

2

Néphropathies glomérulaires graves de l'adulte

(En dehors du diabète)

PIERRE RONCO

Les néphropathies glomérulaires (NG) constituent une entité extrêmement hétérogène par les lésions qui les définissent, par leurs causes et par leur potentiel évolutif très différent d'une néphropathie à l'autre. Ne seront discutées dans ce chapitre que les glomérulonéphrites qui évoluent avec une fréquence élevée vers l'insuffisance rénale, d'où l'adjectif grave utilisé pour les définir.

Les NG ont une prévalence dans la population générale de 5 à 6 cas/1 000 habitants, environ trois fois plus élevée que celle de la principale néphropathie héréditaire qu'est la polykystose rénale (1/500). L'incidence annuelle du diagnostic est d'environ 8/100 000 habitants et le risque global d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale touche 1 patient sur 4 (Simon 1994).

En Europe, la prévalence des NG parmi les causes d'insuffisance rénale traitée est de 23 %. Elle est de 20 % en France où l'incidence globale des maladies rénales à l'origine d'insuffisance rénale terminale est de 74 par million d'habitants (cf. Tableau 1-6, p. 21). Les NG représentent la première cause d'insuffisance rénale terminale à égalité avec les néphropathies vasculaires (19 %), avant la néphropathie diabétique (14 %), les néphropathies interstitielles (10 %) et la polykystose rénale (7 %) (Tableau 1-6, p. 21). Il existe une relative stabilité de cette cause d'insuffisance rénale dont l'incidence a varié de 13,5 pmh pour la période 1976-1980 à 16,5 pmh pour la période 1986-1990 (Simon 1994).

La répartition des variétés de NG conduisant à l'insuffisance rénale terminale est variable selon les continents, ce qui plaide en faveur de facteurs génétiques et /ou environnementaux. Par exemple, la prévalence et l'incidence des glomérulonéphrites à dépôts d'IgA sont beaucoup plus élevées en Asie où les NG représentent environ 40 % des causes d'insuffisance

rénale terminale. Les NG d'origine infectieuse représentent encore une cause importante d'insuffisance rénale dans les pays en voie de développement alors qu'elles ont pratiquement disparu en France en raison de l'utilisation large des traitements antibiotiques. Cependant, on voit apparaître en France de nouvelles causes infectieuses de NG au potentiel évolutif sévère, l'hépatite C et l'infection par le VIH. Toutefois, cette évolution épidémiologique n'affecte pas la prévalence des causes principales de néphropathies glomérulaires conduisant à l'insuffisance rénale. Parmi celles-ci, 40 % sont des néphropathies à IgA, 18 % des hyalinoses segmentaires et focales, 12 % des glomérulonéphrites prolifératives avec croissants, et 9 % des glomérulonéphrites extra-membraneuses (Simon 1994). Nous examinerons successivement ces quatre étiologies.

Glomérulonéphrite mésangiale à dépôts d'IgA (Maladie de Berger)

Épidémiologie

C'est la plus fréquente des glomérulonéphrites dans le monde, sauf en Afrique (Julian 1988). Elle touche tous les âges. Sa prévalence dans la population générale est de 1,9 pour 1 000 habitants (Simon 1994). Il s'agit de la prévalence des formes symptomatiques puisque les études autopsiques ont montré que la prévalence des dépôts d'IgA dans les glomérules était de 4 à 5 % dans la population générale (Sinniah 1983 ; Waldherr 1989). La forme symptomatique est trois fois plus fréquente chez l'homme (3,3/1 000) que chez la femme (1/1 000). Cette prédominance masculine des formes symptomatiques est retrouvée dans la plupart des études publiées. Dans l'étude prospective conduite en Bretagne au cours des 15 dernières années, il n'a pas été observé de variation significative de l'incidence annuelle des formes symptomatiques de GN à IgA (Simon 1994). Enfin, cette néphropathie glomérulaire primitive est celle qui donne le plus grand nombre de formes familiales (Lévy 1993).

Initialement, son pronostic était considéré bénin. En réalité, certaines formes évoluent vers l'insuffisance rénale. La prévalence de l'insuffisance rénale est controversée. Chez l'enfant, la plus grosse série est celle de Wyatt et coll. (1995) portant sur 103 patients. La survie rénale à 20 ans n'est que de 70 %. Chez l'adulte, l'évolution à long terme a été récemment étudiée par Ibels et Györy (1994) dans une revue de 6 séries portant sur 1 087 patients : la survie rénale à 20 ans est comprise entre 50 et 83 %.

Ces pourcentages sont bien reflétés par les études de prévalence des causes d'insuffisance rénale chez les malades en insuffisance rénale terminale dans les pays développés. La néphropathie à IgA représente, en effet, 10 % des causes d'insuffisance rénale terminale dans ces pays.

Présentation clinique

Le dépistage de la glomérulonéphrite à IgA est réalisé dans 60 % des cas (Simon 1984) par les organismes de médecine préventive (médecine du travail, médecine scolaire, médecine militaire pour l'incorporation aux Armées, centre d'examens de santé de la Sécurité sociale) qui demandent alors au patient de consulter le médecin généraliste. L'hématurie microscopique ou macroscopique est souvent le seul symptôme qui soit reconnu au stade initial de la maladie, ce qui explique qu'au moins 2 patients sur 3 sont d'abord adressés à l'urologue avant d'être adressés au néphrologue (Simon 1984).

Au moment du diagnostic histologique, l'hématurie microscopique est généralement associée à une faible protéinurie, laquelle est mise en évidence soit par l'urologue, soit par le néphrologue, soit par le médecin généraliste. La collaboration étroite entre les médecins généralistes, les urologues et les néphrologues paraît donc essentielle dans le dépistage précoce de la glomérulonéphrite à IgA, le dosage de la protéinurie des 24 heures étant l'élément déterminant pour poser l'indication de la biopsie rénale. L'intérêt diagnostique du dosage de la micro-albuminurie chez les patients jeunes qui n'ont qu'une hématurie microscopique isolée est en cours d'évaluation. L'intérêt d'une biopsie rénale chez un jeune patient qui a le syndrome protéinurie-hématurie est illustré par de nombreux travaux de la littérature (D'Amico 1992 et 1993 ; Widstam-Attorps 1992). Le risque d'évolution péjorative vers l'insuffisance rénale terminale peut, en effet, être évalué au moment du diagnostic devant l'existence de certains signes histologiques tels que des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires.

Prédicteurs de mauvais pronostic

Les prédicteurs de mauvais pronostic (Bailey 1994; Hogg 1994; Ibels 1994; Simon 1994; Wyatt 1995) sont :

- un débit de protéinurie élevé, à fortiori un syndrome néphrotique ;
- l'hypertension artérielle ;
- des lésions rénales sévères, en particulier interstitielles et vasculaires, identifiées par la biopsie rénale ;
- le sexe : 7 hommes pour 1 femme atteignent le stade d'insuffisance rénale terminale, et le risque d'une telle évolution défavorable est quatre fois plus élevé chez l'homme (1/2) que chez la femme (1/8).

Progrès récents

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de cette néphropathie reste inconnue. Il existe de rares formes familiales, mais pas d'association clairement démontrée au

complexe majeur d'histocompatibilité (Luger 1994; Berthoux 1995; Raguènes 1995; Fennessy 1996). Les progrès récents dans la pathogénie impliquent un défaut de galactosylation des IgA1 et un hypothétique récepteur mésangial (Glasscock 1994; Galla 1995). Il semble cependant acquis qu'il existe une stimulation polyclonale des IgA, peut-être couplée à des anomalies structurales de ces anticorps. Aucune retombée thérapeutique n'est à prévoir dans l'immédiat.

PRÉDICTEURS

Dans une glomérulonéphrite aussi fréquente, il est essentiel de disposer de prédicteurs permettant de définir une sous-population de patients à haut risque de mort rénale.

Les progrès les plus importants concernent la mise en évidence d'une association entre le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et l'évolution de la néphropathie. Deux études récentes (Yoshida 1995; Hunley 1996) portant sur 53 et 64 patients ont montré que le génotype DD était significativement plus fréquent chez les malades dégradant leur fonction rénale. Dans l'étude de Hunley et coll. (1996), l'association du génotype DD avec la progression était encore plus marquée après exclusion des malades ayant d'autres facteurs de progression (hypertension et /ou protéinurie importante). Ces résultats doivent être confirmés sur des plus grandes séries car la valeur prédictive péjorative du génotype DD n'a pas été retrouvée dans une autre étude (Schmidt 1995). La portée thérapeutique de ces données est importante parce que les taux d'ECA sont plus élevés chez les sujets ayant le génotype DD. La prescription d'inhibiteurs de l'ECA (IEC) est, par conséquent, logique chez les malades ayant un génotype DD. Yoshida et coll. (1995) ont d'ailleurs montré que 48 heures après l'administration d'un IEC, la protéinurie était réduite de façon significative chez les malades ayant un génotype DD alors qu'elle était inchangée chez ceux ayant un génotype ID ou II.

Les autres prédicteurs d'individualisation récente ont une portée moindre. L'antigène HLA DQB1* 0301 serait associé à une évolution défavorable (Raguènes 1995), la présence de cellules T ayant un récepteur $\gamma\delta$ et infiltrant l'interstitium ne serait observée que chez les progresseurs (Falk 1995).

Traitement

Aucun traitement spécifique n'a fait la preuve de son efficacité, qu'il s'agisse des corticoïdes, des huiles de poisson dont les effets controversés ont été à l'origine d'un essai en cours les associant aux corticoïdes (Donadio 1994; Hogg 1995), des immunoglobulines intra-veineuses dont l'efficacité potentielle a été mise en évidence dans les formes sévères au cours d'un essai discutable car non contrôlé, sans placebo (Rostoker 1994).

Mais comme dans toutes les néphropathies, le contrôle de l'HTA est essentiel pour freiner la progression (Bergstrom 1986).

Résumé La maladie de Berger est la glomérulonéphrite primitive la plus fréquente. Sa pathogénie est inconnue. Elle comporte un risque élevé d'évolution vers l'insuffisance rénale. Il existe un déficit de dépistage lié à la latence de la maladie. Ce déficit pourrait être en grande partie comblé par l'utilisation systématique de bandelettes urinaires à certains âges : en médecine scolaire, au service militaire ou de façon systématique à l'âge de 20 ans, puis si possible tous les ans jusqu'à 50 ans. Le suivi régulier des patients en milieu spécialisé (ponction-biopsie rénale, validation des prédicteurs) conjointement avec le médecin généraliste (dépistage précoce de l'hypertension artérielle, suivi du traitement antihypertenseur et néphroprotecteur) est indispensable pour espérer ralentir l'évolution de cette néphropathie vers l'insuffisance rénale terminale. Si la valeur pronostique du génotype DD de l'ACE était confirmé dans des plus grandes séries, l'intérêt du génotypage systématique devrait être discuté, avec pour corollaire l'administration d'IEC même chez les malades non hypertendus. Cette mesure thérapeutique semble justifiée chez les malades ayant une protéinurie supérieure à 2 g/24 h, mais elle doit être validée.

Glomérulonéphrites extra-membraneuses

Épidémiologie et étiologies

C'est la deuxième glomérulonéphrite « primitive » dans le monde après la glomérulonéphrite mésangiale à dépôts IgA, et la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique en occident. En Europe et aux États-Unis, elle est près de trois fois plus fréquente chez le sujet âgé de plus de 60 ans que chez l'adulte jeune. Ses étiologies sont variées, mais la plupart des cas de glomérulonéphrite extra-membraneuse n'ont pas de cause reconnue si bien que cette néphropathie est considérée comme « idiopathique » chez 50 à 75 % des patients, selon les études (Glassock 1992). En Bretagne, l'incidence annuelle des formes idiopathiques est de 0,8/100 000 habitants (Simon 1994).

Les formes secondaires de glomérulonéphrites extra-membraneuses se rencontrent essentiellement chez les femmes et après 60 ans (Glassock 1992). A cet âge, les médicaments (sels d'or, D-pénicillamine, anti-inflammatoires non stéroïdiens) sont en cause 1 fois sur 2, une néoplasie 1 fois sur 5, une maladie auto-immune environ 1 fois sur 5. Alors que les causes médicamenteuses touchent essentiellement la population féminine, les cancers

affectent plutôt la population masculine. Il est possible que les causes médicamenteuses progressent, ce qui expliquerait la fréquence croissante des glomérulonéphrites extra-membraneuses dans la population âgée (Simon 1994).

Le pronostic rénal de cette néphropathie est difficile à quantifier. Quatorze à 50 % des malades évoluent vers l'insuffisance rénale, et 10 à 25 % atteignent le stade d'insuffisance rénale terminale (Durin 1990; Schieppati 1993; Honkanen, 1994; Simon, 1994; Winearls 1994). La progression vers l'insuffisance rénale terminale est habituellement lente, sur dix à vingt ans. Les autres patients ont une maladie rénale non ou peu évolutive, avec des rémissions inopinées du syndrome néphrotique ou une protéinurie isolée. Cependant, les rémissions cliniques ne sont pas forcément corrélées à une guérison anatomopathologique, si bien qu'une surveillance prolongée de la fonction rénale est indispensable.

Présentation clinique

Le mode de révélation de ces glomérulonéphrites permet souvent au médecin généraliste de faire rapidement le diagnostic. En effet, 7 à 8 malades sur 10 consultent pour des œdèmes dus au développement d'un syndrome néphrotique. Ceci motive généralement la consultation néphrologique.

Prédicteurs de mauvais pronostic¹

Ce sont :

- un syndrome néphrotique sévère et persistant (risque $\times 2,6$ [Durin 1990]) ;
- le sexe (risque $\times 2,1$ chez l'homme [Durin 1990; Simon 1994]) ;
- des lésions interstitielles étendues ;
- des signes de progression, en particulier des accès d'insuffisance rénale ou une détérioration rapide de la fonction rénale, qui doivent faire rechercher une thrombose des veines rénales et sa complication majeure, l'embolie pulmonaire ;
- une excrétion urinaire persistante du complexe d'attaque membranaire du complément (Kon 1995).

Physiopathologie

La nature de l'antigène impliqué dans la formation des dépôts extra-membraneux reste inconnue (Ronco 1989). Il pourrait s'agir soit d'un antigène exprimé par la cellule épithéliale glomérulaire (podocyte), soit d'un antigène circulant « planté » dans la paroi du capillaire glomérulaire pour des raisons physicochimiques.

Traitement

Le pronostic global relativement favorable des GN extra-membraneuses idiopathiques nécessite de cibler les projets thérapeutiques vers le seul groupe de patients dont l'évolution se fait à long terme vers l'insuffisance rénale chronique terminale. L'identification de meilleurs prédicteurs est indispensable (Ronco 1992). Des études du polymorphisme du gène de l'ACE devraient être entreprises.

L'efficacité de la corticothérapie seule et /ou des immunosuppresseurs, reste controversée (revue dans Winearls 1994; Imperiale 1994), probablement parce que ces traitements lourds ont généralement été appliqués à l'ensemble des malades atteints d'une GN extra-membraneuse idiopathique. Des essais prospectifs randomisés appliqués à la population de patients à haut risque de mort rénale devraient être entrepris, comparant le protocole de Ponticelli (Ponticelli 1984 et 1989) à l'abstention thérapeutique, ou à la prescription d'un IEC ou de ciclosporine.

Résumé Cette glomérulonéphrite fréquente dans sa forme idiopathique, comporte un risque certain (mais de fréquence controversée) d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Il serait nécessaire de mieux définir les critères de mauvais pronostic rénal (génotype de l'ECA?) et de mettre en route des essais thérapeutiques contrôlés réservés aux malades à haut risque de mort rénale.

Hyalinoses segmentaires et focales

Épidémiologie et étiologies

Il s'agit d'une entité hétérogène définie par des lésions caractéristiques du glomérule affectant initialement les podocytes. Il est impossible de donner la moindre estimation de l'incidence de cette maladie, car elle s'observe dans des circonstances très diverses dont beaucoup ne conduisent pas à la biopsie rénale. C'est notamment le cas des lésions de hyalinose qui apparaissent dans les néphrons restants au cours de l'évolution des néphropathies, quelle qu'en soit l'origine, à un stade avancé d'atteinte rénale.

Les HSF peuvent être classées en trois catégories (Glassock 1996) :

- Les hyalinoses primaires sont associées à des lésions glomérulaires dites minimales (effacement des pieds des podocytes) responsables d'un syndrome néphrotique et dans certains cas, à des lésions mésangiales prolifératives. Elles représentent une variante de la néphrose lipoïdique, et leur existence représente incontestablement un élément de gravité car elles sont beaucoup moins sensibles aux corticoïdes que la néphrose à lésions glomérulaires minimales. Elles évoluent dans au moins 50 % des cas vers l'insuffisance rénale terminale (Simon 1994).

- Les hyalinoses secondaires surviennent principalement dans deux circonstances : d'une part, chez des malades infectés par le virus VIH ou héroïnomanes qui évoluent souvent rapidement vers l'insuffisance rénale terminale ; d'autre part, dans les situations pathologiques où les glomérules sont contraints de s'adapter à une situation d'hyperfiltration, d'hyperpression capillaire et /ou d'hypertrophie : réduction néphronique secondaire à toutes les formes de néphropathie (voir chapitre 9), en l'absence de réduction néphronique, diabète, obésité, hypertension artérielle avec lésions vasculaires intrarénales, drépanocytose, cardiopathie congénitale... Les HSF de la grossesse entrent dans ce cadre.
- Enfin, des lésions de hyalinose peuvent apparaître à titre de cicatrice séquellaire de glomérulonéphrites immunologiques et /ou inflammatoires (maladie de Berger, lupus...).

Les patients de race noire ont un risque accru de développer une hyalinose, et les hyalinoses de l'infection VIH s'observent pratiquement exclusivement chez eux.

Quoiqu'il en soit, les HSF représentent environ 20 % des néphropathies glomérulaires conduisant à l'insuffisance rénale. Ce pourcentage ne tient pas compte des formes induites par la réduction néphronique qui représentent un mécanisme d'auto-aggravation important de l'atteinte rénale alors même que le processus pathogène initial est le plus souvent éteint.

Présentation clinique²

La néphrose avec lésions de HSF ne pose pas de problème diagnostique dans la plupart des cas car les malades ont des œdèmes dans le cadre d'un syndrome néphrotique qui les amènent à consulter un médecin généraliste, puis un néphrologue. Dans le recrutement clinique du service de néphrologie du Guy's Hospital à Londres, le seul service de néphrologie en Europe qui reçoit des enfants et des adultes, la moyenne d'âge à la découverte du syndrome néphrotique est de 21 ans, et 60 % des malades de plus de 15 ans ont présenté un syndrome néphrotique avant l'âge de 40 ans.

La HSF sans syndrome néphrotique est beaucoup plus insidieuse car elle se révèle par une protéinurie isolée, souvent le seul signe avant l'apparition de l'insuffisance rénale. L'hypertension artérielle est fréquente. Ce tableau clinique est généralement celui des HSF secondaires (en dehors du sida). Les patients qui ont une protéinurie isolée sont rarement adressés en première intention au néphrologue et sont habituellement suivis par le spécialiste de la pathologie dominante (hypertension artérielle, diabète, obé-

sité...). Malheureusement, le néphrologue n'est amené à donner un avis qu'à un stade tardif de l'évolution. Une enquête menée à Saint-Brieuc a montré que l'incidence annuelle de la protéinurie isolée était de 41/100 000 habitants. Une biopsie rénale n'est pratiquée dans une telle situation que chez 1,6/100 000 habitants, soit un patient sur 25 environ (Simon 1994), si bien que nombre de maladies glomérulaires ne sont pas diagnostiquées aux stades précoces où elles devraient l'être!

La HSF a un pronostic réservé puisqu'un patient sur trois évolue vers l'insuffisance rénale terminale dans un délai de 10 ans, le potentiel évolutif semblant plus élevé chez l'homme que chez la femme (Simon 1994).

La HSF liée à l'infection par le VIH est un cas particulier car elle se présente habituellement sous la forme d'un syndrome néphrotique sévère avec insuffisance rénale rapidement progressive.

Prédicteurs de mauvais pronostic

De nombreuses études ont été consacrées à ce sujet, et le lecteur pourra se reporter pour une revue détaillée de la littérature au chapitre consacré aux maladies glomérulaires primitives dans l'ouvrage de Brenner (Glassock 1996). Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont :

- la présence d'un syndrome néphrotique : dans la série de Korbet et coll. (1994), la survie rénale cumulée à 10 ans était de 25 à 55 % en cas de syndrome néphrotique, et de 85 à 90 % en son absence ;
- sa corticorésistance ;
- l'hypertension artérielle persistante ;
- la présence d'une insuffisance rénale au stade initial ;
- la sévérité des lésions glomérulaires (prolifération mésangiale, collapsus des anses capillaires) ou leur association à des lésions vasculaires et à une fibrose interstitielle ;
- la race noire ;
- le sexe mâle.

Physiopathologie

La physiopathologie de la HSF est mal connue (revue dans D'Agati 1994).

Les lésions podocytaires semblent constituer le dénominateur commun à l'ensemble des causes de HSF. Elles peuvent être engendrées par :

- des facteurs circulants qui augmentent la perméabilité du capillaire glomérulaire et sont responsables de la récurrence de la maladie chez environ 30 % des malades transplantés pour HSF ;
- des facteurs de croissance comme le *fibroblast growth factor* basique (Ray 1994) ;

- les modifications de l'hémodynamique intraglomérulaire ou du volume glomérulaire qui entraînent une distorsion des podocytes (réduction néphronique, diabète...);
- des facteurs génétiques, comme le suggèrent la plus forte incidence de la maladie chez les sujets de race noire et le modèle expérimental des souris ROP/Os + (voir chapitre 9).

Traitement

On dispose de peu d'études contrôlées permettant d'apprécier l'efficacité des traitements chez l'adulte. Dans les formes avec syndrome néphrotique, les glucocorticoïdes n'induisent une rémission que dans environ 50 % des cas (Banfi 1991 ; Korbet 1994). Ces études et d'autres suggèrent que le syndrome néphrotique de la HSF nécessite une corticothérapie plus prolongée et à doses plus fortes que le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales. Quatre à six mois de traitement au moins ont été recommandés (Ponticelli 1994). Les résultats des traitements immunosuppresseurs sont difficiles à évaluer. Ils ne semblent pas supérieurs à la corticothérapie intense et prolongée. La ciclosporine peut être efficace sur le syndrome néphrotique mais n'empêche pas la progression des lésions rénales qu'elle peut, au contraire, accélérer (Meyrier 1994).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) réduisent le débit de protéinurie de 40 à 60 % chez la majorité des patients avec une HSF (revue dans Glasscock 1996). Le mécanisme de cet effet fait probablement intervenir des modifications hémodynamiques rénales aboutissant à une diminution de la pression capillaire. La réduction de la protéinurie pourrait améliorer les lésions podocytaires et tubulo-interstitielles. En outre, les IEC sont susceptibles de diminuer la production du *transforming growth factor- β* , principale cytokine fibrogène dont la synthèse est stimulée par l'angiotensine II. Enfin, ils ont un effet favorable sur la pression artérielle systémique. L'administration prolongée d'IEC pourrait donc être bénéfique chez les malades avec un débit de protéinurie élevé, une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale progressive. Des essais contrôlés s'avèrent indispensables.

Les mesures adjuvantes visant à réduire une éventuelle obésité ou à contrôler l'hypercholestérolémie peuvent avoir des effets favorables.

Résumé Cette glomérulonéphrite dont l'incidence est difficile à apprécier comporte un risque élevé d'évolution vers l'insuffisance rénale. Le dépistage des formes avec protéinurie isolée devrait être amélioré, conduisant à une prise en charge conjointe par le généraliste, les divers spécialistes (diabétologue, cardiologue, interniste...) et le néphrologue. Il est indispensable de mettre en route des essais thé-

rapeutiques nationaux, voire internationaux, visant à apprécier l'effet de certaines thérapeutiques non seulement sur la protéinurie ou le syndrome néphrotique mais surtout sur l'évolution des lésions rénales surveillée par des biopsies.

Glomérulonéphrites prolifératives avec croissants

Épidémiologie et étiologies

Ce sont des maladies rares (moins de 1 nouveau cas/an/100 000 habitants) mais graves, qui rendent compte de 12 % des insuffisances rénales terminales d'origine glomérulaire (Andrassy 1991; Simon 1994). Elles touchent surtout les sujets âgés, leur incidence entre 60 et 80 ans étant deux fois plus élevée qu'entre 40 et 60 ans, et huit fois plus élevée qu'entre 20 et 40 ans (Simon 1994).

L'examen en immunofluorescence de la biopsie rénale, confronté aux données cliniques et biologiques, permet de classer ces glomérulonéphrites en trois catégories.

Les formes avec dépôts linéaires d'immunoglobuline sont souvent associées à une atteinte pulmonaire dans le cadre d'un syndrome de Goodpasture et sont dues à la production d'anticorps dirigés contre les membranes basales du glomérule rénal et de l'alvéole pulmonaire. Elles peuvent avoir une origine toxique (produits utilisés pour le nettoyage des fours de type « Décapfour », D-pénicillamine, pollution) et sont favorisées par le tabagisme. Elles sont observées surtout chez l'adulte jeune. Elles représentent actuellement une faible minorité des glomérulonéphrites prolifératives à croissants, probablement moins de 15 %.

Les formes avec dépôts granuleux d'immunoglobuline s'observent principalement au cours d'affections systémiques telles que le lupus érythémateux aigu disséminé, le purpura rhumatoïde, les infections sévères et certains cancers. Elles peuvent aussi compliquer l'évolution d'une glomérulonéphrite primitive telle qu'une maladie de Berger ou une glomérulonéphrite extra-membraneuse. Elles représentent environ un tiers des cas de glomérulonéphrites prolifératives avec croissants.

Les formes sans dépôt d'immunoglobuline ou avec des dépôts de faible abondance, dites pauci-immunes, sont actuellement les plus fréquentes. Ce sont des maladies du sujet âgé (moyenne d'âge = 62 ans) (Bindi 1993). Elles représentent la localisation rénale d'une maladie inflammatoire systémique des vaisseaux appelée vascularite (Ronco 1993), et sont associées à la présence d'anticorps dirigés contre le cytoplasme des polynucléaires. Dans certains cas, la vascularite sous-jacente est une granulomatose de Wegener (Bindi 1993; Ronco 1993). Ces maladies semblent plus fréquentes chez les sujets

exposés à des toxiques inhalés, silice en particulier. Dans une étude cas-contrôles portant sur 16 cas de granulomatose de Wegener et sur 32 contrôles appariés pour l'âge et le sexe, l'inhalation de silice multipliait par 7 le risque de granulomatose de Wegener (Nuyts 1995).

Dans toutes ces formes, l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est quasi-inéluctable en l'absence d'un traitement approprié et urgent.

Présentation clinique³

Dans les cas les plus typiques, le tableau réalisé est celui d'une glomérulonéphrite rapidement progressive responsable d'insuffisance rénale aiguë. Cependant, le caractère glomérulaire de l'insuffisance rénale qui conduit impérativement à la biopsie rénale pour confirmation diagnostique et décision thérapeutique, n'est pas toujours reconnu d'emblée dans les services de médecine où ces patients âgés sont souvent hospitalisés. En outre, le médecin qui prend en charge ces patients ne connaît pas toujours l'intérêt diagnostique et thérapeutique d'une biopsie rénale réalisée en urgence.

Dans certains cas, la symptomatologie se réduit à une hématurie, souvent macroscopique, associée à une insuffisance rénale modérée. Le risque est grand de méconnaître la valeur de ces signes qui traduisent l'existence de lésions glomérulaires évolutives conduisant inéluctablement à l'insuffisance rénale terminale.

Quelle que soit la présentation clinique, force est de constater un retard anormal du diagnostic et de la thérapeutique, expliqué principalement par la méconnaissance de ces maladies dans les milieux non néphrologiques. Dans notre étude publiée en 1993 portant sur 38 cas (Bindi 1993), les manifestations extrarénales précédaient de 17 mois en moyenne la découverte de la maladie rénale chez 32 patients. Dans bien des cas, l'analyse de l'urine à l'aide d'une bandelette au début de l'évolution de la vascularite aurait permis de faire le diagnostic de l'atteinte rénale et de mettre en route un traitement approprié.

Physiopathologie

Les croissants qui obstruent la chambre urinaire du glomérule, empêchant la filtration de l'urine, sont constitués principalement des cellules épithéliales pariétales de la capsule de Bowman et de macrophages qui envahissent le glomérule quand la capsule est rompue. L'objet de ce rapport n'est pas de détailler les mécanismes physiopathologiques qui conduisent à la prolifération des cellules (le lecteur pourra se reporter au chapitre corres-

pondant dans le supplément du journal *Néphrologie* édité par J.M. Suc et P. Ronco en 1992). Il faut souligner que les phénomènes de coagulation intraglomérulaire dont témoignent les dépôts de fibrine jouent vraisemblablement un rôle important dans la formation des croissants.

Traitement

Les glomérulonéphrites prolifératives pauci-immunes avec croissants sont remarquablement sensibles à la thérapeutique reposant sur les corticoïdes seuls ou associés au cyclophosphamide, pourvu que le traitement soit mis en route précocement. A titre d'exemple, dans notre série publiée en 1993 (Bindi), 16 des 25 malades qui avaient une insuffisance rénale sévère (définie par une créatininémie $> 250 \mu\text{mol/l}$) ont amélioré voire normalisé leur fonction rénale. Huit malades ont atteint le stade d'insuffisance rénale terminale en raison d'un traitement trop tardif.

La précocité du traitement spécifique est également un élément essentiel du pronostic dans les formes avec dépôts linéaires ou granuleux d'immunoglobuline.

Résumé Ces glomérulonéphrites sont sévères avec un diagnostic souvent trop tardif alors qu'un traitement efficace est disponible. Il faut faire connaître ces affections dans les milieux non néphrologiques, l'association hématurie-insuffisance rénale progressive devant conduire à l'hospitalisation en milieu néphrologique pour la réalisation d'une biopsie rénale, même chez les sujets très âgés auxquels on pourra ainsi éviter la dialyse.

Propositions

Diffuser les connaissances

Les néphropathies glomérulaires non diabétiques sont, à égalité avec les néphropathies vasculaires, la première cause d'insuffisance rénale terminale en France, responsables d'au moins 20 % des cas.

Quatre néphropathies glomérulaires seulement sont responsables de 80 % des insuffisances rénales d'origine glomérulaire : la maladie de Berger (40 %), les hyalinoses segmentaires et focales (18 %), les glomérulonéphrites prolifératives avec croissants (12 %), les glomérulonéphrites extra-membraneuses (9 %).

Leur dépistage repose sur la bandelette urinaire.

Leur diagnostic est impératif, même dans les formes apparemment latentes, car elles peuvent évoluer à bas bruit vers l'insuffisance rénale.

Leur diagnostic repose sur la biopsie rénale qui doit être faite en milieu néphrologique pour diminuer au maximum l'incidence des complications

et pour permettre une lecture appropriée de la biopsie utilisant les techniques d'analyse les plus récentes.

Elles nécessitent une prise en charge spécifique en collaboration avec le médecin généraliste. Des traitements efficaces sont disponibles, mais les indications de certains d'entre eux restent à définir.

Le traitement ne peut être réellement efficace qu'avant le stade d'insuffisance rénale (plus de 75 % des néphrons sont alors détruits!).

Les glomérulonéphrites rapidement progressives sont généralement très sensibles à la corticothérapie à forte dose, y compris chez le sujet âgé.

Améliorer le dépistage

Sachant qu'une maladie glomérulaire est pratiquement toujours responsable d'une protéinurie et /ou d'une hématurie :

Une étude des urines à l'aide de bandelettes réactives devrait être systématique pendant la vie scolaire, et devrait être réalisée très régulièrement à partir de l'âge de 20 ans. Elle devrait faire partie des bilans de santé et des visites de médecine du travail. Un dépistage annuel serait idéal.

En outre, elle devrait être systématiquement effectuée quand il existe des signes d'une maladie pouvant comporter une atteinte glomérulaire (hypertension artérielle, obésité, vascularite, infection par le VIH,...).

Organiser des essais thérapeutiques multicentriques

Compte tenu des effets délétères de l'angiotensine II sur l'hémodynamique glomérulaire et de son rôle fibrogène potentiel, des essais thérapeutiques visant à tester l'efficacité des IEC dès la découverte des NG devraient être entrepris. De tels essais sont tout à fait réalisables en particulier dans la maladie de Berger en raison de sa forte incidence.

Favoriser des programmes de recherche sur :

- les facteurs génétiques de progression (polymorphisme de l'ACE, de l'inhibiteur de type I des activateurs du plasminogène, du collagène de type I, ...) ;
- l'identification de nouveaux prédictors de l'insuffisance rénale : par exemple, évaluation quantitative de la production des collagènes de type I et de type III (qui sont les principaux constituants de la fibrose) par l'étude de biopsies cutanées ;
- les mécanismes moléculaires de la fibrose (différenciation et prolifération des fibroblastes, facteurs de transcription contrôlant l'expression tissu-spécifique du collagène de type I, rôle des métalloprotéases matricielles dans l'accumulation de matrice extracellulaire...).

RÉFÉRENCES

- ANDRASSY K, KUSTER S, WALDHERR R *et al.* Rapidly progressive glomerulonephritis : Analysis of prevalence and clinical course. *Nephron* 1991 **59** : 206-212.
- BAILEY RR, LYNN KL, ROBSON RA *et al.* Long term follow-up of patients with IgA nephropathy. *NZ Med J* 1994 **107** : 142-144.
- BANFI G, MORIGGI M, SABADINI E *et al.* The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin Nephrol* 1991 **36** : 53-59.
- BERGSTROM J, ALVESTRAND A, BUCHT H *et al.* Progression of chronic renal failure in man is retarded with more clinical follow up and better blood pressure control. *Clin Nephrol* 1986 **25** : 1-6.
- BERTHOUX P, EL DEEB S, BOULHAROUZ R *et al.* HLA molecules and genes in primary IgA nephritis with end-stage renal failure. *Contrib Nephrol Basel Karger* 1995 **111** : 24-28.
- BINDI P, MOUGENOT B, MENTRE F *et al.* Necrotizing crescentic glomerulonephritis without significant immune deposits : a clinical and serological study. *Q J Med* 1993 **86** : 55-68.
- D'AGATI V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1994 **46** : 1223-1241.
- D'AMICO G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis : survey of the recent literature. *Am J Kidney Dis* 1992 **20** : 315-323.
- D'AMICO G, RAGNI A, GANDINI E *et al.* Typical and atypical natural history of IgA nephropathy in adult patients. In Bene MC, Faure GC, Kessler M (eds) : *IgA nephropathy : the 25th year*. Contrib Nephrol, Basel Karger, 1993, vol 104, pp. 6-13.
- DONADIO JV Jr, BERGSTRALLI ES, OFFORD UP *et al.* A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 1994 **331** : 1194-1199.
- DURIN S, BARBANEL C, LANDAIS P *et al.* Évolution à long terme des glomérulonéphrites extra-membraneuses idiopathiques. *Néphrologie* 1990 **11** : 67-71.
- FALK MC, NG G, ZHANG GY *et al.* Infiltration of the kidney by ab and gd T cells : Effect on progression in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995 **47** : 177-185.
- FENNESSY M, HITMAN GA, MOORE RH *et al.* HLA-DQ gene polymorphism in primary IgA nephropathy in three European populations. *Kidney Int* 1996 **49** : 477-480.
- GALLA JH. IgA Nephropathy. *Kidney Int* 1995 **47** : 377-387.
- GLASSOK RJ. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992 **7** (Suppl 1) : 64-71.
- GLASSOK R. J. IgA nephropathy : report of a symposium down under. *Nephrol Dial Transplant* 1994 **9** : 1341-1343.
- GLASSOK RJ, COHEN AH, ADLER SG. Primary glomerular diseases. In Brenner B (ed) : *The Kidney* (Saunders). Vol II, 1996 : 1392-1497.
- HOGG RJ, SILVA FG, WYATT RJ *et al.* Prognostic indicators in children with IgA nephropathy - Report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Pediatr Nephrol* 1994 **8** : 15-20.

HOGG RJ. A randomized, placebo-controlled, multicenter trial evaluating alternate-day prednisone and fish oil supplements in young patients with immunoglobulin A nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1995 **26** : 792-796.

HONKANEN E, TÖRNROTH T, GRÖNHAGEN-RISKA C *et al.* Long-term survival in idiopathic membranous glomerulonephritis : can the course be clinically predicted? *Clin Nephrol* 1994 **41** : 127-134.

HUNLEY TE, JULIAN BA, PHILLIPS III JA *et al.* Angiotensin converting enzyme gene polymorphism : Potential silencer motif and impact on progression in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1996 **49** : 571-577.

IBELS LSA, GYÖRY Z. IgA nephropathy : Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine* 1994 **73** : 79-102.

IMPERIALE TF, GOLDFARDS S, BERNS JS. Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 1995 **5** : 1553-1558.

JULIAN B, WALDO F, REFAI A *et al.* IgA nephropathy, the most common glomerulonephritis worldwide. *Am J Med* 1988 **84** : 129-132.

KON SP, COUPES B, SHORT CD *et al.* Urinary C5b-9 excretion and clinical course in idiopathic human membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995 **48** : 1953-1958.

KORBET SM, SCHWARTZ MM, LEWIS EJ. Primary focal segmental glomerulosclerosis : Clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 1994 **23** : 773-783.

LEVY M. Multiplex families in IgA nephropathy. 1993. In Bene MC, Faure GC, Kessler M (eds) : IgA nephropathy : the 25th year. *Contrib Nephrol Basel Karger* **104** : 46-53.

LUGER AM, KOMATHIREDDY G, WALKER REW *et al.* Molecular and serologic analysis of HLA genes and immunoglobulin allotypes in IgA nephropathy. *Autoimmunity* 1994 **19** : 1-5.

MEYRIER A, NOEL L-H, AURICHE P, CALLARD P. Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1994 **45** : 1446-1456.

NUYTS GD, VAN VLEM E, DE VOS A *et al.* Wegener granulomatosis is associated to exposure to silicon compounds : a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 1995 **10** : 1162-1165.

PONTICELLI C, PASSERINI P. Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994 **46** : 595-604.

PONTICELLI C, ZUCHELLI P, IMBASCIATI E *et al.* Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1984 **310** : 946-950.

PONTICELLI C, ZUCHELLI P, PASSERINI P *et al.* A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989 **320** : 8-13.

RAGUENES O, MERCIER B, CLEDES J *et al.* HLA class II typing and idiopathic IgA nephropathy (IgAN) : DQB1 * 0301, a possible marker of unfavorable outcome. *Tissue Antigens* 1995 **45** : 246-249.

RAY PE, BRUGGEMAN LA, WEEKS BS *et al.* FGF and its low affinity receptors in the pathogenesis of HIV-associated nephropathy in transgenic mice. *Kidney Int* 1994b **46** : 759-772.

RONCO P-M. Faut-il traiter les glomérulonéphrites extramembraneuses idiopathiques? *Néphrologie* 1992 **13** : 189-191.

- RONCO P, GENITEAU M, VAN LEER E *et al.* Les glomérulonéphrites extramembraneuses : un modèle d'étude des antigènes néphrotigènes. *Med Sci* 1989 **5** : 293-302.
- RONCO P, MOUGENOT B, BINDI P *et al.* Les glomérulonéphrites extracapillaires « idiopathiques » sans dépôt immun sont des vascularites : analyse clinique et sérologique. *Bull Acad Nat Méd* 1993 **177** : 481-498.
- ROSTOKER G, DESVAUX-BELGHITI D, PILATTE Y *et al.* High-dose immunoglobulin therapy for severe IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura. *Ann Intern Med* 1994 **120** : 476-484.
- SCHIEPPATI A, MOSCONI L, PERNA A *et al.* Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993 **329** : 85-89.
- SCHMIDT S, STIER E, HARTUNG R *et al.* No association of converting enzyme insertion/deletion polymorphism with immunoglobulin A glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1995 **26** : 727-731.
- SIMON P, ANG KS, BAVAY P *et al.* Glomérulonéphrite à immunoglobulines A. Épidémiologie dans une population de 250 000 habitants. *Presse Méd* 1984 **13** : 257-260.
- SIMON P, RAMÉE MP, AUTULY V *et al.* Epidemiology of primary glomerular diseases in a french region. Variations according to period and age. *Kidney Int* 1994 **46** : 1192-1198.
- SIMON P, OLIVIER C. La fréquence de la protéinurie isolée ou associée à une hématurie est plus élevée dans la population hypertendue que dans la population normotendue. *Néphrologie* 1994b **12** : 259.
- SINNIAH R. Occurrence of mesangial IgA and IgM deposits in a control necropsy population. *J Clin Pathol* 1983 **36** : 276-278.
- SUC JM, RONCO P. Les glomérulonéphrites rapidement progressives (GNRP) : des croissants à l'activation des polynucléaires. *Néphrologie* 1992 : 241-242.
- WALDHERR R, RAMBAUSEK M *et al.* Frequency of mesangial IgA deposits in a non selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant* 1989 **4** : 943-948.
- WIDSTAM-ATTORPS U, BERG U, BOHMAN SO *et al.* Proteinuria and renal function in relation to renal morphology : a clinicopathological study of IgA nephropathy at the time of kidney biopsy. *Clin Nephrol* 1992 **38** : 245-253.
- WINEARLS CG, SANDERSON F. Treatment of aggressive idiopathic membranous glomerulonephritis. *Q J Med* 1994 **87** : 199-201.
- WYATT RJ, KRITCHEVSKY SB, WOODFORD SY *et al.* IgA nephropathy : long-term prognosis for pediatric patients. *J Pediatr* 1995 **127** : 913-919.
- YOSHIDA H, MITARAI T, KAWAMURA T *et al.* Role of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1995 **96** : 2162-2169.