

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)

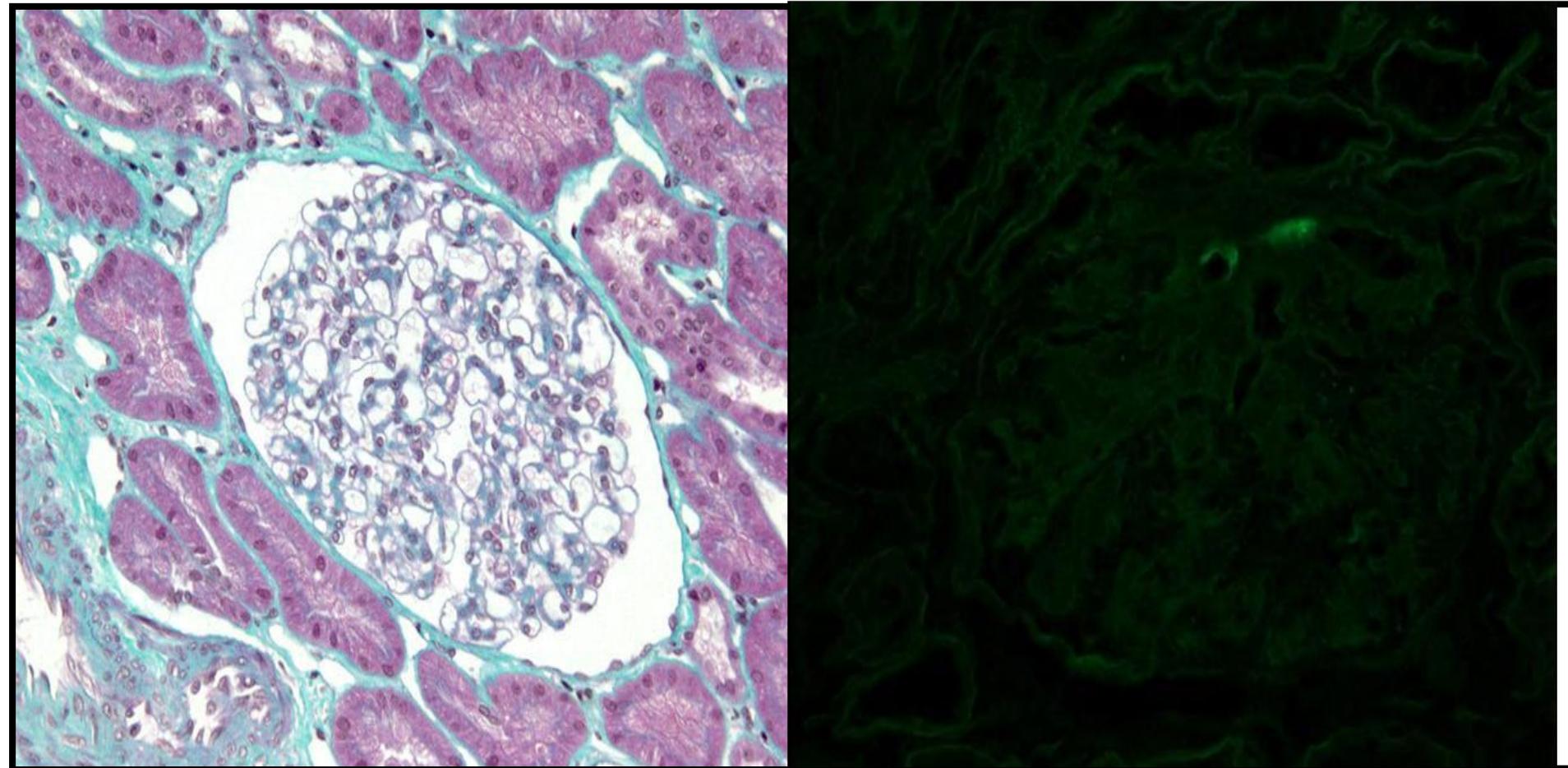
Lupus érythémateux disséminé (néphropathie lupique)

VIH (HIVAN)

Syndrome d'Alport

Lésion glomérulaire minimale =LGM (Minimal Change Disease)

Anapath: examen normal en MO et en IF



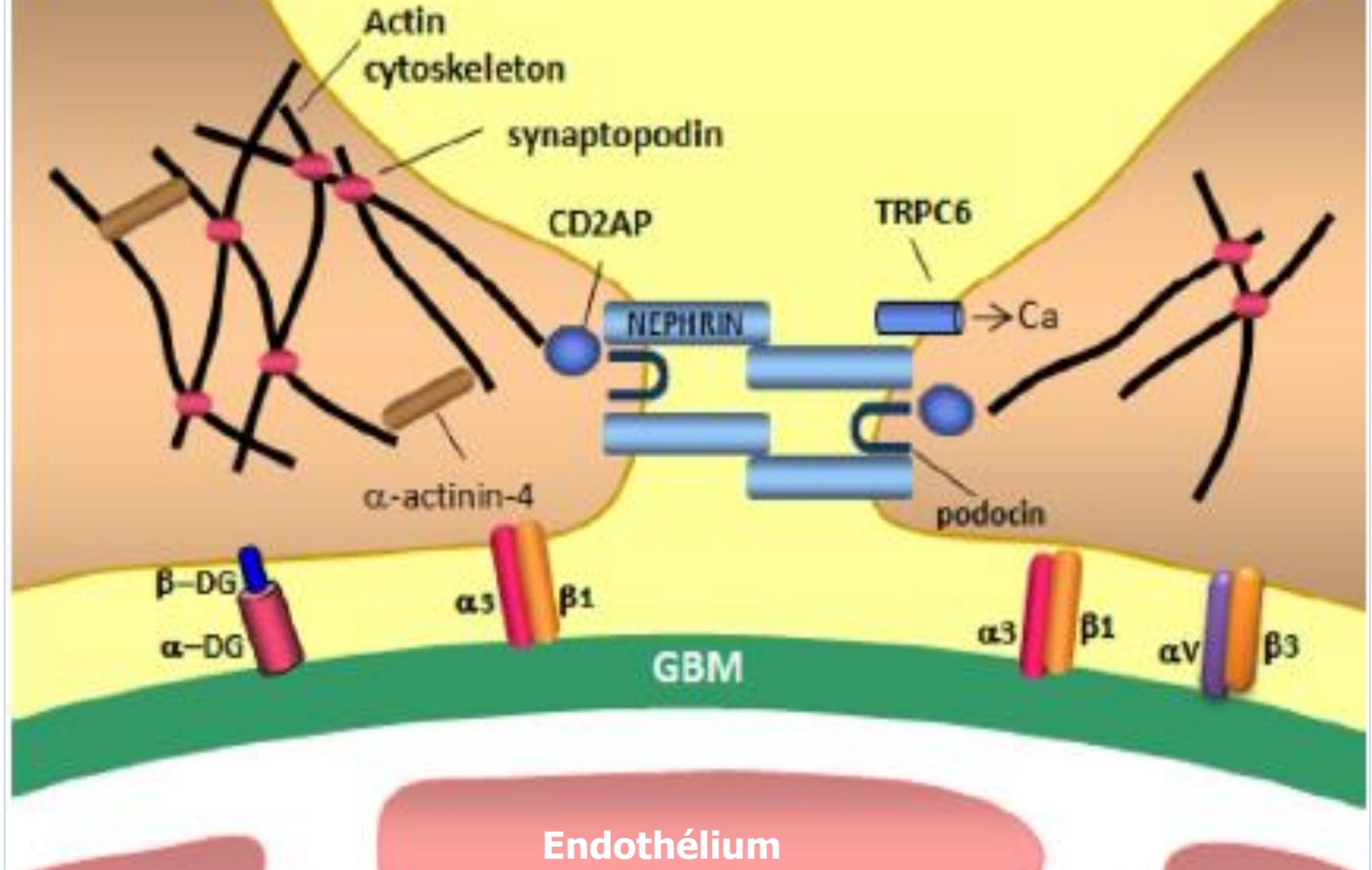
LGM

- SN pur
- Plus fréquent chez les enfants et adolescents
- 1^{ère} 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 Chlorambucil	Agents alkylants	acceptable	Stérilité, cancer, fibrose pulmonaire
Cyclosporine, 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

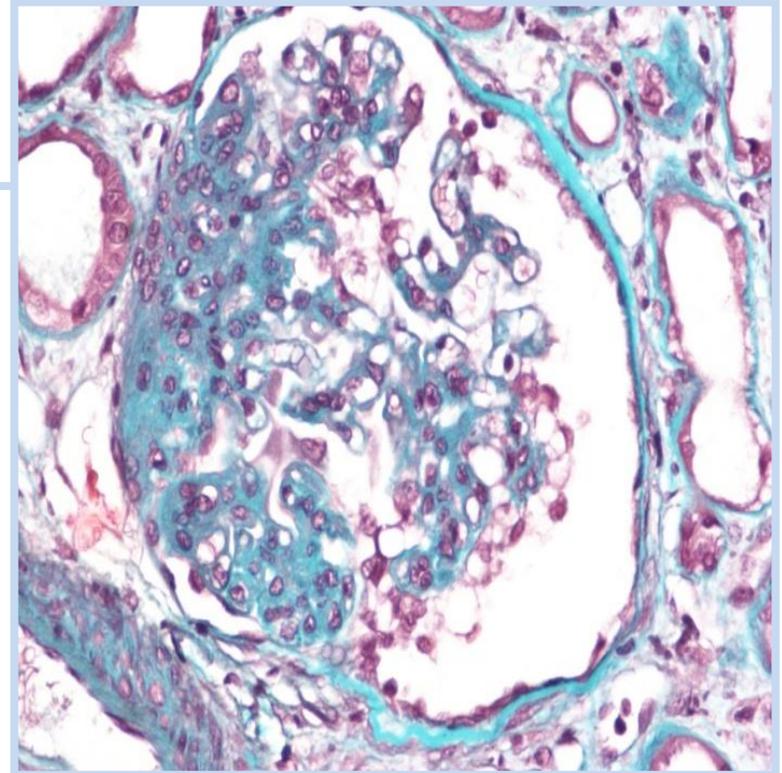
MO = clé du diagnostic (dépôts hyalins)

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

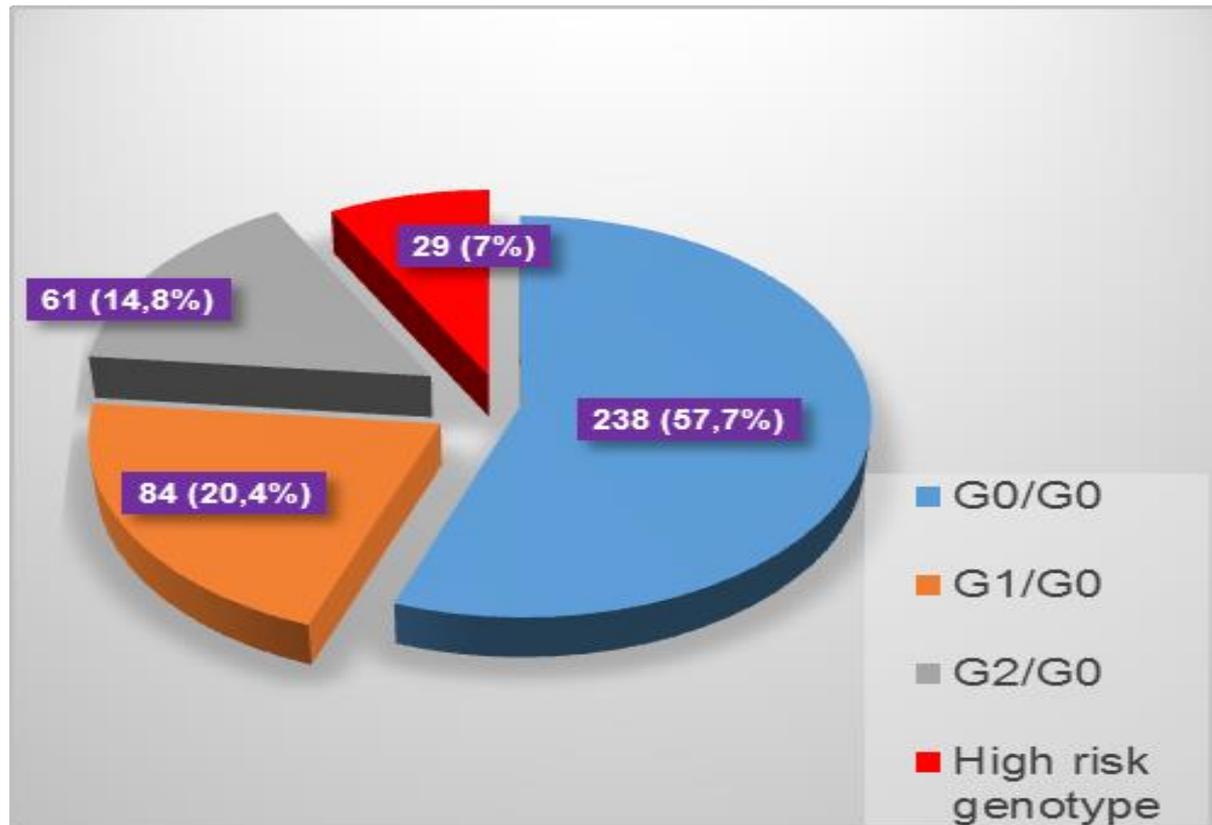
Ernest K. Sumaili¹, Revital Shemer², Ety Kruzal-Davila^{2,3}, Eric P. Cohen⁴, Pierre N. Mutantu⁵, Justine B. Bukabau¹, Jean Robert R. Makulo¹, Vieux M. Mokoli¹, Jeannine L. Luse⁶, Nestor M. Pakasa⁷, Etienne Cavalier⁸, Roger D. Wumba⁹, Anat Reiner-Benaim¹⁰, Geoffrey Boner¹¹, Meyer Lifschitz¹², Nazaire M. Nseka¹, Karl Skorecki^{2,3} 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

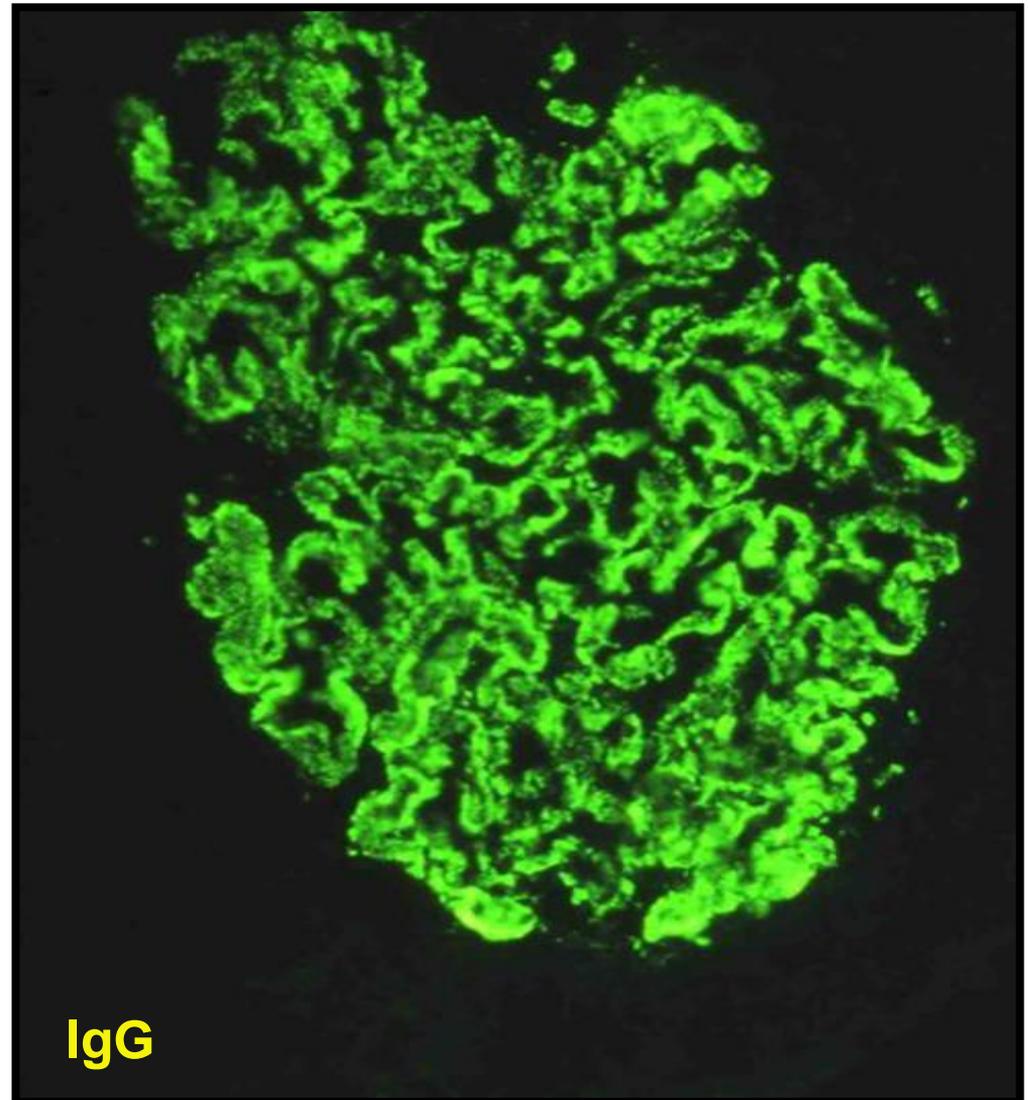
- IEC justifié dans tous les cas suite à son effet anti protéinurique
- Formes idiopathiques
 - ❖ CTCD si Tip lesion
 - ❖ Immunosuppresseurs dans les autres formes
cfr traitement des LGM cortico-dépendant s et cortico-résistants
- Dans les formes génétiques: CTCD et immunosuppresseurs non justifiés
Le 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)

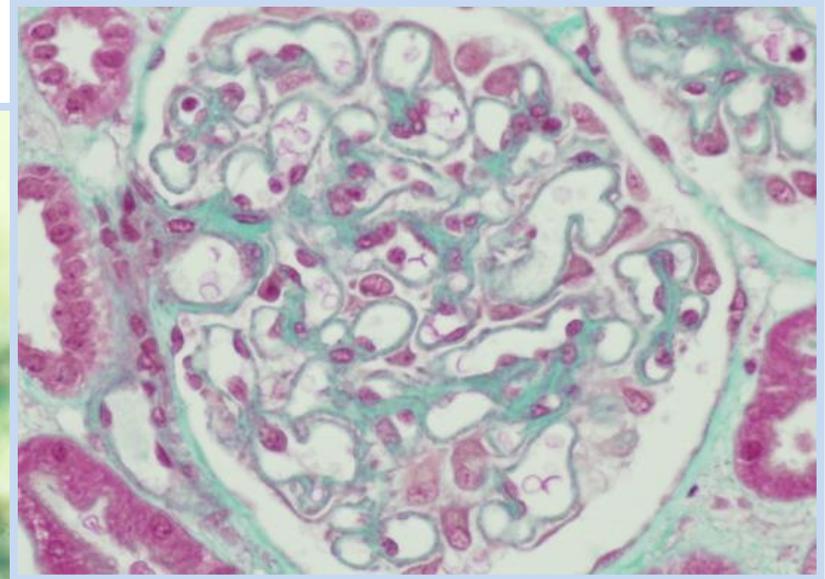
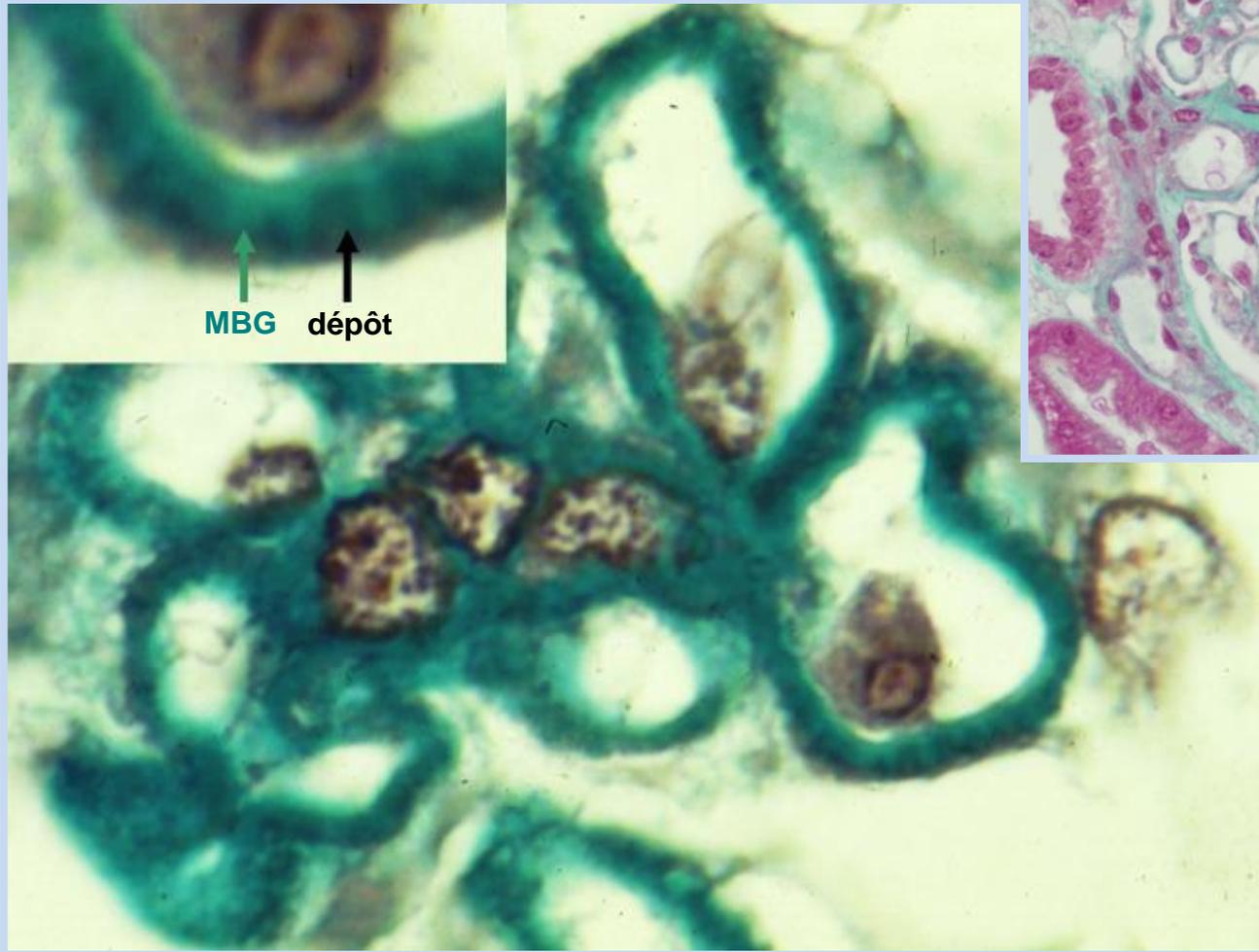
IF = clef du diagnostic

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.