

# Les Glomérulopathies chroniques

# Démarche diagnostique

Clinique

Anatomopathologique

Etiologies

**Plusieurs expressions:**

Protéinurie et/ou hématurie  
microscopiques isolées

Hématurie macroscopique récidivante

Syndrome néphrotique

Syndrome néphritique aigu

Insuffisance rénale aiguë ou rapidement  
progressive

Insuffisance rénale chronique

Syndrome hémolytique et urémique

**1- lésions non spécifiques :**

LGM

GSFS

GN à dépôts mésangiaux d'IgA

GEM

Prolifération mésangiale diffuse

GNMP

GN à croissants

MAT et SHU

**Primitive**

**Secondaire**

- Maladies de système (lupus,  
vascularites, purpura rhumatoïde,  
cryoglobulinémie)

- Infections

- Toxiques

- Néoplasiques

- Génétiques

**2- lésions spécifiques d'une étiologie :**

GNA post-infectieuse

Amyloïdose

Diabète (néphropathie diabétique)

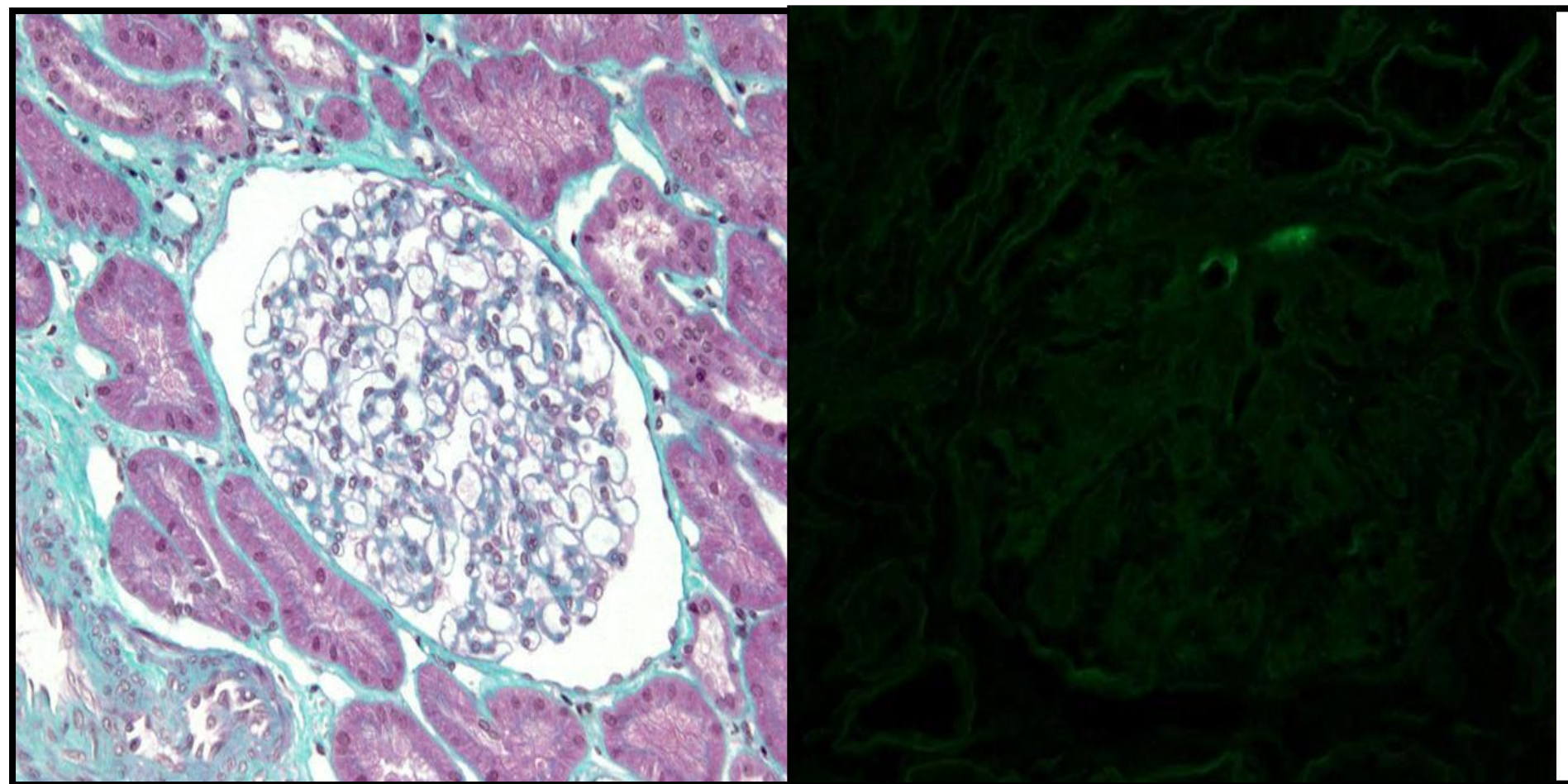
Lupus érythémateux disséminé (néphropathie lupique)

VIH (HIVAN)

Syndrome d'Alport

# Lésion glomérulaire minimale =LGM (Minimal Change Disease)

Anapath: examen normal en MO et en IF



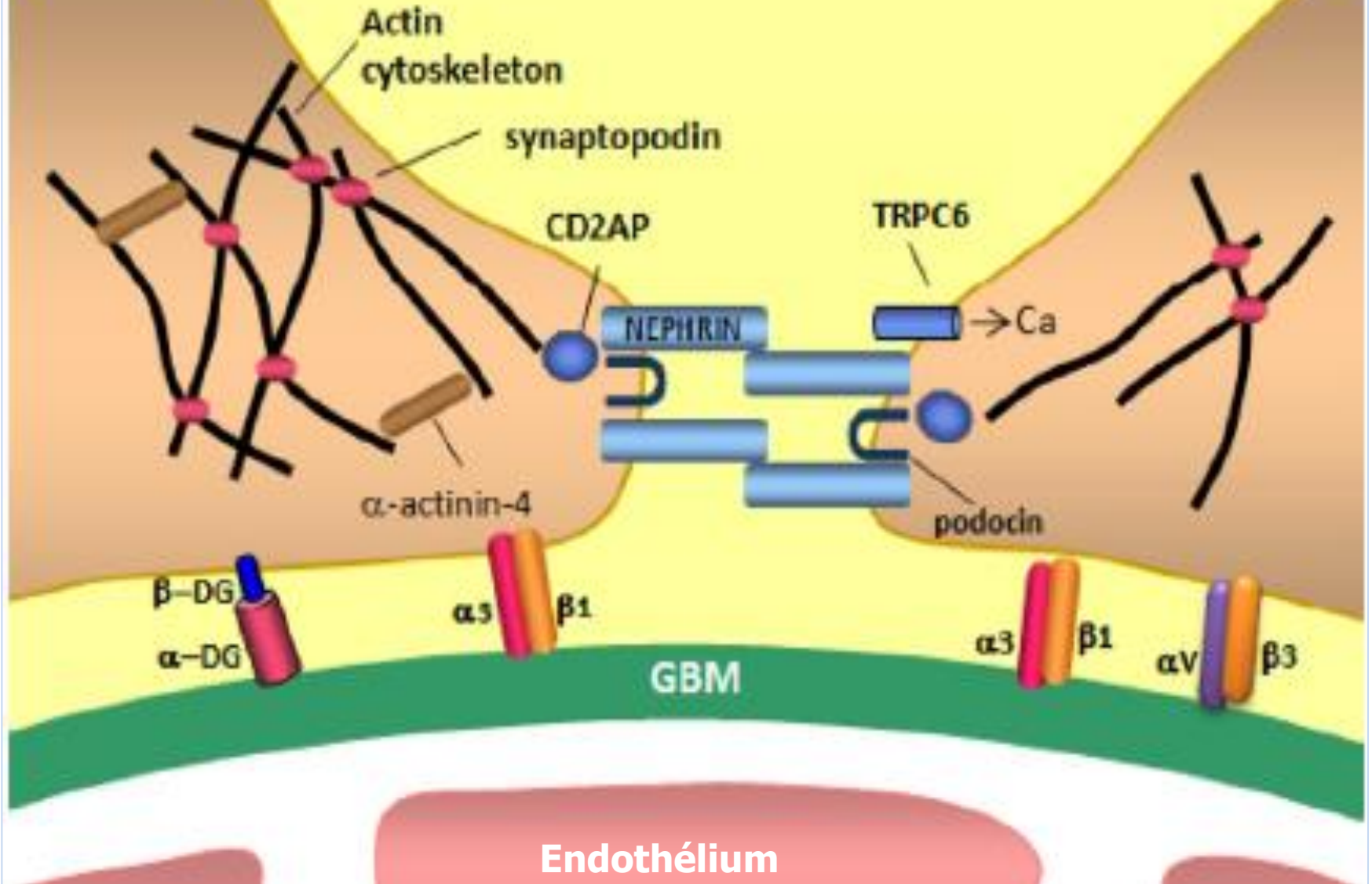
# LGM

- SN pur
- Plus fréquent chez les enfants et adolescents
- 1<sup>ère</sup> lésion SN enfants
- Formes idiopathiques > 80 % des cas notamment en Pédiatrie

Possible rôle du lymphocyte T ?

- Formes secondaires  $\pm$  20 % (concerne ++ adultes) : AINS, hémopathies malignes, cancer, Filariose, produits éclaircissants la peau
- Cortico-sensibilité > 80 % dans les formes idiopathiques  
Bon pronostic avec rémission dans plusieurs cas
- En cas de cortico-résistance ou cortico-dépendance:
  - ❖ GSFS méconnu?
  - ❖ Anomalies génétiques sous-jacentes?

Cytosquelette podocytaire illustrant quelques protéines dont le déficit peut être d'origine génétique



# Traitement LGM=CTCD ± immunosuppresseurs

Indications des immunosuppresseurs:

- Effets indésirables des CTCD, épargne cortisolique
- Cortico-dépendance ou cortico-résistance

| Médicaments                      | Mécanisme                            | Efficacité | observation                           |
|----------------------------------|--------------------------------------|------------|---------------------------------------|
| Levamisole                       | Répresseur TH2                       | ±          | abandonné                             |
| Cyclophosphamide<br>Chlorambucil | Agents alkylants                     | acceptable | Stérilité, cancer, fibrose pulmonaire |
| Cyclosporine,<br>Tacrolimus      | Anticalcineurine                     | Bonne      | néphrotoxicité                        |
| MMF (mycophénolate mofetil)      | Antimétabolites (lymphocytes T et B) | Bonne      |                                       |
| Sirolimus                        | Inhibition voie mTOR                 | Bonne ?    | Si échec ttt ci-haut                  |
| Rituximab                        | Anti-CD 20 lymphocyte B              | Bonne ?    |                                       |

# Traitement LGM

- La réponse aux CTCD conforte le diagnostic de LGM par opposition à la HSF.
- En première ligne : prednisone 1mg/kg pendant  $\pm$  1 mois (enfants) à 2 mois (adultes)

Rémission dans 75% des cas de l'adulte

- Ensuite diminution lente de la posologie (sur 6 mois)
- Les rechutes sont fréquentes (> 50% des patients) et surviennent parfois en cours de dégression de la corticothérapie (cortico-dépendance)...
- En seconde ligne : cyclophosphamide, Cyclosporine/ Tacrolimus, Rituximab (anti-CD 20)



# GSFS= glomérulosclérose focale et segmentaire

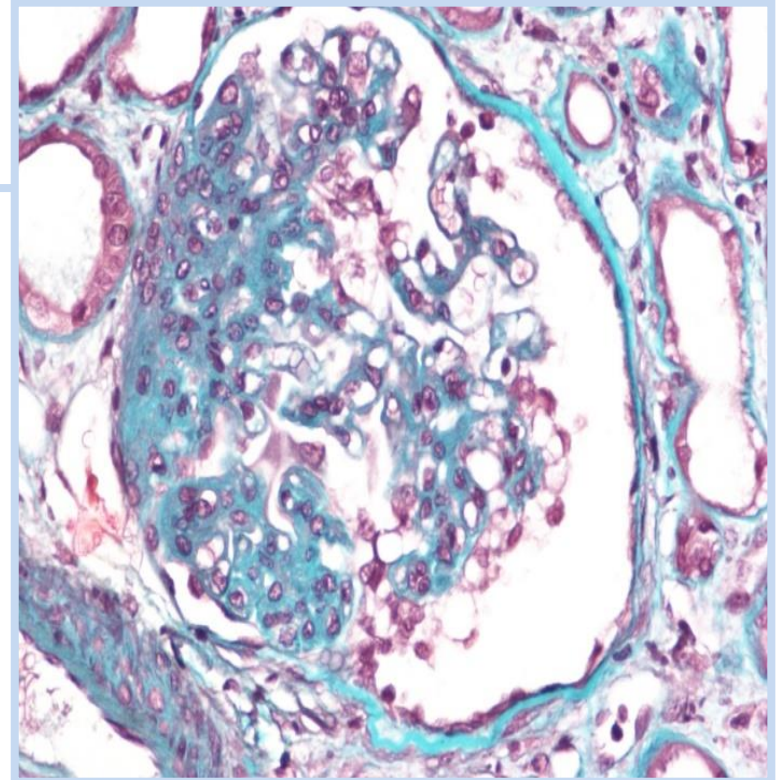
MO = clé du diagnostic (dépôts hyalins)

Au moins 50 % des glomérules touchés

Glomérules touchés partiellement

## 5 types histologiques :

- 1) Forme classique
- 2) GSFS avec hyper cellularité mésangiale
- 3) GSFS péri hilare
- 4) GSFS du pôle tubulaire ("Tip lesion")
- 5) GSFS avec collapsus du flocculus ("Collapsing nephropathy")



On classe généralement aussi la Sclérose Mésangiale Diffuse parmi les GSFS



# GSFS

- Clinique variable faite de Protéinurie d'importance variable, HTA, hématurie, insuffisance rénale
- Clinique et Pronostic en fonction de la lésion histologique
- ❖ GSFS avec collapsus du flocculus: forme sévère (++ race noire)
- ❖ Tip lesion: forme cortico-sensible (++ race blanche)
  
- Formes secondaires: VIH, drépanocytose, Obésité, réduction néphronique, héroïne, antécédent d'agression rénale aigue  
AINS?  
Cfr tout facteur favorisant une hyperfiltration glomérulaire
  
- Anomalies génétiques dans certains cas  
La susceptibilité de la race noire à développer cette lésion est associé à des mutations du gène de Apol1 (allèles à risque= G1 et G2)  
G1G1, G2G2 et G1G2 risque élevé  
G1G0 et G2G0 risque diminué  
G0G0 faible risque

## ORIGINAL ARTICLE

## G1 is the major APOL1 risk allele for hypertension-attributed nephropathy in Central Africa

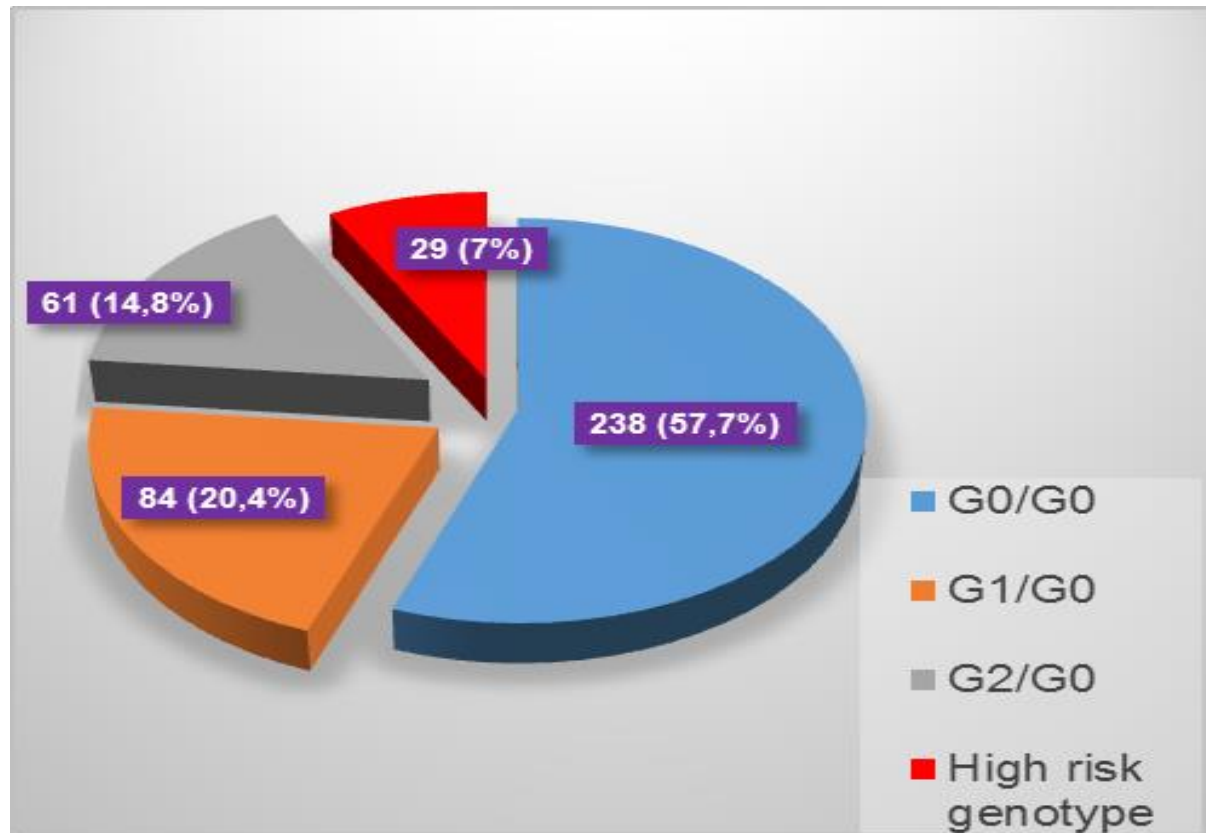
Ernest K. Sumaili<sup>1</sup>, Revital Shemer<sup>2</sup>, Ety Kruzal-Davila<sup>2,3</sup>, Eric P. Cohen<sup>4</sup>, Pierre N. Mutantu<sup>5</sup>, Justine B. Bukabau<sup>1</sup>, Jean Robert R. Makulo<sup>1</sup>, Vieux M. Mokoli<sup>1</sup>, Jeannine L. Luse<sup>6</sup>, Nestor M. Pakasa<sup>7</sup>, Etienne Cavalier<sup>8</sup>, Roger D. Wumba<sup>9</sup>, Anat Reiner-Benaim<sup>10</sup>, Geoffrey Boner<sup>11</sup>, Meyer Lifschitz<sup>12</sup>, Nazaire M. Nseka<sup>1</sup>, Karl Skorecki<sup>2,3</sup> and

Table 4. Comparison of APOL1 genotype counts between Africa and the USA

|                                      | G1/G1 | G1/G0 | G2/G2     | G2/G0 | G1/G2 | G0/G0 | Total |
|--------------------------------------|-------|-------|-----------|-------|-------|-------|-------|
| Hypertension-attributed CKD and ESKD |       |       |           |       |       |       |       |
| Present report                       | 7     | 17    | 0         | 7     | 3     | 45    | 79    |
| Ulasi et al. [19]                    | 14    | 9     | 0         | 3     | 15    | 3     | 44    |
| Tzur et al. [2]                      | 63    | 82    | 18        | 50    | 59    | 85    | 357   |
| Genovese et al.-a [1]                | 60    | 27    | 14        | 9     | 53    | 29    | 192   |
| Genovese et al.-b [1]                | 219   | 173   | 44        | 127   | 203   | 239   | 1002  |
|                                      | NS    | NS    | P = 0.005 | NS    | NS    | NS    |       |
| Controls                             |       |       |           |       |       |       |       |
| Present report                       | 0     | 27    | 1         | 10    | 1     | 44    | 83    |
| Ulasi et al. [19]                    | 5     | 12    | 1         | 14    | 4     | 7     | 43    |
| Tzur et al. [2]                      | 7     | 73    | 6         | 75    | 15    | 337   | 513   |
| Genovese et al.-a [1]                | 9     | 41    | 5         | 36    | 8     | 77    | 176   |
| Genovese et al.-b [1]                | 41    | 250   | 18        | 155   | 50    | 409   | 923   |
|                                      | NS    | NS    | NS        | NS    | NS    | NS    |       |

# VARIANTS GENETIQUES D'APOL1 ET RISQUE DE MICROALBUMINURIE CHEZ LES ENFANTS CONGOLAIS PRESUMES SAINS

Ekulu PM, Makulo JR, Lepira FB, Congrès SFNDT, Nice 2017



# GSFS, rationalité du traitement

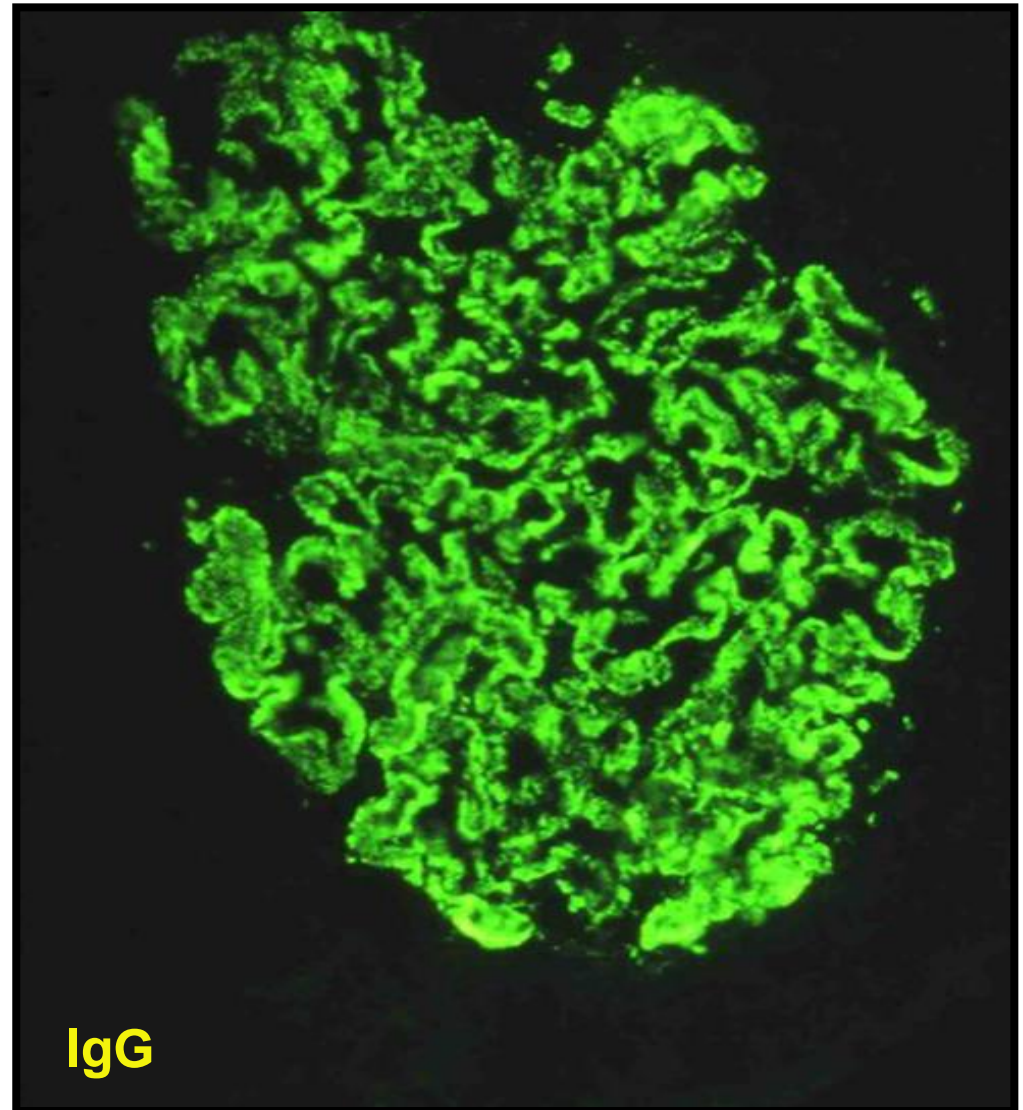
- IEC justifié dans tous les cas suite à son effet anti protéinurique
- Formes idiopathiques
  - ❖ CTCD si Tip lesion
  - ❖ Immunosuppresseurs dans les autres formes  
cfr traitement des LGM cortico-dépendant s et cortico-résistants
- Dans les formes génétiques: CTCD et immunosuppresseurs non justifiés  
Le recours à la cyclosporine est parfois préconisé pour exploiter son effet stabilisant du cytosquelette du podocytaire.
- Formes secondaires: traitement étiologique + IEC  
CTCD utilisé dans certaines séries d'HIVAN

# GEM (glomérulonéphrite membraneuse)

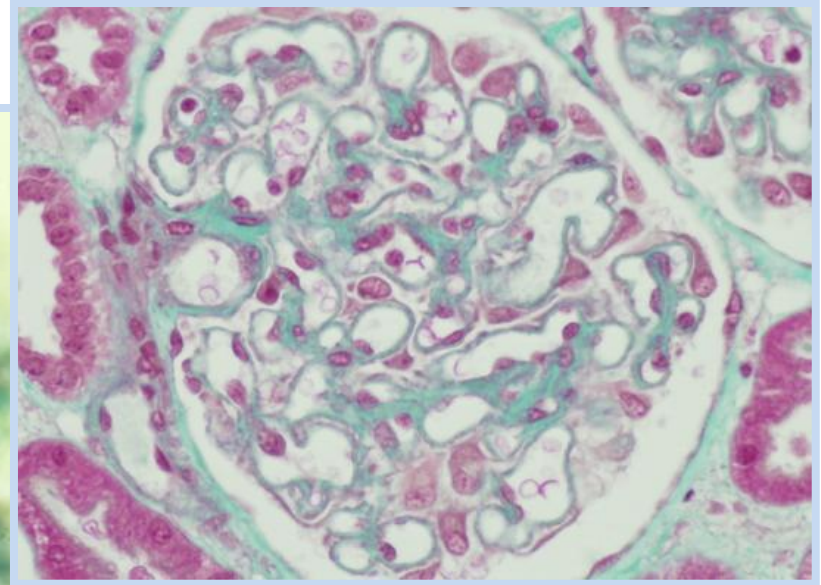
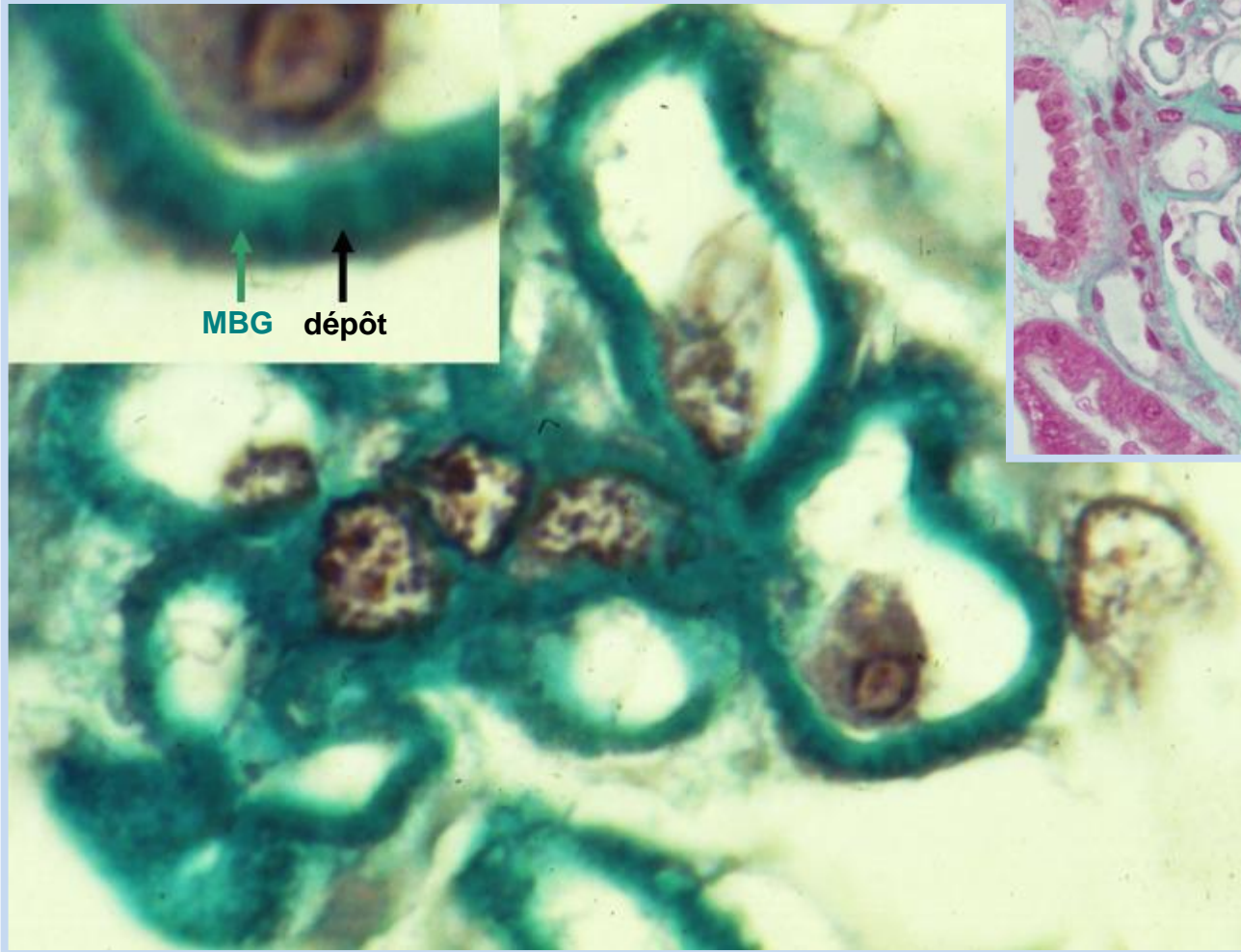
IF = clef du diagnostic

Dépôts extra-membraneux

granuleux d'IgG dans tous les  
glomérules



# GEM





# GEM

- Protéinurie massive : adultes > enfants
  - ❖ Progression lente de la maladie: insuffisance rénale après 10-20 ans
  - ❖ Parfois rémission spontanée
- Parfois on a une hématurie microscopique dans 30 % des cas
- Pas d'hématurie macroscopique, HTA dans 50 % des cas
- Formes secondaires: VHB, VHC, malaria à Plasmodium malariae, LED, AINS, syphilis congénital, filariose, captopril, néoplasme

- Formes idiopathiques: > 90 % des cas

Ag alimentaires ? Cfr albumine d'origine bovine

Immunisation:

- ❖ Ac contre endopeptidase podocytaire (allo-immunisation materno-transmise)
- ❖ Ac contre récepteurs phospholipase A2 podocytaire (auto-immunisation)

Risque augmente chez les variants génétiques:

- ❖ récepteurs PLA2
- ❖ HLA-DQA1 Xsome 6p21 (présentation épitopes de PLA2R1 au système immunitaire)



# Traitement GEM

- Exclure avant tout un néoplasme: cancer occulte? Hémopathie maligne?
- Si protéinurie < 1 g/24 heures et absence d'insuffisance rénale:
  - ❖ Pas de ttt lésionnel, expectative
  - ❖ Se soustraire de facteurs d'exposition (Penicillinase, Sel d'or, AINS)
- Si SN et/ou insuffisance rénale:
  - ❖ Pas de CTCD en monothérapie
  - ❖ Associer Alkylants et CTCD  
Cyclophosphamide aussi efficace que chlorambucil
  - ❖ Privilégier le schéma Ponticeli pour réduire les ES de cyclophosphamide  
Endoxan® 1g IV dilué 1x/mois pdt 6 mois et non Endoxan ® 50 mg/j po
- Si échec d'Endoxan®: cyclosporine ? Rôle dans le maintien du cytosquelette podocytaire

# GEM

## Evolution

30% : rémission

40% : SN persistant, avec maintien de la fonction rénale

30% : SN persistant, avec détérioration de la fonction rénale

Survie rénale : 70% à 10 ans.