



Glomérulonéphrite rapidement progressive : une urgence diagnostique et thérapeutique

Rev Med Suisse 2014; 10: 480-6

M. Halfon
D. Teta
S. Rotman
M. Pruijm
A. Humbert

Rapidly progressive glomerulonephritis: a diagnostic and therapeutic emergency

Rapidly progressive glomerulonephritis (RPG) is a rare clinical syndrome characterized by kidney damage that can lead to irreversible kidney failure. RPG can be caused by primary glomerular disease or can be part of a systemic autoimmune disorder. All RPG have a similar pathophysiology (proliferation of cells in Bowman's capsule and formation of crescents) and clinical evolution (rapidly progressive kidney failure with proteinuria and an active urine sediment). Immunosuppressive therapy and sometimes plasma exchanges are required. Overall- and kidney survival are closely linked to the blood creatinine level at presentation, the percentage of damaged glomeruli, and to the underlying cause. RPG is therefore a diagnostic and therapeutic emergency that needs quick referral to a nephrologist.

Les glomérulonéphrites rapidement progressives (GRP) représentent un syndrome clinique rare qui peut conduire à une destruction des reins. Si diverses maladies glomérulaires primaires ou systémiques peuvent causer une GRP, toutes sont caractérisées par une prolifération cellulaire glomérulaire au sein de la capsule de Bowman (croissants extracapillaires), une insuffisance rénale d'évolution rapide avec protéinurie et un sédiment urinaire actif. Elles nécessitent en urgence un traitement immunosuppresseur, voire des échanges plasmatiques. La survie du patient et le potentiel de récupération rénale dépendent de la créatininémie au moment du diagnostic, du nombre de glomérules atteints ainsi que du diagnostic causal. La GRP est donc une urgence diagnostique et thérapeutique qui doit être reconnue et référée rapidement au néphrologue.

INTRODUCTION

Les glomérulonéphrites rapidement progressives (GRP) forment un syndrome clinique caractérisé par une diminution rapide de la fonction rénale (baisse du débit de filtration glomérulaire d'au moins 50% en moins de trois mois), associée à une hématurie glomérulaire, une albuminurie et souvent une hypertension artérielle, constellation que l'on nomme encore parfois syndrome néphritique.¹ Il s'agit d'une maladie rénale rare, qui représente moins de 1% des cas d'insuffisance rénale aiguë. Cependant, les GRP sont parmi les maladies les plus redoutées par le néphrologue. En effet, l'absence de diagnostic et la mise en place trop tardive d'un traitement spécifique peuvent conduire à une insuffisance rénale terminale irréversible. Un diagnostic et une prise en charge rapide sont donc essentiels pour préserver la fonction rénale.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence des GRP est estimée à six à sept cas par million d'habitants/an, tous types confondus.² Les GRP représentent un tiers des atteintes glomérulaires (35,4%) rencontrées à l'hôpital, juste derrière les syndromes néphrotiques (41%).³ 40 à 60% des patients sont dépendants de la dialyse au moment du diagnostic.⁴

PHYSIOPATHOLOGIE

Le glomérule est une structure complexe, exposée à un fort débit sanguin qui doit traverser un endothélium fenestré et une membrane basale spécifique pour former une urine primitive par filtration glomérulaire. Cette anatomie particulière favorise le dépôt d'anticorps qui peuvent induire une réaction inflammatoire secondaire.

Dans le cas des GRP, les différentes maladies inflammatoires glomérulaires présentent toutes un fondement physiopathologique commun, à savoir un processus inflammatoire sévère au sein du glomérule qui occasionne des lésions de la membrane glomérulaire. Ces lésions membranaires induisent une inflammation locale et une prolifération secondaire des cellules qui tapissent la capsule

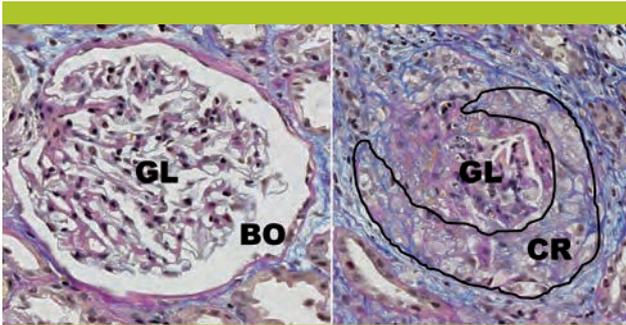


Figure 1. A gauche, un glomérule (GL) normal dans l'espace de Bowman (BO). A droite, l'accumulation de cellules inflammatoires dans l'espace de Bowman forme un croissant (CR) qui comprime le glomérule

de Bowman (cellules épithéliales).⁵ Au final, ce processus aboutit à la formation d'un «croissant» composé de cellules juxtaposées qui s'étendent dans la chambre urinaire et comprime le flocculus du glomérule (figure 1). Par la suite, ces croissants cellulaires vont se fibroser en quelques semaines et devenir des croissants fibreux, témoins de lésions rénales irréversibles. Récemment, une voie de signalisation dépendante du facteur de croissance épithélial a été impliquée dans la pathogenèse de la formation de croissants (figure 2).

Un nombre restreint de pathologies est responsable de ce syndrome. Selon le mécanisme physiopathologique à l'origine des lésions glomérulaires, les GRP sont divisées en quatre types distincts.⁶

- Le type 1 est dû à des anticorps antimembrane basale glomérulaire (anti-GBM) qui sont dosables dans le sérum. Si une atteinte pulmonaire est également présente, on parle de syndrome de Goodpasture. Des anticorps de type IgG vont se fixer contre la chaîne alpha 3 du collagène de type IV qui est exprimée sur la membrane basale des glomérules.^{5,7} Ces anticorps vont activer le complément et une cascade inflammatoire qui va *in fine* lyser la membrane basale et déclencher le processus de prolifération extracapillaire. La chaîne alpha 3 est également fortement exprimée au niveau des capillaires des alvéoles pulmonaires, ce qui explique l'atteinte respiratoire. Son incidence représente de 6 à 20% des GRP suivant les séries.^{2,8,9}
- Le type 2 est dû à des dépôts de complexes immuns au niveau glomérulaire. C'est la présentation rare d'un groupe hétérogène de maladies rénales comme le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Berger (néphropathie à IgA), les atteintes secondaires à une cryoglobulinémie ou les glomérulonéphrites postinfectieuses. Son incidence est très variable, entre 2 et 20% des GRP selon les maladies considérées.^{8,10} Cette entité ne sera que brièvement traitée ci-après, la prise en charge étant plus complexe et ciblée sur les étiologies spécifiques rénales responsables de ce syndrome.
- Le type 3 est dû à des lésions inflammatoires des artérioles glomérulaires, en l'absence relative de dépôts immuns dans les glomérules (glomérulonéphrite pauci-immune). C'est la présentation classique des vascularites à tropisme rénal. Celles-ci sont souvent associées à une atteinte extrarénale (pulmonaire, ORL, neurologique en particulier). Dans

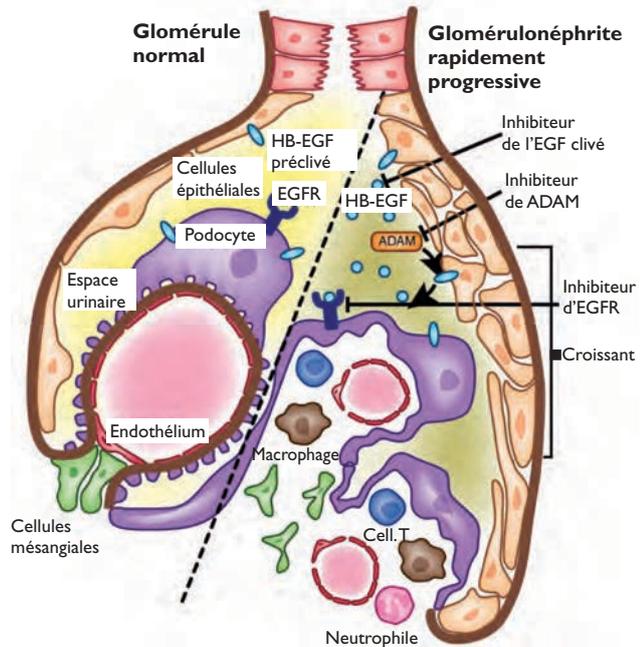


Figure 2. Une protéine transmembranaire de la famille des EGF (Epidermal Growth Factor), appelée HB-EGF (Heparin-Binding Epidermal Growth Factor), est naturellement exprimée par les podocytes et les cellules épithéliales

En cas de GRP, une métalloprotéinase (ADAM) clive cette protéine en une substance qui va activer le récepteur d'EGF (EGFR). En se phosphorylant, cette tyrosine kinase va induire une réponse inflammatoire en recrutant notamment des macrophages et des lymphocytes T. Trois cibles thérapeutiques potentielles sont représentées ici : des inhibiteurs de l'EGF, de l'ADAM et de l'EGFR.

HB-EGF: Heparine-Binding Epidermal Growth Factor; GRP: glomérulonéphrite rapidement progressive; EGFR: epidermal growth factor receptor; ADAM (A Disintegrin And Metalloproteinase domain-containing protein). (D'après réf.²⁸).

presque 80% des cas, les auto-anticorps anticytosol des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont positifs dans le sérum. Les ANCA sont dépistés par immunofluorescence et peuvent être répartis soit dans la région périnucléaire (p-ANCA), soit dans tout le cytoplasme (c-ANCA) du neutrophile. Il s'agit plus spécifiquement d'anticorps antimyéloperoxydase (anti-MPO) ou d'anticorps antiprotéinase 3 (anti-PR3) que l'on peut doser par *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Les anticorps anti-MPO sont typiques de la polyangéite microscopique (ou du plus rare syndrome de Churg-Strauss) alors que les anticorps anti-PR3 sont trouvés préférentiellement dans la granulomatose avec polyangéite (anciennement appelée maladie de Wegener). Ces ANCA sont dirigés contre des enzymes intracellulaires des neutrophiles, ce qui provoque leur activation et entraîne une cascade inflammatoire. Celle-ci va toucher principalement les petits vaisseaux (artérioles) et peut provoquer la destruction de la membrane basale des capillaires glomérulaires ainsi que des manifestations extrarénales dans les poumons, sinus, articulations et le tube digestif.^{5,11} Ce type est le plus fréquent, correspondant à plus de 50% des cas



Tableau 1. Quelques caractéristiques des différents types de glomérulonéphrite rapidement progressive (GRP)

GBM: membrane basale glomérulaire; ANCA: anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4
Auto-anticorps (sérum)	Anti-GBM	Anticorps anti-ADN si lupus	ANCA	ANCA et anti-GBM
Immuno-fluorescence (biopsie rénale)	Dépôt d'IgG	IgA, C3, IgM	Négatif	Dépôt d'IgG
Prévalence	6-20%	2-25%	> 50%	10-30% des types 1 et 3

des GRP^{2,10}. Contrairement à la maladie de Goodpasture (type 1), cette entité a une forte tendance à récidiver à distance du traitement.

- Le type 4 associe la présence d'anticorps anti-GBM et d'ANCA. Il s'agit d'une distinction avant tout pathologique qui n'a qu'un impact clinique limité (tableau 1).

SYMPTÔMES ET SIGNES

Les symptômes peuvent être divisés en deux catégories:

- Les symptômes secondaires à l'insuffisance rénale *per se*: nausées, vomissements, fatigue, œdèmes, dyspnée, éventuellement hématurie macroscopique ou oligurie.
- Les symptômes qui résultent d'une atteinte extrarénale de la maladie causale: dans le cas de la maladie des anticorps anti-GBM, on retrouve des hémorragies alvéolaires chez 23 à 67%^{9,12} des sujets selon les séries, associées à des hémoptysies dans 75% des cas.¹² Un nombre restreint de patients présentent également des atteintes systémiques (arthralgies, myalgies, état fébrile, perte de poids). En revanche, dans les vascularites à ANCA, l'atteinte rénale isolée représente moins de 25% des cas.⁵ Une atteinte multisystémique est présente chez la majorité des patients. Dans le cas de la granulomatose avec polyangéite, la sphère ORL est touchée (sinusite, otite, épistaxis récidivant) dans plus de 90% des cas. Sur le plan pulmonaire, surviennent fréquemment des hémorragies alvéolaires, des nodules inflammatoires ainsi qu'une atteinte inflammatoire de l'arbre trachéo-bronchique. Des maladies oculaires sont également souvent retrouvées (*pseudo-tumor cerebri*, des uvéites et des sclérites). Enfin, des symptômes non spécifiques comme des états fébriles et des myalgies apparaissent chez plus de 60% des patients (tableau 2).¹¹

Au niveau biologique, la GRP est caractérisée par une ascension relativement rapide (en l'espace d'une à quelques semaines) de la créatininémie associée à la présence d'une hématurie, d'une protéinurie ou d'une leucocyturie, détectables à la bandelette urinaire. Le sédiment urinaire est très actif, démontrant généralement une hématurie d'origine glomérulaire, éventuellement des cylindres érythrocytaires et une leucocyturie. A noter que l'analyse du sodium urinaire sur un échantillon d'urine (spot urinaire) révèle souvent une natriurèse basse (< 20 mmol/l) avec une fraction

Tableau 2. Manifestations extrarénales des vascularites

	Polyangéite microscopique	Granulomatose avec polyangéite (Wegener)
ANCA	Anticorps anti-MPO	Anticorps anti-PR3
ORL	Non	Perforation septale, trouble auditif de conduction et de perception, sinusite, otite
Oculaire	Uvéite, sclérite, épisclérite	Uvéite, sclérite, pseudo-tumeur orbitaire
Poumon	Hémorragie alvéolaire	Hémorragie alvéolaire, fibrose, lésion cavitaire
Cœur	Rare	Lésions valvulaires
Nerf	Mononévrite simplex	Mononévrite simplex

La vascularite de Churg-Strauss n'est pas représentée du fait de la rareté de l'atteinte rénale.

ANCA: anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles; MPO: myéloperoxydase; PR3: protéinase 3.

d'excrétion du sodium inférieure à 1% qui pourrait faussement orienter vers une insuffisance rénale aiguë d'origine pré-rénale. Ceci est le témoin de l'atteinte vasculaire pré-capillaire et glomérulaire, entraînant une réabsorption de sodium via une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone. Le reste du bilan biologique met typiquement en évidence un syndrome inflammatoire, une hypoalbuminémie et une anémie. Celle-ci peut être le seul signe initial d'une hémorragie alvéolaire débutante. Une hypergammaglobulinémie est également souvent présente.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic doit être fait le plus rapidement possible et le patient doit être référé de manière urgente à un néphrologue pour que des investigations complémentaires et un traitement approprié puissent être effectués le plus rapidement possible.

Dans un contexte clinique spécifique, le dosage des anticorps spécifiques peut rapidement orienter le diagnostic, mais le diagnostic final repose sur l'analyse de la biopsie rénale. La présence de croissants cellulaires extracapillaires, parfois circonférentiels, comprimant le flocculus glomérulaire, est pathognomonique. Selon les critères de pathologie rénale, l'échantillon de parenchyme rénal doit contenir au moins dix glomérules et une artère. Selon les critères de l'OMS, un croissant (visible en microscopie optique) se définit par plus de deux couches cellulaires dans la chambre urinaire. La stratification de la sévérité de la GRP, basée sur la proportion de glomérules atteints par des croissants cellulaires, n'est fiable sur un échantillon de dix glomérules que si plus de 50% d'entre eux sont atteints.⁵

Divers éléments spécifiques de l'étiologie responsable de la GRP peuvent être présents lors de l'analyse par immunofluorescence (détection de dépôt d'anticorps dans les structures histologiques). Dans le cas de la maladie à anticorps anti-GBM, on observe typiquement des dépôts d'immunoglobuline G le long de la membrane basale glomérulaire (figure 3). En revanche, l'immunofluorescence est classiquement négative dans le cas des vascularites à ANCA,

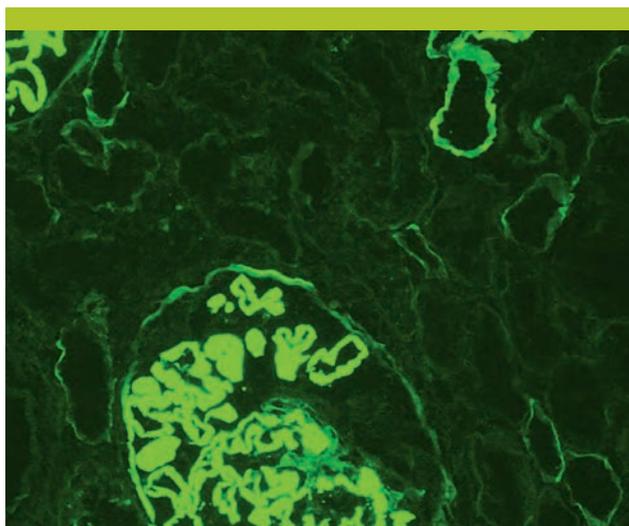


Figure 3. Examen par immunofluorescence (IgG)

Dépôts d'IgG linéaire et membranaire dans le cadre d'un syndrome de Goodpasture. FITC, 200x.

ce qui a conduit au diagnostic histologique de glomérulonéphrites pauci-immunes. La biopsie a également un rôle pronostique par l'estimation du degré de fibrose interstitielle et du pourcentage de croissants fibreux, ces deux critères étant le signe d'une maladie déjà avancée avec un potentiel de récupération limité.

La mise en évidence d'autoanticorps circulants est également très importante. Les anticorps anti-GBM, dans le cas du syndrome de Goodpasture, sont en effet détectés chez plus de 90% des patients.⁹ Les ANCA sont présents dans 95% des cas de granulomatose avec micropolyangéite avec une prédominance des anti-PR3. On les retrouve chez 90% des patients présentant une polyangéite microscopique avec une prédominance d'anti-MPO. Finalement, ils sont positifs dans 80% des cas de vascularites limitées au rein sans autre atteinte systémique.⁵

TRAITEMENT

Indépendamment de leur étiologie, toutes les GRP reçoivent une thérapie similaire. Elle sera cependant modulée plus finement en fonction de la maladie dans laquelle elle s'inscrit, en particulier dans le cas de GRP de type 2 (GRP secondaire à une maladie rénale spécifique comme la cryoglobulinémie, la maladie de Berger ou les glomérulonéphrites postinfectieuses).

Lorsqu'on estime qu'il existe un potentiel de récupération rénale ou une atteinte extrarénale sévère, le traitement doit être instauré le plus tôt possible, à savoir au maximum dans les 24 heures après le diagnostic. Il repose avant tout sur une thérapie immunosuppressive qui a pour but de bloquer la formation d'anticorps et la cascade inflammatoire qui en résulte. Celle-ci comprend un traitement d'induction formé de corticostéroïdes à hautes doses et d'un cytotoxique (tableau 3).¹³ Ce dernier traitement est substitué par un traitement d'entretien moins incisif après trois à six mois. Par ailleurs, dans la phase initiale et en fonction du tableau clinique, le patient peut bénéficier d'un traitement

Tableau 3. Traitement des glomérulonéphrites rapidement progressives (GRP) de types 1 et 3
(Adapté de réf.¹³).

	Anticorps anti-GBM circulants (type 1)	Vascularites à ANCA (type 3)
Traitement d'induction	Méthylprednisolone 500 mg/jour IV pendant 3 jours puis prednisone 1 mg/kg PO pendant 4 semaines puis sevrage progressif sur 4 mois + Cyclophosphamide 2 mg/kg/jour PO ou 15 mg/kg IV tous les mois pendant 3 mois	Méthylprednisolone 500 mg/jour IV pendant 3 jours puis prednisone 1 mg/kg pendant 4 semaines puis sevrage progressif sur 5 à 6 mois + Cyclophosphamide 0,75 g/m ² IV toutes les 3-4 semaines pendant 3 mois ou cyclophosphamide 2 mg/kg/jour PO pendant 3 mois ou rituximab 375 mg/m ² 1 fois par semaine pendant 4 semaines
Traitement d'entretien	Non	Azathioprine 1-2 g/kg/jour PO pour 6 à 18 mois ou MMF 1 g 2 x/jour PO si intolérance à l'azathioprine
Echanges plasmatiques	Séances quotidiennes durant 15 jours (ou jusqu'à disparition des anti-GBM) avec échange de 1,5x le volume plasmatique	Seulement si créatinine > 500 µmol/l ou si hémorragie alvéolaire Séances quotidiennes (7-10 sur 14 jours) avec échange de 1,5x le volume plasmatique

GBM: membrane basale glomérulaire; ANCA: anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles; MMF: mycophénolate mofétil.

de séances d'échanges plasmatiques, selon l'étiologie.

Lorsque le rein est sévèrement fibrosé, que l'on estime que le nombre de glomérules viables n'est pas suffisant pour échapper à une épuration extrarénale chronique et qu'il n'y a pas d'atteinte extrarénale associée, on privilégie alors un traitement conservateur sans immunosuppression.¹³

Un traitement de soutien, qui comprend une prévention des risques cardiovasculaires, prévention de l'ostéoporose, un traitement néphroprotecteur visant à normaliser la pression artérielle et la protéinurie (par exemple, grâce à un inhibiteur de l'enzyme de conversion) et éventuellement une prévention des infections opportunistes doivent être de plus adoptés dans la plupart des cas. Enfin, il faut surveiller, voire prévenir l'apparition des effets secondaires à court, moyen et long termes liés au traitement cytotoxique.

Traitements d'induction

Corticoides

Des perfusions intraveineuses d'au moins 500 mg de méthylprednisolone, une fois par jour pendant trois jours, sont la règle, relayées par un traitement oral de prednisone à 1 mg/kg/jour. Cette dose élevée est maintenue en général pendant trois à quatre semaines avant d'initier un sevrage progressif sur quatre à six mois. Ce traitement, dont l'efficacité est rapide, doit être administré en urgence afin de bloquer le processus inflammatoire intraglomérulaire



et permet de temporiser quelques jours avant de donner le traitement cytotoxique le plus approprié.

Cyclophosphamide

Il s'agit d'un traitement antiprolifératif qui, dès son introduction dans les années 1960, a permis d'améliorer drastiquement le pronostic des vascularites en général et des GRP en particulier. Ce traitement a permis l'obtention d'un taux de rémissions de l'ordre de 85% à quatre ans, comparé au taux de 55% qui précédait son usage.¹⁴ Plus de 50 ans après, le cyclophosphamide reste la molécule de référence pour induire une rémission.¹⁵ Son mode d'administration reste cependant débattu: l'étude CYCLOPS,¹⁶ comparant des «pulses» de cyclophosphamide IV (15 mg/kg toutes les deux à trois semaines) contre du cyclophosphamide oral (2 mg/kg/ jour) n'a pas montré de différence entre les deux voies d'administration pour induire une rémission. Le suivi sur le long terme montrait cependant un plus grand nombre de récurrences dans le groupe IV, mais sans influence sur la mortalité à quatre ans.¹⁷ Il existe néanmoins plusieurs avantages qui soutiennent une administration intraveineuse: la fréquence des leucopénies est moindre, la compliance est assurée et le patient est exposé à une dose cumulative de cytotoxique plus faible. Les effets indésirables ne sont en effet pas rares: outre la myélotoxicité, ce traitement peut induire une toxicité gonadique pouvant conduire à une stérilité, des cystites hémorragiques, une alopecie ainsi qu'un risque de néoplasie subséquente.

Rituximab

Deux études randomisées multicentriques (RAVE¹⁸ et RITUXVAS¹⁹) ont démontré la non-infériorité du rituximab sur le cyclophosphamide pour l'obtention d'une rémission. Le taux de récurrences à long terme, en particulier en cas d'atteinte rénale sévère, est cependant encore mal connu après les cures de rituximab. Ce traitement sera préféré en cas de contre-indication au cyclophosphamide, si la volonté de préserver la fonction gonadique est importante (patients en âge de procréer) ou en cas de refus du patient. Il est également recommandé pour le traitement des vascularites résistantes,¹³ définies par la persistance de signes systémiques ou d'une atteinte rénale (hématurie glomérulaire ou montée de la créatinine) à la fin du traitement d'induction.

Traitements d'entretien

Les traitements d'entretien durent de six à dix-huit mois, et sont exclusivement réservés aux GRP de type 3.

Azathioprine

C'est la molécule de choix pour le traitement d'entretien. Elle permet de diminuer la dose totale de cyclophosphamide sans augmenter le risque de récurrence. Si ce traitement a également l'avantage d'être moins hématotoxique, un suivi des tests hépatiques et pancréatiques est nécessaire du fait de sa potentielle toxicité digestive.

Mycophénolate mofétil

Une étude a comparé le mycophénolate mofétil (MMF) à l'azathioprine chez 156 patients. Le taux de récurrences était plus élevé dans le groupe MMF, avec un profil de toxicité

similaire.²⁰ Il est actuellement recommandé pour la phase de maintenance en second choix après l'azathioprine.¹³

Autres traitements

Echanges plasmatiques

En cas de maladie à anticorps anti-GBM, les échanges plasmatiques doivent faire partie de la prise en charge initiale. Ce procédé permet l'élimination rapide des anticorps circulants qui ont un rôle causal dans la maladie. Les agents cytotoxiques mettent en effet une quinzaine de jours avant d'avoir un impact clinique. Les échanges plasmatiques imposent une pose de cathéter central de dialyse, une anticoagulation ainsi qu'un remplacement du volume plasmatique par de l'albumine. Cette recommandation est largement basée sur une étude rétrospective monocentrique portant sur 85 patients.²¹ Récemment, une étude monocentrique rétrospective chinoise, avec 221 cas, a comparé trois régimes de traitement différents: cyclophosphamide, stéroïdes et échanges plasmatiques (régime combiné) contre stéroïdes et cyclophosphamide, et enfin contre stéroïdes seuls. Cette étude a démontré un bénéfice sur la mortalité (HR: 0,31) et sur la survie rénale (HR: 0,6) avec le régime combiné.²² Cette étude confirme également l'étude historique de Johnson et coll. montrant une amélioration des valeurs de créatinine chez les patients traités par échanges plasmatiques.²³

Le traitement des vascularites à ANCA utilise également une combinaison de traitements immunosuppresseurs et d'échanges plasmatiques. Cependant, leur rôle est moins bien étudié. Selon une méta-analyse portant sur 22 études,¹⁵ comparant les différents traitements des vascularites, dont quatre études randomisées contrôlées testant l'effet des échanges plasmatiques, un bénéfice a été démontré en cas d'atteinte rénale sévère sur la diminution de mise en dialyse à trois et douze mois, mais aucun bénéfice sur la mortalité. Une autre méta-analyse, qui a étudié neuf essais randomisés contrôlés, arrive à la même conclusion.²⁴ Les dernières recommandations vont dans ce sens en conseillant d'utiliser les échanges plasmatiques chez les patients avec un taux de créatinine supérieur à 500 µmol/l ou en cas d'hémorragie alvéolaire.¹³

Immunoglobulines

Une étude a montré une efficacité dans le traitement des vascularites récidivantes, cependant les patients ayant une GRP étaient exclus.²⁵

Inhibiteur de l'epidermal growth factor receptor (EGFR)

La découverte de l'implication de cette voie de signalisation dans la pathogenèse des GRP peut faire espérer l'apparition de nouveaux traitements prometteurs comme l'erlotinib. Selon quelques données expérimentales chez la souris, l'utilisation de ce type de traitement diminuerait de manière importante l'atteinte glomérulaire dans un modèle de GRP.²⁶

PRONOSTIC

Plusieurs facteurs sont importants dans l'établissement du pronostic chez les patients atteints de GRP.



Dans le cas du syndrome de Goodpasture (type 1), plusieurs études ont clairement montré un lien entre la valeur de créatinine à la présentation et le besoin de dialyse au moment du diagnostic avec la survie rénale et la mortalité. Dans une étude rétrospective, Levy et coll.²¹ ont montré que, chez les patients ayant une créatininémie inférieure à 500 µmol/l au moment du diagnostic, la survie globale et la survie rénale à un an étaient de 100% et de 95% respectivement. En revanche, chez les patients d'emblée dépendants de la dialyse, la survie était de 65% à un an et la survie rénale de 8%. Par ailleurs, aucun patient présentant 100% de croissants fibreux à la biopsie rénale n'a pu être sevré de dialyse. Le taux de récurrences étant très faible, ces patients sont de bons candidats à une transplantation rénale.²¹ Les dernières recommandations suggèrent cependant d'attendre un délai de six mois minimum entre la négativité des taux d'anticorps sériques et la mise en liste de transplantation.¹³

Pour les autres types de GRP, on retrouve également un lien entre la créatininémie initiale, le pourcentage de croissants fibreux à la biopsie et l'évolution de la fonction rénale à long terme, en particulier chez les patients atteints d'une GRP de type 3.²⁷ Les recommandations en matière de transplantation rénale sont d'attendre douze mois après la rémission complète de la maladie. La récurrence chez les transplantés varie de 15 à 20%, mais seulement 5% des récurrences se présentent sous la forme d'une nouvelle GRP.

CONCLUSION

Les GRP sont un groupe de maladies rénales rares et hétérogènes souvent associées à une atteinte auto-immune impliquant des autoanticorps. Il faut les évoquer devant toute altération rapide de la fonction rénale, associée à un sédiment urinaire actif. On retrouve souvent des symptômes extrarénaux. Elles représentent une urgence néphrologique car une prise en charge retardée peut mener rapidement à une insuffisance rénale terminale permanente. La biopsie

rénale a une importance capitale pour poser le diagnostic et établir le pronostic rénal. Enfin, le traitement repose sur une combinaison de traitements immunosuppresseurs puissants, associée à des échanges plasmatiques pour les cas les plus graves. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > Les glomérulonéphrites rapidement progressives (GRP) se caractérisent par une altération rapide de la fonction rénale associée à des anomalies de la bandelette urinaire (hématurie, albuminurie)
- > Si ce syndrome est suspecté, le patient doit être urgemment référé à un néphrologue pour des investigations complémentaires et un traitement rapide
- > La biopsie rénale a une valeur diagnostique et pronostique
- > Le traitement repose en grande partie sur des traitements immunosuppresseurs combinant stéroïdes et cytotoxiques

Adresse

Drs Matthieu Halfon, Daniel Teta, Menno Pruijm
et Antoine Humbert
Service de néphrologie et d'hypertension
Département de médecine interne
Dr Samuel Rotman
Institut universitaire de pathologie
CHUV, 1011 Lausanne
matthieu.halfon@chuv.ch
daniel.teta@chuv.ch
menno.prujm@chuv.ch
antoine.humbert@chuv.ch
samuel.rotman@chuv.ch

Bibliographie

- 1 Little MA, Pusey CD. Rapidly progressive glomerulonephritis: Current and evolving treatment strategies. *J Nephrol* 2004;17(Suppl. 8):S10-9.
- 2 Andrassy K, Küster S, Waldherr R, et al. Rapidly progressive glomerulonephritis: Analysis of prevalence and clinical course. *Nephron* 1991;59:206-12.
- 3 Ferraz FH, Martins CG, Cavalcanti JC, et al. Profile of glomerular diseases in a public hospital of Federal District, Brazil. *J Bras Nefrol* 2010;32:249-56.
- 4 Hedger N, Stevens J, Drey N, et al. Incidence and outcome of pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis in Wessex, UK: A 10-year retrospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1593-9.
- 5 * Kambham N. Crescentic glomerulonephritis: An update on pauci-immune and anti-GBM diseases. *Adv Anat Pathol* 2012;19:111-24.
- 6 Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: Classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988;11:449-64.
- 7 * Pusey CD. Anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2003;64:1535-50.
- 8 Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 2003;63:1164-77.
- 9 Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, et al. Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: Part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008;12:339-47.
- 10 Koyama A, Yamagata K, Makino H, et al. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: Etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:633-50.
- 11 * Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* 2004;117:39-50.
- 12 Lazor R, Bigay-Gamé L, Cottin V, et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: A series of 28 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:181-93.
- 13 ** Glomerulonephritis Work Group. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2(Suppl.):139-274.
- 14 Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, et al. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:33-9.
- 15 ** Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrol* 2010;11:12.
- 16 de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670-80.
- 17 Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: Long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:955-60.
- 18 * Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013;369:417-27.
- 19 Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-20.
- 20 Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:



2381-8.

21 Levy JB, Turner AN, Rees AJ, et al. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001;134:1033-42.

22 * Cui Z, Zhao J, Jia XY, et al. Anti-glomerular basement membrane disease: Outcomes of different therapeutic regimens in a large single-center Chinese cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:303-11.

23 Johnson JP, Moore J, Austin HA, et al. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: Analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:

219-27.

24 Walsh M, Catapano F, Szpirt W, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;57:566-74.

25 Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: Results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:308-17.

26 Flamant M, Bollée G, Héniqne C, et al. Epidermal growth factor: A new therapeutic target in glomerular

Disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1297-304.

27 De Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2264-74.

28 Harris R. EGFR signaling in podocytes at the root of glomerular disease. *Nat Med* 2011;17:1188-9.

* à lire

** à lire absolument