

ROYAUME DU MAROC

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDALLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES



ATTEINTES INTERSTITIELLES AUX COURS DES
GLOMERULOPATHIES

Mémoire présenté par

Docteur SOUMEILA ILLIASSOU

Pour l'obtention du

Diplôme Médical de Spécialité

Option :

NEPHROLOGIE

Sous la direction du Professeur :

SQALLI HOUSSAINI TARIK

ARRAYHANI MOHAMED

Session : Juin 2015

REMERCIEMENTS

*A MONSIEUR LE PROFESSEUR
TARIK SQUALLI HOUSSAINI*

Vous m'avez toujours réservé un accueil chaleureux et une disponibilité sans faille et ce malgré vos multiples obligations.

Je ne peux que m'incliner devant un tel savoir vivre et être.

Votre amabilité et votre gentillesse méritent toute notre admiration pour le maître que vous êtes.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR
MOHAMED ARRAYHANI

Je vous remercie vivement pour la disponibilité et vos conseils.

Cher Maître nous avons apprécié dès le premier contact vos immenses qualités scientifique et humaine. Qui nous ont inspiré respect et admiration.

Vous êtes pour moi un exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

*A NOTRE CHÈRE ET DYNAMIQUE PROFESSEUR
ASSISTANT
NADIA KABBALI*

Que ce travail soit un témoignage de mon profond respect

A TOUTE L'EQUIPE DE NEPHROLOGIE

*Merci pour votre soutien et franche collaboration, ma profonde
gratitude pour votre disponibilité indéfectible*

*Merci à tous le royaume Chérifien pour son hospitalité durant ses
quatre belles années passées ici.*

SOMMAIRE

RESUME :	10
I/INTRODUCTION	14
II/OBJECTIFS	15
III-1 RAPPELS	17
III1-1.Structures du rein	17
1.2. Fonctions du rein	20
III-2 Glomérulopathies	21
III-2-1. Définition	21
III-2-2.Ponction biopsie rénale	21
III 2-3. Classification des glomérulopathies	28
III-2-3-1. Glomérulopathies primitives	28
III -2-3-2. Glomérulopathies secondaire	32
III-3. Mécanisme de la fibrose interstitielle au cours des glomérulopathies .	34
III-3-1. Définition	34
III-3-2. Inflammation chronique	35
III-3-3. Apparition de cellules sécrétrices de matrice	37
III -3-4. Accumulation de matrice	38
III -3-4-1. Synthèse	38
III-3-4-2. Dégradation	38
III-4- Mécanisme de progression	39
III-4-1. Chimioquinas, cytokines, facteurs de croissance	39
III-4-1-1. Chimioquinas	39
III -4-4-2. Médiateurs pro-fibrosants	40
III-5. Système-rénine-angiotensine-aldostérone	42

III-6-Proteinurie	46
IV. Patients et Méthodes	53
V. Résultats	58
VI. Discussion.....	62
VII. Conclusion	65
VIII. Références bibliographiques	66

LISTE DES ABREVIATIONS :

DFG	: débit de filtration glomérulaire
AFA	: alcool formol acide acétique
PAS	: acide périodique de Schiff
HES	: hématoxyline -éosine-safran
MBG	: membrane basale glomérulaire
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor- α
L'IL-1 β	: Interleukine-1 β
FTI	: fibrose tubulo-interstitielle
TGF- β	: Transforming Growth Factor- β
CTGF	: Connective Tissue Growth Factor
MMP	: Matrix Metallo-Proteases
UPA	: urokinase-Plasminogen Activator
TPA	: Tissue-Plasminogen Activator
PAI-1	: Plasminogen Activator Inhibitor-1
TIMP-1	: Tissue Inhibitor of MetalloProtease-1
AngII	: Angiotensine II
α -SMA	: α -Smooth Muscle Actin
CCL CC	: chemokine Ligand
SRAA	: Système Rénine Angiotensine Aldostérone
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
bFGF	: basic Fibroblast Growth Factor
(P)RR	:(pro) renin receptor
LGM	: lésion glomérulaire minime
GN I	: glomérulonéphrite primitive
GN II	: glomérulonéphrite secondaire

RESUME :

L'atteinte interstitielle rénale est fréquente au cours des glomérulopathies et de son intensité peut dépendre l'évolution de ses dernières vers l'insuffisance rénale terminale. Elle demeure variable et associée aux nombreuses variations qui surviennent suite aux lésions glomérulaires.

OBJECTIF :

L'objectif de notre travail est d'établir un profil épidémiologique, histologique et clinique des lésions interstitielles au cours des glomérulopathies et d'évaluer l'impact de la fibrose sur le DFG.

PATIENTS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective ayant pris en compte l'ensemble des biopsies rénales réalisées dans notre service de néphrologie entre janvier 2009 et décembre 2013. Une double lecture opérée par l'anatomopathologiste et un médecin du service de néphrologie a été effectuée. Nous avons inclus toutes les biopsies ayant au moins 8 glomérules et dont la lecture a montré des atteintes glomérulaires. Nous avons exclus les gloméruloscléroses ainsi que les biopsies artéfactées ou ininterprétables. L'infiltrat inflammatoire et la fibrose ont été définis pour un seuil supérieur ou égal à 10%. L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel Epi-info7.

RESULTATS :

Nous avons retenu 428 biopsies sur les 666 colligées soit 64,44% avec un âge moyen de $37,34 \pm 17,5$ ans et un ratio (H/F) de 0,81. La néphropathie causale était dominée par la LGM (26,36%) et la néphropathie lupique (23,73%). L'atteinte interstitielle a été retrouvée chez 26,87% de nos patients avec un infiltrat inflammatoire dans 3,27% et une fibrose inflammatoire dans 23,6%. On note par ailleurs une prédominance de la fibrose inflammatoire au cours des

glomérulopathies secondaires ($p < 0,001$). Les lésions interstitielles sont associées à une hématurie avec respectivement ($p < 0,001$) pour la fibrose inflammatoire et ($P < 0,006$) pour l'infiltrat. On note une association entre les lésions prolifératives (endocapillaire et extracapillaire) avec la fibrose inflammatoire avec respectivement ($p < 0,001$) et ($p < 0,001$). La fibrose constitue un facteur de mauvais pronostic dans notre série avec une réduction moyenne annuelle de 17ml/mn du DFG dans le groupe fibrose avec un ($p < 0,0001$)

CONCLUSION :

L'atteinte interstitielle au cours des glomérulopathies est fréquente. La fibrose interstitielle est prédominante au cours des glomérulopathies secondaires et constitue un facteur de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

SUMMARY:

Renal interstitial disease is common in the glomerular diseases and its intensity may depend on the evolution of glomerular disease to ESRD. It remains variable and is related to many variations that occur following glomerular lesions.

OBJECTIVE:

The aim of our work is to establish an epidemiological, histological and clinical profile of interstitial lesions in the glomerular diseases and assess the impact of fibrosis on the DFG.

PATIENTS AND METHODS:

This is a retrospective study that included all renal biopsies performed in our nephrology department between January 2009 and December 2013. A double reading performed by the pathologist and doctor of Nephrology was conducted. We have included all biopsies with at least 8 glomeruli and which the reading showed glomerular damages. We excluded glomerulosclerosis and biopsies that contain artifacts or were uninterpretable. The inflammatory infiltrate and fibrosis have been defined for a threshold equal or superior to 10%. Statistical analysis was performed by Epi INFO7 software.

RESULTS:

We selected 428 biopsies on 666 collected; which is 64.44% of all biopsies with an average age of 37.34 ± 17.5 years and a ratio (H / F) 0.81. Causal nephropathy was dominated by the MBL (26.36%) and lupus nephritis (23.73%). Interstitial disease was found in 26.87% of our patients with an inflammatory infiltrate in 3.27% and inflammatory fibrosis in 23.6%. Otherwise there is a predominance of inflammatory fibrosis in secondary glomerular diseases ($p < 0.001$). Interstitial lesions are associated with hematuria respectively ($p < 0.001$) for inflammatory fibrosis and ($P = 0.006$) for the infiltrate. There is an association

between proliferative lesions (endocapillary and extracapillary) with the inflammatory fibrosis with P of (0.001) and (0.001) respectively .The fibrosis is a bad prognostic factor in our series with an average annual reduction of 17ml / min of DFG in fibrosis group with a P of (0.0001)

CONCLUSION:

The interstitial disease in the glomerular diseases is common. Interstitial fibrosis is predominant in secondary glomerular diseases and is an escalator to end-stage renal disease.

I-Introduction :

Jusqu'aux années 1960 on pensait que les changements tubulo-interstitiels accompagnants la pathologie glomérulaire étaient insignifiants¹.

Entre 1968 et 1979 trois groupes d'investigateurs à Londres(RU), Seattle(USA), et à Tübingen en (Allemagne) ont démontré pour la première fois que la baisse du débit de filtration glomérulaire(DFG) dans la maladie glomérulaire était corrélée à l'ampleur des lésions tubulo-interstitielles et non au degré des lésions glomérulaires^{2,3}. L'atteinte interstitielle est fréquente au cours des glomérulopathies et sous plusieurs formes : infiltrat inflammatoire ou fibrose interstitielle. Sa prévalence au cours des glomérulopathies est variable selon le type d'atteinte interstitielle (54% d'infiltrat inflammatoire et 40% de fibrose interstitielle au cours de la néphropathie à IGA) ⁴ mais elle est aussi liée aux types de glomérulopathies. Les travaux réalisés ont montré que la présence d'un infiltrat inflammatoire supérieure à 17% et d'une fibrose interstitielle supérieure à 67% au moment de la biopsie rénale constituaient des facteurs de progression vers l'insuffisance rénale chronique terminale et la dialyse⁵.

L'objectif de notre travail est d'établir un profil épidémiologique, histologique et clinique des lésions interstitielles au cours des glomérulopathies et d'évaluer l'impact de la fibrose sur le DFG.

II-OBJECTIFS

Objectifs primaires :

- Déterminer le profil épidémiologique des atteintes interstitielles au cours des glomérulopathies.
- Déterminer l'impact de la fibrose sur l'évolution de la fonction rénale.
- Analyser Les lésions histologiques et facteurs cliniques associées aux lésions interstitielles.

Objectifs secondaires :

- o Déterminer
 - La prévalence des lésions interstitielles au cours des glomérulopathies.
- o Analyser :
 - La liaison entre les lésions interstitielles et le type de glomérulopathie (primaire et secondaire).

GENERALITES

III-1-Rappel

Le rein comprends en son sein une unité fonctionnelle dénommé néphron qui sont aux nombres de 1 million et assurent les différentes fonctions du rein. Chaque néphron(a) comprends un glomérule (qui assure la filtration de l'ultrafiltration en provenance du plasma), des tubules (proximale, distale, anse de Anle et collecteur) qui assurent la réabsorption et la sécrétion tubulaire.

III-1-1.Structures du rein

1-1-1.Le glomérule

La production d'urine commence au niveau du glomérule. Le sang artériel est amené via l'artériole afférente au sein d'un peloton capillaire. Ces capillaires glomérulaires sont entourés d'une capsule, appelée capsule de Bowman (b,d) et reposent sur une armature matricielle, le mésangium. Ce dernier est composé de cellules mésenchymateuses, les cellules mésangiales et d'une matrice extracellulaire formée de différents types de collagène et de fibronectine. Les cellules mésangiales possèdent des propriétés contractiles qui, en contrôlant l'ouverture des capillaires glomérulaires, permettent de réguler la surface de filtration du glomérule. Le rôle de filtre du glomérule est assuré grâce à une structure tripartite spécialisée. Cette barrière de filtration glomérulaire (c) est composée de : l'endothélium des capillaires glomérulaires, qui est non-jointif et présente des fenestrations de 70nm, la membrane basale entourant les capillaires, constituée de protéines et protéoglycans, fonctionnant comme un tamis et un épithélium spécialisé formé de cellules podocytaires qui étendent des ramifications (pédicelles) délimitant des « fentes épithéliales ». Le filtre ainsi formé empêche le passage des particules de plus de 70 kDa comme les cellules et les grosses molécules telles les protéines, en particulier l'albumine. En conséquence, la présence de protéines et d'albumine dans les urines

signe fortement la dysfonction glomérulaire. À l'inverse, le filtre laisse passer librement les molécules de faible poids moléculaire, inférieur à 10 kDa, comme l'eau, les électrolytes, ou les petits peptides. Le passage des particules ayant un poids moléculaire intermédiaire dépend de leur charge. La barrière étant fortement chargée négativement, plus les molécules seront chargées positivement, plus elles pourront passer librement. Le rein en condition physiologique produit environ 180 L d'ultrafiltrat par jour au niveau glomérulaire. Cette valeur correspond au débit de filtration glomérulaire [DFG=180L/jr=120mL/min], qui est en clinique le meilleur indice de la fonction rénale.

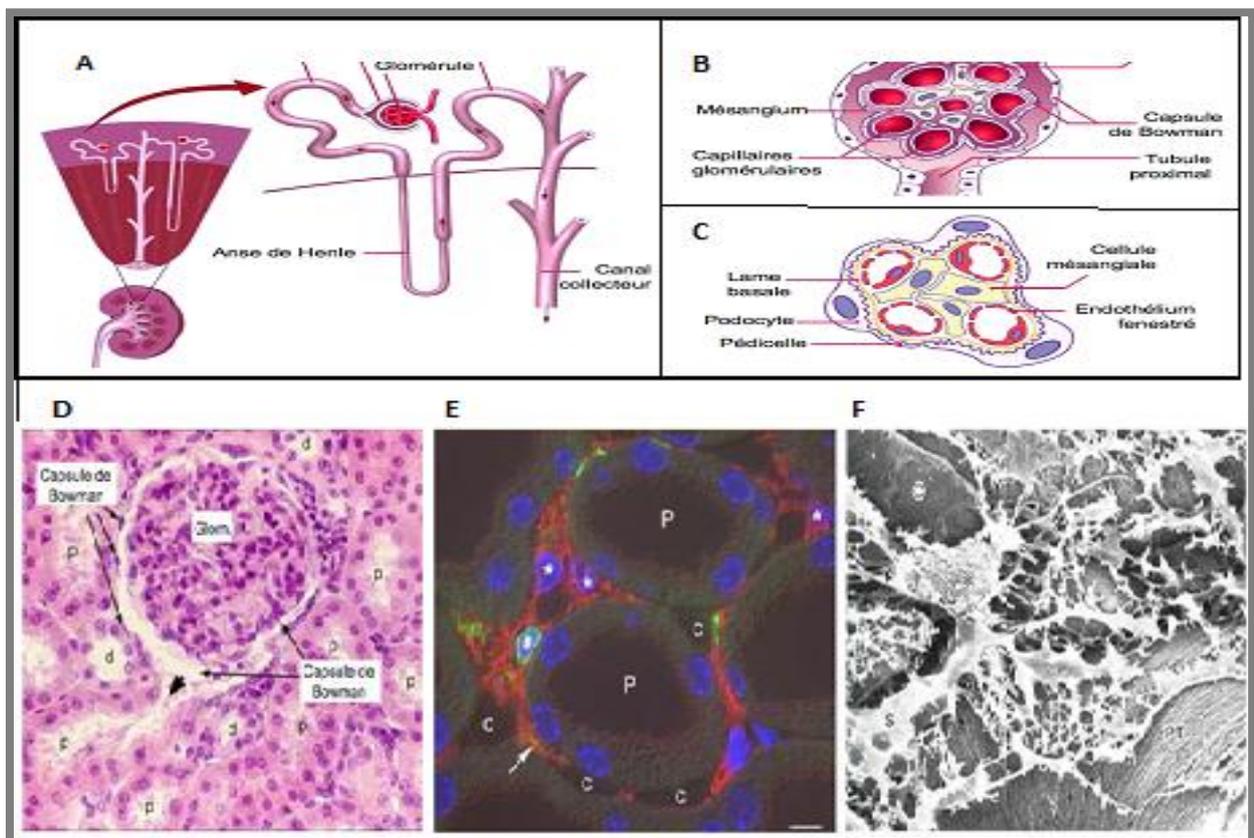
1-1-2. Les tubules

L'ultrafiltrat plasmatique quitte ensuite le glomérule pour passer dans le tubule. C'est dans le tubule que cette urine, dite primitive, est concentrée et remaniée afin de former l'urine définitive. Ces remaniements incluent à la fois des processus de réabsorption et de sécrétion de différentes molécules (eau, glucose, acides aminés, bicarbonates, urée, sels, acides-bases, médicaments) par les cellules épithéliales tubulaires. Le tubule peut être schématiquement décomposé en quatre segments (a) : le tubule proximal (en continuité avec le glomérule), l'anse de Henlé, le tubule distal et le canal collecteur, chacun exerçant une fonction bien particulière dans ces processus de remaniements. Le débit d'urine définitive formée est environ 100 fois inférieur à celui de l'ultrafiltrat produit au niveau glomérulaire, mais ce débit varie selon les besoins de l'organisme afin de maintenir l'équilibre homéostatique. Les canaux collecteurs aboutissent dans le bassinet et l'urine quitte ensuite le rein pour la vessie en passant par les uretères.

1-1-3. L'interstitium et les capillaires

L'interstitium entoure les néphrons et les capillaires glomérulaires et pérítubulaires. Ces capillaires, très nombreux, participent aux échanges entre le

sang et l'urine en cours de formation, mais exercent également une fonction nourricière vis-à-vis des cellules rénales. À l'état physiologique, le volume interstitiel est très faible. Il est composé des membranes basales tubulaires (collagène de type IV, laminine...) et de rares cellules résidentes comme des fibroblastes ou des cellules inflammatoires sentinelles permettant de maintenir l'architecture et la trophicité du rein (e,f).



Kaissling B and Le Hir M, Histochem Cell Biol 2008.

Figure 1 : Structure du rein, a) structure du néphron, b) glomérule, c) barrière glomérulaire, d) histologie du parenchyme rénal, e) cellules interstitielles résidentes. Cellules interstitielles résidentes. Une coupe de rein de souris est analysée par immunofluorescence. L'interstitium est constitué par l'espace présent entre les tubules (P) et les capillaires (c). On y retrouve les fibroblastes (*) et leurs ramifications cytoplasmiques exprimant la 5'-nucléotidase (marquée en rouge) et de rares cellules inflammatoires sentinelles (#) marquées à l'aide d'un anticorps anti-CMH de classe II (en vert).f) Visualisation d'un fibroblaste interstitiel en 3-dimensions.

III-1-2.Fonctions du rein

Le rein assure plusieurs fonctions essentielles pour l'organisme :

- d'une part, il épure l'organisme de ses déchets endogènes (produits du catabolisme : urée, ammoniac) ou exogènes (toxiques, médicaments, pesticides).

- d'autre part, il joue un rôle crucial dans l'homéostasie du milieu intérieur car il assure le maintien de l'équilibre de l'eau et de nombreux ions et solutés (sodium, potassium, calcium, phosphore, protons), ce qui permet, entre autre, le contrôle du pH et de la pression sanguine.

- enfin, le rein exerce un certain nombre de fonctions endocrines. En réponse à l'hypoxie, les cellules rénales produisent de l'érythropoïétine qui stimule la prolifération et la différenciation des érythrocytes au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique ainsi que la synthèse d'hémoglobine. Le rein est également un site de production majeur de la rénine, une enzyme impliquée dans la voie de synthèse de l'angiotensine II, un puissant vasoconstricteur ; il joue ainsi un rôle important dans la régulation de la pression systémique sanguine. De plus, le rein participe à la régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique en permettant la formation de 1,25 dihydroxy-vitamine D3 par la 1 α -hydroxylase.

La fonction endocrine du rein n'est pas encore totalement élucidée et parallèlement à ces trois exemples, qui sont les plus connus, la recherche découvre encore des nouveaux facteurs sécrétés par le rein impliqués dans l'homéostasie de l'organisme. On peut en particulier citer l'exemple de la rénalase. Découverte en 2005, la rénalase est une monoamine oxydase sécrétée, dont l'un des sites de production majeurs est le rein⁶. Elle est impliquée dans la dégradation des catécholamines circulantes comme la dopamine, l'épinéphrine et la norépinéphrine et semble ainsi être impliquée dans le tonus sympathique, le contrôle de la pression et la fonction cardiaque⁶. En conséquence, une diminution ou une perte de la

fonction rénale aura un retentissement extrêmement délétère sur de nombreux paramètres physiopathologiques

III-2- Glomérulopathies

III-2-1 Définition

Les néphropathies glomérulaires désignent des affections au cours desquelles les lésions histologiques touchent principalement les glomérules. Elles se traduisent cliniquement par deux principaux signes qui sont la protéinurie et l'hématurie. Ces signes peuvent être associés à une hypertension artérielle et ou à une insuffisance rénale. La prédominance de l'un de ces signes et leur allure évolutive permettent de définir différents tableaux cliniques⁷ L'existence d'antécédents familiaux, de signes extra-rénaux associés, et les données de la biopsie rénale, permettent de classer les glomérulopathies en primitives et secondaires⁸.

III-2-2 Ponction biopsie rénale¹⁰

La ponction biopsie rénale (PBR) est l'examen clé du diagnostic des glomérulopathies. Elle est pratiquée sous anesthésie locale au lit du malade après repérage échographique. Ce geste est contre-indiqué en cas :

- de troubles de la coagulation
- d'HTA non contrôlée
- de rein unique congénital ou fonctionnel (en dehors du rein greffé)
- de reins de taille réduite.

En général deux fragments de rein sont examinés par l'anatomopathologiste. Le premier est examiné en microscopie optique après coloration des coupes histologiques par différents colorants. Le 2^{ème} fragment est étudié en immunofluorescence ce qui permet de détecter par des anticorps la présence de

molécules qui se déposent dans le rein (immunoglobulines, fractions du complément). L'étude histologique porte sur le glomérule mais aussi sur les autres secteurs du parenchyme rénal : interstitium, tubes et vaisseaux.

2-2-1-Microscopie optique

2-2-1-1 Fixation du prélèvement biopsique

La biopsie rénale a bénéficié en Europe et surtout en France d'un fixateur particulier différent du formol utilisé dans les pays anglo-saxons dont les Etats-Unis. Le formol est un fixateur universel de toutes les biopsies et de toutes les pièces opératoires. Le fixateur le plus utilisé en Europe jusqu'à` récemment était le liquide alcoolique de Bouin ou le liquide de Dubosq-Brazil qui permet certaines colorations utiles au diagnostic. Actuellement il est remplacé en France par un fixateur associant au formol de l'alcool et de l'acide acétique (AFA). L'utilité de ces fixateurs est de permettre par le trichrome de Masson (Fig2), qui est la coloration d'excellence, de mettre en évidence les dépôts immuns, particularité de la majorité des glomérulonéphrites. La fixation par immersion dans l'AFA est immédiate et se poursuit deux à trois heures. Au-delà` de cette période, le fixateur est remplacé par de l'alcool a` 70 %. Une des raisons de la préférence des Anglo-Saxons pour le formol est la destruction par le Dubosq-Brazil d'épitopes « accessibles » au marquage. Cela empêche certains immunomarquages nécessaires pour le diagnostic et surtout pour la recherche. Les granulations, des éosinophiles ont aussi disparu avec le Dubosq-Brazil. L'inclusion est actuellement pratiquée dans des automates programmés à la demande. Le milieu d'inclusion est constitué par un mélange de Paraplast1 et de paraffine. L'inclusion est réalisée après passage du prélèvement dans quatre bains d'alcool (15 minutes chacun) et trois bains de toluène ou de xylène (20 minutes chacun).Des coupes sériées et nombreuses sont faites avec un microtome, d'une épaisseur de 2 a` 5 mm. On ramasse le ruban dans son

intégralité' pour ne pas risquer de « rater » des lésions focales. Toutes les coupes sont récupérées en déposant cinq par lame, en gardant du matériel pour d'éventuelles techniques ultérieures.

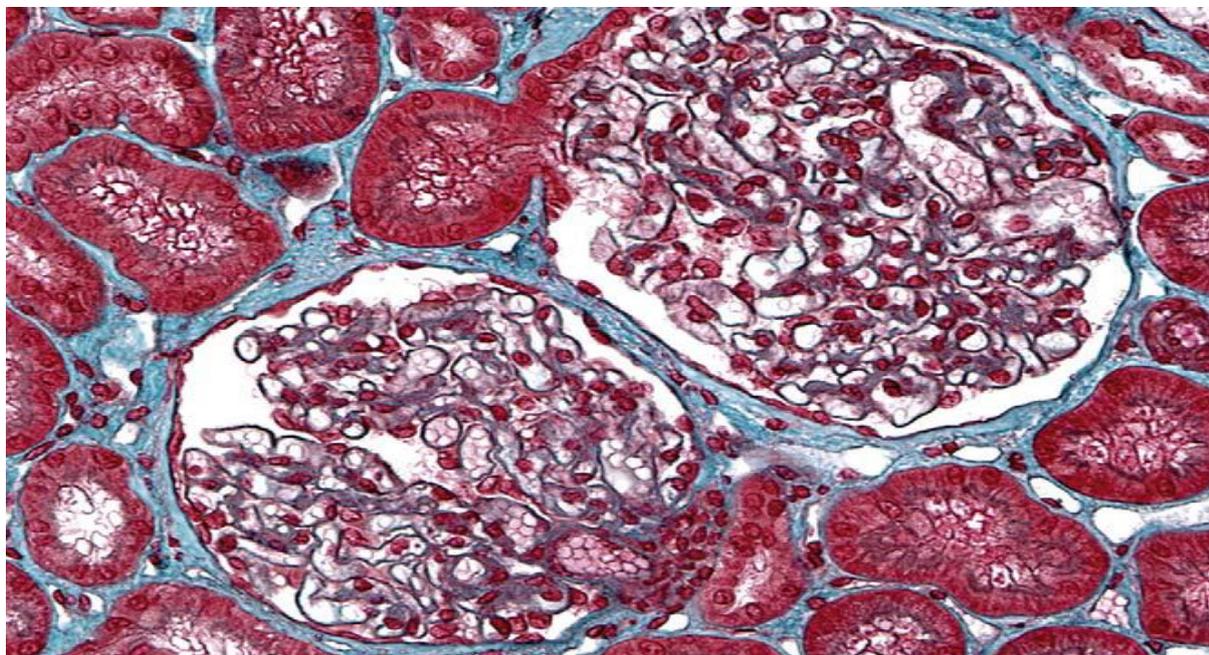


Fig2 : glomérules normaux, coloration trichrome vert de Masson x200

2-2-1-2 Colorations des coupes

Avant d'aborder l'interprétation histologique, nous donnons la définition du «dépôt immun ». Le dépôt « immun » se définit en histologie comme un dépôt extracellulaire, rouge brique au trichrome de Masson, homogène et éosinophile, contenant en immunofluorescence des Ig et des fractions du complément. En microscope électronique, il apparaît comme « dense » aux électrons, éosinophile et non argyrophile. Cette définition fait donc intervenir les trois techniques. En pratique courante, les deux premières sont suffisantes pour le diagnostic, justifiant l'abandon du prélèvement systématique pour la microscopie électronique.

Le trichrome vert (ou bleu) de Masson, les colorations argentiques et l'acide périodique de Schiff (PAS) sont les trois colorations utilisées pour le diagnostic. Le

trichrome montre les dépôts immuns en rouge brique (rouge de Mallory), les membranes basales et le mésangium en vert (vert lumière), et en violet les noyaux (hématoxyline) (Fig3). Les colorations argentiques, selon les techniques de Jones ou de Marinozzi, colorent en marron-noir les matrices comme les membranes basales glomérulaires (MBG), tubulaires ainsi que la matrice mésangiale. L'argentation confirme la prolifération cellulaire endocapillaire avec son aspect en « logettes » des aires mésangiales. Elle montre les modifications des parois avec un aspect en « double contour » sous la forme de deux traits. Pour les dépôts extra membraneux, c'est le matériel matriciel entourant le dépôt qui donne ces aspects de spicules, de massues ou de cratères ou chainettes. Dans le syndrome d'Alport, des défauts d'argentation sont aussi repérables. L'hématoxyline—éosine—safran est une coloration de base qui analyse bien les cellules résidentes ou infiltrant le glomérule. Le PAS colore en rose la matrice mésangiale, les MBG et les bordures en brosse des tubes. Il permet de distinguer les dépôts dits « hyalins » des dépôts fibrinoides. Une coloration par le May-Grunwald-Giemsa peut aider à l'analyse cellulaire. De nombreuses colorations spécifiques peuvent être ajoutées. C'est par exemple celle de l'amylose. Il peut s'agir du Rouge Congo, du cristal violet ou la thioflavine. Les cristaux peuvent nécessiter une lecture complémentaire en lumière polarisé qui visualise la structure et le dessin spécifique des cristaux ou une étude complémentaire en cristallographie sur coupes épaisses. La coloration des graisses (rouge à l'huile, noir Soudan) se fait sur le prélèvement congelé.

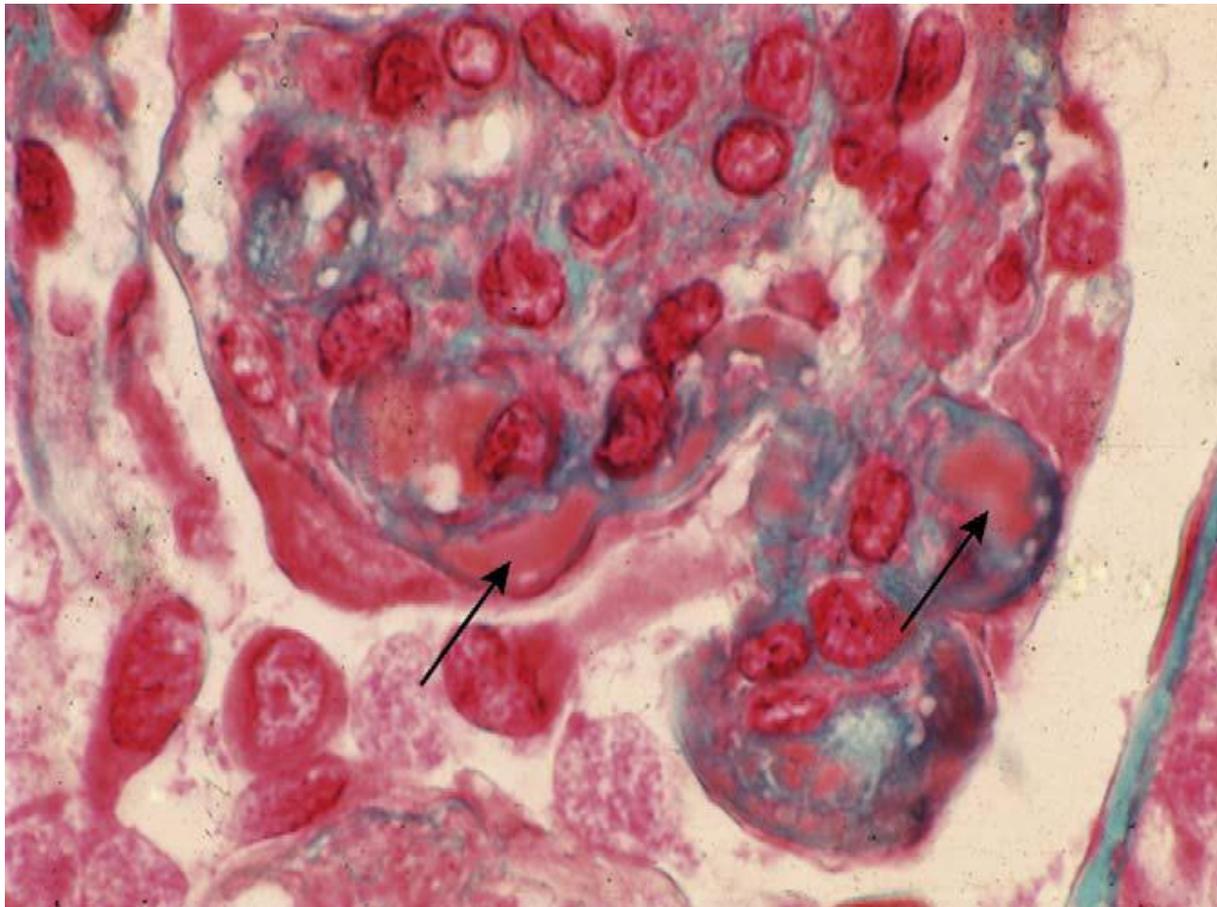


Fig 3 :Dépôt « immun » (flèches) dans deux localisations différentes au sein d'un glomérule, siège de la déposition d'une cryoglobulinémie II. Le dépôt apparaît en rouge brique au trichrome vert, épaississant la paroi sous le podocyte (wire-loop) et plus à droite remplissant une lumière capillaire sous la forme d'un « bouchon » d'immunoglobulines. Trichrome vert x1000.

2-2-1-3 Lésions histologiques

Les lésions histologiques recherchées au sein d'un glomérule sont soit focales, touchant moins de 50% des glomérules analysés, soit diffuses touchant plus de 50 % des glomérules. A l'intérieur d'un glomérule, la lésion est segmentaire, si seulement une partie du glomérule est touchée, ou globale si tout le glomérule est touché. Le terme de prolifération endocapillaire correspond à une hypercellularité du flocculus à laquelle participent les cellules endothéliales, les cellules mésangiales et parfois les cellules inflammatoires circulantes (polynucléaires, cellules mononuclées). Les MBG ont des aspects en « double contour » avec accumulation de dépôts endomembraneux présents aussi dans le mésangium et/ou de dépôts

extramembraneux situés sur le versant externe de la paroi. Ces « doubles contours » colorés par l'argentation correspondent au glissement de la cellule mésangiale entre la MBG et les cellules endothéliales. Enfin des foyers de nécrose fibrinoïde existent pouvant être associés aux lésions du flocculus ou à des croissants correspondant à une prolifération extracapillaire comblant la chambre urinaire. Ces lésions proviennent entre autres de la prolifération des cellules de la capsule de Bowman. Elles sont appelées glomérulonéphrites nécrosantes focales avec croissants ou glomérulonéphrites extracapillaires pures et sont souvent rencontrées dans le cadre d'une vascularite systémique. Les lésions inflammatoires et fibreuses intéressent les glomérules, les tubes et l'interstitium. Les artères, les tubes et l'interstitium sont aussi le siège de lésions spécifiques.

2-2-2-Immunofluorescence sur matériel congelé

L'origine immune d'une glomérulopathie est actuellement admise sur la seule constatation du dépôt d'Ig codéposées avec certaines fractions du complément, quand bien même l'antigène est inconnu et non décelé. Par analogie avec la maladie sérique aigue expérimentale, où apparaissent et persistent dans la circulation des complexes immuns circulants, on a longtemps fait jouer un rôle à ces derniers dans la genèse chez l'homme d'une glomérulonéphrite. Il peut s'agir d'une déposition passive de complexes immuns circulants à travers le filtre glomérulaire ou d'une déposition plus spécifique faisant intervenir certains caractères des complexes comme leur taille, leur avidité ou leur charge. Actuellement, on préfère évoquer un autre mécanisme : celui de complexes immuns formés in situ. Les dépôts immuns seraient secondaires à la liaison in situ d'un anticorps libre circulant sur un antigène glomérulaire. L'antigène glomérulaire peut être un antigène de structure ou une molécule venue se fixer pour des raisons non immunes sur une structure du glomérule. On parle dans ce cas d'un « antigène planté ». Par exemple,

un antigène cationique peut se fixer dans la MBG anionique ou une lectine comme la concanavaleine A sur les sucres de cette paroi.

2-2-2-1 Congélation

Le fragment peut être congelé par immersion rapide dans l'isopentane refroidi par l'azote liquide ou directement dans l'azote liquide. Pour certains il est placé dans du Tissutek, produit qui durcit au contact de l'azote liquide. Lorsque le prélèvement doit être acheminé dans un autre laboratoire, il est transporté dans un tube en plastique au froid avec de la carboglace et est congelé sur place, en évitant les décongélations.

2-2-2-2 Immunofluorescence « directe » du tissu congelé

C'est une technique rapide qui ne demande que deux heures, ce qui est précieux dans certaines pathologies exigeant un résultat et un traitement urgents comme les glomérulonéphrites rapidement progressives. Les coupes faites en série du tissu d'une épaisseur de 2 à 3 mm sont obtenues avec un cryostat. Une « incubation » des anticorps sur les coupes (selon les cas non fixées ou fixées à l'acétone pendant dix minutes) a lieu en atmosphère humide pendant 30 minutes, puis les préparations sont rincées au tampon. Le montage est réalisé à la glycérine tamponnée. Les coupes sont examinées avec un microscope équipé d'une lampe à ultraviolets. Les préparations périssables sont photographiées immédiatement. La fluorescence « vive verte » s'éteint sous les rayons en moins de deux minutes, exigeant de les regarder rapidement et de les conserver à l'abri de la lumière et au froid. En revanche, le reste du prélèvement congelé est conservé dans l'azote liquide des années, et peut être réutilisé si besoin pour d'autres investigations dans les mêmes conditions.

III-2-3 Classification des glomérulopathies 8,9

2-3-1 Glomérulopathies primitives

Il s'agit de maladies glomérulaires sans facteur étiologique retrouvé.

Sur le plan clinique, elles sont caractérisées par l'absence de signe extra rénal. Un bilan étiologique complet sera systématiquement réalisé pour éliminer en particulier une maladie générale (lupus érythémateux...). Le diagnostic histologique repose sur la biopsie rénale dont les indications sont larges.

2-3-1-1 Les lésions glomérulaires minimales (LGM) :

Cette glomérulopathie s'observe surtout chez les enfants de 1 à 8 ans, les adolescents et les adultes jeunes. Le garçon est plus souvent touché que la fille. Certains patients ont des antécédents d'allergie mais la relation avec l'atteinte glomérulaire est incertaine. Sur le plan clinique, la maladie s'exprime par un syndrome œdémateux d'apparition brutale sans facteur déclenchant. Les œdèmes entraînent la prise de plusieurs kilos et peuvent gagner les séreuses (ascite, pleurésie...). Chez l'enfant il peut exister des signes d'hypovolémie (hypotension artérielle, tachycardie, hypotension orthostatique), signes qui font habituellement défauts chez l'adulte. La biologie révèle un syndrome néphrotique souvent intense avec protéinurie supérieure à 10 gr/jour de type glomérulaire sélective. En général le syndrome néphrotique est « pur ». En fait une microhématurie est présente dans 20% des cas. Chez l'enfant le syndrome néphrotique à LGM représente la grande majorité des syndromes néphrotiques. La biopsie rénale n'est pas nécessaire chez l'enfant âgé de 1 à 10 ans sauf en cas d'atypies cliniques ou biologiques (association d'une HTA avec une microhématurie) ou en cas d'évolutions particulières (voir infra). Chez l'adulte, en dehors de la maladie de Hodgkin, le syndrome néphrotique à LGM est idiopathique. La biopsie rénale est indispensable. Elle ne retrouve aucune lésion en microscopie optique et pas de dépôt en

immunofluorescence. En microscopie électronique, une fusion des pieds des podocytes est retrouvée mais cette lésion n'est pas spécifique.

2-3-1-2 La hyalinose segmentaire et focale (HSF)

La HSF se caractérise par la lésion élémentaire du glomérule de même nom. Cette glomérulopathie est le plus souvent primitive, affectant l'enfant comme l'adulte dans la même tranche d'âge que les LGM. D'ailleurs on a vu qu'un syndrome néphrotique à LGM pouvait évoluer vers une HSF. Il existe des formes secondaires des HSF en cas d'intoxication à l'héroïne et au cours du SIDA. Enfin la HSF peut être le processus cicatriciel de n'importe quelle lésion glomérulaire. Dans ce cas, sa traduction clinique n'est pas un syndrome néphrotique mais plutôt une insuffisance rénale dont le degré dépend de l'étendue des lésions cicatricielles.

La HSF se traduit par un syndrome néphrotique le plus souvent impur (HTA fréquente). La biopsie rénale montre une zone de hyalinose segmentaire et focale avec en son sein des dépôts d'IgM et de composants de la matrice extracellulaire.

2-3-1-3 La glomérulonéphrite proliférative mésangiale à IgM

Cette néphrose est caractérisée par des lésions histologiques mésangiales d'intensité variable. Sa traduction clinique est identique à celles des autres néphroses. L'histologie rénale révèle dans la forme typique une prolifération mésangiale discrète avec une augmentation de la matrice mésangiale en rapport avec des dépôts d'IgM et de C3. Parfois seuls des dépôts sont présents. Sur le plan nosologique, en fonction des lésions glomérulaires, elle est proche soit des LGM soit de la HSF.

Le traitement repose sur la corticothérapie ou les immunosuppresseurs avec les mêmes modalités que pour les autres néphroses. La corticosensibilité est moindre que pour les LGM mais supérieure à celle de la HSF. Le pronostic rénal est intermédiaire entre celui du syndrome néphrotique à LGM et celui de la HSF.

2-3-1-4 Glomérulonéphrite extramembraneuse primitive

Cette glomérulopathie, principale cause de syndrome néphrotique chez l'adulte, affecte de façon égale les 2 sexes. Il s'agit d'une pathologie de dépôts d'origine immunologique. La maladie se traduit par un syndrome néphrotique impur avec souvent une protéinurie massive (> 10 g/L). Parfois la protéinurie est moindre n'entraînant pas de syndrome néphrotique. Une HTA et une insuffisance rénale peuvent être présentes au moment du diagnostic. Ces patients sont fortement exposés au risque de thrombose ce qui constitue parfois le mode de révélation de la maladie. La biopsie rénale met en évidence des dépôts d'IgG et de C3 en position extramembraneuse. Il n'y a pas de prolifération. A cette lésion de base, peuvent s'ajouter d'autres lésions du parenchyme rénal qui sont importantes pour le pronostic : fibrose interstitielle, lésions vasculaires, fibrose glomérulaire...

La plupart (80%) des glomérulonéphrites extramembraneuses sont idiopathiques. Dans 20% des cas il existe une étiologie ce qui justifie de faire un bilan complet. Les étiologies sont :

- les maladies générales : lupus érythémateux, sarcoïdose, maladie de Gougerot-Sjögren...
- les cancers
- les médicaments : sels d'or, D-pénicillamine, AINS...
- les infections : hépatites B et C, syphilis secondaire, parasitoses...

2-3-1-5 La maladie de Berger

La maladie de Berger (ou néphropathie à IgA) est la plus fréquente des glomérulopathies de l'adulte. Elle affecte plus souvent l'homme. Des dépôts d'IgA dans le mésangium sont la lésion de base cette affection. Cependant d'autres lésions histologiques associées à ces dépôts expliquent la diversité clinique et évolutive de cette glomérulopathie.

Le principal signe clinique est l'hématurie microscopique ou macroscopique.

L'hématurie microscopique est souvent une découverte systématique à l'occasion d'un examen des urines par bandelette urinaire. Son origine glomérulaire doit être confirmée par une ECBU avec recherche de cylindres hématiques ou par la mise en évidence d'hématies déformées au microscope à contraste de phase. L'hématurie macroscopique survient parfois à l'occasion d'un épisode infectieux de la sphère

ORL sans intervalle libre. Cet élément la distingue de l'hématurie macroscopique de la glomérulonéphrite aiguë post infectieuse où un intervalle libre de 2 à 3 semaines est observé. Une protéinurie de type glomérulaire et de débit variable est très souvent associée à l'hématurie. Le syndrome néphrotique est rare. L'HTA peut dominer le tableau et être révélatrice de la maladie. Son association à une hématurie est très évocatrice de la maladie de Berger. Enfin la fonction rénale peut être normale ou déjà altérée au moment du diagnostic. Une augmentation du taux des IgA sériques est observée dans 50% des cas. La biopsie rénale fait le diagnostic en mettant en évidence des dépôts mésangiaux d'IgA. Ces dépôts sont parfois associés à des dépôts d'IgM et de C3. L'histologie révèle souvent des lésions associées aux dépôts. Ces lésions peuvent être actives : hypertrophie mésangiale, prolifération endocapillaire et/ou extracapillaire ou être inactives : fibrose glomérulaire, fibrose tubulo-interstitielle, hyalinose vasculaire. Le pronostic et le traitement dépendent de ces lésions associées.

2-3-1-6 La Glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP)

La GNMP est une glomérulopathie rare caractérisée par une prolifération endocapillaire et des dépôts endomembraneux d'IgG, de C3, de C4 et de C1q.

Elle se traduit par un syndrome néphrotique impur ou par un syndrome néphritique. La biologie retrouve fréquemment une diminution du complément

sérique. Le plus souvent la GNMP est primitive. Il existe des formes secondaires, ce qui justifie un bilan étiologique complet. Une GNMP peut être associée à :

- une maladie générale : lupus érythémateux, cryoglobulinémie essentielle
- des infections bactériennes : endocardites, infections de shunt, suppurations profondes
- des infections virales : hépatites B et C
- des cancers : leucémies ou lymphomes
- des déficits en fractions du complément.

Aucun traitement étiopathogénique n'a fait la preuve de son efficacité. Le traitement est donc symptomatique. L'évolution est le plus souvent chronique avec persistance des stigmates d'atteinte glomérulaire et évolution dans 50% des cas vers l'insuffisance rénale.

2-3-2 Les glomérulopathies secondaires

Par définition ce sont des glomérulopathies survenant au cours d'affections relevant d'une cause précise. Sur le plan clinique, l'existence de signes extra-rénaux oriente vers une glomérulopathie secondaire.

Tableau 1 : causes de glomérulopathies secondaires

Maladies du système	<ul style="list-style-type: none"> · Diabète · Lupus érythémateux disséminé · Vascularites nécrosantes · Purpura rhumatoïde · Cryoglobulinémie · Amylose
Infections	<ul style="list-style-type: none"> · Infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C · Infection par le VIH · streptocoque, pneumocoque · Infection d'un shunt atrio-ventriculaire · Autres : paludisme, syphilis
Cancers et hémopathies malignes	<ul style="list-style-type: none"> · Tumeurs solides (cancer bronchique) · Hémopathies (myélome multiple, lymphome non hodgkinien) · Gammopathie monoclonale isolée
Médicaments	<ul style="list-style-type: none"> · Anti-inflammatoires non stéroïdiens · Lithium · Sels d'or · D-penicillamine

D'autres classifications existent à ce jour comme celle élaboré par L'ERA EDTA sur les maladies rénales primaires. Il code les maladies rénales en entité glomérulaire et tubulaire. Cependant en pratique ses deux entités sont à tout point de vu associés dans les différentes pathologies cité ci-dessus.

III-3-Mécanisme de la Fibrose Interstitielle au cours de glomérulonéphrites

La majorité des glomérulonéphrites primaire et secondaire sont associées à des lésions inflammatoire active, et/ou des lésions chronique-fibrotique / sclérosées. Cependant, la fibrose progresse ensuite presque toujours vers le compartiment tubulo-interstitiel¹¹. Il y a 40 ans, Risdon décrit pour la première fois l'association entre le niveau de dysfonction rénale et le degré de FTI chez des patients atteints de pathologies glomérulaires¹². Au plan clinique, la présence de FTI est fortement corrélée à une future évolution vers l'insuffisance rénale et est ainsi associée à un mauvais pronostic à long terme¹³.

3-1 Définition de la FTI

La FTI est un processus complexe, impliquant de nombreuses molécules et de nombreux types cellulaires, résidents ou infiltrés. Il est possible de diviser le développement de la FTI en trois phases distinctes : la phase inflammatoire, la phase d'apparition de cellules sécrétrices de matrice et enfin la phase d'accumulation de MEC. En réponse à un stress, les cellules rénales résidentes sont activées et produisent des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines¹⁴. Ceci induit le recrutement et l'infiltration de cellules inflammatoires (monocytes/macrophages, lymphocytes T...) qui produisent alors des radicaux libres oxygénés ou des cytokines pro-inflammatoires et pro-fibrosantes¹⁴. Ce contexte inflammatoire mène à l'apparition d'un nouveau type cellulaire, les myofibroblastes. Les myofibroblastes sont des cellules sécrétrices de matrice et leur apparition entraîne l'accumulation de MEC au niveau interstitiel¹⁴. Néanmoins il est important de souligner que la FTI est un processus dynamique au cours duquel les évènements se mêlent et s'inter-stimulent.

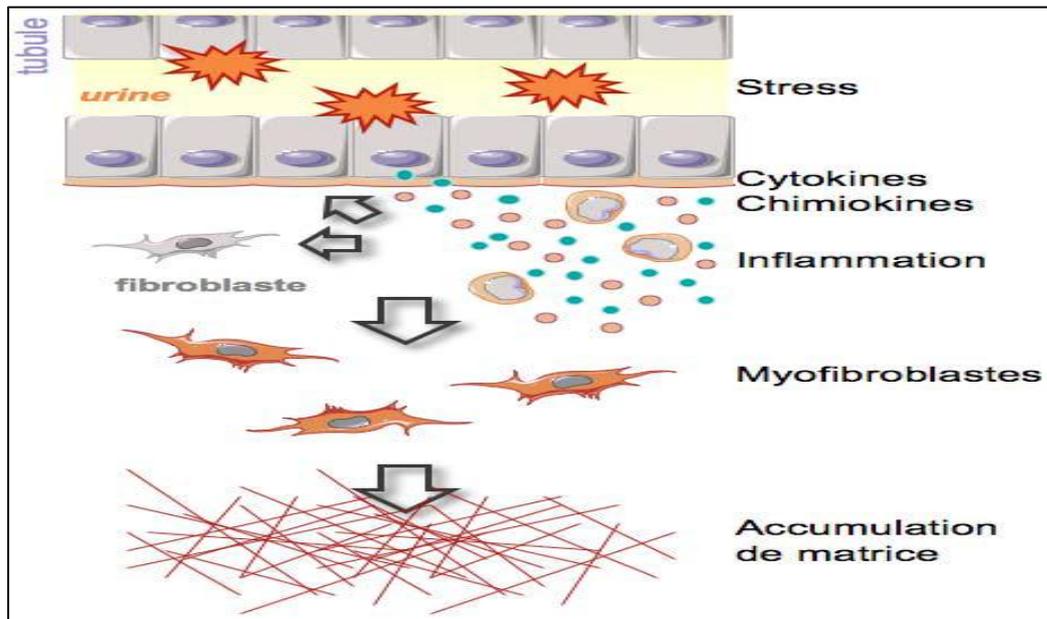


Fig 4 : fibrose tubulo-interstitielle rénale

III-3-2 Inflammation chronique

Il est aujourd'hui bien reconnu que les patients atteints de maladies rénales chroniques, avec ou sans dialyse, présentent une inflammation chronique. Ceci est caractérisé par une élévation des concentrations plasmatiques de la protéine C réactive, de cytokines pro inflammatoires, comme le TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) ou l'IL-1 β (Interleukine-1 β) et de cytokines anti-inflammatoires, comme l'IL-10 (Interleukine-10), le récepteur soluble au TNF et l'antagoniste du récepteur à l'IL-1¹⁵. Les causes de cette inflammation rénale ne sont pas encore totalement élucidées, néanmoins, il est largement reconnu qu'une exposition continue à certains stimuli comme l'urémie ou le stress oxydatif conduit à terme à une activation des cellules rénales et ainsi, à la synthèse de diverses molécules pro-inflammatoires¹⁵. L'inflammation aigue est caractérisée par une résolution rapide, associée à des réponses vasculaires comme le changement du calibre des vaisseaux, du flux sanguin et de la perméabilité vasculaire, à la formation d'œdèmes et à une infiltration de neutrophiles. Par opposition, l'inflammation chronique est définie par une réaction pouvant persister pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois et

pendant laquelle on observe dans le même temps l'inflammation, la destruction du tissu lésé et les processus de réparation. Lors de pathologies chroniques, l'inflammation est associée à une infiltration massive de cellules mononuclées comme les macrophages et les lymphocytes. Le rein n'échappe pas à cette définition. En effet, l'infiltration de macrophages est une caractéristique commune à la grande majorité des pathologies rénales chroniques et le degré d'infiltration de ces cellules mononuclées est considéré comme étant un facteur prédictif de la progression des néphropathies¹⁶. La phase inflammatoire implique un certain nombre de processus moléculaires ayant pour but le recrutement et l'activation de ces cellules inflammatoires au site de la lésion.

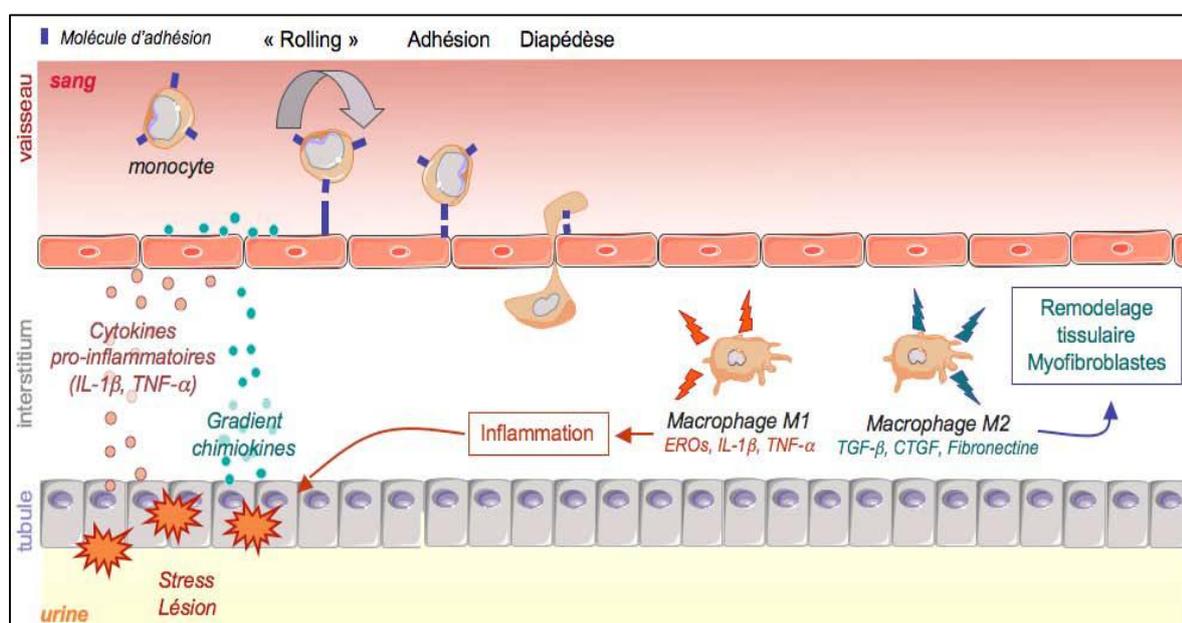


Figure 5 : L'inflammation. Les cellules résidentes rénales lésées synthétisent des cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-1 β ou le TNF- α , qui activent l'endothélium des vaisseaux péri-tubulaires. Les cellules endothéliales activées surexpriment alors des molécules d'adhésion impliquées dans le recrutement des monocytes sanguins [« rolling », adhésion et diapédèse]. Le flux de migration des monocytes est contrôlé par le gradient chimiotactique. Ce gradient est issu de la synthèse de chimiokines par les cellules résidentes rénales lésées et les cellules endothéliales activées. Les monocytes infiltrés dans l'interstitium se différencient en macrophages de type M1 ou de type M2. Les macrophages M1 synthétisent des Espèces Réactives de l'Oxygène (EROs) et des cytokines pro inflammatoire toxiques pour les cellules épithéliales tubulaires. Les macrophages M2 synthétisent des cytokines pro-fibrosantes ainsi que des protéines de MEC. Ils participent au remodelage tissulaire et à l'activation de myofibroblastes.

III-3-3 Apparition de cellules sécrétrices de matrice

Quelles sont les conséquences du développement d'un tel contexte inflammatoire ?

La production de molécules toxiques et de cytokines pro-inflammatoires induite par l'arrivée massive de cellules inflammatoires dans l'interstitium rénal représente un stress majeur pour les cellules résidentes. Ceci mène à la libération de grandes quantités de cytokines profibrosantes, parmi lesquelles le TGF- β (Transforming Growth Factor- β) et le CTGF (Connective Tissue Growth Factor). Ces cytokines peuvent être synthétisées à la fois par les cellules résidentes stressées, mais également par les cellules inflammatoires elles-mêmes¹⁶. Il s'agit des deux cytokines les plus pro-fibrosantes connues à l'heure actuelle car elles stimulent l'apparition de cellules sécrétrices de matrice, les myofibroblastes.

3-3-1 Le ou les myofibroblaste(s) ?

C'est en 1867 que les myofibroblastes ont été décrits pour la première fois. Ils furent alors appelés « éléments cellulaires contractiles »¹⁷. Mais encore aujourd'hui, la définition exacte de ce qu'est un myofibroblaste reste encore obscure, cette question étant depuis très longtemps un sujet de controverse. Schématiquement, les myofibroblastes sont des fibroblastes activés. Il s'agit en effet de cellules mésenchymateuses au phénotype hybride, entre fibroblaste et cellule musculaire lisse, possédant un cytosquelette d' α -actine des muscles lisses (α -Smooth Muscle Actin, α -SMA) et synthétisant de la MEC en excès. Dans la littérature, le terme myofibroblaste est souvent utilisé comme un terme générique, pourtant il s'agit d'une population de cellules au phénotype hétérogène. Une des hypothèses qui permettraient d'expliquer cette diversité est la multiplicité de leurs origines.

III-3-4 Accumulation de matrice extracellulaire

L'accumulation progressive de MEC est un processus dynamique qui évolue au fil du temps non seulement en termes de quantité/sévérité mais également en termes de qualité. De nouvelles formes de protéines de MEC ainsi qu'un excès de protéines normales s'accumulent dans le rein, puis elles sont modifiées et réticulées, ce qui les rend résistantes à la dégradation.

3-4-1. Synthèse

Les phases les plus précoces de la fibrose sont caractérisées par la formation d'un tissu conjonctif matriciel lâche, composé en grande partie de l'accumulation de fibronectine de collagènes fibrillaires de type I et III¹⁴. Ce réseau est assez instable et potentiellement résorbable, sensible à la dégradation. Puis, au fur et à mesure de la progression de la fibrose, de nouvelles variétés de protéines matricielles apparaissent dans l'interstitium comme des glycoprotéines (thrombospondine, vitronectine...), des protéoglycanes (decorine, perlecan, heparan sulfate...) ou bien encore des protéines constitutives des membranes basales telles que la laminine ou le collagène de type IV¹⁴. Si les cellules épithéliales synthétisent de la matrice, lors de la fibrose, sous l'action du TGF- β et du CTGF, les myofibroblastes sont les principales cellules responsables de l'accumulation de MEC^{18, 19}.

3-4-2. Dégradation

L'homéostasie de la MEC dans un tissu normal résulte d'une balance entre synthèse et dégradation. Lors de la fibrose, l'accumulation de matrice est la conséquence à la fois d'un excès de synthèse et d'une diminution de la dégradation. Le rein normal contient de grandes quantités de protéases impliquées dans la dégradation de la matrice. Parmi ces enzymes, nous retrouvons les gélatinases MMP-2 et MMP-9 (Matrix Metallo-Proteases) ou des sérines protéases comme la plasmine, l'uPA (urokinase-Plasminogen Activator) et le tPA (tissue-Plasminogen

Activator) ¹⁴. La plasmine peut, d'une part, dégrader directement les protéines de MEC et d'autre part, activer les MMPs qui, synthétisées sous forme de zymogènes (précurseurs) inactifs, ont besoin d'être clivées pour être actives. Lors de la fibrose rénale, l'expression d'inhibiteurs spécifiques de ces protéases est augmentée, comme PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1) qui inhibe tPA et uPA, ou TIMP-1 (Tissue Inhibitor of MetalloProtease-1) qui inhibe l'activité des MMPs^{20, 14}. Ceci a pour conséquence de réduire le taux de dégradation de la MEC et d'amplifier le phénomène d'accumulation.

c. Modification

La transglutaminase tissulaire Tg-2 est une enzyme calcium dépendante, catalysant la formation de ponts γ -glutamyl-lysine au niveau des protéines matricielles comme les collagènes, la fibronectine, la laminine ou les protéoglycans^{21, 22}. Ces modifications post-traductionnelles entraînent une réticulation irréversible des protéines et donc la stabilisation de la MEC la rendant particulièrement résistante à l'action des protéases. L'implication de la Tg-2 dans la progression de la fibrose rénale a été démontrée chez l'animal comme chez l'Homme dans différentes pathologies rénales^{21, 22}.

III-4-Mécanisme de progression de la fibrose.

4-1. Chimiokines, cytokines, facteurs de croissance

4-1-1.Chimiokines

Il est intéressant de noter que la plupart des acteurs impliqués dans l'initiation de la fibrose en sont également des facteurs de progression.

Tout d'abord, nous pouvons citer les chimiokines, qui sont à la fois « au four et au moulin ». En stimulant le recrutement des leucocytes au site de la lésion, elles sont initiatrices de la fibrose et participent également à l'entretien du processus.

Mais les chimiokines possèdent d'autres activités biologiques. Il a ainsi été montré que la chimiokine CCL21/SLC (Secondary Lymphoid Tissue) contribuait au recrutement des fibrocytes dans le modèle animal d'obstruction urétérale unilatérale²³. De plus, un certain nombre d'études ont démontré que CCL2/MCP-1 pouvait exercer des effets pro-fibrosants indépendamment de son effet chimiotactique. Par exemple, elle peut directement stimuler la production de TGF- β par les macrophages, modulant donc de manière directe et indirecte la participation de ces cellules à la progression de la fibrose²⁴. Cette chimiokine peut également stimuler l'expression d'ICAM-1 par les cellules mésangiales glomérulaires²⁴. Enfin CCL2/MCP-1 induit la production de collagène et de fibronectine par les cellules mésangiales glomérulaires et les fibroblastes de poumon par un mécanisme dépendant du TGF- β ^{25,26}.

4-4-2.Médiateurs pro-fibrosants (TGF- β , CTGF, PDGF, FGF-2 et EGF-R)

Le TGF- β et le CTGF, synthétisés lors de la phase inflammatoire par les leucocytes activés ou les cellules épithéliales lésées, sont également sécrétés en grande quantité par les myofibroblastes eux-mêmes, faisant basculer le processus dans un cercle vicieux à l'origine de la propagation et de l'aggravation des lésions. D'autres cytokines et facteurs de croissance sont également impliqués dans la régulation de la progression de la fibrose, positivement ou négativement. Les facteurs de croissance aggravants les plus connus sont le PDGF (Platelet Derived Growth Factor), le bFGF (basic Fibroblast Growth Factor), ou FGF-2 et la famille de l'EGF. Le système PDGF comprend quatre isoformes (PDGF-A, -B, -C et -D) et joue un rôle important dans la réparation tissulaire, l'athérosclérose, la fibrose ou le cancer²⁷. Le PDGF régule un grand nombre de processus physiopathologiques, mais il est surtout considéré comme étant un facteur mitogène central pour les cellules d'origine mésenchymateuse²⁷. Au niveau rénal, sa synthèse est induite par différents

stimuli dont l'omniprésent TGF- β et sa stimulation induit principalement la prolifération des cellules mésangiales ou des fibroblastes, ainsi que la production de MEC²⁷. Les trois isoformes principalement impliquées dans le développement de la fibrose tubulo-interstitielle rénale sont le PDGF-B, -C et -D. Une étude récente a ainsi mis en évidence que, in vitro, la stimulation par le PDGF-C induisait la prolifération de fibroblastes rénaux et la production de chimiokines par ces cellules. De plus, cette étude a montré que le blocage génétique du PDGF-C in vivo, par invalidation génétique ou bien à l'aide d'anticorps neutralisants dans le modèle d'obstruction urétérale unilatérale, permettait de réduire l'expression des chimiokines CCL2/MCP-1 et CCL5/RANTES, diminuant ainsi l'inflammation et le développement de la fibrose²⁸. Un autre facteur mitogène important induit par le TGF- β et impliqué dans la progression de la fibrose est le FGF-2²⁹. La surexpression de ce facteur de croissance a été mise en évidence dans un certain nombre de processus de fibrose, au niveau de la peau, du poumon ou du foie. Au niveau du rein, le FGF-2 peut induire, entre autres, la prolifération des cellules mésangiales glomérulaires ou des cellules épithéliales tubulaires et il participe à l'EMT²⁹. Une étude de Strutz et al a permis de mettre en évidence une augmentation de l'expression de ce facteur dans des biopsies de patients atteints de différentes néphropathies et cette augmentation était associée à la présence de lésions de fibrose²⁹. De plus, cette étude a montré que la stimulation de fibroblastes rénaux par le FGF-2 induisait leur prolifération et l'expression d' α -SMA. Cette stimulation par le FGF-2 n'avait cependant que peu d'effet sur la synthèse de protéines de MEC²⁹. De plus en plus de preuves expérimentales suggèrent que l'activation du récepteur à l'EGF [EGF-R] est également une voie importante de la progression des lésions de fibrose rénale, car elle est impliquée dans le processus d'EMT et dans la synthèse de MEC. La stimulation de ce récepteur dépend d'une large famille de

ligands incluant l'EGF, le TGF- α [qui, contrairement à ce que son nom suggère, n'appartient pas à la famille du TGF- β], ou encore l'Hb-EGF (Heparin binding-EGF)³⁰. Il est connu que l'EGF-R ainsi que ses ligands sont fortement exprimés dans le rein tout le long du néphron. Cependant, ces derniers sont synthétisés sous forme de précurseurs inactifs ancrés dans la membrane plasmique. La stimulation du système nécessite donc le clivage et le relargage de ces facteurs sous forme active grâce à l'induction de protéases spécifiques telles que l'enzyme TACE (Tumor necrosis factor- α Converting Enzyme, ou ADAM17). Des données obtenues in vitro ont permis de mettre en évidence que la stimulation des cellules épithéliales tubulaires (proximales ou du tube collecteur) par l'EGF ou l'Hb-EGF induisait une diminution de l'expression de la E-Cadhérine et potentialisait l'effet du TGF- β sur l'EMT et que ce mécanisme était associé à une augmentation de l'expression de Slug (Snail-2)³¹. Ces observations ont été renforcées par des expériences menées in vivo. Il a ainsi été montré dans différents modèles animaux de néphropathies chroniques, que l'inactivation du gène de l'EGF-R ou de l'un de ses ligands, le TGF- α , mais également l'inhibition de la TACE, permettaient de réduire les lésions rénales ainsi que le développement de la FTI^{30,32}. Ces résultats confirment donc l'importance fonctionnelle de la voie EGF-R au cours des néphropathies.

III-5.Système rénine-angiotensine-aldostérone

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est un système hormonal impliqué dans la régulation de la pression artérielle. Il s'agit d'un système hypertenseur, de par son effet vasoconstricteur et par le contrôle de la volémie au niveau rénal (réabsorption d'eau et de sel).L'angiotensine II (AngII) est le peptide le plus actif de ce système. Classiquement considérée comme un agent vasoactif,

l'AngII est désormais reconnue comme une cytokine ayant un rôle à part entière dans la physiopathologie rénale.

5-1.L'angiotensine II et ses récepteurs

La production d'AngII résulte d'une cascade enzymatique qui peut se résumer simplement ainsi : l'angiotensinogène, le précurseur de l'AngII, est synthétisé de manière constitutive par le foie. Il est clivé par la rénine, une enzyme produite par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire, afin de générer l'angiotensine I, un intermédiaire inactif. L'angiotensine I est alors clivée à son tour en AngII par l'enzyme de conversion exprimée à la surface des cellules endothéliales pulmonaires. Parallèlement à ce système systémique circulant, il est désormais connu que certains organes, dont le cœur et le rein, contiennent toute la machinerie nécessaire à la production d'AngII. Le système intrarénal local activé joue un rôle crucial dans les mécanismes de progression de la fibrose rénale et cela, indépendamment de tout effet hémodynamique^{33, 34, 35,36}. En effet, l'AngII est un peptide multifonctionnel qui joue sur tous les tableaux de la fibrose :

- elle participe directement à l'inflammation et au chimiotactisme : en stimulant l'expression des molécules d'adhésion VCAM-1 et ICAM-1, en stimulant la synthèse de chimiokines comme CCL2/MCP-1 ou CCL5/RANTES, et en stimulant l'activité NADPH oxydase et donc, la production de radicaux libres oxygénés^{33, 34,36}.

- elle exacerbe l'apparition des myofibroblastes en stimulant l'EMT ainsi que la prolifération et la différenciation fibroblastique^{33, 34, 35,36}.

- enfin, elle joue un rôle important dans l'accumulation de MEC en stimulant la synthèse de collagène I et fibronectine par les myofibroblastes mais également en induisant l'expression de PAI-1 et de TIMP-1^{33,34}.

Quoi qu'il en soit, le rôle fondamental de l'AngII dans la progression de la fibrose rénale n'est plus à démontrer. D'ailleurs à l'heure actuelle, les seuls

traitements efficaces chez l'Homme pouvant ralentir significativement l'évolution vers l'insuffisance rénale sont des traitements qui inhibent, soit la production d'Ang II (IEC, Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion), soit l'action de l'Ang II sur son récepteur AT1R (ARA2, Antagonistes du Récepteur de type 1 à l'Ang II). Cependant, il est important de noter que l'AngII et ses récepteurs ne sont pas les seuls acteurs du SRAA participant à la progression de la fibrose rénale.

5-2 .La prorénine et le (P) RR

La rénine, enzyme responsable du clivage de l'angiotensinogène en AngI, est synthétisée de manière constitutive par le rein sous forme de proenzyme inactive, la prorénine. Cette prorénine, dont la concentration plasmatique est 10 fois supérieure à celle de la rénine, est ensuite activée par clivage protéolytique du pro-segment par des proconvertases. Cependant, l'ancien dogme selon lequel la prorénine serait une protéine inerte biologiquement a été récemment revisité avec la découverte du récepteur à la (pro)rénine [(pro) renin receptor, (P) ^{37,38}. Le (P)RR est une protéine transmembranaire de 350 acides aminés pouvant lier de manière indifférente la rénine ou la prorénine et cette liaison a des conséquences fonctionnelles importantes. Le premier résultat de cette liaison de la prorénine à son récepteur est la stimulation de l'activité catalytique de l'enzyme. En effet, la liaison entraîne une modification conformationnelle de la prorénine, libérant ainsi le site catalytique qui était masqué par le prosegment. En rendant ainsi le site catalytique accessible à l'angiotensinogène, la liaison au (P)RR favorise en conséquence la production d'Ang II (figure 6) ^{37,38}. Par opposition à l'activation de la prorénine par les proconvertases, ce phénomène est appelé « activation non-protéolytique ».La deuxième conséquence de la liaison de la rénine ou de la prorénine au (P)RR est l'activation d'une voie de signalisation intracellulaire. En effet, il a été montré que la stimulation de ce récepteur induisait l'activation de la voie des MAPK, entraînant une

augmentation de l'expression du TGF- β qui à son tour stimule l'expression d'autres molécules pro-fibrosantes telles que PAI-1, le collagène 1 ou la fibronectine (figure 6) ^{37,38}. Néanmoins, le rôle de ce récepteur in vivo dans les processus de fibrogénèse doit encore être approfondi ^{37,38}.

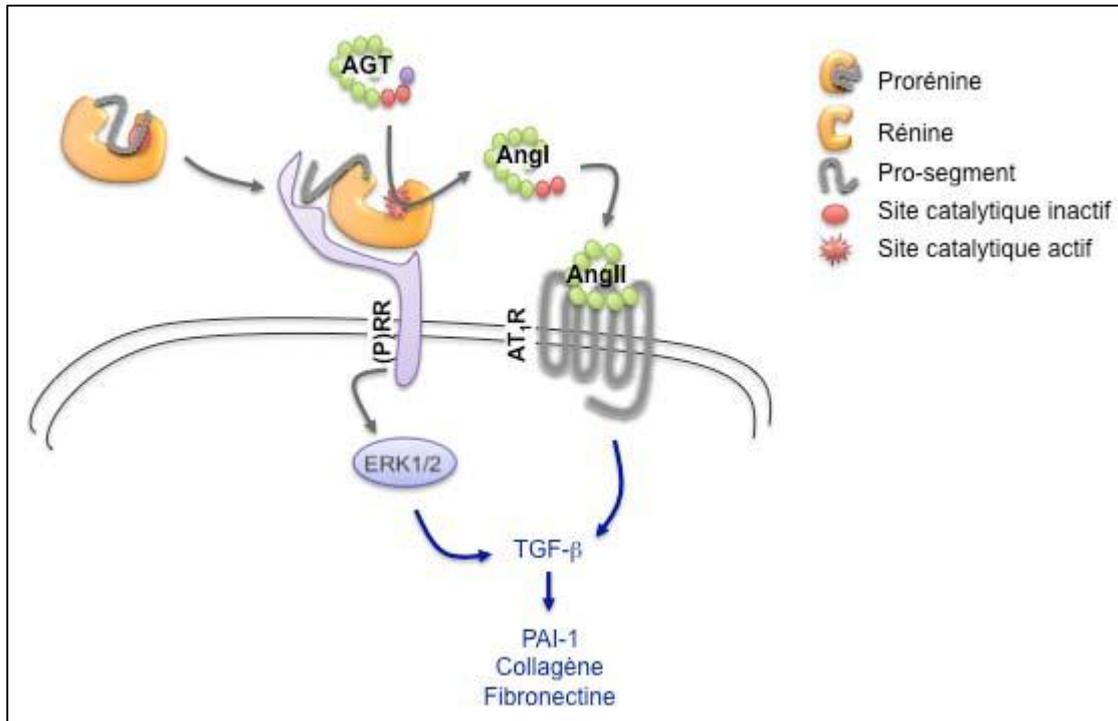


Figure 6 : Activation non protéolytique de la pro-rénine par le (P)RR.

AGT : Angiotensinogène.

5-3.L'aldostérone

L'aldostérone est une hormone minéralocorticoïde, synthétisée en réponse à l'AngII par l'aldostérone synthase. Cette hormone est connue principalement pour son rôle en tant que régulateur de la volémie et de la balance sodium/potassium. En effet, grâce à l'activation du récepteur nucléaire aux minéralocorticoïdes, l'aldostérone régule l'expression de différents canaux et pompes au niveau des cellules épithéliales tubulaires et stimule ainsi la réabsorption de sodium et l'excrétion de potassium. En conséquence, l'aldostérone induit une augmentation de la volémie et de la pression sanguine. Cependant, de plus en plus d'études menées in vivo et in vitro ont fait apparaître que l'aldostérone pouvait également moduler

l'inflammation et la fibrose rénale. En effet, il a été montré que l'aldostérone exerçait des effets pro-inflammatoires en stimulant l'activité de la NADPH oxydase dans les cellules mésangiales et du facteur de transcription NF- κ B dans les cellules épithéliales tubulaires, entraînant ainsi une augmentation de la production de radicaux libres oxygénés et de l'expression de CCL2/MCP-1 et de l'IL-1 β ^{39,40}. De plus, l'aldostérone induit l'expression du TGF- β et du CTGF et stimule la croissance et la prolifération des fibroblastes³⁹. Enfin, l'aldostérone contribue à l'accumulation de MEC en augmentant la synthèse de collagène et de PAI-1 et en diminuant l'expression des MMPs^{39, 41}.

En conclusion, de plus en plus de preuves montrent que le SRAA est un système central dans la progression de la fibrose rénale et que dans ce système, indépendamment de l'AngII, nous devons aussi désormais compter avec la rénine et l'aldostérone.

III-6.Protéinurie

La présence de protéines dans les urines est une situation anormale résultant d'une atteinte de la barrière de filtration glomérulaire qui devient perméable et laisse alors fuir les macromolécules. Cette protéinurie est un facteur de risque important dans la progression de la fibrose tubulo-interstitielle et de l'évolution vers l'insuffisance rénale, laissant supposer qu'il existe un lien de cause à effet direct entre l'ultrafiltration de protéines au niveau glomérulaire et la fibrogénèse interstitielle^{42, 43}.

Alors comment la protéinurie peut-elle induire des dommages au niveau tubulo-interstitiel ? Plusieurs mécanismes sont envisagés : une toxicité directe de trop grandes quantités de protéines et/ou l'action pro-inflammatoire et pro-fibrosante de macromolécules filtrées sur les cellules épithéliales tubulaires comme

l'albumine, les acides gras liés à l'albumine, les facteurs de croissance et les facteurs du complément (figure 7).

6-1.Toxicité directe non spécifique

En cas d'échappement à la barrière glomérulaire, les protéines se retrouvent immédiatement au contact des cellules du tubule proximal qui les recaptent par endocytose, puis les dégradent dans les lysosomes, afin de tenter de rétablir une situation normale. Une des hypothèses est donc qu'une réabsorption trop importante de protéines mène à une surcharge et/ou à une rupture des lysosomes à l'origine d'une toxicité tubulaire directe non spécifique (figure 7a) ⁴³. Cette hypothèse est soutenue par le fait que l'activité des enzymes lysosomales est augmentée chez l'animal au niveau tubulaire proximal au cours de néphropathie, qu'une réduction de la protéinurie, grâce à un régime pauvre en protéines, permet de diminuer les lésions tubulaires et que cet effet est associé à une diminution de l'excrétion urinaire de protéines lysosomales, reflétant probablement une diminution de la rupture de ces vésicules ⁴³. Cependant, il semble exister une grande variabilité dans la toxicité cellulaire des protéines de faible poids moléculaire, ce qui laisse supposer que certaines macromolécules ultrafiltrées exercent en plus un effet direct sur les cellules épithéliales tubulaire (Figure 7).

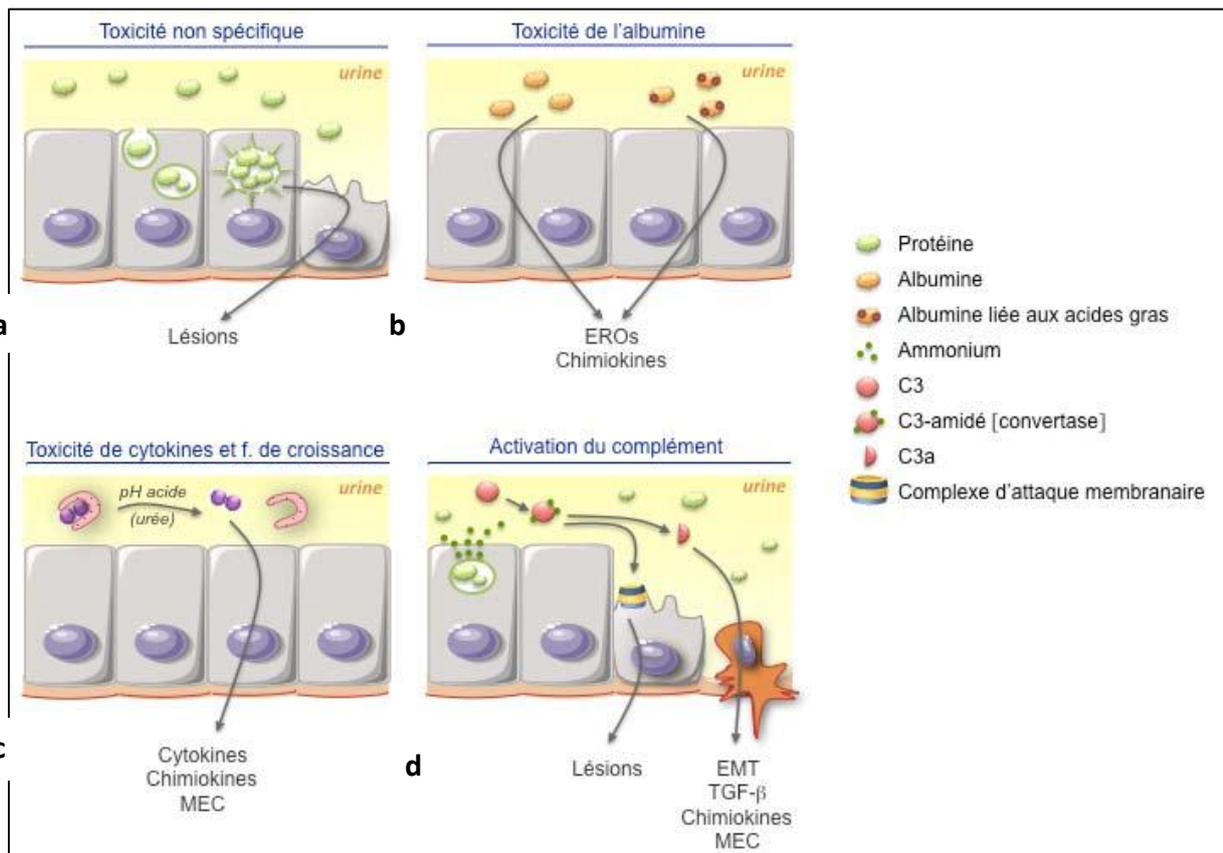


Fig 7 : Toxicité de la protéinurie. La présence de protéines dans les urines est un facteur de risque dans la progression des maladies rénales chroniques. Quatre hypothèses peuvent expliquer le rôle de la protéinurie dans l'extension des dommages tubulo-interstitiels. a) Toxicité directe non spécifique. En cas d'excès de protéines dans les urines, les capacités d'endocytose de la cellule épithéliale proximale sont dépassées et les lysosomes sont surchargés. Ceci entraîne une rupture des lysosomes, contribuant ainsi à la progression des lésions. b) Toxicité de l'albumine. L'albumine ou les acides gras transportés par l'albumine peuvent exercer une toxicité directe vis-à-vis des cellules épithéliales tubulaires et induire la production d'espèces réactives de l'oxygène [EROs] et de chimiokines. c) Toxicité spécifique de cytokines et de facteurs de croissance. Les facteurs de croissance et les cytokines circulent dans le plasma sous forme inactives [précurseurs ou intégrés dans des complexes de haut poids moléculaire]. Lorsque la barrière glomérulaire est altérée, ces complexes passent dans l'urine primitive où ils sont activés par l'acidité du pH, conséquence de l'accumulation d'urée. Les facteurs de croissance et les cytokines agissent alors par l'intermédiaire de leurs récepteurs afin d'induire la production de cytokines, de chimiokines et de MEC par les cellules épithéliales tubulaires. d) Activation du système du complément. L'endocytose et la dégradation des protéines urinaires par les cellules épithéliales tubulaires engendrent la production et la sécrétion d'ammonium dans l'urine. L'ammonium réagit avec la protéine C3 du complément, menant à la formation de C3- amidé, un composé actif [la convertase intrinsèque] à l'origine de l'activation de la voie alterne du complément. Ceci entraîne la formation du complexe d'attaque membranaire qui, en formant un pore dans la membrane plasmique des cellules cibles déclenche leur autolyse. De plus, l'activation de la voie alterne permet la formation du C3a, une anaphylatoxine pouvant induire l'EMT dans les cellules épithéliales tubulaires.

6-2.Activation des facteurs du complément

Il existe une autre composante de la protéinurie qui peut léser directement les cellules tubulaires et jouer ainsi un rôle dans la progression de la fibrose : les facteurs du complément. Le système du complément est un élément essentiel du système immunitaire inné car il participe à la défense de l'organisme contre les pathogènes en provoquant la cytolyse et en favorisant l'opsonisation (ou phagocytose facilitée), il joue un rôle dans la clairance des complexes immuns, régule la réponse immunitaire adaptative et il génère des composés pro-inflammatoires, les anaphylatoxines C3a et C5a (**figure 8**). Il est constitué par un ensemble de 30 protéines plasmatiques principalement sécrétées par le foie. Ces protéines sont synthétisées sous forme de pro-enzymes inactives et sont activées en cascade par clivage sous certaines conditions extrêmement précises et selon trois voies différentes : la voie classique (reconnaissance de complexes antigène-anticorps), la voie alterne (reconnaissance de composants bactériens comme le LPS par exemple) et la voie des lectines (reconnaissance des résidus mannose des microorganismes). Comme nous l'avons dit, la présence de protéines dans les urines est corrigée par un phénomène d'endocytose et de dégradation par les cellules épithéliales tubulaires et cela génère en conséquence la production et la sécrétion urinaire d'ammonium. Or l'ammonium peut réagir avec le facteur C3 du complément afin de former du C3-amidé, un composé actif appelé « convertase intrinsèque de la voie alterne ». Une protéinurie importante génère donc de grande quantité de convertase, ce qui entraîne une activation massive et aberrante de la voie alterne menant à la formation du complexe C5b-C9, plus connu sous le nom de complexe d'attaque membranaire (CAM). Le CAM s'insère dans la membrane plasmique des cellules cibles, ici les cellules épithéliales tubulaires, forme un canal et mène ainsi à la lyse cellulaire⁴⁴. De nombreuses études se sont intéressées au rôle du complément

dans la progression de la fibrose rénale. Ainsi, il a été montré que, dans des modèles animaux de néphropathies associées une protéinurie, on observait une augmentation des dépôts de C5b-C9 et de C3 au niveau des cellules tubulaires, que le C5b-C9 et l'anaphylatoxine C3a modulaient l'accumulation des myofibroblastes et que le blocage génétique ou pharmacologique des facteurs du complément permettait de diminuer l'inflammation et le développement de la FTI^{44,45,46}. De plus, il a été montré que le C3a pouvait induire l'expression du TGF- β , du collagène I, des chimiokines et le processus d'EMT dans les cellules épithéliales proximales in vitro⁴⁶. Chez l'Homme, des facteurs du complément activé ont été détectés chez des patients atteints de différentes glomérulonéphrites. Ces protéines, et en particulier les protéines du complexe C5b-C9, ont été retrouvées dans l'urine de ces patients, mais il a également été montré qu'il existait une relation spatiale entre le dépôt de C5b-C9 dans les cellules épithéliales tubulaires et les zones d'inflammation tubulo-interstitielle^{46,47}.

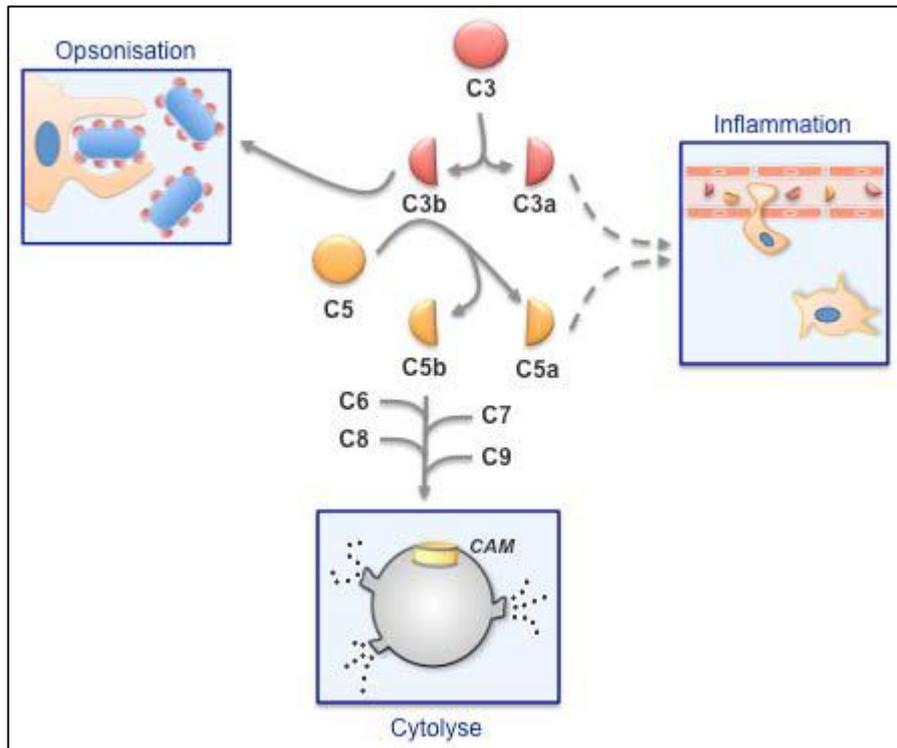


Fig 8 : Les conséquences de l'activation de la voie alterne du complément. L'opsonisation : le C3b peut interagir avec les surfaces bactériennes et ainsi recouvrir les microorganismes. Ceci facilite la phagocytose par les macrophages qui possèdent des récepteurs aux protéines du complément. L'inflammation : le C3a et le C5a sont des anaphylatoxines qui activent les processus pro-inflammatoires comme l'augmentation de la perméabilité capillaire ou le chimiotactisme. Elles exercent cet effet indirectement, via l'induction du relargage d'histamine par les mastocytes. La cytolysse : le complexe C5b-C9, ou complexe d'attaque membranaire, s'insère dans la membrane plasmique des cellules cibles afin de former des pores. Ceci entraîne une fuite du contenu cytoplasmique et l'éclatement de la cellule.

PATIENTS ET METHODES

IV/Patients et Méthodes

IV-1.Schéma de l'étude :

Notre étude est une étude rétrospective menée au sein du service de Néphrologie en collaboration avec le laboratoire d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès durant la période de janvier 2009 à décembre 2013.

IV-2.Patients :

Nous avons pris en compte l'ensemble des biopsies réalisées et retenu les biopsies présentant une glomérulopathie. Les paramètres biologiques (créatinine sérique), cliniques (HTA, protéinurie, hématurie) et histologique ont été évalués au moment de la biopsie rénale.

Critères d'inclusions :

-Nous avons inclus toutes les biopsies ayant au moins 8 glomérules et dont la lecture a montré des atteintes glomérulaires.

Critères de non inclusions :

- Les enfants de moins 16 ans
- Nous avons exclus les glomérulonéphrites chroniques.
- les biopsies artéfactées ou ininterprétables.
- Nous avons exclus tous les patients admis pour néphropathies immuno-allergiques.
- Les patients suivis en médecine interne.
- Les biopsies réalisées hors service de néphrologie de Fès.

IV-3.Echantillonnage :

Nous avons sélectionné toutes les biopsies ayant conclu à une glomérulopathie et répondant aux critères d'inclusions à partir de la base de donnée des biopsies du service de néphrologie.

Les données relatives aux différents aspects histo-pathologiques ont été recueillies à partir des comptes rendus des biopsies rénales.

Toutes les biopsies ont été examinées au sein du laboratoire d'anatomopathologie par microscopie optique et par technique d'immunofluorescence directe. Les biopsies réalisées avant 2010 ont été étudiées au laboratoire d'anatomopathologie du CHU Ibn Sina de Rabat et répondent aux mêmes modalités citées ci-dessus.

Une double lecture opérée par l'anatomopathologiste et un médecin du service de néphrologie a été effectuée sur les colorations standard (HES, PAS, Trichrome de Masson, rouge Congo).

Les données relatives aux différents aspects démographiques, cliniques et paracliniques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients et du système d'information HOSIX-NET du CHU Hassan II installé depuis 2011.

IV-4.Variables étudiées :

- classification des glomérulopathies

La classification est décrite selon la référence 9

Les principales glomérulonéphrites primitives sont :

- Lésions glomérulaires minimes.
- Hyalinose segmentaire et focale.
- Glomérulonéphrite extra membraneuse.
- Néphropathies à IgA.

- Glomérulonéphrite membrano-proliférative

Les glomérulopathies secondaires sont :

- Néphropathie lupique
- Vascularite rénale
- Amylose rénale
- Glomérulonéphrite Aigue post infectieuse
- Glomérulonéphrite diabétique
- DFG :

Une estimation du DFG a été réalisée à partir de la formule MDR4 selon Levey et al, 2005. Chez les patients qui ont été suivis dans les temps delta GFR a été calculée en utilisant la formule suivante : $\text{delta DFG (ml/min/an)} = 12 \times (\text{taux de filtration glomérulaire (DFG1-DFG2)} / \text{nombre de mois entre les deux évaluations})$.

DFG1 étant le taux de filtration glomérulaire au moment de biopsie du rein, DFG2 au moment du suivi.

-Les lésions tubulo-interstitielles :

Elles ont été évaluées selon la classification d’Austin et al :

Tableau 2 : score d’Austin

infiltrat inflammatoire	1 <25% 2 <40% <3 %du tissu cortical
Fibrose interstitielle	1 <25% 2 <40% <3 %du tissu cortical

Austin Kidney Int, 1984,25 :689-95

L’infiltrat inflammatoire et la fibrose ont été considérés significatifs pour un seuil supérieur à 10% dans notre travail.

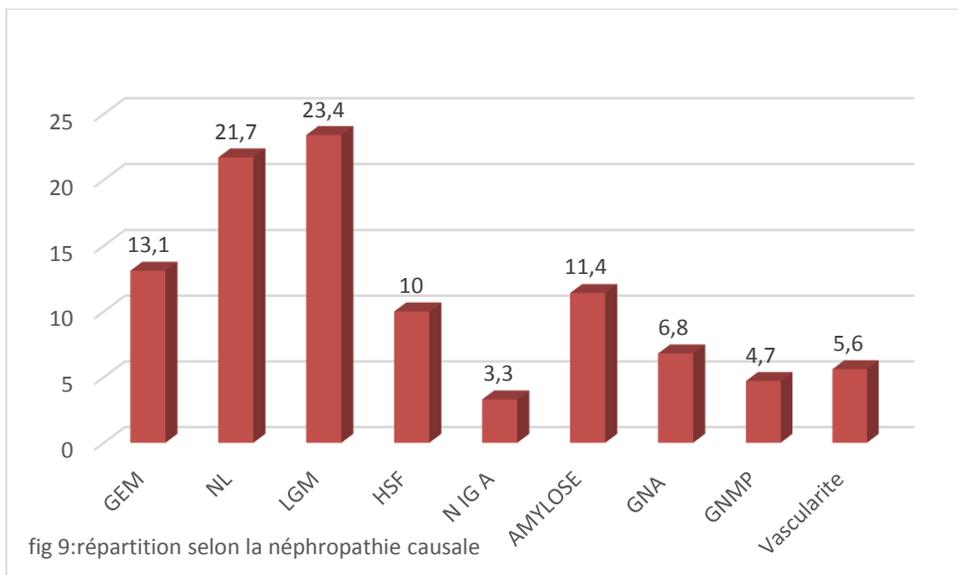
L’analyse statistique a été effectuée par le laboratoire d’épidémiologie et de recherche clinique de la faculté de médecine et de pharmacie de Fès. Nous avons utilisé pour l’étude des données le logiciel Epi-info 7. Cette étude est initialement

descriptive puis analytique. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart type de la moyenne, et ont été comparées à l'aide du test de Student. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et en pourcentage et comparées par les tests de Chi 2. Une valeur de $P < 0.05$ est considérée comme positive.

RESULTATS

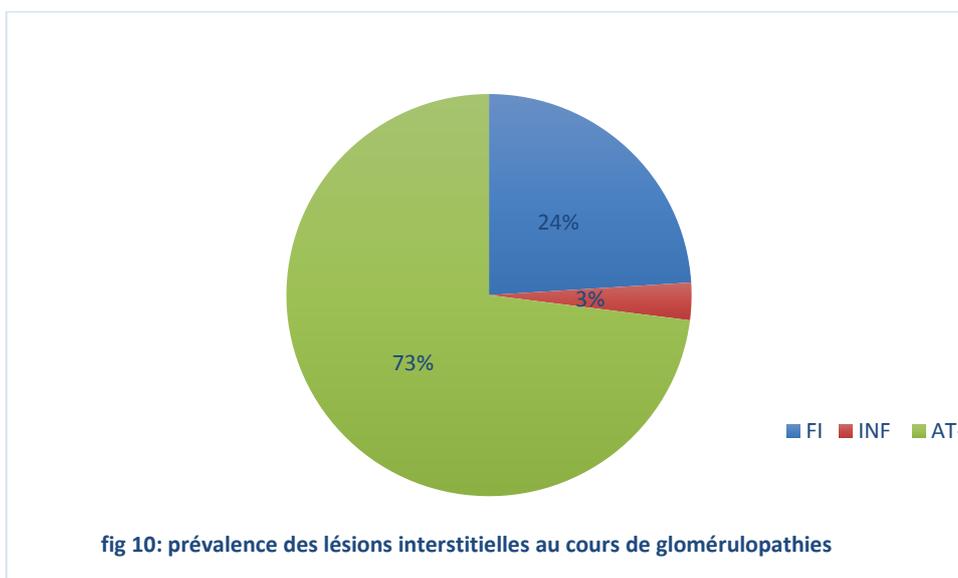
V/RESULTATS :

Nous avons colligées 666 biopsies dont 428 biopsies répondaient aux critères d'inclusions soit 64,44%; avec un âge moyen de 37,34+/- 17,54 ans et un ratio (H/F) de 0.81. La néphropathie causale était dominée par la LGM 23,4% et la néphropathie lupique (21,7%) figure 9.



V-1.Prévalence des lésions interstitielles :

L'atteinte interstitielle est retrouvée sur 26,9% de nos biopsies avec un infiltrat inflammatoire dans 3,3% et une fibrose inflammatoire dans 23,6% figure 10.



V-2.Facteurs cliniques associés aux lésions histologiques :

Il existe une association entre les lésions histologiques interstitielles et l'hématurie qu'il s'agit de la fibrose inflammatoire P(0,001) ou de l'infiltrat inflammatoire P(0,001) tableau(2,3). Par ailleurs on ne note pas de liaison entre la survenue de ses lésions interstitielles : fibrose inflammatoire P(0,53), l'infiltrat inflammatoire P(0,54) et l'importance de la protéinurie tableau(3,4).

TABLEAU 3 : Association entre l'infiltrat inflammatoire et le sédiment urinaire actif.

VARIABLE		Infiltrat Inflammatoire		P
		+	-	
PROTEINURIE	0,3-3	9	25	0,54 NS
	>3	5	158	
HEMATURIE	+	13	197	0,001 S
	-	1	215	

TABLEAU 4 : Association entre la fibrose inflammatoire et le sédiment urinaire actif.

Variable		FIBROSE INFLAMMATOIRE		P
		+	-	
PROTEINURIE	0,3-3	62	202	0,53 NS
	>3	38	125	
HEMATURIE	+	72	138	0,0001
	-	188	28	

V-3.Facteurs histologiques prolifératives associés aux lésions interstitielles :

Il y a une liaison entre les lésions prolifératives extra-capillaire et l'infiltrat inflammatoire P (0,001) cependant la prolifération endo capillaire n'est pas liée à cette dernière P(0,11).

Il existe une concordance entre les lésions prolifératives endo et extra capillaires et la présence de la fibrose inflammatoire P(0,001).

Tableau 5 : Liaison entre les lésions prolifératives glomérulaires et les lésions interstitielles.

Variable	INFILTRAT INFLAMMATOIRE	FIBROSE INFLAMMATOIRE
P extra-capillaire	P(0,001)	P(0,001)
P endo-capillaire	NS	P(0,001)

V-4.relation entre l'atteinte interstitielle et le type de glomérulopathies.

On note une prédominance de la fibrose inflammatoire au cours de glomérulopathies secondaires P(0,001) avec un infiltrat inflammatoire plus présente au cours des glomérulopathies secondaires sans atteindre le seuil de significativité P (0,28).

Tableau 6: Liaison entre les lésions interstitielles et le type de glomérulopathies

Variable		GN I	GN II	P
FRIBOSE Infiltration	+	25	76	0,001
	-	176	151	
INFILTRAT infiltration	+	5	9	0,28
	-	196	218	

V-5.Impact de la fibrose sur la fonction rénale.

On note un gain moyen de 13,69ml/mn (de DFG chez les patients n'ayant pas de fibrose voir une fibrose estimée inférieure à 10% versus une perte de 17,46ml de DFG chez les patients présentant une fibrose supérieure à 10%.

Tableau 7: Impact de la Fibrose sur la fonction rénale.

VARIABLE	N	Δt DFG	MAXI-MINI	P
FIBROSE -	328	-13,69	122 à -216	0,0001
FIBROSE +	100	17,46	106 à -10	

VI /DISCUSSION :

1-Prévalence des lésions interstitielles au cours des glomérulopathies

Les atteintes interstitielles sont fréquentes au cours des glomérulopathies et représente dans notre série 27%, cependant peu de travail ont porté sur l'ensemble des glomérulopathies du fait de leurs classifications histologiques diverses et variées mais aussi de la physiopathologie qui reste à déterminer dans de nombreux cas.

A l'instar de grand nombre de séries la fibrose inflammatoire est la lésion la plus fréquente dans notre série^{48, 49}. Elle résulte d'une inflammation chronique, qui au décours d'un processus de cicatrisation mal contrôlé aboutit à la formation d'une matrice extra cellulaire menant à la formation de cicatrices fibreuses, à la perte de l'architecture tissulaire et finalement, à la perte de fonction de l'organe⁴². La fibrose représente 23,6% dans notre série à l'inverse de l'étude Marocaine portant sur GNRP qui retrouve 52% de fibrose⁴⁸ notre série inclus des glomérulopathies à des stades différents à de physiopathologies différentes pouvant expliquer la fréquence plus faible.

L'infiltrat inflammatoire représente une proposition moindre (3%) dans notre série ceci peut être dû au seuil fixé pour le critère d'inclusion, mais aussi à la prédominance de forme non proliférative dans notre série par rapport à la série marocaine et au travail de d'Amico et al sur les néphropathies à Ig A⁴.

2-Présentation histologique et clinique.

2-1 facteurs cliniques corrélés aux lésions interstitielles.

Il ressort à travers notre travail une association entre l'hématurie et la présence de fibrose et d'infiltrat inflammatoire. Cependant il constitue un marqueur glomérulaire dénotant d'une altération profonde de la membrane basale

glomérulaire (MBG). Il mérite d'être utilisé comme facteur pronostic au même titre que la protéinurie.

L'importance de la protéinurie dans notre série n'est corrélée ni à la fibrose ni à l'infiltrat inflammatoire ceci se retrouve chez d'autres auteurs qui ont évalué la protéinurie comme facteur de progression vers la fibrose inflammatoire^{37, 38,49}. Cependant même dans GN chronique, avec persistant sévère perte de protéines urinaires, les dommages des cellules tubulaires induite par la protéinurie est probablement le phénomène le plus important reliant les processus inflammatoires glomérulaire à l'infiltration leucocytaire interstitielle et de fibrose, comme cela a été démontré dans de nombreux modèles expérimentaux de GN avec protéinurie néphrotique, comme la puromycine³⁸.

2-2 Lésions histologiques prolifératives associées à l'atteinte interstitielle.

La fibrose est corrélé aux lésions prolifératives endo et extra capillaires, tandis que l'infiltrat inflammatoire n'est corrélé qu'à la prolifération extra capillaire. Dans ce contexte particulier les glomérules et tubules lésés participeraient de façons actives aux événements inflammatoires. Il est bien connu que la co-expression de classe HLA II antigènes et des molécules d'adhésion sur des cellules épithéliales tubulaires rénales leur permettent d'agir comme la cellule présentant l'antigène avec des lymphocytes T. Le recrutement et l'infiltration de leucocytes mononucléaire dans l'interstitium peuvent être une conséquence de cette activation de T-lymphocyte et l'interaction cellulaire³⁷.

Cette corrélation est d'autant plus significative qu'elle concorde avec celle observé dans les glomérulopathies secondaires qui sont à majorité de forme proliférative.

3–Impact de la fibrose sur la fonction rénale

A travers notre travail la fibrose apparait comme un facteur péjoratif sur le DFG dans notre contexte nous avons utilisé le delta DFG comme outils de mesure. Cependant quel que soit la méthode utilisée la fibrose apparait comme un marqueur de mauvais pronostic et d'évolution vers la chronicité [Tableau 8](#).

Tableau 8: comparaison des études selon les paramètres corrélés aux lésions interstitielles

Série	GGRP AU MAROC	Flaviu Raul et al	F YU et al	Notre série
Fibrose inf	Protéinurie NS DFG S	Protéinurie NS DFG S	Protéinurie NS DFG S	Protéinurie NS Hématurie S DFG S
Infiltrat inf	Protéinurie NS	Protéinurie NS	Protéinurie NS	Protéinurie NS Hématurie S

VII/Conclusion :

Les lésions interstitielles sont fréquentes au cours des glomérulopathies. Elles sont la conséquence de multiples transformations inflammatoire auxquels participent les glomérules lésés mais aussi les structures tubulo- interstitielles. Il ressort dans notre travail que ses lésions sont fréquentes et corrélées aux glomérulopathies proliférative et que l'hématurie jouerait un rôle non négligeable dans la survenue de ses lésions.

Sur le plan fonctionnel à l'instar d'autres travaux réalisés la fibrose apparait comme un facteur de mauvais pronostic et altérait considérable le DFG de nos patients.

VIII–Références bibliographiques:

- 1– Risdon RA, Sloper JAC, de Wardener HE: Relationship between renal function and histological changes found in renal biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet* 1968; 2:363–366.
- 2– Striker GE, Schainuck LI, Cutler RE, Benditt EP: Structural– functional correlations in renal disease. Part I: A method for assaying and classifying histopathologic changes in renal disease. *Hum Pathol* 1970; 1:615–630.
- 3– Bohle A, Gmnd KE, Mackensen S, Tolon M: Correlations between renal interstitium and level of serum creatinine. *Virchows Arch A Path 01 Anat Histol* 1977; 373: 15–23.
- 4– G. D’Amico, F. Ferrario, M. P. Rastaldi. Tubulointerstitial Damage in Glomerular Diseases: Its Role in the Progression of Renal Damage. *American Journal of Kidney Diseases* 1995; 26(1):124–132.
- 5– F Yu et al. Crescentic lupus nephritis .*Kindney International* 2009; 76: 307–317
- 6– Xu J., Li G., Wang P., Velazquez H., Yao X., Li Y., Wu Y., Peixoto A., Crowley S., Desir G.V. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J Clin Invest*(2005) ; 115 :1275–80.
- 7– P. Niaudet. Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires. *EMC– Pédiatrie – Maladies infectieuses* (2005):1–13.
- 8– 8– P. Niaudet. Signes cliniques et biologiques des néphropathies glomérulaires. *EMC– Pédiatrie – Maladies infectieuses* 2005:1–13
- 9– M.C Gubler, R. Habib. Classification des néphropathies glomérulaires primitives. *EMC – Pédiatrie – Maladies infectieuses* 2003:1–4.
- 10– Nochy.D et al. Renal biopsy: Methods. *Néphrologie et Thérapeutique* (2009);5: 314–330.

- 11– Klahr S., Schreiner G., Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 318:1657–66.
- 12– Risdon R.A., Sloper J.C. , De Wardener H.E. Relationship between renal function and histological changes found in renal–biopsy specimens from patients with persistent glomerular nephritis. *Lancet* 1968; 2: 363–6.
- 13– Nath K.A. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:1–17.
- 14– Meguid El Nahas A., Bello A.K. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365, 331–40.
- 15– Karkar A. Modulation of Renal Inflammation: Therapeutic Strategies. *Saudi J Kidney Dis Transp* 2008; 19:1–19.
- 16– Eddy A.A. Progression in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12:353–65.
- 17– Cohnheim J. About inflammation and ulceration. *Virchows Arch* 1867; 40:1–79.
- 18– Grotendorst G.R., Rahmanie H., Duncan M.R. Combinatorial signaling pathways determine fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation. *Faseb J.* 2004 18:469
- 19– Zhang C., Meng X., Zhu Z., Liu J. & Deng A. Connective tissue growth factor regulates the key events in tubular epithelial to myofibroblast transition in vitro. *Cell Biol Int.* 2004; 28, 863–73.
- 20– Horstrup J.H., Gehrman M., Schneider B., Ploger A., Froese P., Schirop T., Kampf D., Frei U., Neumann R., Eckardt K.U. Elevation of serum and urine levels of TIMP–1 and tenascin in patients with renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1005–13

- 21–Johnson T.S., El-Koraie A.F., Skill N.J., Baddour N.M., El Nahas A.M., Njloma M., Adam A.G.,Griffin M.Tissue transglutaminase and the progression of human renal scarring. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2052–62.
- 22– Shweke N., Boulos N., Jouanneau C., Vandermeersch S., Melino G., Dussaule J.C., Chatziantoniou C.,Ronco P. , Boffa J. Tissue transglutaminase contributes to interstitial renal fibrosis by favoring accumulation of fibrillar collagen through TGF-beta activation and cell infiltration. *Am J Pathol* 2008; 173: 631–42.
- 23– Sakai N., Wada T., Matsushima K., Bucala R., Iwai M., Horiuchi M., Kaneko S. The renin-angiotensin system contributes to renal fibrosis through regulation of fibrocytes. *J Hypertens* 2008; 26: 780–90.
- 24– Tesch G.H. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294:697–701.
- 25– Gharaee-Kermani M., Denholm E.M., Phan S.H. Costimulation of fibroblast collagen and transforming growth factor beta1 gene expression by monocyte chemoattractant protein-1 via specific receptors. *J Biol Chem* 1996; 271:17779–84.
- 26– Giunti S., Tesch G.H., Pinach S., Burt D.J., Cooper M.E., Cavallo-Perin P., Camussi G., Gruden G. Monocyte chemoattractant protein-1 has prosclerotic effects both in a mouse model of experimental diabetes and in vitro in human mesangial cells. *Diabetologia* 2008; 51:198–207.
- 27– Floege J., Eitner F., Alpers C.E. A new look at platelet-derived growth factor in renal disease. *J Am Soc Nephrol*.2008; 19:12–23 (2008).

- 28– Eitner F., Bucher E., van Roeyen C., Kunter U., Rong S., Seikrit C., Villa L., Boor P., Fredriksson L., Backstrom G., Eriksson U., Ostman A., Floege J., Ostendorf T. PDGF-C is a proinflammatory cytokine that mediates renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:281–9.
- 29– Strutz F., Zeisberg M., Hemmerlein B., Sattler B., Hummel K., Becker V., Muller G.A. Basic fibroblast growth factor expression is increased in human renal fibrogenesis and may mediate autocrine fibroblast proliferation. *Kidney Int* 2000; 57:1521–38.
- 30– Lautrette A., Li S., Alili R., Sunnarborg S.W., Burtin M., Lee D.C., Friedlander G., Terzi F. Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: a new therapeutic approach. *Nat Med* 2005; 11:867–74.
- 31– Docherty N.G., O'Sullivan O.E., Healy D.A., Murphy M., O'Neill A J., Fitzpatrick J.M., Watson R.W. TGFbeta1-induced EMT can occur independently of its proapoptotic effects and is aided by EGF receptor activation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290:1202–12.
- 32– Terzi F., Burtin M., Hekmati M., Federici P., Grimber G., Briand P., Friedlander G. Targeted expression of a dominant-negative EGF-R in the kidney reduces tubulo-interstitial lesions after renal injury. *J Clin Invest* 2000; 106: 225–34.
- 33– Mezzano S.A., Ruiz-Ortega M., Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis. *Hypertension* 2001; 38: 635–8 (2001).
- 34– Ruster C., Wolf G. Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2985–91.
- 35– Carvajal G., Rodriguez-Vita J., Rodrigues-Diez R., Sanchez-Lopez E., Ruperez M., Cartier C., Esteban V., Ortiz A., Egido J., Mezzano S.A., Ruiz-Ortega M. Angiotensin II activates the Smad pathway during epithelial mesenchymal trans differentiation. *Kidney Int* 2008; 74: 585–95.

- 36– Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008; 214: 199–210.
- 37– Batenburg W.W., Jan Danser A.H. The (pro) renin receptor: a new addition to the renin–angiotensin system? *Eur J Pharmacol* 2008; 585: 320–4.
- 38– Nguyen G., Contrepas A. Physiology and pharmacology of the (pro) renin receptor. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 127–32.
- 39– Remuzzi G., Cattaneo D., Perico N. The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:1459–62.
- 40– Leroy V., De Seigneux S., Agassiz V., Hasler U., Rafestin–Oblin M.E., Vinciguerra M., Martin P.Y., Feraille E. Aldosterone activates NF–kappa B in the collecting duct. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 131–44.
- 41– Xu G., Liu A. & Liu X. Aldosterone induces collagen synthesis via activation of extracellular signal regulated kinase 1 and 2 in renal proximal tubules. *Nephrology* 2008; 13: 694–701 (2008).
- 42– Hirschberg R. & Wang S. Proteinuria and growth factors in the development of tubulointerstitial injury and scarring in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 43–52.
- 43– Strutz F.M. EMT and proteinuria as progression factors. *Kidney Int* 2009 75: 475–81.
- 44– Nangaku M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end–stage renal failure. *Intern Med* 2004; 43: 9–17.
- 45– Rangan G.K., Pippin J.W., Couser W.G. C5b–9 regulates peritubular myofibroblast accumulation in experimental focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2004; 66: 1838–48.

- 46– Tang Z., Lu B., Hatch E., Sacks S.H., Sheerin N.S. C3a mediates epithelial-to-mesenchymal transition in proteinuric nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 593–603.
- 47– Mosolits S., Magyarlaki T., Nagy J. Membrane attack complex and membrane cofactor protein are related to tubulointerstitial inflammation in various human glomerulopathies. *Nephron* 1997; 75: 179–87.
- 48– R Bayahia. Profil épidémiologique et clinique des glomérulonéphrites rapidement progressives. 8^{ème} congrès Marocain de Néphrologie 18–20 Mars 2010.
- 49– Flaviu R. et al. Histological, immunohistochemical and biological data in assessing interstitial fibrosis in patients with chronic glomerulonephritis. *Acta histochemica* 2008; 110: 196—203