). (G) Prolifération de cellules mononucléées, surtout mésangiales, dans un segment de droite des anses glomérulaires.

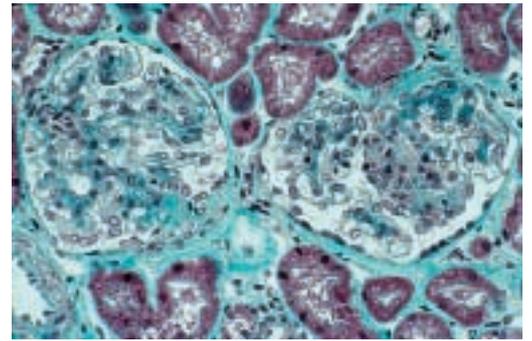
Epaissement marqué des parois capillaires par des dépôts immuns sous-endothéliaux («wire drops») dans un autre segment à gauche.

Coloration PAS, agrandissement original $\times 312$. (H) Dépôts d'IgG mésangiaux et essentiellement capillaires glomérulaires avec quelques thrombi intraluminaux.

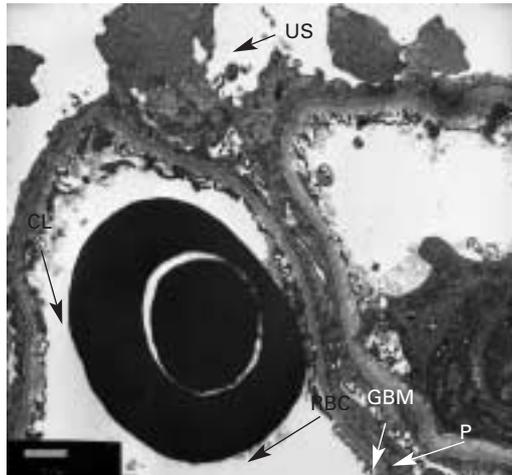
A noter les fins dépôts granuleux le long de la capsule de Bowman et des membranes basales tubulaires. Microscopie immunofluorescente, agrandissement original $\times 312$.



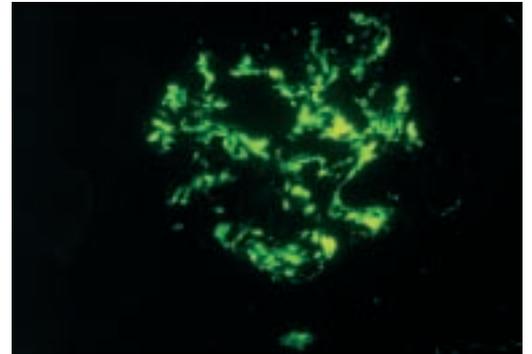
A



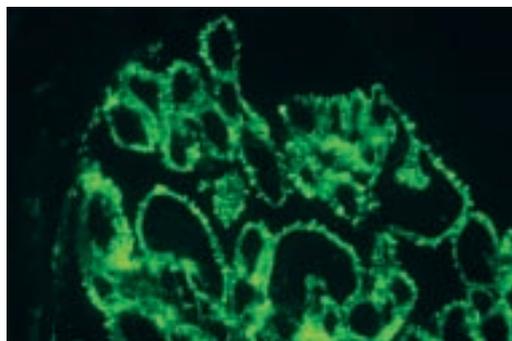
E



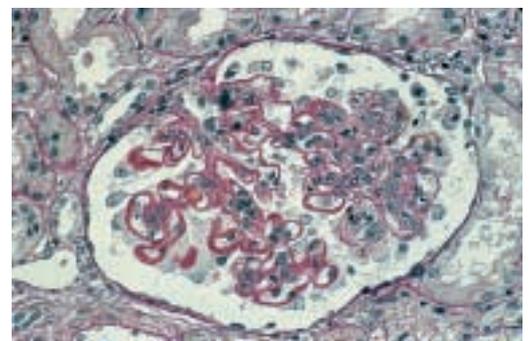
B



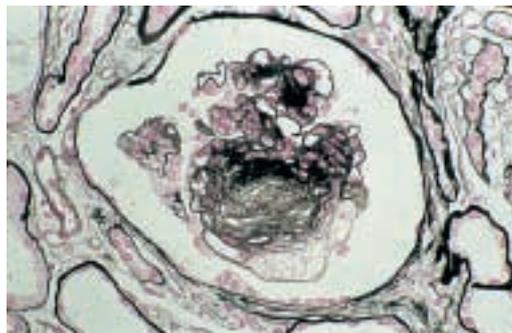
F



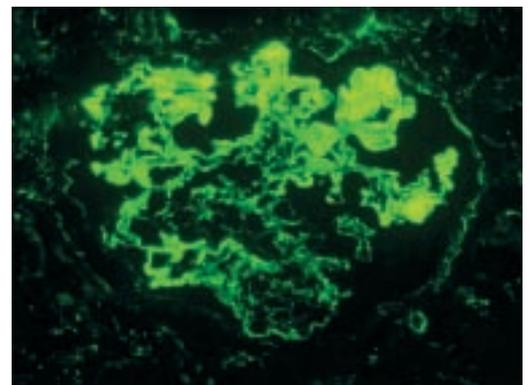
C



G

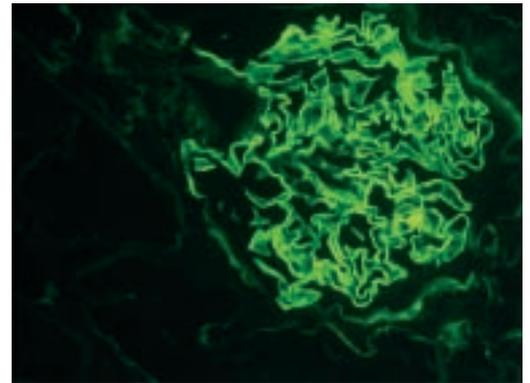
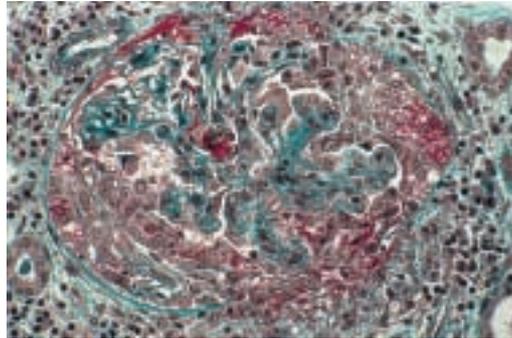


D



H

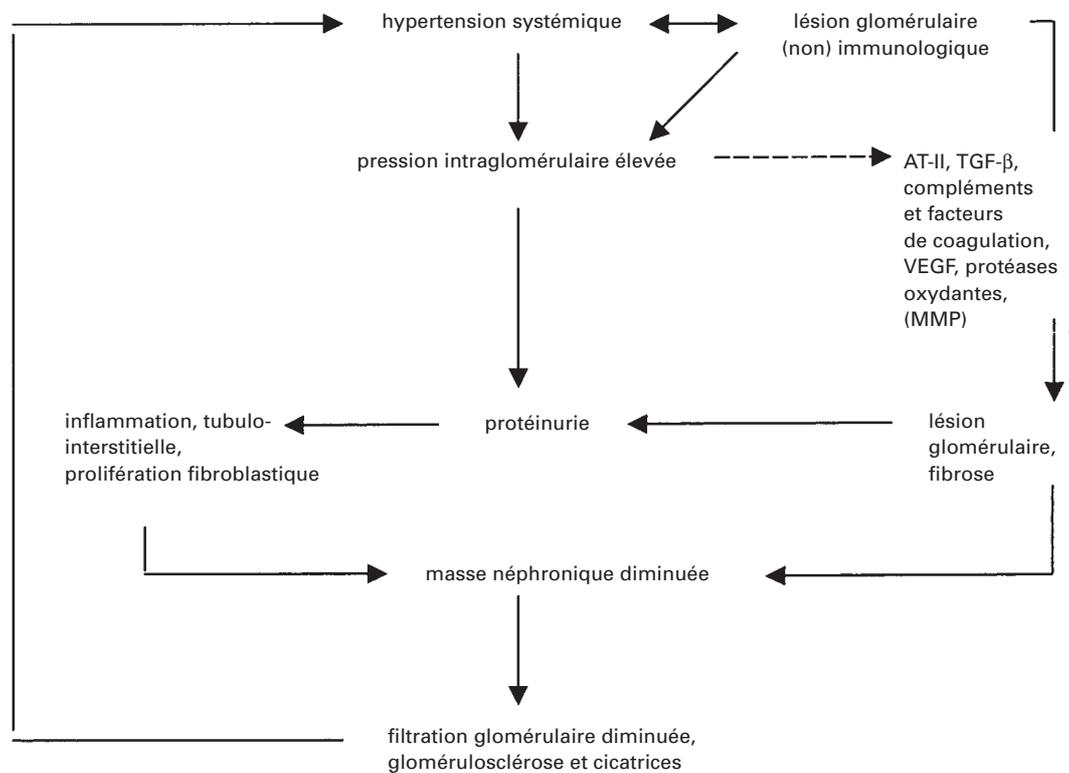
(I) Glomérulonéphrite à progression rapide (à croissants). Croissant cellulaire, érythrocytes et fibrine dans le compartiment urinaire. A noter la rupture de la capsule de Bowman (en bas à droite) et l'infiltrat inflammatoire dans l'interstitium. Coloration trichrome de Masson, agrandissement original $\times 312$.
 (K) Syndrome de Goodpasture. Dépôts d'IgG linéaires sur la MBG. Microscopie immunofluorescente, agrandissement original $\times 312$.



I

K

Figure 2. Mécanismes pathogéniques des glomérulonéphrites (adapté d'après [30, 61]).



caucasienne), le tabagisme et l'âge [5]. L'hyperglycémie favorise la néphropathie de différentes manières, en favorisant la formation de produits de glycation avancée (AGE), l'épaississement de la MBG et l'augmentation de la synthèse de MEC [5].

Caractéristiques cliniques

En fonction de la gravité du processus inflammatoire, la lésion glomérulaire entraîne une diminution des propriétés de filtration sélective du rein, et une diminution de la filtration glo-

mérulaire (GFR) [23]. Des éléments sanguins normalement retenus traversent donc la barrière de filtration et sont excrétés dans l'urine. Le caractère et la gravité du processus inflammatoire déterminent l'importance de l'hématurie et de la protéinurie, de même que le degré de perte fonctionnelle due à la lésion glomérulaire, et souvent tubulaire associée, telle que diminution du GFR avec rétention liquidienne. Ces variables sont responsables de la présentation clinique, donnant des syndromes souvent difficiles à distinguer les uns des autres [6, 23, 24], résumés dans le tableau 3. Fait important, plusieurs types de glomérulonéphrites peuvent

Tableau 3. Présentation clinique des glomérulonéphrites [6, 23, 24].

Hématurie asymptomatique, isolée et/ou protéinurie discrète	
Insuffisance rénale chronique	
Syndrome néphritique	hypertension, insuffisance rénale aiguë, hématurie, cylindres érythrocytaires, protéinurie variable
Syndrome néphrotique	protéinurie marquée (>3 g/j), œdème, hypoalbuminémie, hyperlipidémie, lipidurie
Glomérulonéphrite rapidement progressive	insuffisance rénale (généralement ≥50% de perte de la fonction rénale en quelques semaines ou mois; [24]), hématurie, degrés variables de protéinurie et d'hypertension

Tableau 4. Degrés de protéinurie.

Status protéinuriques	Protéinurie
excrétion normale de protéines	40–80 mg/j
protéinurie anormale	>150 mg/j
microalbuminurie	30–300 mg/j
protéinurie tubulaire, par surcharge, fonctionnelle ou orthostatique	≤2 g/j
protéinurie glomérulaire (néphrotique)	>3 g/j*

* les glomérulopathies peuvent également se présenter avec une protéinurie moins marquée, non diagnostique

donner toute une variété de ces syndromes, qui peuvent se chevaucher chez tel ou tel patient (surtout les syndromes néphrotiques et néphritiques). Les glomérulonéphrites rapidement progressives (glomérulonéphrite à croissants ou nécosante) sont particulièrement redoutées, qui provoquent des lésions organiques définitives, résultant d'une néphropathie primitive, d'une vascularite, d'un LED ou d'un syndrome de Goodpasture.

En pratique clinique, la protéinurie néphrotique chez l'adulte est communément définie par l'excrétion de >3 g de protéines par 24 h [6], comme présenté dans le tableau 4. Mais d'autres définitions ont cours, comme >3 g/1,73 m² [24] ou >3,5 g/1,73 m² [23, 25]. Ce qui est important, c'est que la protéinurie néphrotique reflète l'atteinte glomérulaire et qu'elle est un indice de pronostic défavorable [4, 26]. En plus de cette protéinurie importante, le syndrome néphrotique comporte œdème, hypoalbuminémie, hyperlipidémie et lipidurie [23].

Le syndrome néphrotique n'est pas prédicteur de l'image histologique sous-jacente, bien qu'il s'agisse de la présentation habituelle de la néphropathie diabétique, de la néphropathie à lésions glomérulaires minimes, de la néphropathie membraneuse et de la glomérulosclérose focale segmentaire. En plus de l'importance de la protéinurie, hypertension, insuffisance

rénale et sexe masculin sont d'importants facteurs de risque d'une progression plus rapide de la néphropathie [4, 26, 27, 30].

La néphropathie diabétique progresse, à partir du stade initial de GFR augmenté (hyperfiltration), vers la microalbuminurie, puis la protéinurie manifeste, et finalement vers une baisse progressive du GFR associée à une hypertension. Chez les diabétiques, la microalbuminurie (tableau 4) représente un indicateur précoce de néphropathie et un marqueur de morbidité/mortalité cardio-vasculaire augmentée [28]. L'IRT s'installe en 10 ans chez quelque 50% des diabétiques de type 1 ayant une protéinurie [28]. Une importante proportion des diabétiques de type 2 se présente au départ avec une microalbuminurie, du fait du diagnostic trop tardif. En l'absence de traitement, quelque 30% de ces patients évolueront vers une protéinurie manifeste [28]. La mortalité élevée par cardiopathie ischémique fait que beaucoup de ces patients n'auront pas le temps d'évoluer vers une IRT [5].

Un malaise avec perte pondérale, de la fièvre, des sudations nocturnes, des arthralgies, des myalgies et des hémoptysies font suspecter une pathologie systémique, et particulièrement une vasculite ou un LED. La présence de telles pathologies peut être confirmée par les signes cliniques adéquats, avec exanthèmes (purpuriques), arthrite, sinusite, hémorragie pulmonaire et multinévrite.

Démarche diagnostique

Dès qu'une glomérulonéphrite est suspectée, les investigations doivent viser à définir le type de maladie, de même que son potentiel de réponse à un traitement, à évaluer la gravité de la lésion et à éliminer toute cause possible (par ex. médicament, infection, cancer). Tout d'abord par l'anamnèse familiale et personnelle du patient (par ex. formes familiales de glomérulonéphrite, hématurie due à la maladie de la membrane basale fine), recherche d'une exposition à des médicaments (par ex. anti-inflammatoires non stéroïdiens, AINS), à des drogues (par ex. héroïne), d'une infection et de la présence de signes constitutionnels (par ex. malaise, fièvre, perte pondérale). L'examen clinique s'intéresse à la tension artérielle et aux atteintes des organes cibles (par ex. rétinopathie hypertensive), aux œdèmes et aux signes de maladies systémiques, comme ci-dessus. Suivent les examens de laboratoire sanguins et urinaires. L'hématurie d'une glomérulonéphrite est caractérisée par la présence de nombreux érythrocytes dysmorphiques. Mais le recours au microscope en contraste de phase et l'expérience de l'examineur limitent l'utilité de cet examen pour le médecin généraliste.

Tableau 5. Evaluation sérologique des glomérulonéphrites [4, 23]*.

FAN, facteurs anti-nucléaires, anti-ADN, ANCA, anti-MBG, compléments (C3, C4, CH50)

Cryoglobuline, facteur rhumatoïde, paraprotéines (par ex. à chaînes légères)

Tests sérologiques infectieux (par ex. hépatites B et C, VIH, streptocoques, malaria)

* nombre d'examens à limiter en fonction des circonstances cliniques!

Tableau 6. Indications importantes à la biopsie rénale dans les glomérulopathies.

Insuffisance rénale (bénéfice incertain dans les cas d'insuffisance rénale chronique à un stade très avancé)

Protéinurie proche des ou dans les valeurs néphrotiques

Hématurie isolée et/ou protéinurie discrète (<1 g/j) dans les cas (suspects) de maladies systémiques ou héréditaires telles que vasculites, LED, syndrome de Goodpasture, syndrome d'Alport, et chez des donneurs potentiels de rein vivants

Néphropathie diabétique: si diagnostic incertain ou suspicion de glomérulonéphrite coexistante

Syndrome néphrotique résistant aux stéroïdes chez l'enfant

Pratiquement, la coexistence d'une hématurie et d'une protéinurie et/ou de cylindres érythrocytaires témoigne d'une étiologie glomérulaire de cette hématurie.

La protéinurie peut être quantifiée soit par la collecte des urines de 24 h soit par le calcul du quotient protéine: créatinine dans un échantillon d'urine (de préférence matinale) [29-31]. L'excrétion de protéines sur 24 h (en g) peut se calculer à partir d'un quotient protéine (g) / créatinine (g), multiplié par l'excrétion journalière de créatinine prévue. La formule dérivée de Cockcroft et Gault [32] peut être utilisée pour calculer l'excrétion journalière de créatinine comme ceci:

Excrétion de créatinine en μmol par 24 h = 1,2 \times [140 - âge (années)] \times poids corporel (kg). Chez les femmes, ce résultat est multiplié par 0,85, compte tenu d'une production plus faible de créatinine.

Des augmentations transitoires de l'excrétion de protéines peuvent se produire à l'effort physique, dans l'hypertension, une infection urinaire, une insuffisance cardiaque et en cas de fièvre. Chez les diabétiques, il faut rechercher la présence de protéines dans l'urine (microalbuminurie) chaque année [28].

Les examens sanguins de routine comprennent une formule sanguine complète (anémie d'origine rénale), et la phosphatase alcaline (des taux élevés peuvent refléter une ostéopathie rénale résultant d'une insuffisance rénale chronique). Les examens sérologiques à la recherche de maladies systémiques, comme un lupus érythémateux, une vasculite à ANCA ou

des infections virales sont habituellement demandés, comme résumé au tableau 5.

L'échographie est essentielle pour éliminer une obstruction urinaire et une sténose d'une artère rénale (échographie doppler) et rechercher une augmentation de l'échogénicité du cortex rénal due à une glomérulonéphrite.

Mais chez la plupart des patients, une biopsie rénale est justifiée pour déterminer le type spécifique de glomérulonéphrite, sa gravité et la réversibilité potentielle du processus inflammatoire sous-jacent [4]. Les examens histologiques du matériel de biopsie sont complexes et font appel à la microscopie standard, immunofluorescente et électronique. Les indications clefs de ces examens sont résumées sur le tableau 6. Et surtout, si une future transplantation n'est pas exclue, il est impératif de poser un diagnostic précis en raison de la récurrence extrêmement variable et potentiellement délétère de la glomérulonéphrite dans les allogreffes rénales [33].

La néphropathie diabétique typique n'a pas besoin d'être confirmée par biopsie. Néanmoins, une biopsie est indiquée chez les diabétiques si une autre glomérulonéphrite est suspectée, ou coexistante, comme dans le cas d'un diabète récent (c.-à-d. <5-10 ans), en l'absence de rétinopathie/neuropathie diabétique (spécialement dans le diabète de type 1), en cas de diminution subite et rapide de la fonction rénale ou en présence de signes d'autres maladies systémiques (par ex. anticorps ANCA circulants).

Nul ne peut dire en toute sécurité comment prendre en charge les patients ayant une hématurie isolée, après avoir exclu cancer, infection, traumatisme urologique, cristallurie (calcium, acide urique ou oxalate) ou lithiase. Une bonne partie de ces patients ont une néphropathie à IgA, mais la biopsie peut attendre en l'absence de facteurs de risque de progression d'une néphropathie [30]. Mais la biopsie rénale est conseillée dans de rares cas d'hématurie isolée (par ex. LED, ou don d'organe en vue).

Plus particulièrement, en présence d'une néphropathie membraneuse ou à lésions minimes, un dépistage limité de tumeurs par radiographie thoracique, échographie abdominale et électrophorèse des protéines sériques (paraprotéines) est conseillé, parfois avec des investigations invasives telles qu'une coloscopie [17, 34]. Les patients de plus de 60 ans se présentant avec un syndrome néphrotique nouvellement diagnostiqué peuvent avoir dans 20% des cas des cancers coexistants [34]. Dans ces cas spécialement, il faut exclure une tumeur avant de mettre en route ou d'intensifier un traitement immunosuppresseur.

Options thérapeutiques

Certains types de glomérulonéphrite n'imposent aucune forme de traitement spécifique, alors que d'autres sont de véritables urgences médicales. Des revues détaillées de ces stratégies thérapeutiques sont données dans la section références [2, 4, 7-9, 30, 35-37]. Quelques points clés sont discutés ci-dessous.

Toute cause identifiable de glomérulonéphrite doit être recherchée afin d'être éliminée ou traitée; les meilleurs exemples sont des médicaments (par ex. AINS, métal or), des toxines (par ex. héroïne), des infections, des cancers, un diabète ou des maladies inflammatoires systémiques (vasculite, LED), comme il en a déjà été question.

Dans toutes les circonstances, un contrôle optimal de la tension artérielle et une correction de la protéinurie ont une importance clef. La protéinurie en elle-même peut avoir une importance pathogène significative en provoquant une atteinte tubulaire suivie d'une inflammation tubulo-interstitielle [38, 39]. Les valeurs tensionnelles recommandées pour les patients atteints d'une glomérulonéphrite sont <125/75 mm Hg si leur protéinurie est >1 g/j, et <130/80 mm Hg si elle reste <1 g/j [36].

Pour abaisser la tension artérielle, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine (ARA), corrigent la protéinurie mieux que les autres antihypertenseurs [30, 35]. Les effets antiprotéinuriques et néphroprotecteurs de ces médicaments résultent de la baisse de la pression intraglomérulaire et de la suppression des effets non hémodynamiques de l'angiotensine II, tels qu'hypertrophie glomérulaire, glomérulosclérose et altération de la perméabilité de la MBG [30]. En conséquence, les IECA et très probablement aussi les ARA présentent des avantages évidents sur les autres médicaments antihypertenseurs, quant au ralentissement de la progression de la néphropathie, et ceci surtout en cas de protéinurie (>1 g/j) [30, 38, 40, 41].

Des études récentes ont montré que des bénéfices supplémentaires peuvent être obtenus en administrant les IECA et ARA en association. La protéinurie peut être corrigée encore davantage par l'association de ces médicaments [42, 43]. Dans une étude récente ayant examiné 10 patients souffrant d'une glomérulonéphrite, un IECA (fosinopril) et un ARA (irbésartan) seuls ont diminué la protéinurie d'environ 8 à 5,1 g/j, alors que leur association l'a abaissée à 3,3 g/j, indépendamment des baisses de la tension artérielle [43]. L'effet additionnel possible sur la néphroprotection doit encore être étudié [42]. Mais une étude très récente a démontré que le traitement combiné retarde assurément la progression des néphropathies non diabétiques

chez les patients ayant des protéinuries importantes, et même faibles, par rapport à la monothérapie [44].

En cas de contre-indications aux IECA/ARA, ou d'effets indésirables, les antagonistes du calcium non-dihydropyridines (diltiazem, vérapamil) doivent être envisagés, car ils ont démontré qu'ils amélioraient la protéinurie et retardaient la progression des néphropathies aussi bien diabétiques que non-diabétiques [5, 45].

En ce qui concerne la néphropathie diabétique, les IECA, les ARA, et dans une certaine mesure les antagonistes du calcium non-dihydropyridines parviennent à ralentir la progression de la maladie, en partie indépendamment du contrôle de la tension artérielle [5]. Les IECA/ARA sont les médicaments de première intention chez les diabétiques, et ces deux médicaments peuvent être utilisés ensemble. Mais sur la base d'études cliniques, certains auteurs recommandent les ARA pour les diabétiques de type 2 hypertendus et protéinuriques, et les IECA pour les diabétiques de type 1 ayant une microalbuminurie ou une protéinurie [5]. L'association IECA et ARA peut également être utilisée avec succès chez les diabétiques dans l'optique d'abaisser davantage encore leur protéinurie et leur tension artérielle [46]. Les antagonistes du calcium non-dihydropyridines (diltiazem, vérapamil) peuvent également être utilisés comme déjà précisé [5, 45].

Ce qui est important chez le diabétique, c'est que les IECA/ARA doivent être administrés au stade de la microalbuminurie, que ce soit en présence ou en l'absence d'hypertension [5]. Pour protéger le rein, les valeurs tensionnelles doivent être maintenues aussi basses que le patient peut les tolérer! Et enfin, il faut chercher à atteindre les valeurs tensionnelles cibles.

En fonction du type et du stade de la glomérulonéphrite en cause, un traitement immunosuppresseur plus spécifique est indiqué. Les médicaments les plus fréquemment utilisés sont les corticostéroïdes, le cyclophosphamide, l'azathioprine, la cyclosporine A ou le mycophénolate mofétil. Les indications spécifiques de ces médicaments font l'objet d'une grande controverse, et changent avec le temps. Le lecteur est donc renvoyé aux revues récentes décrivant les traitements respectifs d'un type donné de glomérulonéphrite [7-9, 37, 47].

Le plus important est que la glomérulonéphrite rapidement progressive, à croissants ou nécrosante, impose un traitement immunosuppresseur immédiat pour prévenir la perte définitive de l'organe! Ce traitement consiste généralement en cyclophosphamide, corticostéroïdes (par ex. méthylprednisolone) à hautes doses et dans des cas sélectionnés (par ex. syndrome de Goodpasture) en une plasmaphérèse [8-10, 37, 47, 48].

Rôle du médecin de premier recours

Il n'est pas nécessaire de connaître les types précis de glomérulonéphrites pour prendre la décision d'adresser le patient à un néphrologue [30]. Mais cette décision est cruciale, du fait que les possibilités de stopper la progression de la néphropathie augmentent, comme cela a déjà été dit [30, 49]. La prévention de l'IRT reste la priorité en néphrologie, du fait de la morbidité et de la mortalité élevées de la dialyse et de la transplantation [3]. Les patients présentant des signes de glomérulonéphrite doivent donc être transférés rapidement, dans le but d'évaluer la nécessité d'une biopsie rénale et d'un traitement médical approprié. Dans toute la mesure du possible, ce transfert doit se faire avant la manifestation d'une insuffisance rénale ou d'une protéinurie de syndrome néphrotique.

Les véritables urgences médicales sont toutes les formes de glomérulonéphrite à évolution rapidement progressive. Une insuffisance ré-

nale nouvellement diagnostiquée, de durée indéterminée, associée à une hématurie/protéinurie, et parfois avec des symptômes constitutionnels, doit faire naître cette suspicion! Un transfert immédiat ou au moins un contrôle rapproché sont impératifs dans de telles situations.

En ce qui concerne le suivi du patient, une étroite collaboration entre le médecin généraliste et le néphrologue est indispensable pour adapter le traitement médical dans le but de traiter la maladie de base, et de contrôler la tension artérielle, l'anémie et l'hyperparathyroïdie. Les médecins généralistes sont très importants pour assurer la compliance du patient et trouver en temps opportun des donneurs vivants de reins avant le développement d'une insuffisance rénale terminale, ce qui permettra une transplantation rénale préventive [50].

Perspectives

De nouveaux concepts passionnants en matière de traitement et de diagnostic des glomérulopathies se dessinent à l'horizon.

Au niveau thérapeutique, les traitements appliqués en médecine de transplantation pour prévenir ou traiter les rejets d'allogreffes, et en oncologie pour traiter les cancers, pourront être de mieux en mieux adaptés pour traiter les processus inflammatoires glomérulaires. Par exemple, les anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes ont déjà eu des résultats prometteurs sur les glomérulonéphrites dans les premières études cliniques [51, 52]. Autre option, la thérapie génique semble toujours assez éloignée de son application clinique. Néanmoins, une étude récente a prévenu avec succès le développement de la glomérulosclérose expérimentale par l'administration intraparenchymateuse d'adénovirus codant pour l'interleukine-10 [53].

Au niveau diagnostique, la technologie microarray ADN aidera à identifier de nouvelles maladies, dont très probablement les néphropathies génétiques précédemment citées [11, 12, 14, 54]. Les microarrays ADN modernes permettent d'examiner simultanément des milliers de gènes («gene expression profiling» ou analyse du transcriptome) lors d'un seul examen [55-59]. Ces examens peuvent clarifier des mécanismes pathogénétiques et permettre de détecter les gènes représentant des marqueurs diagnostiques reproductibles, des indicateurs pronostiques ou des cibles du traitement, à mettre en route avant la perte irréversible de la fonction rénale [55, 56]. Dans des maladies aussi complexes que les glomérulonéphrites, il est également possible d'espérer trouver plusieurs gènes de susceptibilité et modifiant les maladies. En plus de la clarifica-

Quintessence

- Fréquence: les glomérulopathies, dont la néphropathie diabétique et les glomérulonéphrites, sont les causes les plus fréquentes de néphropathie au stade terminal (IRT).
- La classification des glomérulonéphrites se base sur des formes primitives et secondaires, et sur la présence ou l'absence de lésions prolifératives au sein des glomérules.
- Le diagnostic histologique par biopsie rénale percutanée doit être obtenu rapidement, idéalement avant la manifestation de l'insuffisance rénale et d'une protéinurie néphrotique.
- Etiologie: dans n'importe quel type de glomérulonéphrite, il faut rechercher la cause possible pour l'éliminer ou la traiter. La cause est plus importante que la classification!
- Les médecins généralistes jouent un rôle clef dans l'identification précoce des patients ayant une glomérulonéphrite. Ces patients doivent être rapidement adressés au spécialiste pour établir un diagnostic précis, ce qui permettra de leur proposer une prise en charge adéquate.
- La prise en charge des glomérulopathies impose un contrôle rigoureux de la tension artérielle et de la protéinurie. Le traitement immunosuppresseur complémentaire se base sur le type histologique et la cause de la glomérulonéphrite. Une glomérulonéphrite rapidement progressive avec risque d'insuffisance rénale définitive est une véritable urgence médicale!
- Dans un futur pas trop éloigné, de nouveaux concepts thérapeutiques et diagnostiques très intéressants vont encore améliorer la prise en charge des patients souffrant de glomérulonéphrites.

tion du rôle des gènes comme facteurs étiologiques, il est possible de spéculer que des virus seront identifiés à une fréquence toujours plus grande comme agents étiologiques des glomérulonéphrites.

Remerciements

Nous remercions particulièrement le Dr J. P. Matter, FMH Médecine interne, Aarau, Suisse, d'avoir consciencieusement revu le manuscrit et pour ses suggestions très utiles.

(Traduction Dr Georges-André Berger)

Références

- US Renal data System, USRDS 2002. Annual Data Report. Bethesda: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2002. <http://www.usrds.org>.
- Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *The Lancet* 2001;357:1601-8.
- Andrews PA. Recent developments: Renal transplantation. *Brit Med J* 2002; 324:530-4.
- Couser WG. Glomerulonephritis. *The Lancet* 1999;353:1509-15.
- Vivian EM, Rubinstein GB. Pharmacologic management of diabetic nephropathy. *Clin Therapeutics* 2002;24(11):1741-56.
- Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. Glomerulonephritis. *New Engl J Med* 1998;339(13):888-99.
- Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002;347(10):738-48.
- Savage COS, Harper L, Cockwell P, Adu D, Howie AJ. ABC of arterial and vascular disease, vasculitis. *BMJ* 2000;320:1325-8.
- Jennette JC, Falk RJ. Renal involvement in systemic vasculitis. In: Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennette JC, eds. *Primer on Kidney Diseases*. 3rd ed. San Diego, CA, USA: Academic Press; 2001. p.196-204.
- Hauer HA, Hagen EC, de Heer E, Bruijn JA, Bajema IM. Glomerulonephritis in the vasculitides: advances in immunopathology. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:17-21.
- Kaplan JM, Kim SH, North KN, Rennke H, Correia LA, Tong HQ, et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000;24:251-6.
- Boute N, Gribouval O, Roselli S, Benessy F, Lee H, Fuchshuber A, et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000;24:349-54.
- Hsu SI, Ramirez SB, Winn MP, Bonventre JV, Owen WF. Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000;57:1818-35.
- Tryggvason K. Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2440-5.
- Debiec H, Guignon V, Mougnot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002;346:2053-60.
- Di Belgiojoso GB, Ferrario F, Landriani N. Virus-related glomerular diseases: histological and clinical aspects. *J Nephrol* 2002;15(5):469-79.
- Birkeland SA, Storm HH. Glomerulonephritis and malignancy: a population-based analysis. *Kidney Int* 2003;63:716-21.
- Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003;111:707-16.
- Rerolle JP, Hertig A, Nguyen G, Sraer JD, Rondeau EP. Plasminogen activator inhibitor type 1 is a potential target in renal fibrogenesis. *Kidney Int* 2000;58:1841-50.
- Cunningham MA, Rondeau E, Chen X, Coughlin SR, Holdsworth S, Tipping PG. Protease-activated receptor 1 mediates thrombin-dependent cell-mediated renal inflammation in crescentic glomerulonephritis. *J Exp Med* 2000;191:455-62.
- Steinmann-Niggli K, Küng M, Ziswiler R, Marti HP. Inhibition of matrix metalloproteinases attenuates anti-Thy1.1 nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:397-407.
- Daniel C, Duffield J, Brunner T, Steinmann-Niggli K, Lods N, Marti HP. Matrix metalloproteinase inhibitors cause cell cycle arrest and apoptosis in glomerular mesangial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;297:57-68.
- Madaio MP, Harrington JT. The diagnosis of glomerular diseases. *Arch Int Med* 2001;161:25-34.
- Jennette JC, Falk RJ. Glomerular clinicopathologic syndromes. In: Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennette JC, eds. *Primer on Kidney Diseases*. 3rd ed. San Diego, CA, USA: Academic Press; 2001. p.129-43.
- Orth S, Ritz E. The nephrotic syndrome. *New Engl J Med* 1998;338:1202-11.
- Cameron JS. The long-term outcome of glomerular disease. In: Schrier RW, Gottschalk CW, eds. *Diseases of the Kidney*. Boston, MA, USA: Little Brown; 1996. p.1919-81.
- Dumoulin A, Hill GS, Montseny JJ, Meyrier A. Clinical and morphological prognostic factors in membranous nephropathy: significance of focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:38-48.
- American Diabetes Association Clinical Practice Recommendations 2002. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2002;25(Suppl 1):85-9.
- Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *New Engl J Med* 1983;309:1543-6.
- Tomson CRV. Recent advances, nephrology. *BMJ* 2000;320:98-101.
- Thoai LH, Cachat F, Guignard JP. Proteinuria in children: practical approach. *Rev Med Suisse Romande* 2000;120(3):245-50.
- Adu D, Howie AJ, Tse WY. Clinical investigation. In: Schema FP, editor-in-chief. *Nephrology*. London, UK: McGraw-Hill International (UK) Ltd; 2001. p.23.
- Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *New Engl J Med* 2002;347:103-9.
- Thürig Ch, Zenhäusern R, Marti HP, Landtwing B. Auswirkungen von malignen Tumoren auf die Niere. *Ther Umsch* 2002;59:131-8.
- Schwarz A. New aspects of the treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:44-7.
- Burgess E. Conservative treatment to slow deterioration of renal function: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl* 1999;70:17-25.
- Siegel NJ, D'Amico GD, et al. Glomerular diseases. In: Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jennette JC, eds. *Primer on Kidney Diseases*. 3rd ed. San Diego, CA, USA: Academic Press; 2001. p.143-75.
- Orth SR, Schömig M, Ritz E. Pharmacological intervention in progressive renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2001;6(Suppl 5):19-25.
- Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339:1448-56.
- The Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia Group. Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *The Lancet* 1997;349:1857-63.
- Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-

- analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 1997;127:337-45.
- 42 Taal MW, Brenner BM. Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11:377-81.
- 43 Ferrari P, Marti HP, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002;2:125-30.
- 44 Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomized controlled trial. *The Lancet* 2003; 361:117-24.
- 45 Taylor AA, Sunthornyothin S. The case for combining angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium-channel blockers. *Curr Hypertens Rep* 1999;1(5):446-53.
- 46 Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Jensen BR, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63(5):1874-80.
- 47 Falk RJ, Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC. ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective. *Semin Nephrol* 2000;20:233-43.
- 48 Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003;63:1164-77.
- 49 Ruggenenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *The Lancet* 2001;357:1601-8.
- 50 Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Effect of the use of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors. *New Engl J Med* 2001;344: 726-31.
- 51 Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002;360(9337):923-4.
- 52 Boumpas DT, Furie R, Manzi S, Illei GG, Wallace DJ, Balow JE, et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(3):719-27.
- 53 Choi YK, Kim YJ, Park HS, Choi K, Paik SG, Lee YI, et al. Suppression of glomerulosclerosis by adenovirus-mediated IL-10 expression in the kidney. *Gene Ther* 2003;10: 559-68.
- 54 Jalanko H, Patrakka J, Tryggvason K, Holmberg C. Genetic kidney diseases disclose the pathogenesis of proteinuria. *Ann Med* 2001;33: 526-33.
- 55 Cheval L, Virlon B, Billon E, Aude JC, Elalouf JM, Doucet A. Large-scale analysis of gene expression: methods and application to the kidney. *J Nephrol* 2002;15(S5): 170-83.
- 56 Eikmans M, Baelde HJ, de Heer E, Buijn JA. RNA expression profiling as prognostic tool in renal patients: toward nephrogenomics. *Kidney Int* 2002;1125-35.
- 57 Joos L, Eryüksel E, Brutsche MH. Functional genomics and gene microarrays - the use in research and clinical medicine. *Swiss Med Wkly* 2003;133: 31-8.
- 58 Ye SQ, Lavoie T, Usher DC, Zhang LQ. Microarray, SAGE and their applications to cardiovascular diseases. *Cell Res* 2002;12(2):105-15.
- 59 Kretzler M, Cohen CD, Doran P, Henger A, Madden S, Gröne EF, et al. Repuncturing the renal biopsy: strategies for molecular diagnosis in nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1961-72.
- 60 Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997;337: 1512-23.
- 61 Remuzzi G, Bertani T. Mechanisms of disease: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339:1448-56.