

Nouveautés pour le médecin de premier recours

Glomérulonéphrites

Dr méd. Matthieu Halfon^a, Dr méd. Samuel Rotman^b, Dr méd. Menno Pruijm^a

^a Service de Néphrologie et d'Hypertension, CHUV, Lausanne

^b Service de Pathologie clinique, CHUV, Lausanne



Les glomérulonéphrites sont un groupe de maladies rénales rares et hétérogènes ayant la particularité de toucher le glomérule rénal. Souvent, il s'agit d'une inflammation entraînant une prolifération cellulaire avec comme conséquences un endommagement de la membrane glomérulaire ou du glomérule entier, et une fibrose aspécifique.

Introduction

Les répercussions rénales sont variées allant d'une hématurie asymptomatique à une altération de la fonction rénale sévère rapidement progressive, nécessitant de la dialyse. En cas de suspicion de glomérulonéphrite (GN), le patient doit être rapidement référé au néphrologue afin de confirmer le diagnostic et d'introduire le traitement approprié.

Dans quasiment tous les cas, le diagnostic est posé par une ponction biopsie du rein (PBR), en combinaison avec un profil immunologique sanguin (présence/absence d'anticorps, consommation oui/non du complément). Les GN sont ensuite classées selon les caractéristiques de la PBR (cf. tab. 1).

Certaines peuvent être secondaires à une infection (par exemple Hépatite B, C, HIV), au cancer, à des médicaments, ou à des maladies systémiques. Néanmoins, la plupart des GN dites primaires sont idiopathiques. En général, dans ces cas, un dérèglement du système immunitaire avec ou sans production d'anticorps est suspecté. Ces dernières années, de grands progrès ont été faits dans la compréhension de certaines formes de GN, notamment dans leurs physiopathologies et leur traitement. Il est intéressant de noter que sur la base des progrès faits dans la compréhension de leurs mécanismes physiopathologiques, le groupe des GN membranoprolifératives (type I à III) a été reclassifié. La nouvelle classification ne se base plus sur l'emplacement des dépôts immuns en microscopie électronique mais sur le type de dépôts, notamment ceux de C3. Donnant lieu à l'apparition d'une nouvelle classe de GN permettant de mieux regrouper ces pathologies selon leurs mécanismes physiopathologiques respectifs (tab. 1) [1].

Epidémiologie

L'incidence annuelle par million d'habitants est très variée et dépend de la GN considérée, allant de 0,5–1 cas

pour le syndrome de Goodpasture, à 25 cas pour la néphropathie à IgA (la plus fréquente) [2].

La prévalence de GN est également très variable d'un pays à l'autre, allant, pour la néphropathie à IgA par exemple, de 1,3% chez les Caucasiens, à 3,7% dans la population asiatique [3]. Bien qu'il s'agisse de maladies relativement rares, on estime qu'elles représentent 14 à 21% des cas incidents d'insuffisance rénale terminale [4–6].

Malheureusement, à l'exception de la néphropathie lupique [7], il n'y a pour l'instant pas de données épidémiologiques disponibles sur l'incidence, la prévalence et le traitement des GN en Suisse.

Au niveau mondial, on observe depuis plusieurs années une augmentation de l'incidence des GN [2]. Les raisons sont peu claires, mais il faut noter que certains facteurs peuvent contribuer à leur développement. C'est notamment le cas des solvants chimiques ou de la fumée de cigarette pour le syndrome de Goodpasture. En effet, la toxicité alvéolaire de ces substances expose certains antigènes et change la conformation des parties α 3NC1 et α 5NC1 de collagène type IV qui vont, par la suite, être reconnus par le système immunitaire des personnes prédisposées [8].

Glossaire

ANCA	«anti neutrophile cytoplasmic antibody» (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles)
FSGS	«focal and segmental glomerulosclerosis» (hyalinose segmentaire et focale)
GEM	glomérulonéphrite extra-membraneuse
GN	glomérulonéphrite
ESRD	«end stage renal disease» (insuffisance rénale terminale)
eGFR	«estimated glomerular filtration rate» (filtration glomérulaire estimée)
MCD	«minimal change disease» (glomérulonéphrite à lésions minimales)
MPGN	«membranoproliferative glomerulonephritis» (glomérulonéphrite membranoproliférative)
PBR	ponction biopsie du rein
IVRS	infection des voies respiratoires supérieures



Matthieu Halfon

Tableau 1: Classification des glomérulonéphrites selon leur aspect histologique.

Nom	Caractéristiques PBR	Anticorps sériques	Causes
Minimal Change Disease (MCD)	Aucune anomalie à l'examen microscopique, mais effacement des pieds podocytaires en microscopie électronique	Aucun	– Primaires: idiopathique – Secondaires: AINS, lymphome
Hyalinose focale et segmentaire (HFS) ou Glomérulose segmentaire focale (FSGS)	– Lésions de hyalinose des glomérules – Synéchie glomérulaire	Aucun	– Primaires: idiopathique, génétique – Secondaires: médicaments, obésité, tumeur, maladie rénale chronique.
Néphropathie à IgA (maladie de Berger)	– Prolifération mésangiale – Immunofixation: dépôt d'IgA	Aucun	– Primaires – Secondaires: hépatopathie
Glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM)	– Épaississement de la membrane basale – Immunofixation: dépôt d'IgG et de C3 – Microscopie électronique: dépôt sus-épithéliaux	anti-PLA2R	– Primaires – Secondaires: tumeur
Glomérulopathie à C3 (anciennement glomérulonéphrite membrano-proliférative)	– Prolifération endocapillaire – Immunofixation: dépôt de C3 et d'IgM – Microscopie électronique: dépôt dense sous-endothéliaux	Aucun	– Primaires – Secondaires: défaut du complément, cryoglobulémie
Glomérulonéphrite pauci-immune	– Prolifération extracapillaire (croissant cellulaire) – Immunofixation: absence de dépôt	– ANCA (80%) – anti-MPO – anti-PR3	– Primaires – Secondaires: vasculite à anticorps anti neutrophile cytoplasmique (ANCA)
Glomérulonéphrite à anticorps anti-membrane basale	– Prolifération extracapillaire (croissant cellulaire) – Immunofixation: dépôt d'IgG	anti-GBM (90–100%)	Secondaires: syndrome de Goodpasture
Glomérulonéphrite lupique	– Prolifération endo/extra-capillaire – Immunofixation: dépôt d'anticorps de type «full house»: IgG, IgM, IgA, C3, C4, C1q	– ANA – anti-dsDNA	Secondaires: lupus systémique

Signes et symptômes

L'expression clinique des GN est très variable. Historiquement, on reconnaît deux syndromes clinico-biologiques cardinaux: le syndrome néphrotique et le syndrome néphritique [9].

Cliniquement, le syndrome néphrotique se caractérise par une anasarque avec des œdèmes. Les œdèmes peuvent apparaître de manière indolente sur quelques mois, par exemple dans la GEM, ou de façon explosive en quelques jours dans la MCD. Au niveau biologique, le syndrome néphrotique est caractérisé par une hypoalbuminémie (<30 g/l), une protéinurie constituée essentiellement d'albumine (supérieure à 3 g/24 h) et une dyslipidémie. L'histologie montrera seulement des changements très discrets comme l'épaississement de la membrane glomérulaire basale en cas de GEM, et peut même apparaître complètement normale en cas de MCD (fig. 1).

Le syndrome néphritique se caractérise par une hypertension artérielle nouvelle ou difficilement contrôlable, une péjoration rapide de la fonction rénale (hausse progressive de la créatininémie), et, au niveau urinaire,

par la présence d'une hématurie glomérulaire (micro ou macroscopique) associée à une albuminurie souvent moindre que dans le syndrome néphrotique.

Au niveau pathophysiologique, le degré d'infiltration glomérulaire par des cellules inflammatoires est important en cas de syndrome néphritique. Celui-ci est accompagné de dépôts de complexes immuns et d'une activation du complément. La réaction inflammatoire est capable de détruire les glomérules et leurs membranes basales, expliquant ainsi l'hématurie, et la présence de croissants à l'histologie (fig. 2). Dans le cas du syndrome néphrotique, l'inflammation glomérulaire est très faible, expliquant ainsi le sédiment urinaire (presque) vierge, la hausse modeste ou absente de la créatinine sérique, et l'histologie quasi normale.

De façon générale, les GN primaires (MCD, FSGS, GEM) se manifestent plutôt par un syndrome néphrotique, alors que les secondaires (membrano-proliférative, lupique, vasculite à ANCA) par un syndrome néphritique.

Il faut cependant voir ces deux syndromes comme le continuum d'une seule entité et il n'est pas rare qu'une GN puisse exprimer les deux formes cliniques ou qu'il y ait des chevauchements.

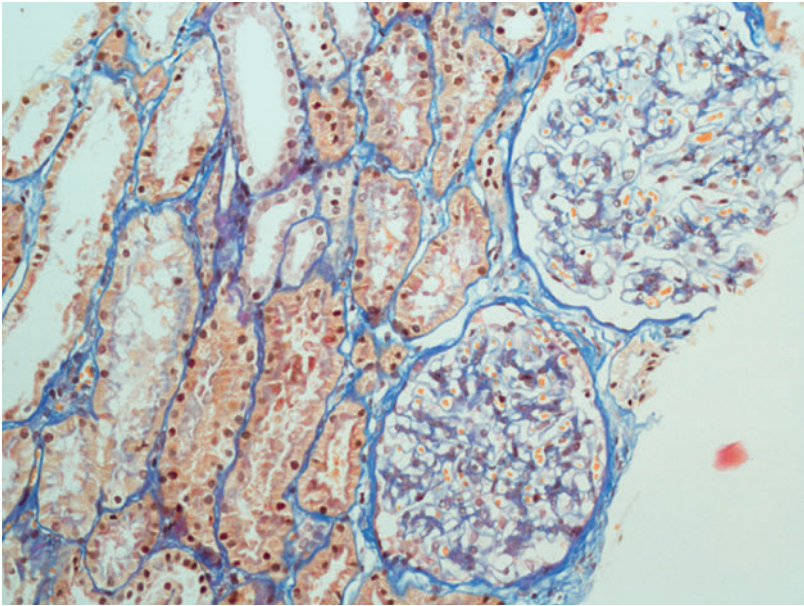


Figure 1: Glomérulonéphrite à lésions minimales (MCD): on note l'absence de lésions glomérulaires en microscopie optique expliquant la fonction rénale préservée chez ces patients. Le diagnostic se pose grâce à l'examen en microscopie électronique qui permettra de mettre en évidence l'atteinte podocytaire sous la forme de fusion des pédicelles (200x; FAOG).

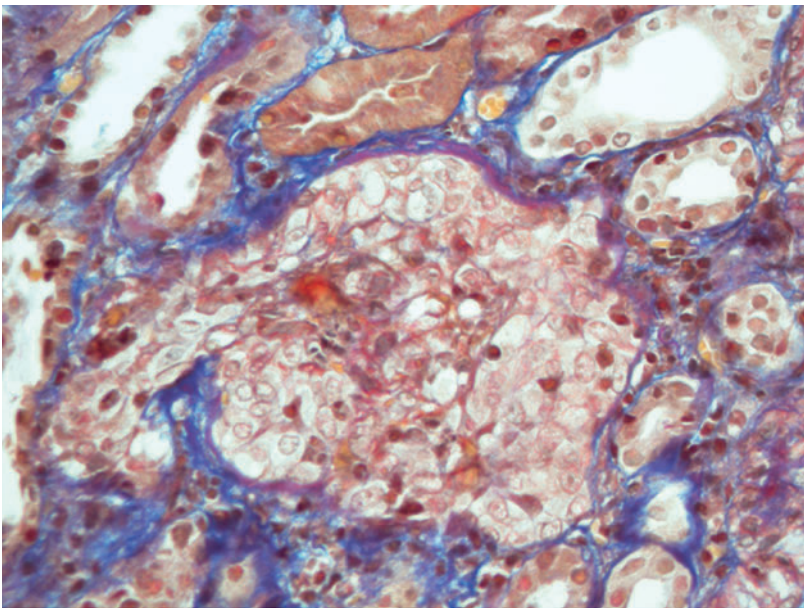


Figure 2: Prolifération extra-capillaire (croissant): on note une prolifération cellulaire et un foyer de nécrose avec des cellules inflammatoires qui compriment le glomérule et rompent la capsule de Bowman expliquant la fonction rénale très altérée chez ces patients (400x; FAOG).

Diagnostique

En raison de leur rareté et de leur mode de présentation, relativement indolent, il est fréquent que le diagnostic soit posé plusieurs semaines après l'apparition des premiers symptômes.

Selon notre expérience, les patients présentant une anasarque dans un contexte de syndrome néphrotique ont parfois eu des bilans cardiaques complets avant que l'on ne songe à regarder les urines pour expliquer leur prise de poids et la dyspnée associée.

D'autre fois, l'atteinte rénale est découverte «fortuitement» lors d'un bilan dans le cadre d'une perte de poids, d'états fébriles récidivants ou d'une asthénie dans un contexte de maladie systémique ou tumorale.

D'une façon générale, aussi sûrement que l'on effectue un électrocardiogramme quand un patient présente des douleurs thoraciques typiques, toute hypertension artérielle nouvelle ou résistante, toute altération inexpliquée de la fonction rénale, toute hématurie macroscopique ou toute prise d'œdème sans cause claire devraient déboucher sur une analyse urinaire (fig. 3).

En cas de présence d'hématurie et/ou de protéinurie, une GN devrait être suspectée et un avis néphrologique demandé. Il faut souligner que le patient peut se présenter sans hématurie et/ou protéinurie, mais bel et bien souffrir d'une GN; ceci est surtout le cas chez les GN rapidement progressives [10].

Comme mentionné précédemment, le diagnostique final repose sur la clinique (syndrome néphrotique ou néphritique), les examens de laboratoire (présence d'anticorps circulants, consommation du complément, dysglobulinémie) et enfin l'histologie (prolifération cellulaire, inflammation, dépôt immun).

Néanmoins, quelques indices à l'anamnèse peuvent orienter le clinicien vers la GN sous-jacente la plus probable. Tout d'abord, l'âge de présentation est important: la MCD, la FSGS et la GN post-infectieuse sont surtout rencontrées chez des patients de moins de 40 ans, et la GEM primaire surtout chez les plus de 40 ans. Le contexte de présentation est également important; un patient qui présente une hématurie macroscopique en même temps ou quelques jours après une infection des voies respiratoires supérieures (IVRS) pourrait bien souffrir d'une néphropathie à IgA, mais l'apparition d'une hématurie 10 jours à deux semaines après une IVRS ou angine oriente le clinicien plutôt vers une GN post-infectieuse (post-streptocoques). Finalement, la présence de symptômes systémiques peut faire suspecter une GN secondaire (par exemple des arthralgies: néphropathie lupique; des troubles digestifs: néphropathie à IgA, Hénocch Schonlein, polyangéite microscopique; une hémoptysie: syndrome de Goodpasture, vasculite à ANCA). Dans toutes les circonstances, le type et la dose de médicaments quotidiennement pris par le patient, ainsi que ceux pris hors prescription, sont à vérifier.

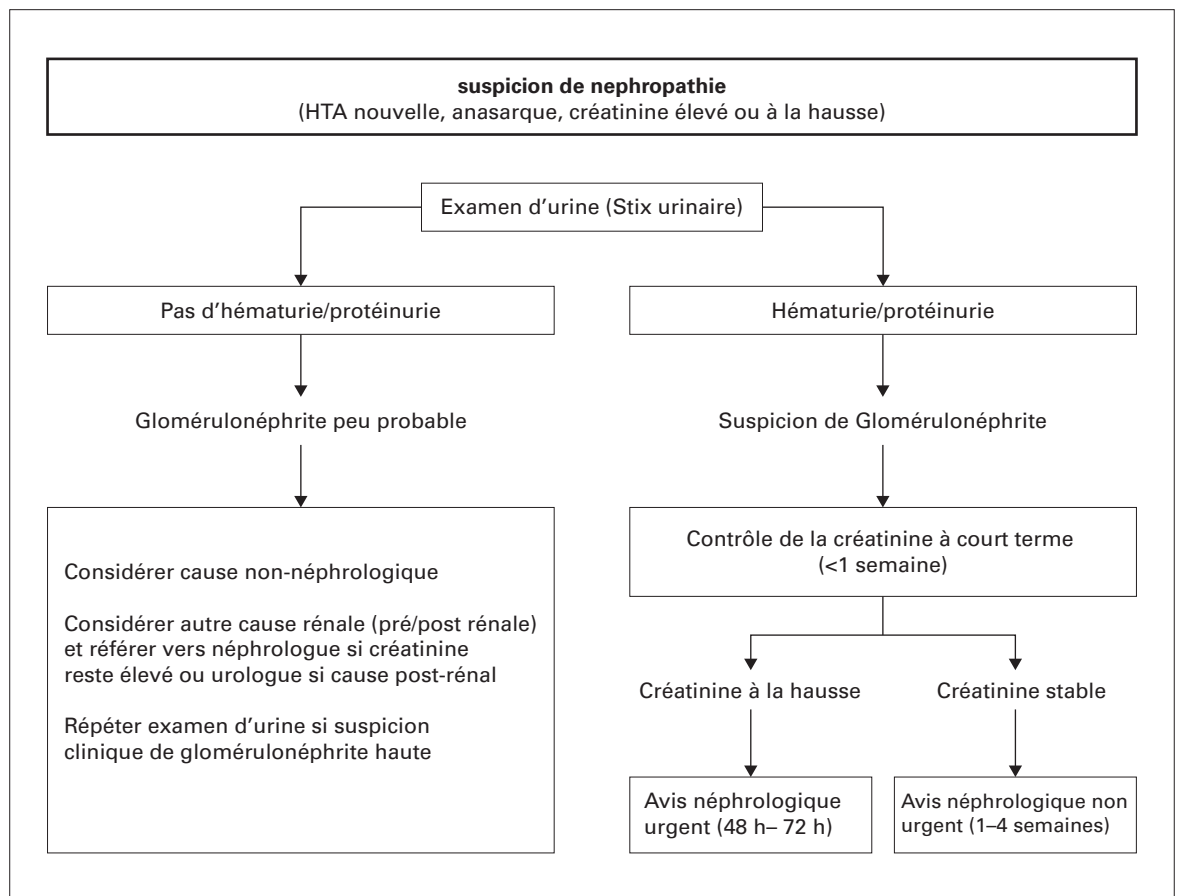


Figure 3: Algorithme de prise en charge en cas de suspicion de glomérulonéphrite.

Pathophysiologie

Même si la pathologie des GN est encore mal comprise, un grand nombre de travaux établissent des liens directs entre leur apparition et des dysfonctionnements du système immunitaire.

Par exemple un défaut de glycosylation de certains sous-types d'IgA (l'IgA1 notamment) jouerait un rôle dans leurs capacités à se déposer dans le rein, induisant ainsi la maladie de Berger. En effet l'altération du processus de glycosylation augmenterait la capacité des IgA à se polymériser (pIgA). Les pIgA ont la capacité de former des complexes immuns pIgA-IgG pouvant, ensuite, se déposer au niveau glomérulaire. Une fois déposés ces complexes immuns sont capables in vitro d'augmenter l'expression d'un récepteur mésangial. L'activation du récepteur engendre une production de cytokine qui à son tour entraîne la prolifération des cellules mésangiales typique de la néphropathie à IgA [11].

Ces dernières années, une maladie glomérulaire en particulier a vu des avancées phénoménales dans la compréhension de sa physiopathologie; il s'agit de la GEM (fig. 4 A et B).

Longtemps restée de cause idiopathique, la découverte en 2009 par Beck et al. des anticorps dirigés contre le récepteur de la phospholipase A2 (un récepteur transmembranaire de la famille des mannoses, PLA2R) a permis d'expliquer le mécanisme causant de 40 à 80% des GEM [12-14].

Ces anticorps ont la particularité d'avoir une spécificité de quasiment 100% dans le diagnostic de la GEM. En effet, dans une étude portant sur 160 patients asiatiques, dont 93 atteints de GEM primaire, 41 atteints d'un autre type de GN et 12 sains, Kim et al ont retrouvé la présence des anticorps anti-PLA2R chez 44% des patients atteints de GEM primaire, mais pas chez les sujets sains ou avec un autre type de GN [15]. Cette étude a également mis en évidence une corrélation entre la sévérité de la clinique (degrés de protéinurie, altération de la fonction rénale et taux d'albumine sérique) et le taux d'anti-PLA2R circulant. Plus les taux étaient élevés, plus la protéinurie était élevée, l'eGFR basse, et l'hypoalbuminémie marquée.

De plus, un taux d'anticorps élevé était associé à un taux de rémission plus faible [15]. Une étude similaire a démontré la même association dans une population européenne [16]. Signalons que, dans cette étude euro-

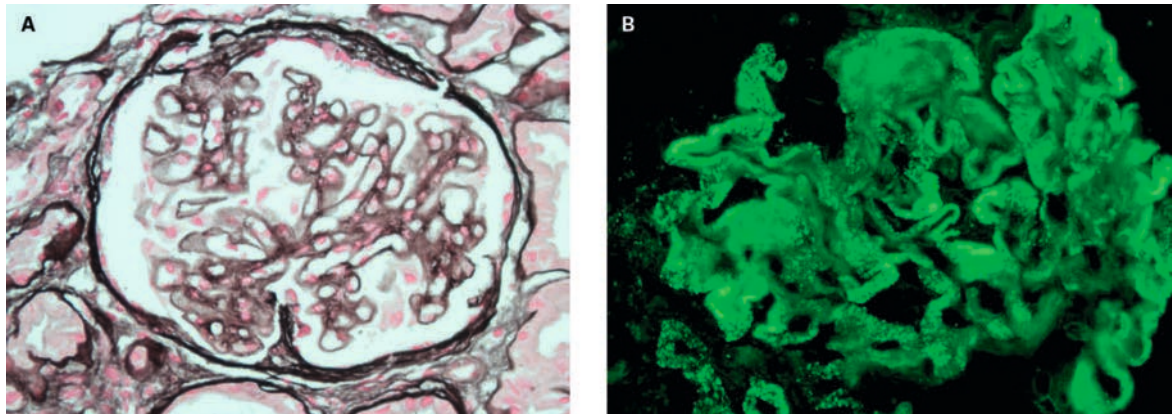


Figure 4: Lésions glomérulaires dans la GEM.

A) On note un épaissement de la membrane basale du à la présence de dépôts visibles à l'argentation sous forme de très fines projections le long de la membrane basale aussi appelées «spikes» (400x; Grocott).

B) Immunofluorescence avec Anti-PLA2R. On note la présence de dépôts granulaires fluorescents le long de la membrane basale (400x).

péenne, la proportion de patients anti-PLA2R positifs était de 78%, suggérant une prévalence différente selon les populations.

Dans une autre étude, Radice et al. ont démontré que la disparition des anticorps anti-PLA2R («rémission immunologique») était associée à une haute probabilité de diminution de la protéinurie (rémission partielle) par la suite [17].

Finalement, Beck et al. ont traité 35 patients, dont 25 anti-PLA2R positifs, par rituximab (un anti-CD20). Dans leur étude, les patients entrant en rémission immunologique avaient un taux de rémission clinique à un et à deux ans de respectivement, 59 et 88%, contre 0 et 33% chez ceux qui avaient des anticorps persistants [18].

Enfin la persistance des anticorps a également un impact pronostique en cas de transplantation rénale. En effet, le taux des anticorps pré-transplantation est corrélé au risque de récurrence de la maladie après la transplantation rénale [19].

En conclusion, la découverte des anti-PLA2R est en train de révolutionner la prise en charge des patients atteints de GEM. Des améliorations ont été apportées au diagnostic, avec la possibilité de surseoir la biopsie rénale dans les cas risquant des complications, au traitement (monitoring de la maladie et pronostic) et enfin à la planification de la transplantation rénale.

Le MCD et la FSGS ont également vu quelques avancées dans la compréhension de leurs physiopathologies respectives. En effet, Johnson et Ishimoto ont démontré qu'un récepteur podocytaire (CD80 [ou B7]) avait une expression augmentée dans le MCD et était impliqué dans les voies de signalisation entraînant une augmentation de la «perméabilité podocytaire» [20].

De façon étonnante, l'abatacept (un bloqueur du CD80) a été utilisé avec succès dans une petite série de patients avec FSGS exprimant de façon marquée le CD80 sur la surface de leurs podocytes [21]. Cependant, les résultats de cette série n'ont pas pu être reproduits depuis [22].

Traitement

Le traitement des GN repose en règle générale sur deux axes: un traitement non spécifique et un traitement spécifique. Bien que le traitement spécifique soit du ressort du néphrologue et de l'immunologue, le généraliste peut jouer un rôle important dans le traitement non-spécifique.

Traitement non-spécifique

Comme toutes les maladies rénales, un contrôle optimal de la pression artérielle est recommandé, avec, en cas d'albuminurie >30 mg/jour, une préférence pour les bloqueurs du système rénine angiotensine. Le cible de la pression artérielle est <130/80 mm Hg [23]. La présence d'œdèmes nécessite une restriction sodée modérée (60–80 mmol de sodium/jour) et l'introduction de diurétiques, en règle générale des diurétiques de l'anse. Un contrôle optimal du profil lipidique, souvent perturbé dans cette catégorie de patients, est également important. Finalement, tous les patients avec une atteinte rénale doivent être vaccinés contre les pneumocoques (Prevenar-13®) et annuellement contre la grippe. Les vaccins vivants (rougeole, rubella, oreillons, varicelle et fièvre jaune) sont contre-indiqués pour ceux sous traitement immunosuppresseur [24]. Ce traitement non-spécifique est très important. Ceci est illustré par le fait que certaines GN peuvent entrer

en rémission sous ce traitement seul (30% des GEM et 30% des néphropathies à IgA par exemple) [25, 26]. De plus, ce traitement non-spécifique par sa capacité à réduire la protéinurie, diminue le risque cardiovasculaire des patients, celui-ci étant proportionnel au degrés de protéinurie [23].

Traitement spécifique

Le traitement spécifique est dirigé contre les processus immunologiques des GN, qui varient d'un type à l'autre [23]. Les immunosuppresseurs les plus utilisés sont les corticostéroïdes, les inhibiteurs de calcineurine (ciclosporine et tacrolimus), et les anti-métabolites comme l'azathioprine, le mycophénolate mofetil et le cyclophosphamide (tab. 2).

Ces dernières années, un médicament s'est particulièrement distingué. Il s'agit du rituximab, un anticorps chimérique dirigé contre le récepteur CD-20 à la surface des pré-lymphocytes B et des lymphocytes B mature. Une fois lié au récepteur, celui-ci entraîne leur apoptose par des mécanismes dépendants du complément ou médiés par des anticorps [27].

Initialement, le rituximab traitait des lymphomes B en hématologie. Les progrès dans la compréhension de la physiopathologie des GN (notamment le rôle clé des anticorps dans les mécanismes des lésions glomérulaires via la formation de complexes immuns «anticorps-antigènes» ou via une toxicité directe), ainsi que la nécessité de trouver des traitements alternatifs moins toxiques au cyclophosphamide, ont rapidement fait du rituximab un possible candidat au traitement de certaines GN.

Une étude a été la pierre angulaire de l'avènement du rituximab en néphrologie. Il s'agit de l'étude RAVE [28]. Cette étude de non infériorité incluait 200 patients atteints de vasculites à ANCA. Le rituximab a été comparé au traitement classique par cyclophosphamide dans l'induction de rémission. A six mois, 64% des patients traités par rituximab et 53% des patients sous cyclophosphamide avaient atteint l'«end point» primaire à savoir une rémission complète et un sevrage complet des stéroïdes avec une puissance statistique suffisante pour conclure à une non infériorité du rituximab sur le traitement conventionnel.

Tableau 2: Principaux immunosuppresseurs utilisés dans le traitement des glomérulonéphrites.

Médicament	Indication	Effets secondaires	Interactions
Corticoïdes	<ul style="list-style-type: none"> - MCD/FSGS - GEM - Membrano-proliférative - Néphrite lupique - Vasculite à ANCA - Syndrome de Goodpasture 	<ul style="list-style-type: none"> - Diabète - HTA - Ostéoporose - Neuropathie - Infections - Fractures - Hirsutisme 	
Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> - MCD/FSGS cortico dépendant/récidivant - GEM - Néphrite lupique (maintien) 	<ul style="list-style-type: none"> - HTA - Diabète - Insuffisance rénale aigue (surdosage) - Insuffisance rénale chronique - Chute des cheveux - Infections 	<ul style="list-style-type: none"> - Dilzem®/antiviraux: augmentation des taux - Anti fongique azolé/ rifampicine: diminution des taux
Ciclosporine	Idem tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> - Idem que tacrolimus, mais plus d'hypertension et d'hirsutisme - Hypertrophie gingivale 	Idem tacrolimus
Mycophenolate mofetil	<ul style="list-style-type: none"> - FSGS corticodépendante/récidivante - Néphrite lupiques (induction/maintien) - Glomérulonéphrites membrano-proliférative 	<ul style="list-style-type: none"> - Leucopénie - Anémie - Hypogammaglobulémie - Toxicité digestive (diarrhée, douleur abdominale, ballonnement, nausée, vomissement) - Hépatite - Infections - Cancer cutanées 	
Azathioprine	<ul style="list-style-type: none"> - Néphrite lupique (maintien) - Vasculite à ANCA (maintien) 	<ul style="list-style-type: none"> - Leucopénie - Pancréatite - Hépatite - Augmentation du MCV - Cancer cutanées 	Allopurinol: risque de pancytopenie sévère

Actuellement le rituximab en raison de sa moindre toxicité (surtout germinale et pro-tumorale) tend à remplacer le cyclophosphamide dans les cas de vasculites à ANCA de sévérités limitées (créatinine <350 µmol/l, hémorragie alvéolaire ne nécessitant pas une intubation) dans le traitement d'induction, et l'azathioprine chez les patients à risque élevé de récurrence (anti-pr3 positif, atteinte extra-rénale) dans le traitement de maintien. Il faut cependant mentionner que, pour le moment, aucune étude n'a démontré que le rituximab, comme induction *et* maintien, était supérieur au traitement standard au long terme (à savoir induction par cyclophosphamide et maintien par azathioprine).

Ces données ont ouvert la voie à l'utilisation du rituximab dans de nombreuses autres GN (FSGS, MCD et GEM) dans lesquelles l'implication d'un anticorps ou l'activité des lymphocytes B est suspectée et les résultats sont prometteurs [18, 29]. Dans la GEM, l'étude Gemritux de Dahan et al. a testé le rituximab comme traitement de première intention [26]. Une des forces de cette étude et qu'elle est le premier essai randomisé contrôlé à comparer le rituximab couplé à un traitement conservateur à un traitement conservateur seul. Un autre point intéressant est d'étudier un traitement sans stéroïdes dans la GEM. De première abord, les résultats semblent décevants: l'«end point» primaire (différence significative de remissions complètes entre les deux groupes à 6 mois) n'était pas atteint. Ce résultat doit être tempéré, en effet à 6 mois le taux de patients Anti-PLA2R séronégatifs était plus élevé dans le groupe rituximab, ce qui présageait une rémission future plus élevée. Ceci a été confirmé lors de période d'observation étendue où à 12 mois, il y avait significativement plus de remissions complètes dans le groupe rituximab. Cette étude démontre qu'un schéma de rituximab sans stéroïdes pourrait être un traitement valide dans la GEM et que le taux sérique des anti-PLA2R pourrait être utilisé comme critère de rémission précoce dans des études futures.

Le rituximab est devenu également le traitement de choix dans les GN sur cryoglobulinémie [30, 31]. Il a également une place dans le traitement de la néphrite lupique récidivante bien que les résultats soient contrastés [32]. En effet, l'étude Lunar (actuellement la plus grande étude randomisée contrôlée sur la néphrite lupique) n'a pas réussi à démontrer un effet du rituximab dans les néphropathies lupiques de classe III et IV. Cependant, plusieurs critiques ont mis le doigt sur la grande hétérogénéité de patients, l'absence d'ANA positif chez certains sujets et surtout sur l'ajout du rituximab à un traitement de mycophénolate mofetil et de corticoïde étant déjà le «standard of care» pour ces patients [23].

Signalons enfin que les résultats d'une étude portant sur l'utilisation du rituximab dans la néphropathie à IgA sont très décevants [33].

La prise en charge de la néphropathie à IgA pourrait d'ailleurs changer dans les années à venir. En effet, l'étude Stop IgA remet en cause l'utilité d'un traitement immunosuppresseur (des corticoïdes ou cyclophosphamide/azathioprine selon la eGFR) souffrant de néphropathie à IgA) qui gardent une protéinurie supérieure à 0,75 g/24 h (mais inférieure à 3 g/24 h) malgré un traitement par bloqueur du système rénine angiotensine [25]. Pour plus de détails, nous référons les lecteurs vers une revue récente apparue dans ce journal [34].

L'ofatumumab, un anticorps anti-CD20 entièrement humanisé, se présente comme la relève du rituximab. Il a été testé sur quelques patients atteints de néphrite lupique réfractaire et de vasculites à ANCA [35, 36]. Il a montré un bon profil d'efficacité sur la déplétion en cellule B et également une diminution des effets secondaires lors de son administration.

Actuellement, les résultats spectaculaires des anti-CD20 augmentent l'intérêt porté, non seulement, aux lymphocytes B, mais aussi à leurs précurseurs, les plasmocytes. Il n'est pas exclu que, dans les années à venir, de nouvelles molécules ciblant cette cellule soient utilisées en néphrologie avec des résultats similaires voir même meilleurs que le rituximab.

Pronostique

L'évolution des patients atteints de GN varie beaucoup d'un patient à l'autre et d'une GN à l'autre. Certains auront une maladie stable, d'autres évolueront rapidement vers une insuffisance rénale terminale (ESRD). Globalement, le comportement au niveau rénal est plutôt agressif et on estime que 25 à 50% des patients atteints de maladies glomérulaires chroniques vont évoluer vers une ESRD [2, 37, 38].

De nos jours, il est malheureusement très difficile, si non impossible, de prédire qui progressera vers l'ESRD. Certaines caractéristiques jouent un rôle, comme le type de maladie glomérulaire considéré, le mode de présentation clinique, la valeur de la fonction rénale au moment du diagnostique et la présence de lésions chroniques sur la biopsie rénale, mais ceci ne suffit pas pour améliorer la prédiction. La communauté néphrologique est à la recherche de nouveaux marqueurs cliniques, biologiques et/ou génétiques pouvant améliorer la prise en charge des patients souffrant de GN. Pour cette raison, nous avons récemment créé la première cohorte Suisse de patients atteints de GN au CHUV (GLOR cohorte) dont le but sera d'essayer de répondre à ces questions au niveau Suisse.

Correspondance:
Dr méd. Matthieu Halfon
Service de Néphrologie et
d'Hypertension
CHUV
rue du Bugnon 15
CH-1011 Lausanne
matthieu.halfon[at]chuv.ch

L'essentiel pour la pratique

- Bien que rares, les glomérulonéphrites sont responsables de 14 à 21% de cas d'insuffisance rénale terminale.
- Deux syndromes clinico-biologiques sont reconnus: le syndrome néphrotique (anasarque, hypoalbuminémie, dyslipidémie et protéinurie) et le syndrome néphritique (hypertension, insuffisance rénale et hématurie).
- Tout patient présentant une altération de sa fonction rénale avec une hématurie et/ou une protéinurie doit être référé à un néphrologue. Une ponction biopsie rénale est quasiment toujours nécessaire pour confirmer le diagnostic.
- Les anticorps anti-PLA2R sont hautement prédictifs d'une glomérulonéphrite extra-membraneuse, la forme la plus prévalente chez les personnes âgées. Ils permettent également de prédire la réponse au traitement ainsi que le risque de récurrence.
- Le rituximab est un anticorps monoclonal ciblant les lymphocytes B. Il a été utilisé avec succès dans le traitement de plusieurs glomérulonéphrites primaires (glomérulonéphrite à lésions minimales, glomérulonéphrite extra-membraneuse, hyalinose segmentaire et focale) et secondaires (vasculite à ANCA).

Conclusion

Ces dernières années ont vu des avancées majeures dans la compréhension des GN, notamment au niveau de leur pathophysiologie. Celles-ci ont débouché sur de nouvelles possibilités de suivi et de traitement. Afin que le patient puisse bénéficier des progrès thérapeutiques, il est important d'identifier ces maladies le plus tôt possible. En cas de suspicion clinique, un examen urinaire doit être effectué, et en cas d'anomalies, le patient sera référé, à court terme, à un néphrologue. Une collaboration étroite entre la médecine de premier recours et la néphrologie, ainsi que d'autres spécialités comme la pathologie et l'immunologie est primordiale pour que le pronostic des GN s'améliore dans le futur.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.medicalforum.ch.

Références

- 1 Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis – a new look at an old entity. *The New England journal of medicine*. 2012;366(12):1119–31. doi: 10.1056/NEJMra1108178. PubMed PMID: 22435371.
- 2 McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2011;26(2):414–30. doi: 10.1093/ndt/gfq665. PubMed PMID: 21068142.
- 3 Gharavi AG, Kiryluk K, Choi M, Li Y, Hou P, Xie J, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for IgA nephropathy. *Nature genetics*. 2011;43(4):321–7. doi: 10.1038/ng.787. PubMed PMID: 21399633; PubMed Central PMCID: PMC3412515.
- 4 Gil J, Rao A, Fogarty D. UK Renal Registry 16th annual report: chapter 1 UK renal replacement therapy incidence in 2012: national and centre-specific analyses. *Nephron Clinical practice*. 2013;125(1–4):1–27. doi: 10.1159/000360020. PubMed PMID: 24662165.
- 5 Collins AJ, Foley RN, Chavers B, Gilbertson D, Herzog C, Ishani A, et al. US Renal Data System 2013 Annual Data Report. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;63(1 Suppl):A7. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.11.001. PubMed PMID: 24360288.
- 6 Hassanien AA, Al-Shaikh F, Vamos EP, Yadegarfar G, Majeed A. Epidemiology of end-stage renal disease in the countries of the Gulf Cooperation Council: a systematic review. *JRSM Short Rep*. 2012;3(6):38. doi: 10.1258/shorts.2012.011150. PubMed PMID: 22768372; PubMed Central PMCID: PMC3386663.
- 7 Ribl C, Trendelenburg M, Gayet-Ageron A, Cohen C, Dayer E, Eisenberger U, et al. The Swiss Systemic lupus erythematosus Cohort Study (SSCS) – cross-sectional analysis of clinical characteristics and treatments across different medical disciplines in Switzerland. *Swiss medical weekly*. 2014;144:w13990. doi: 10.4414/smww.2014.13990. PubMed PMID: 25115978.
- 8 Pedchenko V, Bondar O, Fogo AB, Vanacore R, Voziyan P, Kitching AR, et al. Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *The New England journal of medicine*. 2010;363(4):343–54. doi: 10.1056/NEJMoa0910500. PubMed PMID: 20660402; PubMed Central PMCID: PMC34144421.
- 9 Madaio MP, Harrington JT. The diagnosis of glomerular diseases: acute glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med*. 2001;161(1):25–34. PubMed PMID: 11146695.
- 10 Yata N, Ikeda M, Ishikura K, Hataya H, Matsuyama T, Banba M, et al. Typical MPGN with few urinary abnormalities. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;43(5):918–22. PubMed PMID: 15112183.
- 11 Papista C, Berthelot L, Monteiro RC. Dysfunctions of the Iga system: a common link between intestinal and renal diseases. *Cell Mol Immunol*. 2011;8(2):126–34. doi: 10.1038/cmi.2010.69. PubMed PMID: 21278767; PubMed Central PMCID: PMC34003139.
- 12 Obrisca B, Ismail G, Jurubita R, Baston C, Andronesi A, Mircescu G. Antiphospholipase A2 Receptor Autoantibodies: A Step Forward in the Management of Primary Membranous Nephropathy. *BioMed research international*. 2015;2015:249740. doi: 10.1155/2015/249740. PubMed PMID: 26576418; PubMed Central PMCID: PMC4630372.
- 13 Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *The New England journal of medicine*. 2009;361(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457. PubMed PMID: 19571279; PubMed Central PMCID: PMC2762083.
- 14 Murtas C, Ghiggeri GM. Membranous glomerulonephritis: histological and serological features to differentiate cancer-related and non-related forms. *Journal of nephrology*. 2016. doi: 10.1007/s40620-016-0268-7. PubMed PMID: 26810113.
- 15 Kim YG, Choi YW, Kim SY, Moon JY, Ihm CG, Lee TW, et al. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody as Prognostic Indicator in Idiopathic Membranous Nephropathy. *American journal of nephrology*. 2015;42(3):250–7. doi: 10.1159/000440983. PubMed PMID: 26484659.
- 16 Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A(2) receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(6):1286–91. doi: 10.2215/CJN.07210810. PubMed PMID: 21474589; PubMed Central PMCID: PMC3109923.
- 17 Radice A, Trezzi B, Maggiore U, Pregolato F, Stellato T, Napodano P, et al. Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN). *Autoimmunity reviews*. 2016;15(2):146–54. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.004. PubMed PMID: 26527329.
- 18 Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2011;22(8):1543–50. doi: 10.1681/ASN.2010111125. PubMed PMID: 21784898; PubMed Central PMCID: PMC3148709.
- 19 Gupta G, Fattah H, Ayalon R, Kidd J, Gehr T, Quintana LF, et al. Pre-transplant phospholipase A2 receptor autoantibody concentration is associated with clinically significant recurrence of membranous nephropathy post-kidney transplantation. *Clinical transplantation*. 2016;30(4):461–9. doi: 10.1111/ctr.12711. PubMed PMID: 26854647.
- 20 Ishimoto T, Shimada M, Araya CE, Huskey J, Garin EH, Johnson RJ. Minimal change disease: a CD80 podocytopathy? *Semin Nephrol*. 2011;31(4):320–5. doi: 10.1016/j.semnephrol.2011.06.002. PubMed PMID: 21839364.
- 21 Yu CC, Fornoni A, Weins A, Hakroush S, Maiguel D, Sageshima J, et al. Abatacept in B7-1-positive proteinuric kidney disease. *The New England journal of medicine*. 2013;369(25):2416–23. doi: 10.1056/NEJMoa1304572. PubMed PMID: 24206430; PubMed Central PMCID: PMC3951406.
- 22 Delville M, Baye E, Durbach A, Audard V, Kofman T, Braun L, et al. B7-1 Blockade Does Not Improve Post-Transplant Nephrotic Syndrome Caused by Recurrent FSGS. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(8):2520–7. doi: 10.1681/ASN.2015091002. PubMed PMID: 26701979; PubMed Central PMCID: PMC34978058.
- 23 Global KDI, Group. OKGW. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter. Suppl*. 2012;2:139–274.
- 24 Isbel NM. Glomerulonephritis – management in general practice. *Aust Fam Physician*. 2005;34(11):907–13. PubMed PMID: 16299623.
- 25 Floege J, Rauen T, Eitner F. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *The New England journal of medicine*. 2016;374(10):992–3. doi: 10.1056/NEJMc1600141. PubMed PMID: 26962736.
- 26 Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016. doi: 10.1681/ASN.2016040449. PubMed PMID: 27352623.
- 27 Kattah AG, Fervenza FC, Rocatello D. Rituximab-based novel strategies for the treatment of immune-mediated glomerular diseases. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(8):854–9. doi: 10.1016/j.autrev.2012.09.002. PubMed PMID: 23000633.
- 28 Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *The New England journal of medicine*. 2010;363(3):221–32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905. PubMed PMID: 20647199; PubMed Central PMCID: PMC3137658.
- 29 Kattah AG, Fervenza FC. Rituximab: emerging treatment strategies of immune-mediated glomerular disease. *Expert review of clinical immunology*. 2012;8(5):413–21. doi: 10.1586/eci.12.26. PubMed PMID: 22882216.
- 30 Cacoub P, Delluc A, Saadoun D, Landau DA, Sene D. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinemic

- vasculitis: where do we stand? *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(3):283–7. doi: 10.1136/ard.2006.065565. PubMed PMID: 17644544.
- 31 Saadoun D, Resche-Rigon M, Sene D, Perard L, Karras A, Cacoub P. Rituximab combined with Peg-interferon-ribavirin in refractory hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(10):1431–6. doi: 10.1136/ard.2007.081653. PubMed PMID: 18178690.
- 32 Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(4):1215–26. doi: 10.1002/art.34359. PubMed PMID: 22231479.
- 33 Fervenza F. Rituximab in Progressive IgA Nephropathy. *ClinicalTrials.gov*.
- 34 Jäger C, Kononowa N, Kim MJ. Néphropathie à immunoglobulines A. *Forum Med Suisse*. 2017;17(11):252–257.
- 35 McAdoo S. Ofatumumab for B Cell depletion therapy in patients with systemic lupus erythematosus who are intolerant of rituximab. Abstract ISN.
- 36 McAdoo SP, Bedi R, Tarzi R, Griffith M, Pusey CD, Cairns TD. Ofatumumab for B cell depletion therapy in ANCA-associated vasculitis: a single-centre case series. *Rheumatology*. 2016. doi: 10.1093/rheumatology/kew199. PubMed PMID: 27094598.
- 37 Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Buccianti G, Lowenfels AB, et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2000;35(1):157–65. doi: 10.1016/S0272-6386(00)70316-7. PubMed PMID: 10620560.
- 38 Haider DG, Masghati S, Goliasch G, Mouhieddine M, Wolzt M, Fuhrmann V, et al. Kidney biopsy results versus clinical parameters on mortality and ESRD progression in 2687 patients with glomerulonephritis. *European journal of clinical investigation*. 2014;44(6):578–86. doi: 10.1111/eci.12274. PubMed PMID: 24749685.