



HAL
open science

Glomérulosclérose nodulaire idiopathique : étude de 4 cas et revue de la littérature

Gaspard Lamy

► **To cite this version:**

Gaspard Lamy. Glomérulosclérose nodulaire idiopathique : étude de 4 cas et revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02358986

HAL Id: dumas-02358986

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02358986>

Submitted on 3 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2018-2019

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

**LAMY Gaspard
né le 12 avril 1990 à Rouen**

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2019

***Glomérulosclérose nodulaire idiopathique : étude de 4 cas
et revue de la littérature.***

Membres du jury

Professeur Dominique Guerrot (Président)

Professeur Jean-Christophe Sabourin

Professeur Gaëtan Prevost

Docteur Ludivine Lebourg (Directrice)

Docteur Arnaud François

Par délibération en date du 3 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertation qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	HCH-CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie

Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Épidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction

Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTSHCN	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie

Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Épidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB de la santé	Législation pharmaceutique et économie

Mme Cécile CORIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie **MOHAMED**

Chimie Organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie

Mr Mohamed **SKIBA**

Pharmacie galénique

Mr Rémi **VARIN**

Pharmacie clinique

M. Jean-Marie **VAUGEOIS**

Pharmacologie

Mr Philippe **VERITE**

Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) 1079)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med) 1079)	Génétique moléculaire humaine (UMR
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

Table des matières.....	P.14
I- Introduction.....	P.15
II- La glomérulosclérose nodulaire.....	P.16
A- Généralités.....	P.16
B- Définition.....	P.17
C- Étiologies de glomérulosclérose nodulaire.....	P.18
1- Néphropathie diabétique.....	P.18
2- Glomérulosclérose nodulaire liée à une gammopathie monoclonale.....	P.30
3- Glomérulosclérose nodulaire liée à une hypoxie rénale chronique.....	P.35
4- Glomérulosclérose nodulaire idiopathique.....	P.36
III - Méthode.....	P.39
IV – Résultats.....	P.40
A - Inclusion.....	P.40
B - Description des cas.....	P.41
C - Analyse des résultats.....	P.48
V- Discussion.....	P.52
A - Rôle du tabac.....	P.52
B - Rôle de l'insulinorésistance	P.56
C - Rôle de la néoangiogénèse.....	P.59
D - Exclusion des causes connues de glomérulosclérose nodulaire.....	P.60
E - Iatrogénie médicamenteuse ou origine toxique environnementale	P.62
F – Caractérisation de l'atteinte rénale.....	P.63
VI- Conclusion.....	P.64
Bibliographie.....	P.66
Remerciements.....	P.74

Glomérulosclérose nodulaire idiopathique : étude de 4 cas et revue de la littérature

I. INTRODUCTION

La glomérulosclérose nodulaire idiopathique est une néphropathie glomérulaire rare identifiée à la fin des années 1980.

Les mécanismes physiopathologiques sont largement incompris. Son diagnostic nécessite d'éliminer les causes connues de glomérulosclérose nodulaire comme le diabète ou certaines gammopathies monoclonales. Les données issues des rares séries de cas publiées dans la littérature font ressortir un rôle probable de l'hypertension artérielle, du tabac et de l'insulinorésistance dans la genèse de cette maladie.

Nous avons souhaité approfondir sa compréhension en rapportant la première série de cas française.

Nous commencerons par définir la glomérulosclérose nodulaire avant de détailler ses différentes étiologies. Nous étudierons successivement la néphropathie diabétique, puis les expressions rénales de gammopathies monoclonales, certaines situations d'hypoxie rénale chronique et enfin la glomérulosclérose nodulaire idiopathique.

Nous décrirons ensuite individuellement les cas inclus dans cette étude avant de synthétiser leurs données.

Enfin, nous discuterons les différentes hypothèses physiopathologiques et les confronterons à nos données.

II. LA GLOMERULOSCLEROSE NODULAIRE

I. A. Généralités sur la glomérulosclérose nodulaire

La glomérulosclérose nodulaire est un diagnostic histologique pouvant être retrouvé dans plusieurs étiologies. Elle correspond à une forme particulière d'expansion de la matrice extracellulaire au sein du mésangium, tissu de soutien des capillaires glomérulaires au sein du glomérule (Fig. 1).

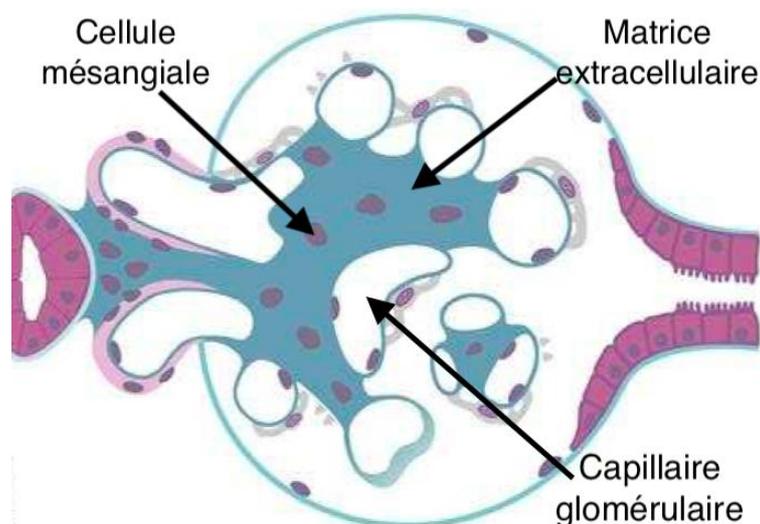


Fig. 1 : schéma représentant les éléments du mésangium dans la glomérulosclérose

La glomérulosclérose est très peu spécifique. Elle correspond à un processus d'altération glomérulaire chronique commun à l'évolution de toutes les néphropathies. Sa forme nodulaire est en revanche plus intéressante d'un point de vue étiologique puisque quelques pathologies seulement peuvent prendre cet aspect. Les plus fréquentes sont le diabète (majoritairement) et l'expression rénale de gammopathies monoclonales. Dans ces contextes, les mécanismes physiopathologiques sont relativement bien connus, même s'ils n'ont pas encore permis d'aboutir à des traitements spécifiques efficaces (notamment dans la néphropathie diabétique) chez l'homme.

En l'absence d'étiologie identifiée, la glomérulosclérose nodulaire est dite idiopathique. Cette entité, décrite il y a une trentaine d'années, est très rare et donc largement méconnue. Quelques hypothèses physiopathologiques ont émergé ces dernières années, impliquant notamment le tabagisme, l'hypertension artérielle ou l'insulinorésistance. Celles-ci sont issues de l'observation de rares séries de cas, décrivant les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques des patients atteints.

Les séries publiées dans la littérature sont toutes américaines ou asiatiques. Nous avons souhaité décrire la première série de cas française, suite à la survenue rapprochée de

3 cas dans le centre de Néphrologie de Rouen, dans le but d'améliorer la compréhension de cette maladie.

I. B. Définition

La glomérulosclérose nodulaire est une lésion histologique décrite pour la première fois en 1936 (1), par Paul Kimmelstiel et Clifford Wilson, anatomopathologistes à Boston. Ils ont décrit des lésions de « glomérulosclérose intercapillaire » lors d'autopsies de 8 patients. Ils ont été surpris de constater que 7 d'entre eux étaient diabétiques. Ils ont donc fait un lien entre la présence de cette glomérulosclérose et leur statut diabétique. Ils n'ont pas décrit la présence de nodules s'organisant au sein de cette sclérose, qui plus tard porteront le nom de « nodules de Kimmelstiel-Wilson ». Par ailleurs, ils ont noté la présence d'autres lésions telles la hyalinisation artériolaire et glomérulaire et l'épaississement des capillaires glomérulaires, qui font actuellement partie des lésions de néphropathie diabétique que nous détaillerons ci-dessous.

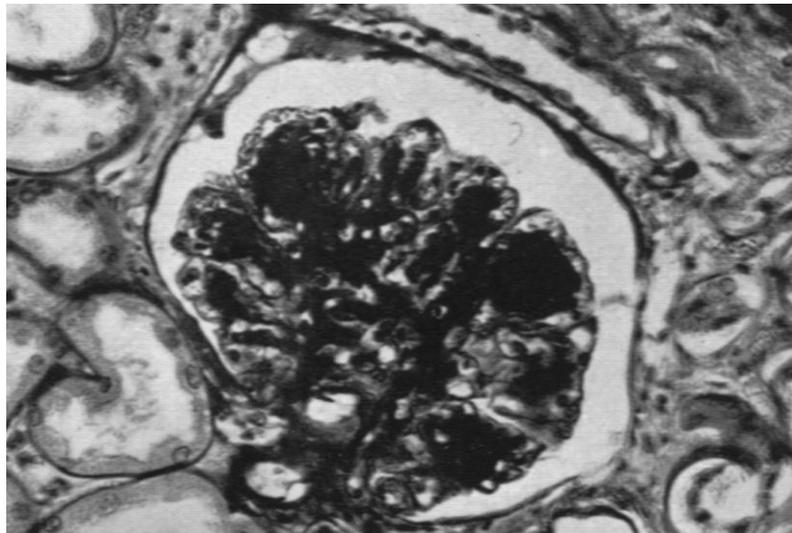


Fig. 2 : nodules décrits par Kimmelstiel et Wilson en 1936

Ces nodules de Kimmelstiel-Wilson (Fig. 2) ont longtemps été considérés comme pathognomoniques de la glomérulopathie diabétique, avant que d'autres étiologies ne soient identifiées comme en étant également pourvoyeuses. En 1989, Alpers *et al* (2) ont rapporté une première série de 5 patients présentant une glomérulosclérose sans étiologie retrouvée, et ont proposé les termes de « glomérulonéphrite lobulaire idiopathique » ou de « sclérose mésangiale nodulaire ».

I. C. Étiologies de glomérulosclérose nodulaire

I. C. 1. Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans le monde. Son incidence est en constante augmentation du fait de l'«épidémie» mondiale de diabète de type II (3). Nous en précisons les tendances épidémiologiques, avant de décrire les mécanismes physiopathologiques, puis les lésions histologiques qui en découlent.

I. C. 1. a. Épidémiologie

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France était de 5% de la population soit 3,3 millions de personnes en 2016 (4), avec de grandes disparités régionales (plus élevé dans les départements d'Outre-mer et dans le Nord). Environ 90% des diabétiques présentent un diabète de type II et 5 à 10% un diabète de type I. La tranche d'âge la plus touchée est 75-85 ans avec un homme sur cinq et une femme sur sept touchés.

Le risque de développer une néphropathie chez un sujet diabétique a baissé à partir des années 1970 grâce à l'obtention de meilleurs contrôles glycémiques (Fig. 3). Une récente étude finlandaise (5) chez des diabétiques de type I montre que le risque cumulé de développer une insuffisance rénale chronique terminale est de 2,2% à 20 ans et de 7,0% à 30 ans d'évolution. Ce risque est plus difficile à évaluer chez les diabétiques de type II du fait de la difficulté à dater l'installation de la maladie. Ainsi, 3% des diabétiques de type II présentent déjà des signes de néphropathie diabétique au diagnostic.

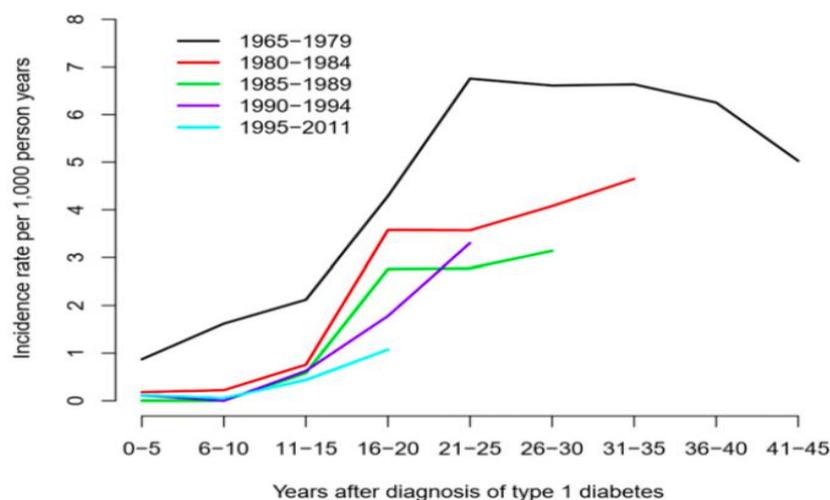


Fig. 3 : risque de développer une IRC terminale chez les diabétiques de type I en fonction du nombre d'années d'évolution, selon l'année de naissance

L'apparition d'une néphropathie diabétique est un tournant évolutif majeur chez ces patients. Dans une étude de 2016, la survenue d'évènements cardio-vasculaires était

multipliée par 1,79 chez les sujets ayant une microalbuminurie et par 2,65 chez ceux ayant une macroalbuminurie comparativement aux sujets sans albumine dans les urines.

Plus tard au cours de l'évolution de la néphropathie diabétique, l'étude de cohorte finlandaise montre un risque relatif ajusté de décès de 10,2 chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique terminale par rapport aux autres patients diabétiques. Il est intéressant de noter que certains patients semblent protégés du risque de développer cette néphropathie. Il a été montré (6) que le risque de développer une néphropathie diabétique croissait lors des 15 premières années de la maladie avant de diminuer.

Cela peut être dû au fait qu'il existe des prédispositions ethniques et génétiques (7). Une étude portant sur 430 000 vétérans américains diabétiques de tout type et de toute ancienneté (8) a évalué la prévalence de cette néphropathie selon leur origine ethnique. Celle-ci montre une plus grande prévalence chez les sujets Afro-américains (14,7%), Asiatiques (12,9%) et des Indiens d'Amérique (12,7%) par rapport aux sujets Caucasiens (10,8%). La tribu indienne des Pimas, dans laquelle la moitié des sujets de 35 ans sont diabétiques, présente également une proportion plus importante de patients porteurs d'une néphropathie diabétique (9).

Ces constatations, associées à l'identification de familles diabétiques présentant plus d'atteinte rénale, ont permis de mettre en évidence des susceptibilités génétiques à son développement (10). Les gènes de susceptibilité mis en évidence codent pour des protéines impliquées dans le métabolisme lipidique ou glucidique, l'angiogenèse, le système rénine-angiotensine-aldostérone ou encore l'inflammation et le stress oxydatif (Tab. 1), jouant un rôle dans les mécanismes physiopathologiques du développement de la néphropathie diabétique.

Gene	SNP	MAF	Study type	Phenotype	DM type	Race	Sample size	OR/HR	p value
<i>Lipid metabolism-related genes</i>									
ACACB	rs2268388	A = 0.1631/817	meta meta	T2DN T2D-ESRD	T2D T2D	Japanese European	1,312 908	1.61 (additive) 1.61 (additive)	1.4×10 ⁻⁶ 0.0006
ADIPOQ	rs2241766	G = 0.1514/758	CC cohort	T2DN T2DN, male	T2D T2D	Korean Taiwanese	708 556	1.96 (GG) 1.81 (recessive TT vs. GT+GG, HR)	0.049 0.019
	rs1063537	T = 0.1442/722	cohort	T2DN, male	T2D	Taiwanese	556	1.89 (recessive CC vs. CT+TT, HR)	0.013
<i>Glucose metabolism-related genes</i>									
GCKR	rs1260326	T = 0.2933/1469	AA	estimated GFR	T2D	European	2,097	1.12 (β)	4.27×10 ⁻²
TCF7L2	rs7903146	T = 0.2278/1141	CC	T2DN	T2D	Caucasians	1,355	1.97 (T)	<0.001
	rs11196218	A = 0.2500/1252	CC	T2DN	T2D	Chinese	898	1.37	0.0051
<i>Angiogenesis-related genes</i>									
EPO	rs1617640	C = 0.3253/1629	meta meta	DN PDR+ESRD	total T1D	European European	2,572 7,007	1.47 1.31	<0.05 2×10 ⁻⁹
VEGFA	rs833061	C = 0.3698/1852	meta	T1DN	T1D	European	543	0.67	<0.00001
<i>Genes related to renal structure and function</i>									
FRMD3	rs10868025	G = 0.2800/1402	meta	albuminuria with ESRD	T1D	9 white	1,705	1.45 (A [G])	5×10 ⁻⁷
	rs1888747	C = 0.1979/991	meta	albuminuria with ESRD	T1D	white	1,705	1.45 (G [C])	6.3×10 ⁻⁷
SHROOM3	rs17319721	A = 0.2238/1121	meta	eGFR	T2D	Tayside, Scotland	3,028	1.02 (A, HR)	3.18×10 ⁻³
<i>Inflammation and oxidative stress-related genes</i>									
ELMO1	rs10951509	G = 0.4289/2148	CC	T2D-ESRD	T2D	American Indians	772	2.42 (A)	0.002
	Intron 18+9170 A/G	ND	CC	T2DN	T2D	Chinese	200	1.76 (A)	0.02
	rs1345365	G = 0.4347/2177	CC	T2DN	T2D	Japanese	732	2.67 (GG vs. GA+AA)	0.000008
			CC	T2D-ESRD	T2D	American Indians	772	2.42 (A)	0.001
			CC	T2DN	T2D	Chinese	200	3.27 (A)	0.004
TGF-β1	rs1800470	G = 0.4547/2277	CC	T2D	T2D	Mexico inhabitants	439	1.818	0.016
	915 G>C	ND	CC	T2DN	T2D	Mexico inhabitants	439	4.073	0.008
<i>Genes related to the RAAS system</i>									
ACE I/D	rs1799752	ND	CC	persistent micro-albuminuria	T1D	Caucasians	1,365	0.62 (DI/II)	0.009
			CC	T2D-ESRD	T2D	Chinese Han	432	2.23 (DD vs. II+ID)	0.005
AGTR1	rs5186 (A1166C)	C = 0.1178/590	CC	T1DN, male	T1D	Denmark, Finland, France, and Sweden	3,561	1.27 (AA vs. AC+CC)	0.03
			meta meta	DN DN	total total	Caucasian, Asian Caucasian, Asian	ND ND	2.1 (CC vs. AA) 2.11 (dominant)	0 0
<i>Other susceptibility genes</i>									
SLC12A3	rs11643718	A = 0.0799/400	CC	T2DN	T2D	Malaysian	1,417	0.547	0.038
			CC	T2D-ESRD	T2D	Chinese	372	2.2 (GA+AA)	0.019
			CC	T2D-ESRD	T2D	Koreans	358	2.295	0.003
RAB38/CTSC	rs649529	T = 0.4846/2427	GWAS	UACR	T1D	European	7,787	0.14 (β)	5.8×10 ⁻⁷

Tab. 1 : gènes de susceptibilité au développement d'une néphropathie diabétique

I. C. 1. b. Physiopathologie

La compréhension des mécanismes à l'œuvre dans l'installation et la progression de la néphropathie diabétique a connu des avancées majeures au cours des vingt dernières années. Celle-ci reste cependant incomplète.

Le modèle de description le plus utilisé est celui du diabète de type I, considéré comme plus « pur » que le type II. En effet, la néphropathie diabétique du type II est classiquement décrite comme une néphropathie mixte, diabétique et vasculaire, du fait de l'importance des lésions de macroangiopathies associées. Ainsi, une classification de la néphropathie diabétique dans le type II a été proposée en fonction des lésions histologiques (11). La classe I était définie comme « néphropathie diabétique typique », la classe II comme montrant des « lésions glomérulaires ischémiques » et la classe III comme la « présence d'une autre glomérulopathie ». La répartition des patients dans les différentes classes est indiquée dans le tableau 2.

	Classe I	Classe II	Classe III
Patients (%)	40%	15%	45%

Tab. 2 : répartition des patients selon le type de le type de néphropathies de patients diabétiques de type II

Les mécanismes mis en jeu sont de deux types : d'une part des altérations structurelles dues aux conséquences de l'hyperglycémie sur le métabolisme des cellules mésangiales, d'autre part des altérations fonctionnelles dues à des modifications de l'hémodynamique des capillaires glomérulaires.

- Altérations structurelles :

L'insuline est une hormone clé du métabolisme glucidique, en contrôlant notamment les phénomènes de glycogénogénèse et de glycogénolyse, soit le stockage et l'utilisation du glucose. Son déficit absolu (diabète de type I) ou relatif (diabète de type II) entraîne une hyperglycémie.

L'insuline contrôle également l'expression de certaines protéines transmembranaires permettant le transport intracellulaire de glucose. Ces transporteurs forment la famille des GLUT. GLUT1 n'est pas régulée par l'insuline. Ainsi, en présence d'hyperglycémie, les cellules exprimant GLUT1 voient leur concentration intracytosolique de glucose augmenter. C'est le cas des cellules mésangiales et des cellules endothéliales qui expriment constitutionnellement GLUT1 en grande quantité (Fig. 4) (12). Le rôle de GLUT 1 a été démontré sur chez un modèle murin surexprimant GLUT1 au niveau des cellules mésangiales (13). Même en l'absence d'hyperglycémie, les animaux présentaient des signes histologiques de néphropathie diabétique.

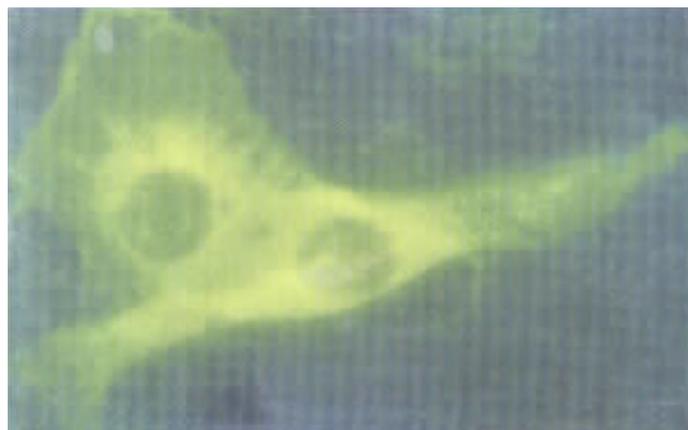


Fig. 4 : immunomarquage anti GLUT1 sur cellule mésangiale humaine en culture

La conséquence finale de l'augmentation de concentration intracytosolique de glucose au niveau des cellules mésangiales est l'expansion de la matrice mésangiale. De multiples voies de signalisation sont mises en jeu (Fig. 5), impliquant notamment l'activation

de la protéine kinase C (PKC) et la production en excès de produits de glycation avancée (AGE) et de dérivés réactifs de l'oxygène (ROS).

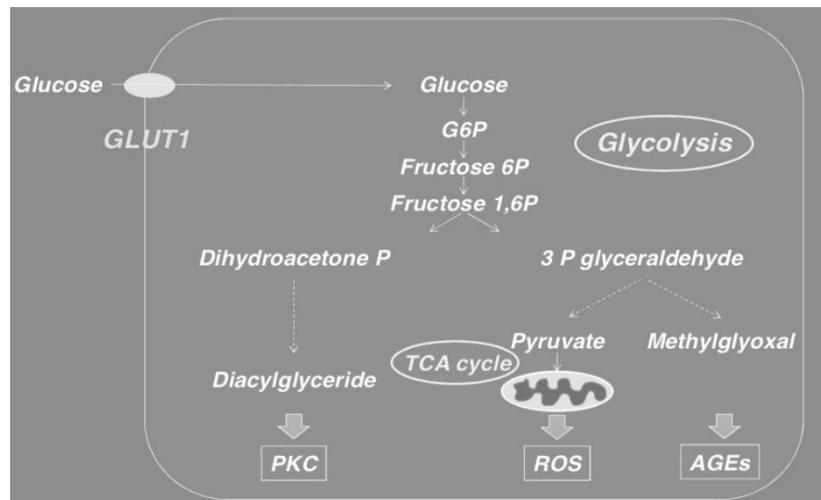


Fig. 5 : impact de l'augmentation intracytosolique de glucose sur le métabolisme des cellules mésangiales

- Activation de la protéine kinase C : la glycolyse entraîne la formation de fructose-1,6 biphosphate (F-1,6P) qui est clivée par la fructose-biphosphate aldolase en dihydroxyacétone phosphate (DHAP) et en glycéraldéhyde-3-phosphate (G3P). La DHAP est ensuite transformée en diacylglycéride qui est un activateur de la PKC. Cette activation augmente la synthèse de nombreux médiateurs pro-inflammatoires tels que VEGF, NF- κ B, augmente la synthèse de collagène via l'activation de TGF- β et entraîne la production de ROS en activant la NADPH oxydase (14). La surexpression de ces cytokines pro-inflammatoires participe à la néoangiogénèse au sein du glomérule (15). Un inhibiteur spécifique d'une des isoformes de PKC, LY333531, a montré une efficacité dans la prévention de l'apparition d'une néphropathie diabétique dans des modèles animaux mais non retrouvée dans un essai thérapeutique (16).

- Production de ROS : le G3P issu de F-1,6P est métabolisé en pyruvate et en methylglyoxal. La pyruvate fait partie du cycle de Krebs dont la saturation aboutit à une augmentation de production de dérivés réactifs de l'oxygène. Ce sont des espèces chimiques oxygénées rendues chimiquement très réactives. Ces modifications vont leur donner un effet toxique directe sur certaines molécules, et modifier certaines voies de signalisation. Parmi ces voies, il existe une moindre production de monoxyde d'azote (NO) par inhibition de eNOS (endothelial nitric oxyde synthase), une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, ou encore une activation de la PKC et de production d'AGE.

- Produits de glycation avancé (AGE) : leur production est physiologique en situation de normoglycémie mais est augmentée en contexte d'hyperglycémie. Leur accumulation participe au développement des lésions histologiques. Ils correspondent à la fixation de

glucose sur le groupement NH₂ de certaines protéines, qui favorise leur oxydation pour former des AGE. Il existe de très nombreux AGE, les plus étudiés étant la carboxyméthyllysine et la pentosidine. Leur toxicité est due à leur capacité de liaison aux protéines de la matrice extracellulaire, favorisant leur accumulation en empêchant leur dégradation. Leur présence au sein du mésangium au cours de la néphropathie diabétique (Fig. 6) a été montrée par immunohistochimie (17). Les AGE ont également la propriété d'activer leur récepteur, RAGE, présent notamment à la surface des cellules mésangiales (activant ainsi leur production de collagène) et à la surface des cellules endothéliales (augmentant leur production de cytokines pro-inflammatoires) (18).

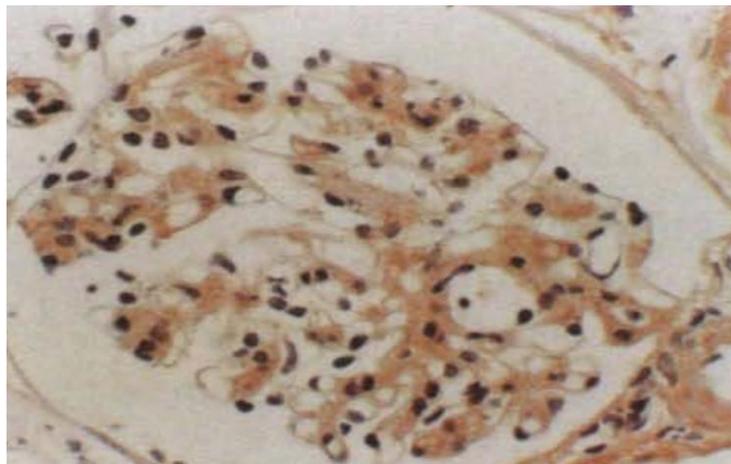


Fig. 6 : immunomarquage anti-pentosidine chez un patient présentant une néphropathie diabétique débutante

- Altérations fonctionnelles :

Les modifications de l'hémodynamique rénale au cours du diabète ont été mises en évidence en 1959 avec la première étude montrant une hyperfiltration glomérulaire chez certains patients (19). Cette modification est multifactorielle, liée à une augmentation du débit sanguin glomérulaire, du gradient de pression hydrostatique transcapillaire, et du coefficient de filtration.

Les mécanismes moléculaires à l'œuvre sont multiples. Des expériences de microponction vasculaire intrarénale chez le rat ont montré, à pression artérielle systémique équivalente, une hypertension glomérulaire chez les animaux diabétiques (20). Cela pourrait être dû à une activation locale du système rénine-angiotensine-aldostérone par majoration de la production de rénine induite par l'hyperglycémie (21). D'autres hormones, comme l'endothéline et l'ADH, ont leur expression augmentée et participent à ces modifications.

Ce stress hémodynamique imposé aux capillaires glomérulaires pourrait favoriser la prolifération de cellules mésangiales, la production de matrice extracellulaire et la moindre expression d'enzymes dégradant la matrice extracellulaire, et donc potentialiser l'apparition des lésions de glomérulopathie diabétique (22).

Les études épidémiologiques chez les patients diabétiques de type 1 corroborent cet impact péjoratif de l'hyperfiltration glomérulaire initiale, notamment sur la survenue d'une microalbuminurie (23) (24).

I. C. 1. c. Histologie

Les atteintes rénales du diabète les plus caractéristiques concernent essentiellement les glomérules. Comme pour la physiopathologie, le modèle le mieux décrit est celui du diabète de type I.

L'évolution naturelle de la néphropathie diabétique suit plusieurs stades selon l'apparition d'une micro-albuminurie, d'une protéinurie, d'une hypertension artérielle ou d'une insuffisance rénale chronique. Il existe une corrélation entre les stades cliniques et les lésions histologiques observées (Fig. 7). La classification actuelle de la néphropathie diabétique a été établie en 2010 (25) et comprend quatre classes :

- Les modifications observées dans la classe I surviennent après 2 à 5 ans d'évolution et sont souvent asymptomatiques.
- Pour la classe IIa, après 5 à 10 ans d'évolution, apparaît une microalbuminurie. La classe IIb, après 10 à 20 ans d'évolution, se traduit par une protéinurie et une dégradation de la fonction rénale, une hypertension artérielle.
- Les patients porteurs d'une classe III voient leur fonction rénale poursuivre sa dégradation. Il est démontré que l'apparition des nodules de Kimmelstiel-Wilson était un facteur de gravité.
- Enfin, les patients porteurs d'une classe IV présentent une insuffisance rénale terminale.

Class	Description and criteria
I	Mild or nonspecific changes on light microscopy and conformed GBM thickening proven by electron microscopy: GBM > 395 nm (female), GBM > 430 nm (male).
IIa	Mild mesangial expansion in >25% of the observed mesangium; area of mesangial proliferation < area of capillary cavity.
IIb	Severe mesangial expansion in >25% of the observed mesangium. Area of mesangial proliferation < area of capillary cavity.
III	At least one convincing nodular sclerosis (Kimmelstiel-Wilson lesion).
IV	Advanced diabetic glomerulosclerosis in >50% of glomeruli.

Fig. 7 : classification de Tervaert

- Microscopie optique

- Épaississement des parois capillaires (Fig. 8) : c'est la lésion de la plus précoce. Elle est mieux perçue en microscopie électronique, technique rarement utilisée dans ce contexte.

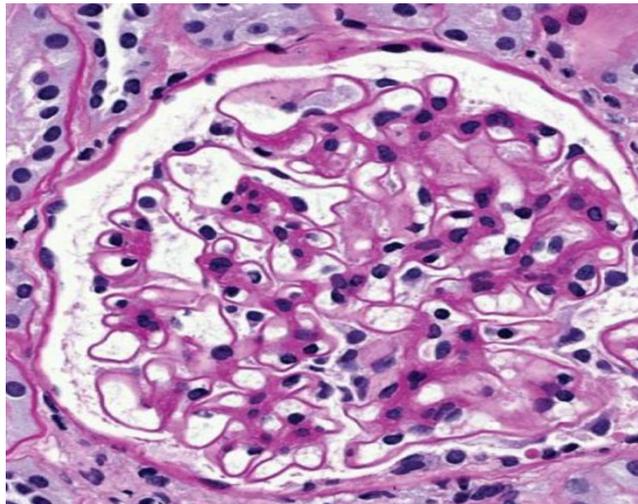


Fig. 8 : épaississement diffus des parois capillaires (PAS, x400)

- Expansion mésangiale (Fig. 9) : elle correspond à une accumulation globale et diffuse de matrice mésangiale PAS-positif et éosinophile. L'hypercellularité mésangiale est peu fréquente (26). Cette expansion, combinée à l'épaississement des parois capillaires, induit une baisse de la perméabilité membranaire.

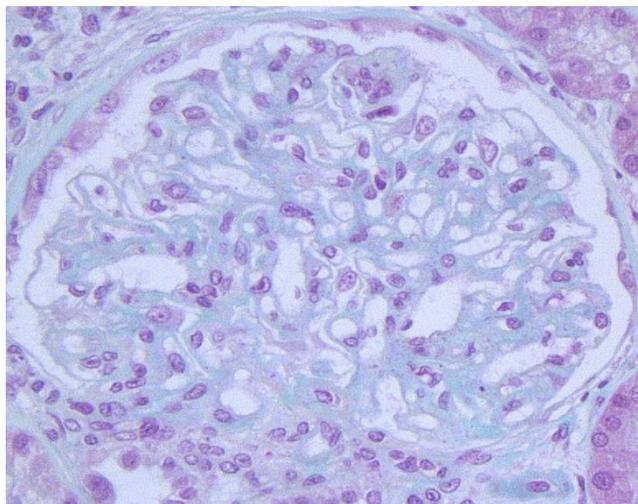


Fig. 9 : expansion mésangiale légère diffuse (Trichrome vert, x100)

- Nodules mésangiaux : ce sont des accentuations arrondies et homogènes de l'expansion mésangiale. Leur contenu est habituellement acellulaire, les noyaux des cellules mésangiale étant refoulés à leur périphérie. Ils sont identifiables lorsque leur taille atteint une fois et demie celle d'une tige mésangiale, soit environ 40µm (27). Leur présence est notée sur environ 25% des biopsies de glomérulopathies diabétiques. Deux types de nodules peuvent être identifiés :

- les plus fréquemment observés se répartissent en périphérie du glomérule, sont souvent multiples (. 10.A).

- plus rarement, on peut observer de plus volumineux nodules (Fig. 10.B), atteignant parfois 200µm. Ils diffèrent par leur contenu hétérogène, mésangiolytique, avec aspect feuilleté en argentation de Jones, ainsi que par la présence de microanévrismes à leur contact.

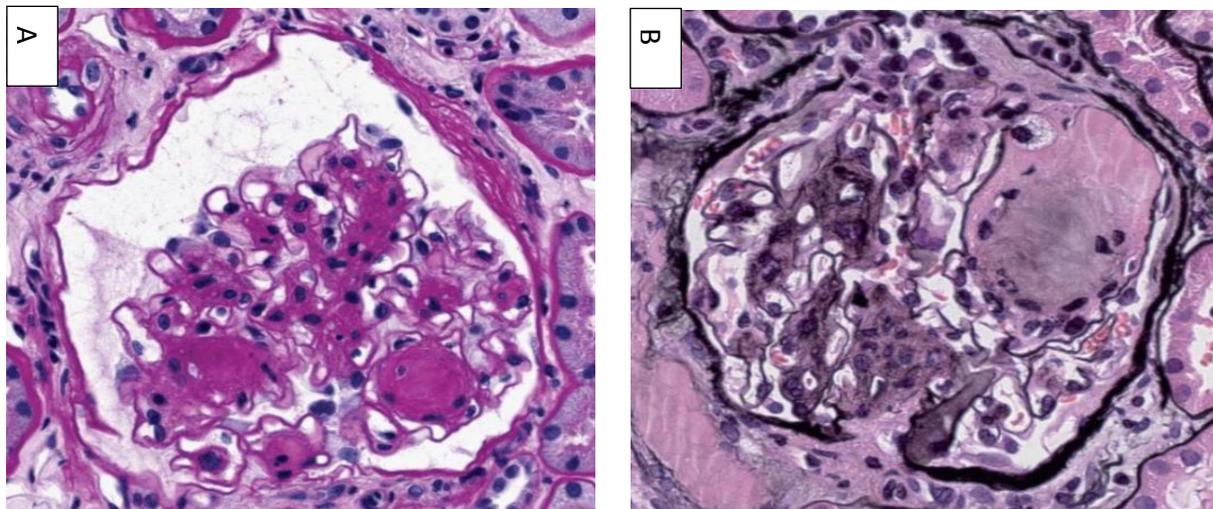


Fig. 10 : multiples nodules périphériques (A, PAS, x400) et volumineux nodule microanévrismal (B, Argentation de Jones, x400)

Un mécanisme d'apparition de ces nodules proposé est que la condensation de la matrice mésangiale entraîne une perte des points d'ancrage de la membrane basale glomérulaire au mésangium. Parallèlement, une perte de cellules endothéliales capillaires est constatée. Ces phénomènes favorisent le développement de microanévrismes à partir des boucles capillaires glomérulaires. A leur contact, l'accumulation de matrice mésangiale s'organise en fibrilles et se condense, épaississant dans un premier temps les parois de ces microanévrismes. Au fur et à mesure des appositions se forment des stratifications qui aboutissent à la formation des nodules (28).

- Hyalinose et lésions exsudatives : il s'agit de matériel éosinophile d'aspect hyalin s'accumulant dans plusieurs éléments du glomérule. Cette lésion est retrouvée sur environ 60% des biopsies de néphropathie diabétique (27) et sa prévalence augmente avec la sévérité de la néphropathie. Elle est observée dans les zones de glomérulosclérose

segmentaire. En situation sous-endothéliale, ces dépôts forment des *fibrin cap* (Fig. 11.A) qui participent à l'occlusion des capillaires glomérulaires.

Des lésions similaires, appelées *capsular drop* peuvent être observées (Fig. 11.B), entre la membrane basale de la capsule de Bowman et les cellules épithéliales. Elles ne sont toutefois pas spécifiques du diabète (29).

Enfin, il est observé une perte de podocytes, qui met à nu la membrane basale glomérulaire et pourrait ainsi initier l'apparition de la glomérulosclérose. Ce phénomène est dû à une augmentation de l'apoptose favorisée par l'hyperglycémie et à une moindre production d'intégrines qui participent à leur attachement à la membrane basale.

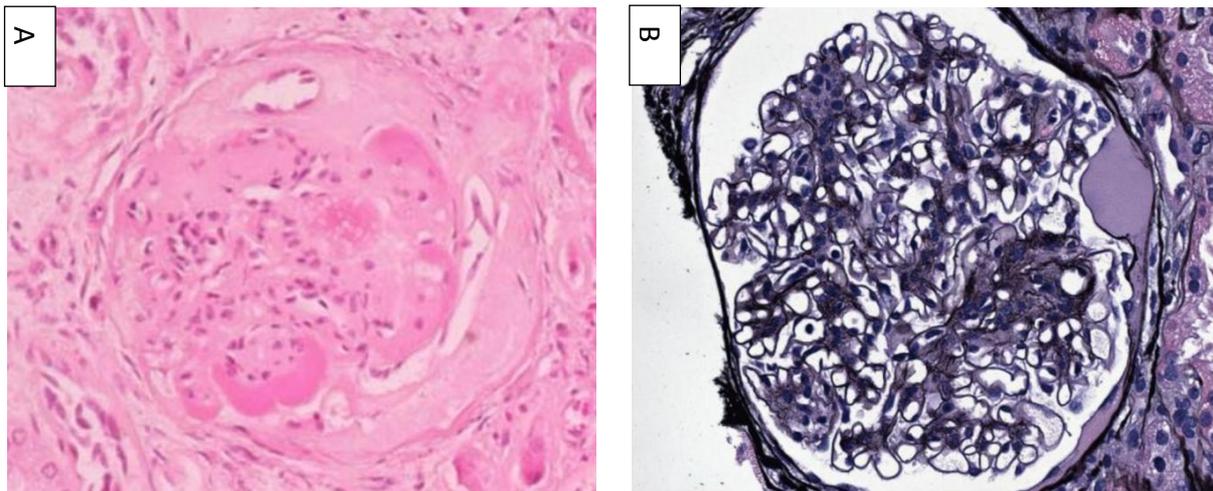


Fig. 11 : lésions de « fibrin cap » (A, argentation de Jones, x320) et de « capsular drop » (B, HES, x100)

- Immunofluorescence

Son utilité diagnostique principale dans la néphropathie diabétique repose sur l'exclusion de diagnostics différentiels, notamment des étiologies de glomérulosclérose nodulaire en rapport avec une gammopathie monoclonale.

Quelques spécificités sont toutefois retrouvées. On retrouve fréquemment un marquage pariétal linéaire d'IgG (Fig. 12) (30), mais son importance n'est pas corrélée à la sévérité clinique (31). Un marquage similaire peut être observé avec l'IgM, l'albumine, le C3 ou le fibrinogène. Le mésangium et les nodules ne sont généralement pas marqués, alors que les lésions de hyalinose sont marquées par l'IgM et le C3. Tous ces marquages non spécifiques peuvent être dus aux propriétés de liaison de molécules par les AGE en excès.

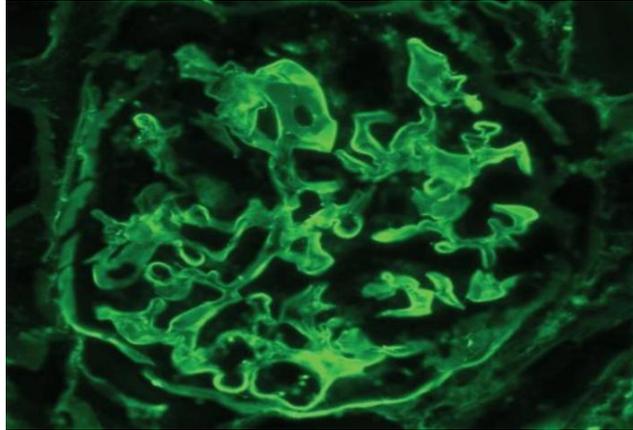


Fig. 12 : positivité linéaire le long des parois capillaires de l'immunofluorescence avec un sérum anti IgG

- Microscopie électronique

- Capillaires glomérulaires (Fig. 13) : les modifications structurelles concernent les trois couches de la fente de filtration que sont les cellules endothéliales, la membrane basale glomérulaire et les cellules épithéliales ou podocytes. L'épaississement de la membrane basale est le premier signe histologique qui apparaît au cours de la maladie. Il pourrait même correspondre à un état pré-diabétique, comme démontré par une étude de 23 patients non-diabétiques présentant une protéinurie supérieure à 0,5g/24h avec cette anomalie histologique (32). Après 24 mois de suivi, 16 d'entre eux développaient un état diabétique. Cet épaississement augmente ensuite avec la durée d'évolution du diabète et la sévérité de la maladie (33). Il s'accompagne d'une modification de la composition de la membrane basale, avec plus de collagène IV et moins de laminine et d'héparane sulfate, ce qui modifie les propriétés électriques de la membrane.

L'architecture des podocytes est également modifiée au niveau des pédicelles qui sont épaissis, formant une lame cytoplasmique continue, diminuant le nombre de fentes de filtration. Ces cellules sont également moins nombreuses dans la néphropathie diabétique. Ainsi, la surface de membrane basale non couverte par les pédicelles augmente avec le degré de protéinurie (34).

Le podocyte interagit avec la cellule endothéliale, notamment par la sécrétion de VEGF. L'appauvrissement en podocyte pourrait donc être responsable de la diminution de surface d'endothélium fenestré chez les patient diabétiques.

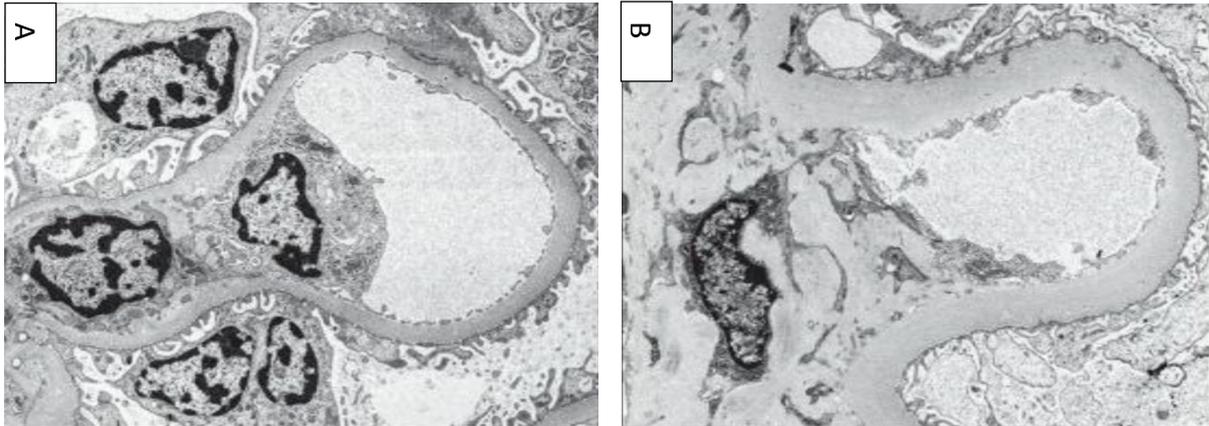
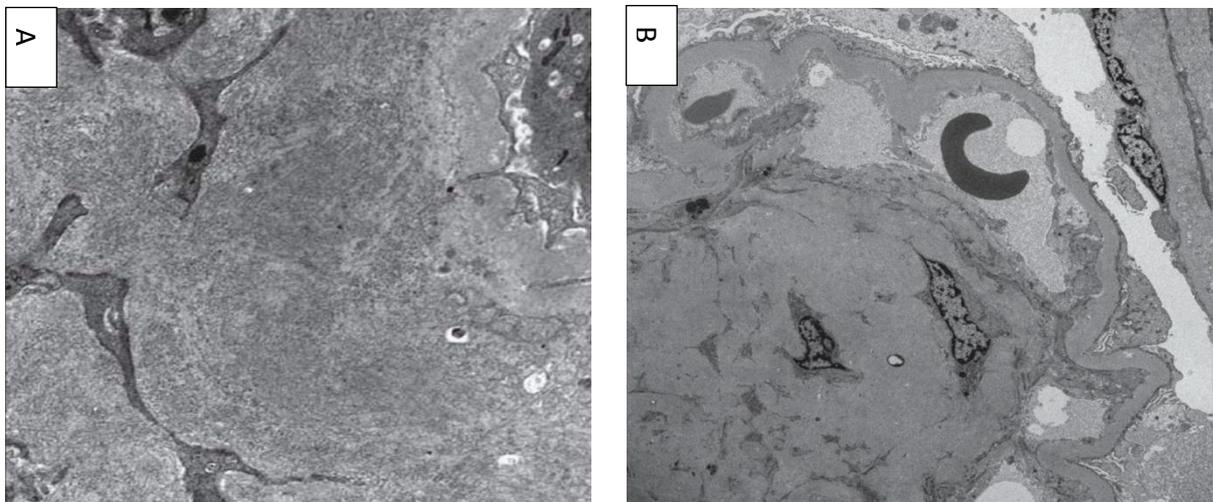


Fig. 13 : membrane basale glomérulaire normale (A) et de rein diabétique (B) (x3600)

- Mésangium : on distingue l'expansion mésangiale diffuse et les formations nodulaires. La matrice mésangiale (Fig. 14.A) est normalement finement granuleuse, réalisant un réseau microfibrillaire entourant les cellules mésangiales. Ce réseau est moins dense quand on s'approche des capillaires glomérulaires. Au cours de la néphropathie diabétique, on observe une augmentation de la surface occupée par le mésangium au sein du glomérule, proportionnelle à la durée d'évolution du diabète (35). On identifie en son sein des débris cellulaires, des fibrilles de collagène, des résidus d'organites formant des granules denses. Le contenu des nodules (Fig. 14.B) est riche en collagènes I, III, IV, V et VI, ainsi qu'en fibronectine et laminine.



*Fig. 14 : matrice mésangiale microgranulaire et fibrilles de collagène (A, x47000) ;
nodule de Kimmelstiel-Wilson (B, x3000)*

I. C. 2. Glomérulosclérose nodulaire liée à une gammopathie monoclonale

Les gammopathies monoclonales d'expression rénale forment un large spectre (Fig. 15), pouvant quasiment toutes prendre la forme d'une glomérulosclérose nodulaire. En plus de la microscopie optique, l'immunofluorescence et surtout la microscopie électronique ont une place particulièrement importante pour les différencier. Cette dernière permet d'analyser l'ultrastructure des dépôts qui est à la base de la classification de ces maladies. On distingue d'une part les dépôts organisés, en fibrilles ou en microtubules, et les dépôts non organisés (36).

Les maladies à dépôts organisés en fibrilles comprennent les amyloses et les glomérulopathies fibrillaires. Les microtubules sont vus dans les glomérulonéphrites immunotactoides (ou GOMMID) et les cryoglobulinémies de type 1. Les maladies à dépôts non organisés sont représentées par les maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales (syndrome de Randall), les glomérulonéphrites prolifératives à dépôts non organisés d'immunoglobuline monoclonale (PGNMID) et les glomérulonéphrites à dépôts de C3 isolés.

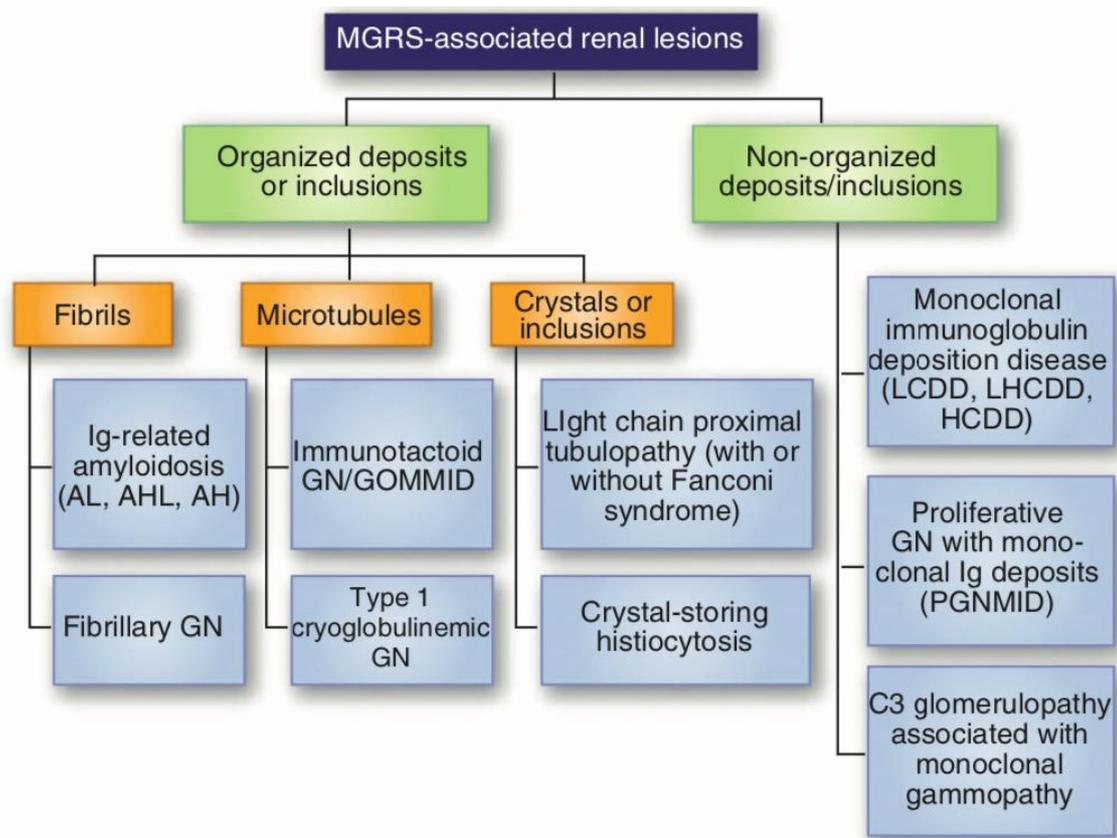


Fig. 15 : classification des néphropathies liées aux gammopathies monoclonales (36)

I. C. 2. a. Amylose AL

Elle survient le plus souvent dans un contexte de gammopathie monoclonale de signification indéterminée, parfois de myélome multiple. Son pronostic est réservé, lié aux atteintes cardiaques, hématologiques et rénales.

L'atteinte rénale est essentiellement glomérulaire, liée à des dépôts organisés, quelque soit le type d'amylose. Ces dépôts correspondent à une substance amorphe composée d'une protéine amyloïde dite en feuillet bêta plissée venant se déposer dans le mésangium. Dans l'amylose AL, il s'agit de chaînes légères d'immunoglobuline entières ou de régions variables de chaînes légères.

En microscopie optique, les dépôts sont d'abondance variable, parfois difficilement visualisables, jusqu'à former de volumineux nodules. Les caractéristiques essentielles de ces dépôts sont d'être colorés par le rouge Congo et d'être dichroïques jaune-vert en lumière polarisée. Contrairement à la glomérulosclérose, ces dépôts ne prennent pas l'argentation de Jones. Les vaisseaux sont très souvent atteints, les tubes et l'interstitium sont atteints dans une moindre mesure.

L'immunofluorescence est fondamentale pour typer l'amylose. Dans l'amylose AL, elle met en évidence les dépôts monotypiques de chaînes légères, le plus souvent lambda.

Enfin la microscopie électronique montre des dépôts d'immunoglobulines enchevêtrées réalisant des fibrilles de 8 à 10 nanomètres, principalement mésangiaux. Ils

peuvent également s'étendre dans les parois capillaires glomérulaires les espaces sous-endothéliaux.

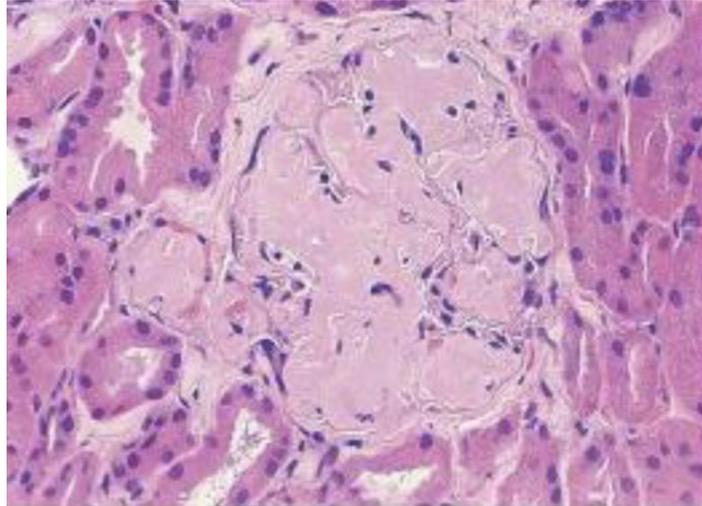


Fig. 16 : forme évoluée d'amylose AL (HES, x500)

I. C. 2. b. Glomérulopathie fibrillaire

Il s'agit d'une entité rare décrite pour la première fois en 1977, d'expression uniquement rénale, réalisant un tableau de syndrome néphrotique avec insuffisance rénale (36). Ses étiologies sont très diverses, et comprennent, outre une gammopathie monoclonale, un syndrome lymphoprolifératif, un cancer solide carcinomateux, une infection par le VHC, diverses maladies auto-immunes (38).

En microscopie optique, on retrouve une expansion mésangiale éosinophile PAS-positive tendant à la nodulation. Cette expansion correspond à des dépôts et non pas à de la matrice extracellulaire, comme le montre l'absence d'imprégnation par l'argentation de Jones. Contrairement aux amyloses, ils sont négatifs au rouge Congo.

En immunofluorescence, les dépôts sont le plus souvent marqués par des IgG polyclonales (de sous-classe IgG4 prédominante) et du C3. Au niveau mésangial, le marquage n'est ni granuleux, ni linéaire, mais dit « en tache ». Récemment, il a été montré qu'un marquage positif par l'anticorps anti-DNAJB9 représente un outil diagnostique très performant dans cette maladie (39).

La microscopie électronique permet de conforter le diagnostic. Les dépôts forment des fibrilles rigides de 15 à 30nm de diamètre disposées en tout sens au sein du mésangium, infiltrant parfois la membrane basale glomérulaire (Fig. 17).

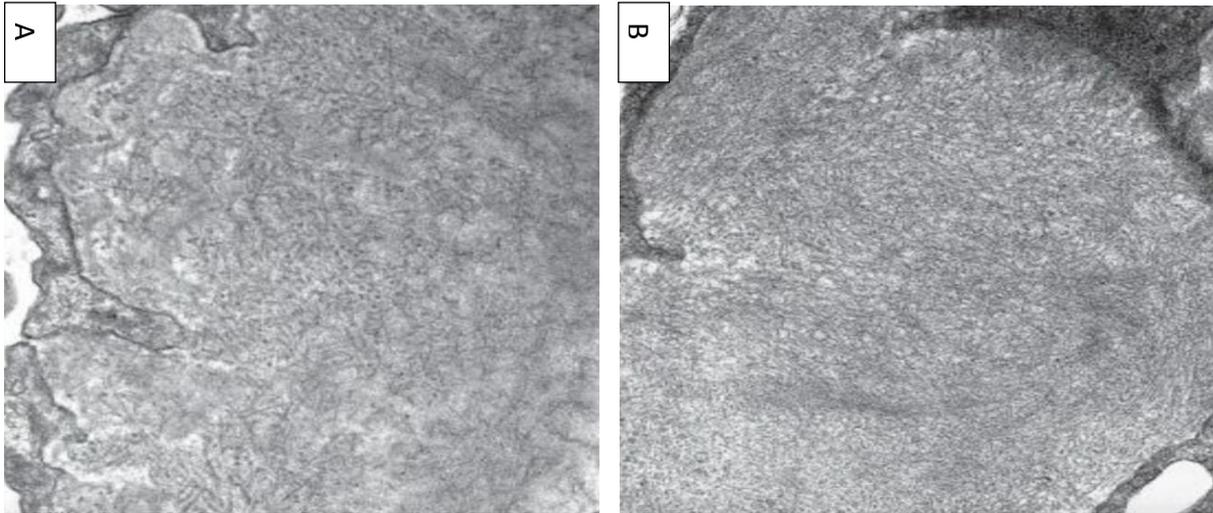


Fig. 17 : dépôts fibrillaires organisés de diamètre différents dans une glomérulopathie fibrillaire (A, x25000) et une amylose AL (B, x25000)

I. C. 2. c. Glomérulopathies à dépôts organisés microtubulaires d'immunoglobulines monoclonales (GOMMID) ou glomérulonéphrites immunotactoides

La présentation clinique est identique à celle d'une glomérulopathie fibrillaire. La description du premier cas remonte à 1980, mais sa fréquence reste nettement moindre. La principale différence, en dehors de l'architecture ultrastructurale des dépôts, repose sur le fait que l'on retrouve quasi-systématiquement une immunoglobuline monoclonale ou un syndrome lymphoprolifératif (le plus souvent leucémie lymphoïde chronique).

En microscopie optique, la présentation peut prendre des formes plus variées. En plus de l'expansion mésangiale nodulaire PAS-positif ne prenant pas l'argentation de Jones et le rouge Congo, on peut retrouver une surcharge inflammatoire endocapillaire, des croissants, des thrombi intraluminaux, une hyalinose segmentaire et focale, une glomérulonéphrite membrano-proliférative.

En immunofluorescence, on retrouve une positivité d'IgG monoclonale, dont la distribution des dépôts est mésangiale (Fig. 18.A) mais aussi capillaire, et dont l'aspect est granuleux.

Enfin, la microscopie électronique (Fig. 18.B) permet d'affirmer le diagnostic en montrant l'architecture microtubulaire des dépôts. Ils sont disposés parallèlement, formant des faisceaux au sein du mésangium et des espaces sous-endothéliaux. Le diamètre de ces microtubules est compris entre 30 et 60nm.

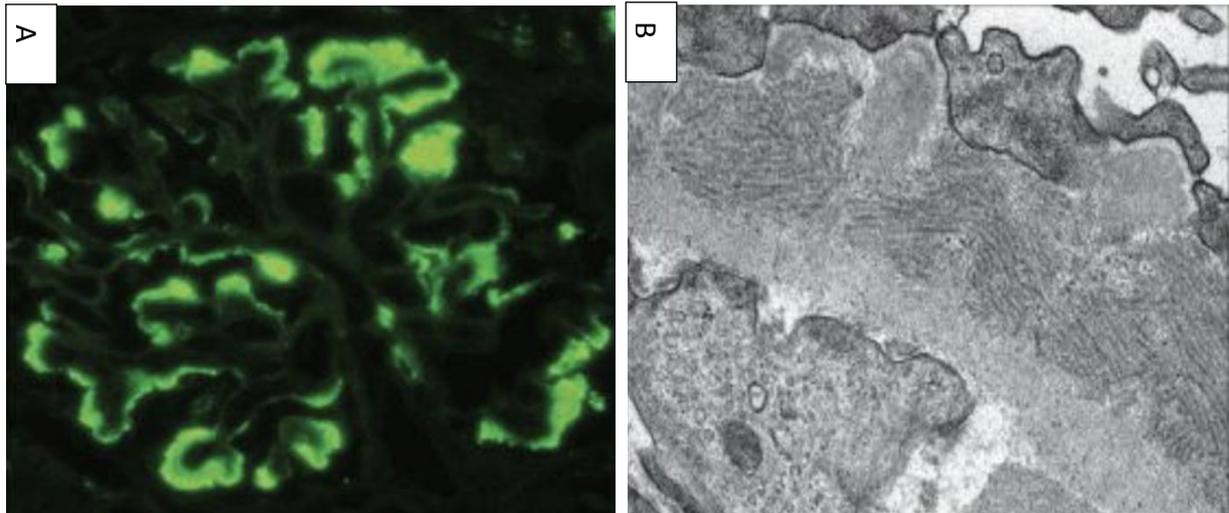


Fig. 18 : immunomarquage pariétal et mésangial par sérum anti-IgG (A, x400), dépôts microtubulaires parallèles sous-endothéliaux (B, x20000)

I. C. 2. d. Maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales de type Randall

C'est la plus fréquente des néphropathies à dépôts non organisés d'immunoglobulines monoclonales. Elle se subdivise en fonction du type de dépôt. Il peut s'agir d'une chaîne légère (LCDD pour light chain deposit disease), d'une chaîne lourde (HCDD pour heavy chain deposit disease) ou des deux (LHCDD). La première description remonte à 1976 (40). Sa prévalence a été estimée à 0,47% des biopsies rénales (41).

Il s'agit d'une maladie systémique mais l'atteinte rénale est quasi-constante, avec syndrome néphrotique fréquent. Contrairement aux amyloses, une hypertension artérielle et une hématurie sont fréquentes. Le tableau peut également être celui d'une néphropathie tubulo-interstitielle.

Les atteintes extra-rénales sont similaires à celles de l'amylose AL (cardiomyopathie hypertrophique, neuropathie périphérique, hépatomégalie), avec en plus des formes pulmonaires à type de pneumopathie kystique.

Contrairement à l'amylose, un myélome est plus fréquemment associé au syndrome de Randall qu'un MGUS, ce qui suggère qu'une masse tumorale plus importante favorise son développement. Dans les LCDD, les dépôts correspondent le plus souvent à des chaînes légères kappa (42). Dans les HCDD, il s'agit de d'IgG de sous-classe 1 et 3 (43). Il est également parfois très difficile d'identifier le composant monoclonal causal.

En microscopie optique (Fig. 19.A), la glomérulosclérose nodulaire est l'aspect le plus fréquemment retrouvé, ce d'autant que la durée d'évolution et la sévérité clinique sont importantes. Aux stades précoces, on peut rencontrer une expansion mésangiale non nodulaire, une glomérulonéphrite membrano-proliférative ou encore des croissants (44). Il existe fréquemment une accumulation de matrice extracellulaire, parallèlement aux dépôts mésangiaux, ce qui n'est pas le cas dans les amyloses. Les nodules prennent donc l'argentation de Jones, avec un aspect en lamelle en leur périphérie. Une hypercellularité mésangiale accompagne parfois le tableau. Les éléments distinctifs de la glomérulosclérose diabétique sont notamment l'absence de lésions exsudatives et une répartition plus

homogène des nodules dans les glomérules. Il est à noter que des dépôts sont souvent visibles sur les membranes basales tubulaires et dans les parois vasculaires entre la média et l'intima.

En immunofluorescence, on observe une fixation pariétale linéaire des immunoglobulines monoclonales le long de la membrane basale glomérulaire, associée à une fixation mésangiale dans les formes nodulaires (Fig. 19.B). L'intensité du marquage est généralement plus important sur les membranes basales tubulaires.

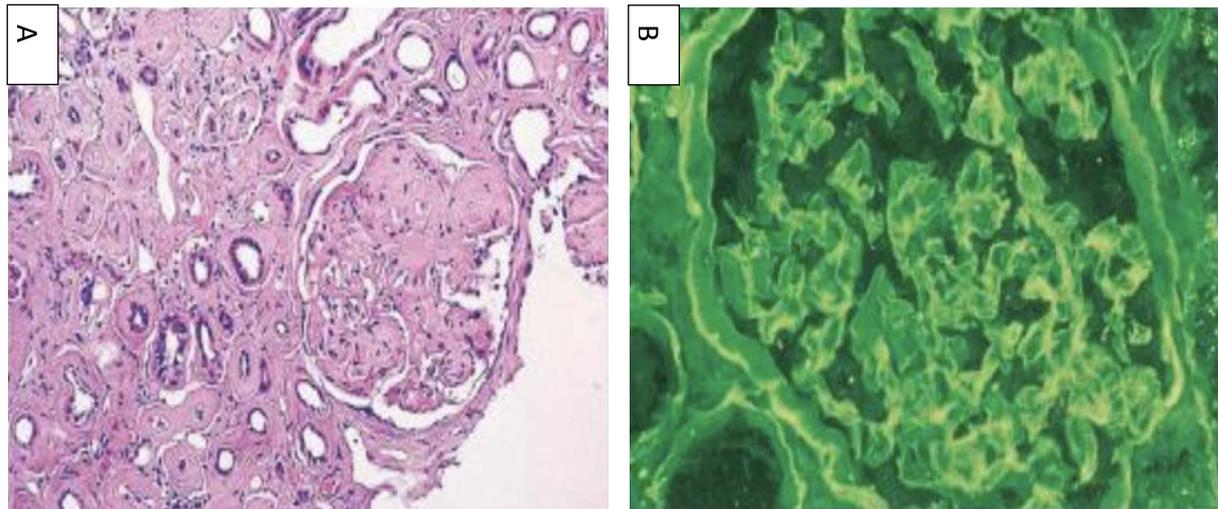


Fig. 19 : glomérulosclérose nodulaire au cours d'une LCDD (A, HES, x50), immunomarquage par sérum anti-Kappa (B, x500)

En microscopie électronique, les dépôts apparaissent non organisés, granuleux, au niveau du mésangium et le long du versant interne de la lamina densa de la membrane basale glomérulaire. On observe également un excès de matériel membranoïde correspondant à des glycoprotéines. En présence de nodules, ceux-ci contiennent d'une part une substance finement granuleuse peu dense, et d'autre part un matériel granuleux très dense aux électrons.

Nous ne ferons qu'évoquer les autres pathologies de cette classification car elles ne prennent pas la forme de glomérulosclérose nodulaire. Il s'agit des glomérulonéphrites prolifératives à dépôts non organisés d'immunoglobuline monoclonale (PGNMID), dont l'entité n'a été établie qu'en 2004, des cryoglobulinémies de type 1, dont la forme histologique la plus fréquente est une glomérulonéphrite membrano-proliférative avec surcharge inflammatoire endocapillaire et hyperlobulation, et les glomérulonéphrites à dépôts de C3 isolés.

I. C. 3. Hypoxie rénale chronique

Un troisième cadre étiologique, bien plus restreint que le diabète et les gammopathies monoclonales, peut donner lieu à une glomérulosclérose nodulaire. Celui-ci regroupe la mucoviscidose et la maladie de Takayasu, deux conditions pouvant mener à un état d'hypoxie rénale chronique.

I. C. 3. a. Maladie de Takayasu

Il s'agit d'une vascularite touchant les gros vaisseaux (aorte et partie proximale de ses branches), survenant souvent chez la femme jeune. Son incidence annuelle est de 2/1000 000. L'étude ayant le mieux montré l'existence de glomérulosclérose nodulaire dans cette maladie remonte à 1985 (45). Sur 17 patients ayant bénéficié d'une biopsie rénale, 4 présentaient ces lésions (Fig. 20.A). L'hypothèse physiopathologique avancée par les auteurs est celle d'une ischémie glomérulaire due aux lésions artérielles rénales (46).

I. C. 3. b. Mucoviscidose

De transmission autosomique récessive, cette maladie est due à la mutation d'un gène codant pour un canal chlore (CFTR). Bien que ce canal présente une forte expression rénale, son implication directe en pratique clinique néphrologique reste rare. Les atteintes rénales fréquemment retrouvées chez ces patients comprennent la néphropathie diabétique (par insuffisance pancréatique), l'amylose AA, les lithiases urinaires et les toxicités médicamenteuses (47).

En 2004, une série de 3 cas (48) décrivant des patients atteints de mucoviscidose porteurs d'une glomérulosclérose nodulaire sans diabète ni amylose ont été décrits (Fig. 20.B), suivie de deux autres cas (49,50). Les auteurs mettent plutôt en avant comme hypothèse physiopathologique l'inflammation chronique due aux infections pulmonaires. Cette inflammation serait responsable, comme dans la néphropathie diabétique, de l'activation de RAGE, mais par des médiateurs particuliers comme S100/calgranuline et HMBG-1.

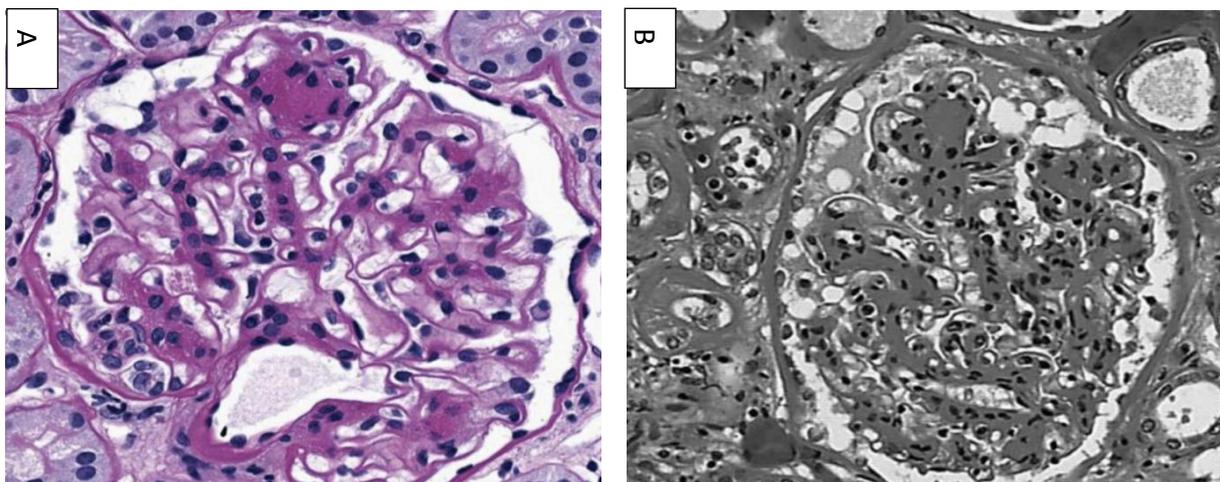


Fig. 20 : glomérulosclérose nodulaire dans une maladie de Takayasu (A, PAS, x400) et une mucoviscidose (B, x300)

I. C. 4. Glomérulosclérose nodulaire idiopathique

I. C. 4. a. Fréquence

La glomérulosclérose nodulaire idiopathique est une entité rare. Selon les critères diagnostiques utilisés, on peut estimer que 100 à 150 cas ont été décrits dans la littérature. La plus grande étude épidémiologique internationale (51) décrivant la répartition d'une vingtaine de glomérulopathies à travers le monde a permis d'évaluer sa fréquence (Tab. 3). Elle représente 0,5% des glomérulopathies en Amérique du Nord, 0,3% en Amérique Latine, 0,2% en Europe, 0,1% en Asie.

Glomerular disease subtype	USA/Canada (10 centers) n = 23 391		Europe (14 centers) n = 15 042		Asia (2 centers) n = 1609		Latin America (3 centers) n = 2561	
	n	%	n	%	n	%	n	%
FSGS*	4462	19.1	2238	14.9	111	6.9	404	15.8
IgAN/HSP*	2762	11.8	3318	22.1	636	39.5	156	6.1
Diabetic GS*	4460	19.1	1049	7.0	172	10.7	110	4.3
Membranous nephropathy**	2710	11.6	1885	12.5	162	10.1	284	11.1
Lupus GN*	2297	9.8	1524	10.1	270	16.8	976	38.1
Pauci-immune GN*	1220	5.2	1198	8.0	41	2.6	121	4.7
Minimal change disease*	967	4.1	964	6.4	55	3.4	175	6.8
MPGN/C3GP combined*	609	2.6	557	3.7	17	1.1	71	2.8
Renal amyloid*	509	2.2	661	4.4	14	0.9	37	1.4
TMA*	652	2.8	336	2.2	13	0.8	30	1.2
TBMN*	520	2.2	218	1.5	50	3.1	19	0.7
MesProlif/Prolif GN NOS*	452	1.9	263	1.8	4	0.3	62	2.4
Chronic sclerosing GN NOS*	245	1.1	123	0.8	1	0.1	6	0.2
Acute PIGN*	182	0.8	115	0.8	26	1.6	43	1.7
MIDD*	249	1.1	81	0.5	6	0.4	4	0.2
Fibrillary GN*	291	1.2	39	0.3	2	0.1	2	0.1
^a Other glomerular disease*	101	0.4	175	1.2	3	0.2	33	1.3
Cryoglobulinemic GN	155	0.7	112	0.7	13	0.8	5	0.2
Alport's syndrome*	182	0.8	61	0.4	9	0.6	8	0.3
Anti-GBM GN (+/-ANCA)	123	0.5	80	0.5	1	0.1	5	0.2
C1q nephropathy*	137	0.6	14	0.1	1	0.1	3	0.1
Idiopathic nodular GS*	106	0.5	31	0.2	2	0.1	7	0.3

Tab. 3 : fréquence des principales glomérulopathies
(glomérulosclérose nodulaire idiopathique en dernière ligne)

Seulement quatre séries de cas (52–55) comportant quinze patients ou plus ont été décrites à ce jour, dont trois sont américaines. C'est principalement à partir de ces séries que l'on peut dresser un profil épidémiologique des patients porteurs de glomérulosclérose nodulaire idiopathique.

I. C. 4. b. Sex-ratio

Dans la série de 23 cas de Markowitz *et al* (52), 78% des patients sont de sexe masculin. La série de 15 cas de Li *et al* (53) comprend 33% d'hommes. La série chinoise décrite par Wu *et al* (54) comprend 80% de patients masculins. Enfin, l'étude de 17 patients de Hamrahian *et al* (55) montre 76% de sujets masculins.

Au total, à partir de la revue de cas de Lopez *et al* en 2015 et des cas publiés depuis, on note une nette prédominance masculine avec un ratio de 0,68.

I. C. 4. c. Age

Suivant le même procédé que pour le sex-ratio, l'âge moyen au diagnostic s'établit à 60,2 ans. Cette donnée est relativement homogène, puisqu'elle est 68,2 ans dans l'étude de Markowitz *et al*, de 64,2 ans dans celle de Li *et al*, de 50,5 ans dans celle de Wu *et al*, et enfin de 60,2 ans dans celle de Hamrahian *et al*.

I. C. 4. d. Facteurs génétiques

Aucun cas de glomérulosclérose nodulaire idiopathique familiale n'a été rapporté dans la littérature. Cependant, le faible nombre de cas décrits et la grande variabilité de la sévérité de la maladie (de l'IRC modérée passée inaperçue à l'IRC terminale) ne permettent pas d'exclure une implication génétique. Balafa *et al* ont rapporté le cas d'un patient (56) chez qui le diagnostic de glomérulosclérose nodulaire idiopathique a été posé à l'âge de 58 ans, dont la mère présentait une IRC de cause inconnue ayant nécessité l'instauration d'une épuration extra-rénale à l'âge de 60 ans.

I. C. 4. e. Origine ethnique

Cette donnée est évidemment plus complexe à établir puisque les principaux cas rapportés dans la littérature sont américains ou asiatiques. Néanmoins, dans les séries américaines, on note 68% de sujets blancs, 26% de sujets noirs, 4% de sujets hispaniques et 2% d'asiatiques. Par rapport à la population générale américaine (57), on note donc une tendance à un surrisque chez les sujets noirs alors que les sujets hispaniques et asiatiques semblent plutôt préservés.

I. C. 4. f. Facteurs de risque cardiovasculaires

Nous nous concentrons pour cette description sur le tabagisme, l'obésité et l'hypertension artérielle, pour lesquels les données sont suffisamment renseignées dans les différents articles. Nous reviendrons en discussion sur les possibles implications physiopathologiques de ces différents facteurs dans le développement de la glomérulosclérose nodulaire idiopathique.

- Tabagisme

Une association entre glomérulosclérose nodulaire idiopathique et tabagisme a rapidement été établie par Markowitz *et al* lors de la description de la première série de cas de grande envergure en 2002. Cette tendance s'est par la suite confirmée, certains auteurs préférant le terme de « *smoking-related nodular glomerulosclerosis* » à celui de glomérulosclérose nodulaire idiopathique. En effet, la prévalence du tabagisme actif ou sevré est de 72,6% (85/117 patients).

- Hypertension artérielle

Il s'agit du facteur le plus fréquemment associé à la glomérulosclérose nodulaire idiopathique, retrouvé chez 92% des patients (112/122) qui présentent une hypertension artérielle ou un traitement antihypertenseur, ou un antécédent d'hypertension artérielle au

moment du diagnostic. Plus que pour tout autre facteur, il s'agit probablement plutôt d'une simple association et non pas d'un facteur étiologique, l'hypertension artérielle pouvant être secondaire à la néphropathie.

- Obésité

Cette donnée est moins souvent rapportée dans la description des cas, puisqu'elle n'est disponible que chez 105 patients. Le seuil communément admis est un IMC supérieur à 30 kg/m², qui est retrouvé chez 31% des patients (33/105). La présence ou non d'un surpoids (IMC entre 25 et 30) est trop rarement décrite pour être rapportée.

En résumé, il s'agit d'une glomérulopathie rare touchant avec prédilection l'homme d'une soixantaine d'année cumulant les facteurs de risque cardiovasculaires, avec un surrisque probable chez les sujets noirs.

III. METHODE

III. A. Inclusion des cas

Trois patients porteurs d'une glomérulosclérose nodulaire sans étiologie retrouvée ont été reçus dans le service du CHU de Rouen en 2017 et 2018. Suite à cette série, nous avons contacté différents centres de néphrologie français (grâce à la liste de diffusion du groupe de recherche Pérenne et du regroupement universitaire Nord-Ouest Lille, Amiens, Rouen, Caen) pour l'étude d'autres cas de glomérulosclérose nodulaire idiopathique. Le recueil des données cliniques et biologiques a été réalisé dans le dossier informatique du CHU pour les patients de notre centre, et sur la déclaration des néphrologues pour les autres centres.

III. B. Revue de la littérature

La recherche de cas de glomérulosclérose nodulaire idiopathique s'est faite sur le site Pubmed, à l'aide des mots clés « idiopathic nodular glomerulosclerosis », « diabetic nephropathy in non diabetics » ou encore « smoking-related nephropathy ».

Lorsqu'une étiologie potentielle était finalement mise en évidence dans la description, (comme la présence d'une gammopathie monoclonale), le cas n'était pas retenu.

Une analyse puis une synthèse des différents articles retrouvés a ensuite été réalisée de façon à retenir dans ce travail les articles les plus pertinents.

IV. RESULTATS

IV. A. Inclusion

Après avoir contacté les différents centres français, seulement cinq cas de glomérulosclérose nodulaire supposée idiopathique ont été retrouvés. Après étude, un patient présentait finalement un diabète. Sa glycémie à jeun était à 1,0 g/l et l'hémoglobine glyquée à 5,4%, mais l'hyperglycémie provoquée par voie orale était à 2,20 g/l après 120 minutes.

Nous avons donc inclus quatre cas. Trois d'entre eux proviennent de notre centre, le quatrième du CHU de Strasbourg. Dans un premier temps, nous détaillerons les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques de chaque patient inclus, avant d'analyser ces données de manière globale.

Concernant la revue de la littérature, nous avons recensé 117 cas, dont 82 (70%) proviennent de 5 études recensant 7 patients ou plus (52–55,58). Les autres proviennent d'articles présentant le plus souvent un ou deux cas (56,59–76).

IV. B. Description des cas

Cas n°1

Présentation clinique

Il s'agit d'une femme née en 1939 d'origine caucasienne, adressée en consultation de néphrologie pour insuffisance rénale et protéinurie. Elle a pour antécédents une hypertension artérielle évoluant depuis 20ans, une dyslipidémie et un syndrome dépressif. Il n'y a pas de tabagisme actif ni sevré, pas de consommation d'alcool. Il n'est pas retrouvé de contact actuel ou ancien avec des substances potentiellement toxiques. Son traitement comprend bisoprolol/hydrochlorothiazide 10/6,25mg, rilmenidine 1mg, colestyramine 4g, et clorzepam 5mg. L'examen clinique est sans particularité en dehors d'une hypertension artérielle à 200/80mmHg et d'un IMC à 30,4 kg/m². Il n'y pas d'œdèmes des membres inférieurs.

Examens complémentaires

Son bilan biologique montre une insuffisance rénale chronique stade IIIb d'allure glomérulaire associant une créatininémie à 108 µmol/l (soit un débit de filtration glomérulaire estimé à 43ml/min/1.73m²), une protéinurie à 1,63g/24h avec albuminémie à 47g/l, une hématurie à 28/mm³ et une leucocyturie à 6/mm³.

Concernant le bilan étiologique, l'électrophorèse des protéines plasmatiques montre une discrète hypogammaglobulinémie à 6,57g/l isolée, l'électrophorèse des protéines urinaires retrouve une protéinurie glomérulaire non sélective (80% albuminurie, 15% glomérulaire, 5% tubulaire). Les ANCA et facteurs anti-nucléaires sont négatifs, la recherche de cryoglobulinémie également, l'enzyme de conversion de l'angiotensine est normale. La glycémie à jeun est à 1,04 /l, l'hémoglobine glyquée à 5,4%. Son index de HOMA (*Homeostasis model assessment*) est à 1,7, ce qui ne montre pas d'argument pour une insulino-résistance. L'échographie retrouve un rein droit de 96 mm et un rein gauche de 93 mm, à contours réguliers.

Histologie

Une biopsie rénale est réalisée en Octobre 2017, composée d'un fragment de 8 mm de long, permettant l'étude de treize glomérules dont quatre transformés en pain à cacheter.

Microscopie optique (Fig. 21) : les glomérules ont un flocculus élargi par une sclérose mésangiale modérée construisant des nodules scléreux. On trouve sur un glomérule un large foyer de hyalinisation rattaché à la capsule de Bowman. L'argentation de Jones (Fig. 22) montre une hyperplasie modérée de la substance membranoïde mésangiale qui refoule les

boucles capillaires. La coloration par le rouge Congo ne montre pas de dépôt amyloïde. Il n'y a pas de surcharge inflammatoire endocapillaire ni de foyer d'hypercellularité mésangiale. Les artérioles juxta-glomérulaires présentent des lésions de hyalinisation et les artères interlobulaires sont le siège d'une endartérite fibreuse modérée. Le tissu interstitiel est le siège d'une fibrose collagène légère diffuse sans surcharge inflammatoire accompagnée de rares plages d'atrophie tubulaire.

Immunofluorescence : traces glomérulaires d'IgM polyclonales kappa et lambda sans autre dépôt immunoglobulinique. Les différentes fractions du complément (C3, C4, C1q) sont négatives.

Microscopie électronique (Fig. 23) : hyperplasie modérée de la substance membranoïde mésangiale. Les parois capillaires sont épaissies par la présence d'une accumulation de matériel dégénératif membranoïde en position sous endothéliale, sur la face interne des membranes basales glomérulaires. Pas de dépôt fibrillaire proprement dit surajouté. Pas d'amincissement ou de rupture des membranes basales glomérulaires.

Évolution

Au cours du suivi, on note un déclin rapide de la fonction rénale avec une créatininémie à 223 $\mu\text{mol/l}$ (soit un débit de filtration glomérulaire estimé à 17ml/min/1.73m²) en 2019, soit une progression de 11ml/min/1,73m²/an, après 27 mois de suivi. La protéinurie s'est également majorée à 3g/g malgré l'instauration d'un traitement par bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone, sans syndrome néphrotique. Les hémoglobines glyquées sont toutes comprises entre 5,4% et 5,9%. A 2 ans de suivi, la patiente n'a pas développé de diabète ni de gammopathie monoclonale.

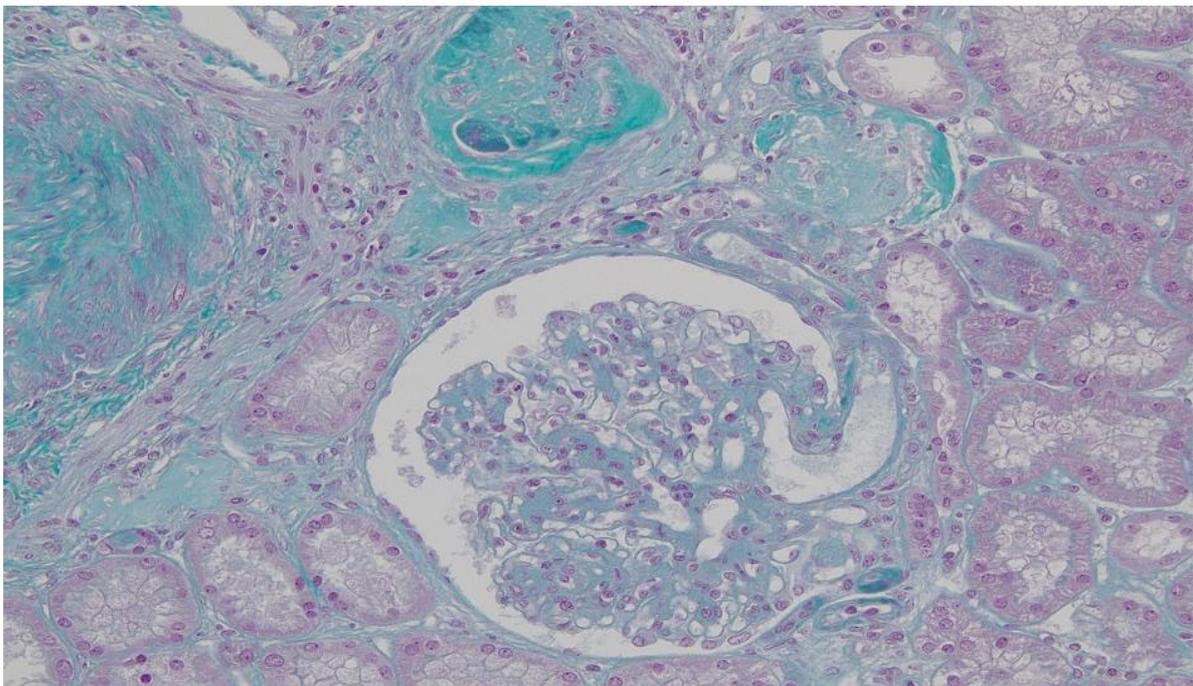


Fig. 21: trichrome vert, x200. Noter la hyalinose artériolaire à 4h.

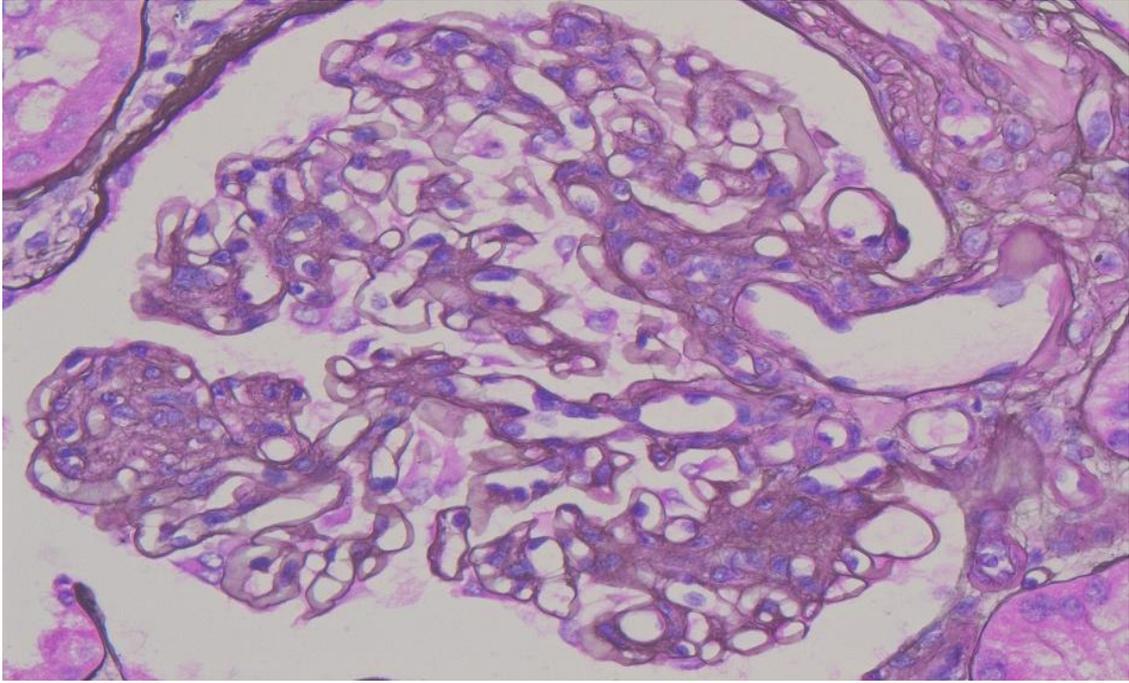


Fig. 22 : argentation de Jones, x400. Noter le nodule argentophile à 9h.

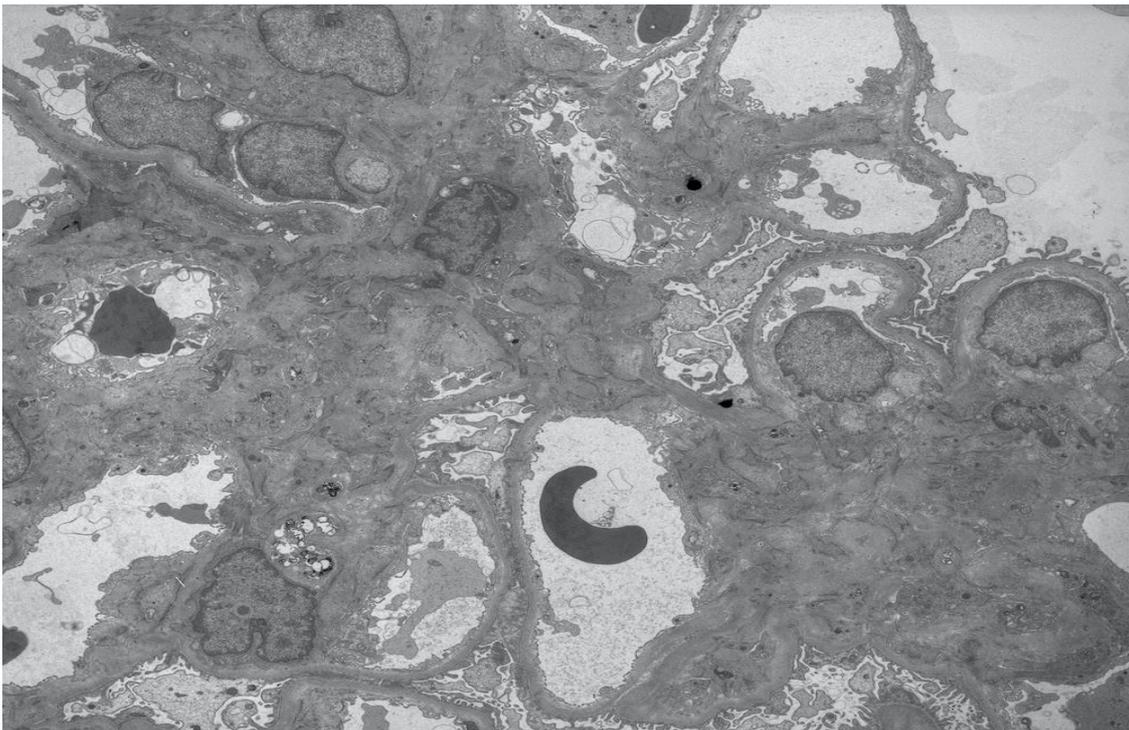


Fig. 23 : microscopie électronique, x1600. Noter l'hyperplasie de la substance membranoïde mésangiale.

Cas n°2

Présentation clinique

Ce patient d'origine caucasienne, né en 1937, est adressé en consultation de néphrologie en Octobre 2017 pour exploration d'une insuffisance rénale chronique. Il a pour principaux antécédents une hypertension artérielle évoluant depuis plus de 20 ans, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs, un tabagisme actif estimé à 80 paquets-année, une broncho-pneumopathie chronique obstructive et une prothèse totale de hanche gauche. Il n'y a pas d'intoxication éthylique ni d'exposition à d'autres substances potentiellement toxiques. Son traitement comprend amlodipine 5mg, acide acétylsalicylique 75mg, pravastatine 40mg, indacatérol/glycopyrronium 100mg. L'examen clinique retrouve un IMC à 19,2kg/m², une pression artérielle à 144/74mmHg, pas d'œdèmes des membres inférieurs.

Examens complémentaires

Le bilan biologique montre une insuffisance rénale chronique stade IIIa d'allure glomérulaire associant une créatininémie à 120 µmol/l (soit un débit de filtration glomérulaire estimé à 51ml/min/1.73m²), une protéinurie à 2g/g de créatininurie et un sédiment urinaire inactif. Le bilan phosphocalcique est normal. L'albuminémie est à 33g/l.

L'électrophorèse des protéines plasmatiques montre un profil oligoclonal IgG à chaînes légères Kappa et IgG à chaînes légères Lambda. L'électrophorèse des protéines urinaires montre une protéinurie mixte (72% d'albumine, 24% glomérulaire, 4% tubulaire). Les sérologies virales, la recherche de facteurs anti-nucléaires et d'ANCA sont négatives. La glycémie à jeun est à 0,8g/l, l'hémoglobine glyquée à 5,5%. Son index de HOMA est à 1,69, ce qui ne montre pas d'argument pour une insulino-résistance. L'échographie rénale montre deux reins de 107mm et 103mm présentant une bonne différenciation cortico-médullaire

Histologie

Une biopsie rénale est réalisée en Janvier 2018, comprenant un cylindre de 8 mm de long, permettant d'observer treize glomérules dont quatre transformés en pain à cacheter.

Microscopie optique (Fig. 24) : on retrouve des altérations glomérulaires chroniques avec des floculus de taille augmentée présentant une sclérose mésangiale globale sévère accompagnée d'un épaissement des parois capillaires. Quelques glomérules présentent une légère hypercellularité mésangiale globale. Il n'y a pas de surcharge inflammatoire endocapillaire, ni de synéchie, ni de croissant épithélial ou de plage de nécrose fibrinoïde. Quelques lobules glomérulaires comportent des dépôts hyalins de disposition segmentaire. La coloration par le rouge Congo ne montre pas de dépôt amyloïde. L'argentation de Jones montre une hyperplasie de la substance membranoïde argentophile.

Les artérioles juxta-glomérulaires présentent de rares dépôts hyalins et les artères interlobulaires sont le siège d'une endartérite fibreuse modérée. Le tissu interstitiel est le

siège d'une fibrose collagène légère diffuse accompagnée d'une minime surcharge inflammatoire lymphohistiocytaire et de rares plages d'atrophie tubulaire.

Immunofluorescence : traces glomérulaires de C4 et de C1q. Les chaînes lourds et légères d'immunoglobuline sont négatives.

Évolution

Au cours du suivi, on note une dégradation rapide de la fonction rénale avec une créatininémie à 143 $\mu\text{mol/l}$ (soit un débit de filtration glomérulaire à 39ml/min/1.73m²) en 2019, soit une progression de 7ml/min/1,73m²/an, après 20 mois de suivi. La protéinurie est restée stable, le patient n'a pas développé de diabète ni de gammopathie monoclonale. Le tabagisme n'a pas été sevré.

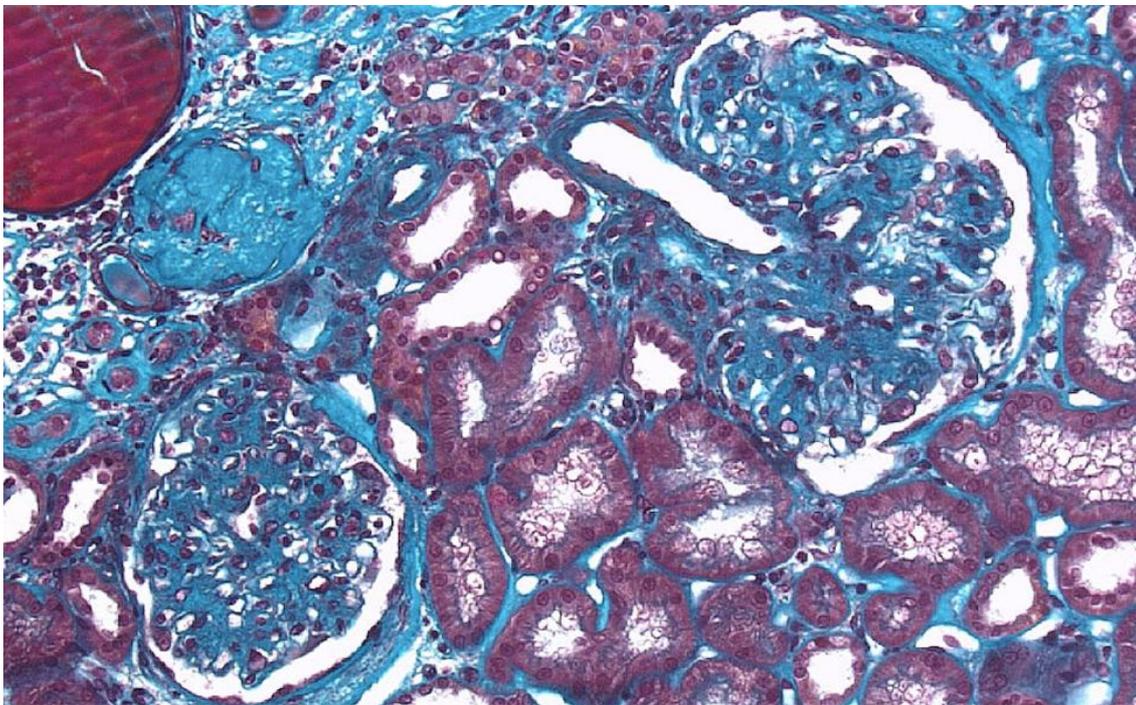


Fig. 24 : trichrome vert, x200

Cas n°3

Présentation clinique

Il s'agit d'un homme caucasien né en 1940 adressé en consultation de néphrologie en Janvier 2018 pour bilan d'insuffisance rénale chronique. Il a pour principaux antécédents une hypertension artérielle évoluant depuis plus de 20 ans, une hypercholestérolémie, une résection trans-urétrale de prostate et une gonarthrose bilatérale. Il n'y a pas d'intoxication alcoolique ou tabagique. Son traitement comprend lercanidipine 20mg, acide acétylsalicylique 75mg, pravastatine 40mg et atenolol 100mg. L'examen clinique retrouve un IMC à 31,3kg/m², une pression artérielle à 149/72mmHg, la présence d'œdèmes des membres inférieurs.

Examens complémentaires

Le bilan biologique montre une insuffisance rénale chronique stade IV d'allure glomérulaire avec une créatininémie à 239μmol/l (soit un débit de filtration glomérulaire estimé à 24ml/min/1.73m²) et une protéinurie à 5g/24h avec syndrome néphrotique (albuminémie à 21g/l). Le sédiment urinaire ne retrouve pas d'hématurie mais une leucocyturie à 1000/mm³ dans un contexte de colonisation urinaire à *Escherichia Coli*. Le bilan phosphocalcique est normal. L'échographie rénale montre deux reins de 104mm et 106mm avec dédifférenciation cortico-médullaire.

L'électrophorèse des protéines plasmatiques montre un discret profil oligoclonal IgG et IgM à chaînes légères Kappa et IgG à chaînes légères Lambda. La glycémie à jeun est de 1g/l, l'hémoglobine glyquée à 5,2%. Les sérologies virales VIH, VHB et VHC, la recherche de facteurs anti-nucléaires, d'anticorps anti-PLA2R et d'ANCA sont négatives. Le complément est normal.

Histologie

Une biopsie rénale est réalisée en Janvier 2018, comprenant un cylindre de 9 mm de long, permettant d'observer trois glomérules dont un transformé en pain à cacheter.

Microscopie optique (Fig. 25) : les glomérules montrent une sclérose mésangiale globale discrètement nodulaire. Il n'existe pas de surcharge inflammatoire endocapillaire mais une prolifération mésangiale modérée. La coloration au Rouge Congo n'a pas mis en évidence de dépôt amyloïde. L'argentation de Jones ne montre pas de modification membranaire.

Les artères inter-lobulaires et les artères juxta-glomérulaires sont le siège d'une endartérite fibreuse sévère. Le tissu interstitiel est le siège d'une fibrose collagène sévère. Il existe une atrophie tubulaire diffuse.

Immunofluorescence : pas de dépôt glomérulaire d'Immunoglobuline ou de C3

Évolution

Au cours du suivi, on note une dégradation rapide de la fonction rénale avec une créatininémie à 308 μmol/l (soit un débit de filtration glomérulaire estimé à

16ml/min/1.73m²) en 2019, soit une progression de 5ml/min/1,73m²/an, après 18 mois de suivi. Le syndrome néphrotique a persisté. Les hémoglobines glyquées sont toutes comprises entre 5,0% et 5,2%. Il n'y a pas eu d'apparition de diabète ou de gammopathie monoclonale.

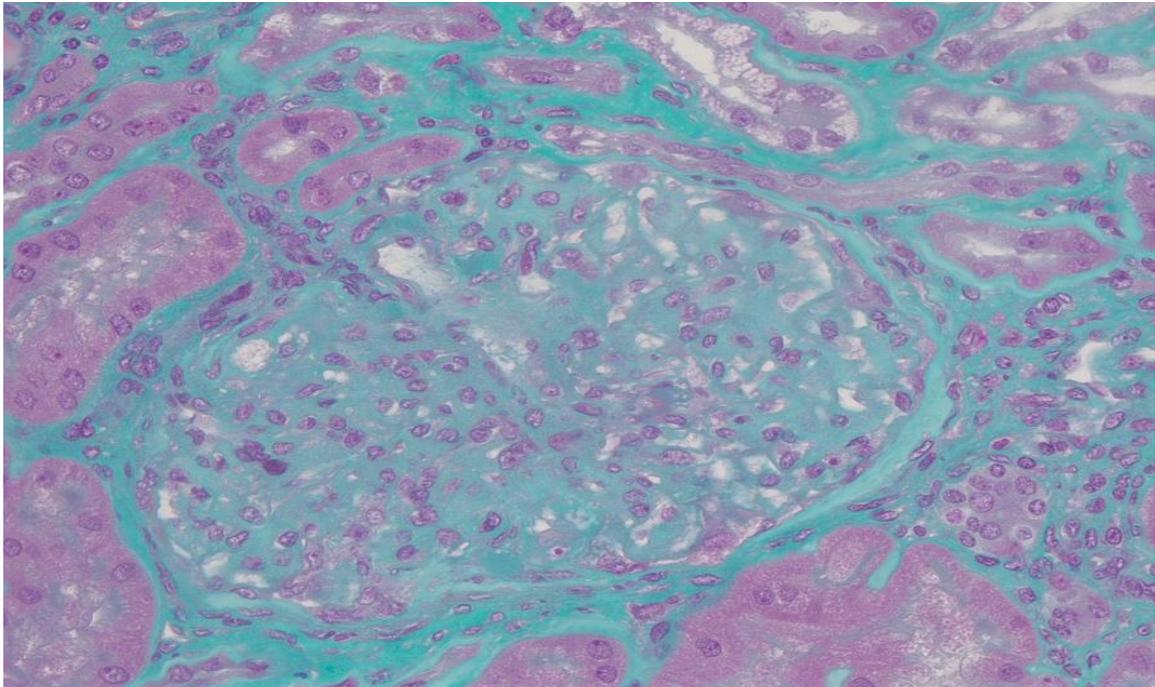


Fig. 25 : trichrome vert, x400. Noter l'hypercellularité mésangiale.

Cas n°4

Présentation clinique

Cette patiente caucasienne née en 1937 est adressée en consultation de néphrologie pour insuffisance rénale chronique et protéinurie. Elle a pour principaux antécédents une hypertension artérielle traitée depuis plus de 30 ans, un tabagisme actif, une fibrillation atriale et un cancer du sein traité chirurgicalement et par radiothérapie et hormonothérapie. Il n'y a pas d'intoxication éthylique ni d'exposition à d'autres substances potentiellement toxiques. Son traitement comprend verapamil, cordarone, apixaban, valsartan/hydrochlorothiazide 160/12,5mg, venlafaxine et letrozole. L'examen clinique retrouve une hypertension artérielle à 200/80mmHg, un IMC à 30,2kg/m², pas d'œdèmes des membres inférieurs.

Examens complémentaires

Elle présente un an avant la consultation une baisse de son débit de filtration glomérulaire estimé de 55 à 43 ml/min/1.73m², avec apparition d'une protéinurie à 0,8g/j. Une biopsie rénale est réalisée devant une nouvelle dégradation de fonction rénale un an après, avec un débit de filtration glomérulaire à 17ml/min/1.73m². Le sédiment urinaire est inactif. L'albuminémie est à 34g/l.

Le bilan étiologique retrouve une hémoglobine glyquée à 5,8%, des glycémies à jeun entre 0,8 g/l et 1,2 g/l. Le bilan immunologique (ANCA, FAN, anti-PLA2R) est négatif, l'électrophorèse des protéines plasmatiques sans particularité.

Histologie

Une biopsie rénale est réalisée en Janvier 2019, composée d'un fragment de 16mm de long, permettant l'étude de cinquante glomérules dont seize transformés en pain à cacheter.

Microscopie optique : les glomérules non sclérosés présentent fréquemment un flocculus glomérulaire volumineux siège d'une sclérose mésangiale diffuse parfois d'agencement nodulaire et d'une prolifération cellulaire mésangiale, exceptionnellement intracapillaire. Certains glomérules sont le siège de lésions de hyalinose segmentaire et focale sous la forme d'une sclérose mésangiale segmentaire avec synéchies flocculo-capsulaires. Les parois des anses capillaires apparaissent fréquemment. Le tissu interstitiel est élargi par un net excès de fibrose siège d'un infiltrat inflammatoire peu dense épars. De nombreux tubes sont atrophiés. Les artères et les artérioles ont un calibre diminué par des dépôts hyalins intrapariétaux ou par une endartérite fibreuse discrète à modérée.

Immunofluorescence : il est repéré la présence de dépôts en grossiers amas segmentaires et focaux avec IgM et C3. Pas de dépôt avec IgA, IgG, C1q et les chaînes légères Kappa et Lambda.

IV. C. Analyse des résultats

IV. C. 1. Données épidémiologiques (tab. 4)

L'âge moyen de nos patients est de 78,9 ans avec une répartition homogène et tous sont caucasiens. Le sex-ratio est de 1/1.

IV. C. 2. Facteurs de risque cardiovasculaires (tab. 4)

Tous les patients présentent une hypertension artérielle ancienne, nécessitant en moyenne 2,5 traitements antihypertenseurs. Cet élément est donc particulièrement important dans notre série, par sa fréquence et sa sévérité.

L'IMC moyen est de 27,75 kg/m² correspondant à un état de surpoids. Trois patients sont obèses (IMC>30 kg/m²) alors que le patient n°2 présente un IMC proche de la maigreur.

Un tabagisme actif est présent chez deux patients, dont un très important estimé à 80 paquets-année. Les deux autres sont non-fumeurs.

L'hémoglobine glyquée au diagnostic est normale en moyenne de 5,48%, avec une répartition homogène.

Une dyslipidémie est retrouvée chez trois patients, tous sous traitement hypolipémiant. Leurs anomalies biologiques sont modérées avec un LDL-cholestérol moyen à 1,66 g/l, un HDL-cholestérol à 0,69 g/l et des triglycérides à 2,11g/l.

Patient	Age/sex e	Ethnie	HTA (ancienneté)	IMC (kg/m²)	Tabac (paquet s- année)	Hémoglobi ne glyquée	Dyslipidém ie
N°1	77/F	caucasie n	oui (20 ans)	30,4	non	5,4%	oui
N°2	80/H	caucasie n	oui (20 ans)	19,2	oui (80)	5,5%	oui
N°3	77/H	caucasie n	oui (20 ans)	31,2	non	5,2%	oui
N°4	81/F	caucasie n	oui (30 ans)	30,2	actif	5,8%	non
Moyenn es	78,9		22,5 ans	27,75		5,48	

Tab. 4 : caractéristiques épidémiologiques au diagnostic

IV. C. 3. Insuffisance rénale (tab. 5)

Au diagnostic, deux patients présentent une insuffisance rénale chronique stade III et deux stade IV, avec un débit de filtration glomérulaire estimé moyen à 33,7ml/min/1,73m². Le vitesse de déclin annuelle est en moyenne de 11,1ml/min/1,73m²/an sur un suivi moyen de 20,2 mois, avec deux patients présentant une vitesse de déclin modérée (entre 1 et 5 ml/min/1,73m²/an) et deux autres une vitesse rapide (>10 ml/min/1,73m²/an).

La protéinurie est élevée, en moyenne à 2,8 g/j ou g/g, avec un seul patient présentant un syndrome néphrotique. Le sédiment urinaire est le plus souvent inactif, en dehors du patient n°3 présentant une colonisation urinaire à *Escherichia Coli* et du patient n°2 ayant une discrète leucocyturie.

Enfin, les données morphologiques sont disponibles pour trois patients. La taille moyenne des reins est de 101,5 mm.

Patient	DFG au diagnostic (CKD-EPI)	Progression (ml/min/an)	Protéinurie (g/g ou g/j)	Hématurie/ leucocyturie (/mm ³)	Albuminémie (g/l)	Taille des reins (G/D)
N°1	43 ml/min	11	2,4	0/0	40	96/93 mm
N°2	51 ml/min	2	3	0/10-50	39	107/103mm
N°3	24 ml/min	5	5	NE	21	104/106mm
N°4	17 ml/min	20	1,8	0/0	34	NC
Moyenne	33,7	11,1	2,80		33.5	102/101mm

Tab. 5 : caractérisation de l'insuffisance rénale

NC : non connu, NE : non évaluable

IV. C. 4. Histologie (tab. 6)

Les lésions sont cotées en légères (1), modérées (2) ou sévères (3).

IV. C. 4. a. Atteinte glomérulaire

Le pourcentage moyen de glomérules transformés en pain à cacheter est de 34%. Des lésions de hyalinose segmentaire et focale sont présentes chez deux patients (Fig. 26). On note des parois capillaires épaissies chez deux patients. Enfin, une hypercellularité mésangiale est retrouvée chez les quatre patients, cotée en moyenne légère à modérée (1,75).

IV. C. 4. b. Atteinte vasculaire

La hyalinose artériolaire était présente chez trois patients, cotée en moyenne légère. L'endartérite fibreuse est plus sévère, retrouvée chez tous les patients, cotée en moyenne modérée à 2,25.

IV. C. 4. c. Atteinte tubulo-interstitielle

L'atteinte tubulo-interstitielle est presque constante dans les glomérulopathies chroniques. Dans cette série, l'atrophie tubulaire est en moyenne légère à modérée (cotée à 1,5), comme la fibrose interstitielle (cotée à 1,75).

Patient	PAC	Lésions d'HSF	Parois capillaires épaissies	Hypercellularité mésangiale	Hyalinose artériolaire	Endartérite fibreuse	Atrophie tubulaire	Fibrose interstitielle
N°1	40%	Non	Non	2	1	2	1	1
N°2	31%	Oui	Oui	1	1	2	1	1
N°3	33%	Non	Non	2	0	3	2	3
N°4	32%	Oui	Oui	2	2	2	2	2
Moyenne	34%			1,75	1	2,25	1,5	1,75

Tab. 6 : caractérisation des lésions histologiques. Cotation des lésions : 0 : absente, 1 : légère, 2 : modérée, 3 : sévère.

Abréviations : %PAC, pourcentage de glomérules transformés en pain à cacheter ; HSF, hyalinose segmentaire et focale.

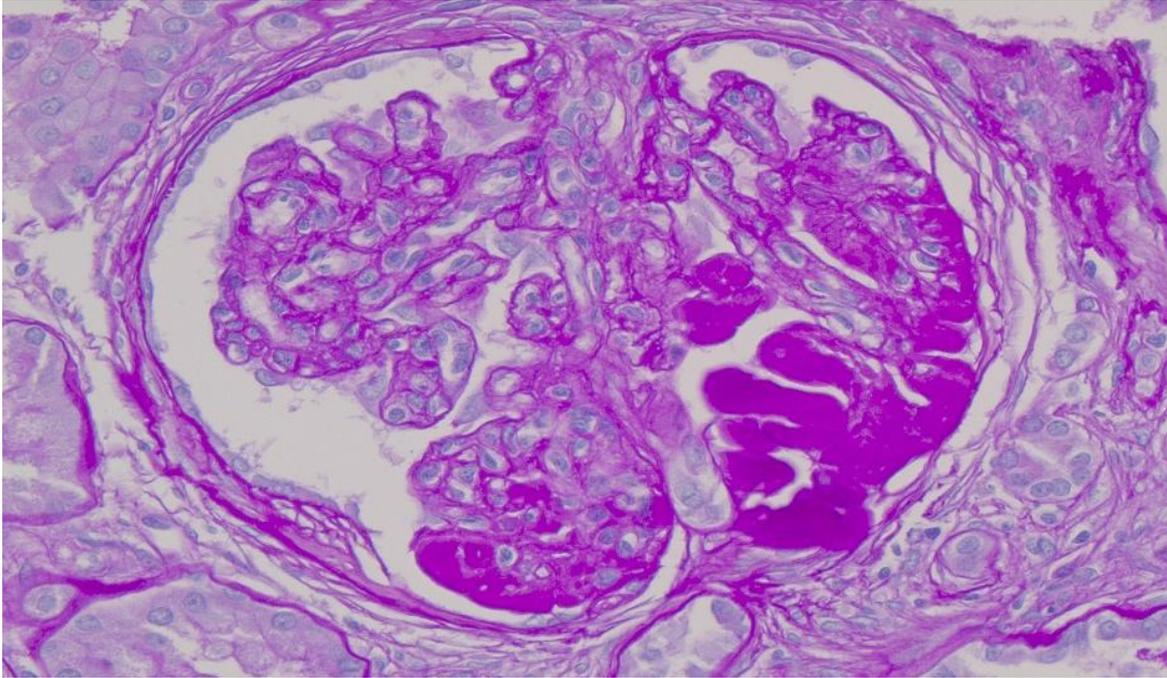


Fig. 26 : Lésion de hyalinose segmentaire, PAS, x400

V. DISCUSSION

V. A. Lien entre tabac et glomérulosclérose nodulaire

V. A. 1. Éléments en faveur d'un lien direct

L'association entre tabagisme et glomérulosclérose nodulaire idiopathique a été soulignée par plusieurs auteurs. Certains y voient même un lien de causalité et ont proposé de substituer le terme de glomérulosclérose nodulaire idiopathique par celui de « *smoking-related nodular glomerulosclerosis* » (glomérulosclérose nodulaire liée au tabac).

Ce lien est appuyé par (i) des mécanismes moléculaires d'atteintes glomérulaires, que nous détaillons ci-dessous, similaires entre le diabète et le tabagisme, (ii) par la grande proportion de patients fumeurs parmi les cas de glomérulosclérose nodulaire « idiopathique » décrits, (iii) par l'apparente stabilisation des lésions en cas d'arrêt du tabac.

V. A. 1. a. Tabac et maladies rénales chroniques

L'implication du tabagisme dans le développement et l'aggravation de maladies rénales chroniques est établi.

Concernant son rôle sur l'apparition d'une maladie rénale chronique, son pouvoir pathogène a parfois été débattu, certaines études n'ayant pas montré de surrisque chez les

sujets fumeurs. Cependant la dernière méta-analyse de grande ampleur prenant en compte les études de cohorte prospectives a montré un risque relatif de développer une insuffisance rénale chronique de 1,27 chez les patients ayant déjà fumé par rapport aux patients non-fumeurs (77).

Il a également été montré qu'un arrêt du tabac permet de ralentir le déclin du débit de filtration glomérulaire, aussi bien dans les néphropathies diabétiques (78) que non-diabétiques (79), comme la polykystose rénale autosomique dominante (80), le lupus (81), la glomérulonéphrite extra-membraneuse (82) ou la maladie à dépôts mésangiaux d'IgA (83).

V. A. 1. b. Physiopathologie

La physiopathologie de cette toxicité rénale du tabac est en partie proche de celle du diabète, avec activation de la voie des AGE, la production de ROS et l'activation de la protéine kinase C (PKC).

- AGE : la fumée de cigarette contient des glycotoxines, transportées dans le sang par des apolipoprotéines. Ces toxines très réactives se lient à certaines protéines, induisant la formation d'AGE. Il a ainsi été montré que la concentration sérique en AGE totaux est plus élevée chez les sujets fumeurs par rapport aux non-fumeurs (84). Or, ces AGE jouent un rôle majeur dans le développement de la glomérulosclérose diabétique.

Nous avons souhaité réaliser un immunomarquage de ces AGE sur les lames de nos patients mais nous ne disposons pas de l'anticorps au sein du laboratoire d'anatomocytopathologie du CHU de Rouen.

- ROS : chez l'animal, l'administration de nicotine entraîne une majoration de la prolifération mésangiale et de l'expansion de la matrice extracellulaire au cours de la néphropathie diabétique (85). Cela se traduit dans cette étude par une protéinurie plus importante chez les animaux exposés à la nicotine (Fig. 27). Ce phénomène n'était cependant pas observé chez les animaux contrôles non diabétiques, suggérant que la présence de plusieurs facteurs cardiovasculaires favorise l'apparition de ces lésions. L'apparition des lésions de glomérulosclérose chez les animaux traités par nicotine était médiée notamment par la synthèse de dérivés réactifs de l'oxygène, également impliqués dans l'apparition des lésions de néphropathie diabétique (86).

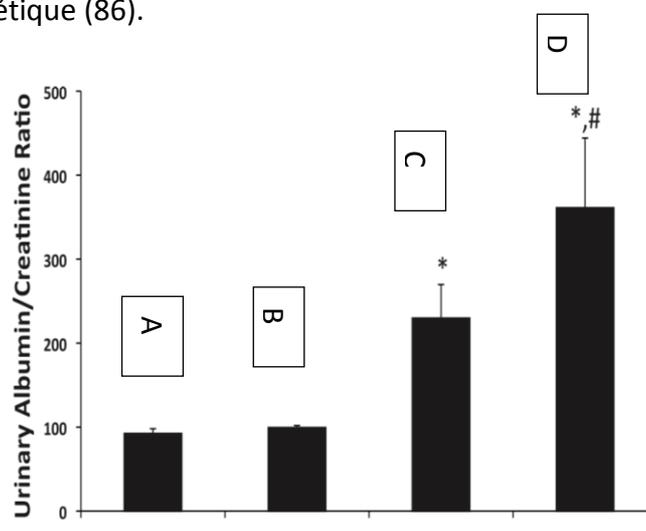


Fig. 27 : ratio albuminurie/créatininurie chez des animaux contrôles sans (A) et avec (B) nicotine, et diabétiques sans (C) et avec nicotine (D)

- PKC : l'activation de la PKC entraîne la production de TGF- β 1 qui favorise la synthèse de collagène par les cellules mésangiales. Mur *et al* ont étudié les effets de l'administration de concentré de fumée de tabac sur des cellules mésangiales de rat en culture (87). La production de TGF- β 1 est augmenté en présence de concentré (Fig. 28).

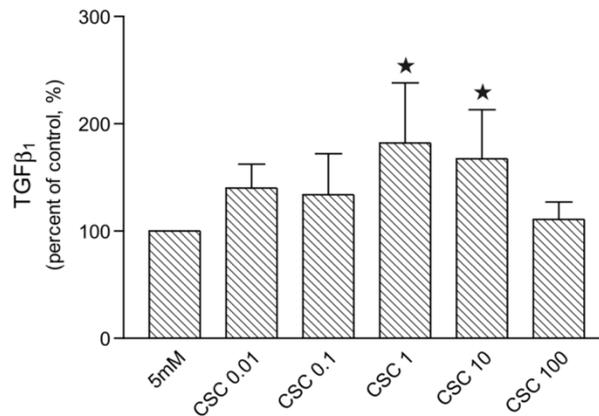


Fig. 28 : production de TGF- β 1 par des cellules mésangiales de rats en culture sans et avec différentes concentrations de concentré de fumée de tabac

Sur le plan vasculaire, le tabac est également impliqué dans la dysfonction endothéliale via l'activation de récepteurs nicotiques endothéliaux de l'acétylcholine (88), et dans le développement d'athérome, responsable de néphropathies vasculaires similaires à celles observées dans la diabète de type II.

L'ensemble des mécanismes mis en jeu dans le développement de la glomérulosclérose nodulaire associée au tabac est résumé dans la figure 29 (63).

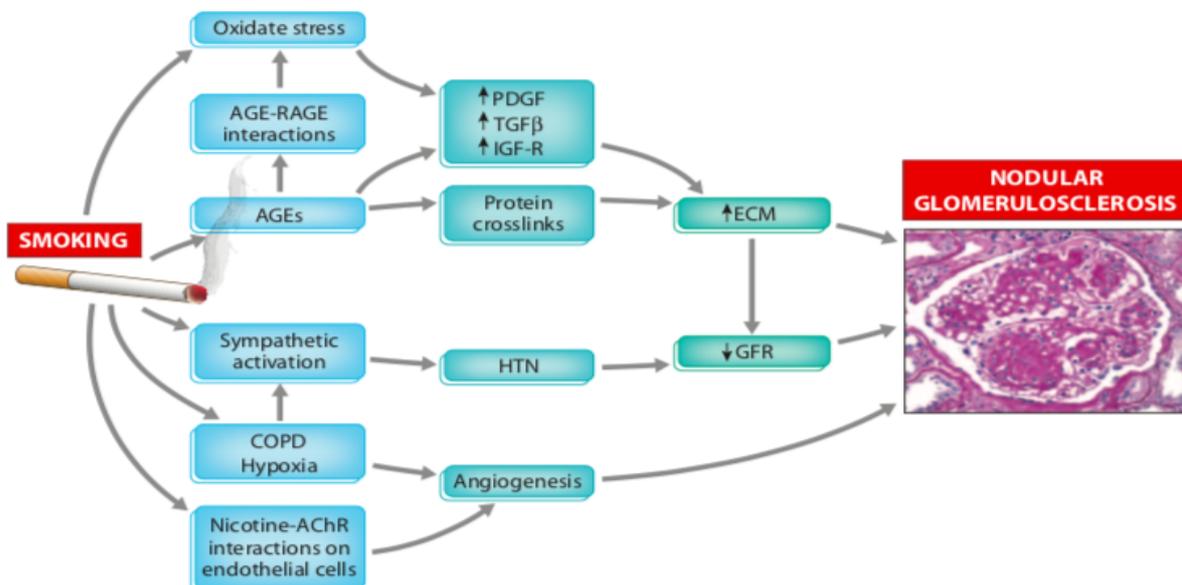


Fig. 29 : résumé des mécanismes physiopathologiques de la glomérulosclérose nodulaire associée au tabac (63).

V. A. 1. c. Évolution de la maladie à l'arrêt du tabac

Enfin, la première grande série de cas de glomérulosclérose nodulaire idiopathique (52) s'est intéressée à l'impact de la poursuite ou non du tabagisme sur l'évolution de la maladie. Parmi les patients non-fumeurs ou sevrés, aucun n'a atteint le stade d'insuffisance rénale terminale, alors que ceux qui ont continué à fumer l'ont tous atteint, cette différence étant significative malgré le faible effectif (Fig. 30)

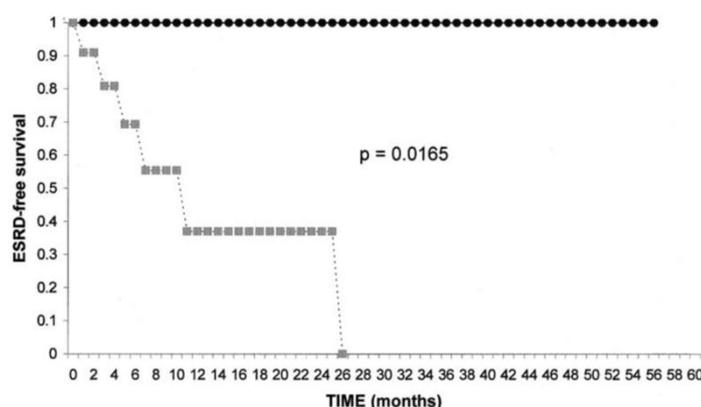


Fig. 30 : survenue d'insuffisance rénale terminale chez les patients fumeurs (gris) et non-fumeurs ou sevrés (noir)

V. A. 2. Éléments contre un lien direct

Cependant, l'affirmation d'une causalité directe est limitée par le fait que ce lien n'a été mis évidence que dans des études descriptives.

De plus, ces lésions sont très rares en dehors des patients diabétiques, observées chez une très faible proportion des sujets fumeurs. Une responsabilité directe et unique du tabac dans le développement de ces lésions serait responsable d'une fréquence probablement beaucoup plus importante des lésions de glomérulosclérose nodulaire chez des sujets non diabétiques.

Enfin, d'autres facteurs de risque cardiovasculaires autres que le diabète sont également fréquemment associés à la glomérulosclérose nodulaire idiopathique. De nombreux cas ont également été décrits chez des patients non-fumeurs.

On peut donc penser qu'il s'agit d'une maladie liée à la multiplication des facteurs de risque cardiovasculaires plutôt qu'au tabagisme en particulier.

Parmi nos patients, deux sont des fumeurs actifs. Le patient n°1 n'a jamais fumé, tandis que le patient n°3 est sevré depuis 50 ans, rendant très peu probable l'implication du tabagisme dans sa maladie.

Dans la série de 23 patients de Markowitz *et al*, 21 (91%) présentent un tabagisme (12 actif, 9 sevré au diagnostic), en moyenne à 53 paquets-année. Cette série initiale a d'emblée mis en lumière le rôle probable du tabac dans la maladie. Par la suite, un

tabagisme était identifié chez 43% (3/7) des patients de la série de Sanai *et al*, chez 67% (10/15) dans la série de Li *et al*, chez 85% (17/20) avec en moyenne 20 paquets-année dans la série de Wu *et al* 64% (11/17, dont 3 actifs et 8 sevrés) dans la série de Hamarhian *et al*.

Bien que ces données soient hétérogènes, elles montrent une forte prévalence du tabagisme, que nous avons estimé, en incluant les descriptions de cas isolés et ceux de notre étude, à 71,9% (87/121).

V. B. Rôle de l'insulinorésistance

V. B. 1. Physiopathologie

L'insulinorésistance correspond à un état métabolique au cours duquel une quantité donnée d'insuline (endogène ou exogène) ne permet pas l'augmentation d'absorption et d'utilisation cellulaires de glucose chez un individu par rapport à la population générale.

Sur le plan biologique, la liaison de l'insuline à son récepteur sur les membranes cellulaires entraîne son autophosphorylation et déclenche deux voies de signalisation intracellulaires (Fig. 31). L'une, via l'activation de protéines adaptatrices Shc, entraîne un signal de mitogenèse. L'autre, via l'activation d'IRS (insulin receptor substrate), est responsable d'une augmentation du transport intracellulaire de glucose, de synthèse de glycogène et de protéines. Ce sont des interférences avec cette seconde voie qui sont responsables de l'apparition d'une insulinorésistance (89).

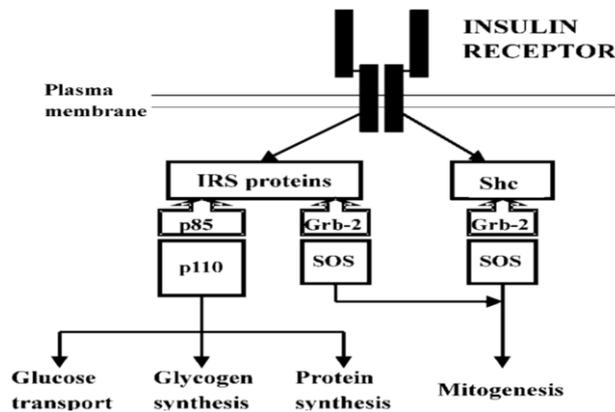


Fig. 31 : voies de signalisation activées par la liaison de l'insuline à son récepteur membranaire

V. B. 2. Implication clinique

Sur le plan clinique, l'insulinorésistance, parfois appelée état « pré-diabétique », est associée au développement d'éléments du syndrome métabolique. Celui-ci comprend une obésité abdominale ajoutée à au moins deux autres facteurs parmi :

- triglycérides >1,5g/l
- HDL-cholestérol <0,5g/l (femmes) ou 0,4g/l (hommes)
- pression artérielle >130/85mmHg
- glycémie à jeun >1g/l

Ce syndrome est donc un puissant marqueur de risque cardiovasculaire. Son apparition est favorisé à la fois par un terrain génétique prédisposant et par un mode de vie notamment alimentaire inadapté.

V. B. 3. Outils diagnostics

Il existe plusieurs outils diagnostics pour établir l'existence d'une insulinorésistance. Le test de référence est le clamp euglycémique hyperinsulinique, mais sa complexité n'en fait qu'un outil de recherche clinique. Le plus communément utilisé est donc le score HOMA-IR (pour *homeostasis model assessment of insulin resistance*), créé en 1985 (90). Il s'établit sur une simple prise de sang par le calcul suivant :

$$HOMA - IR = \frac{\text{glycémie} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{l}} \right) \times \text{insulinémie} \left(\frac{\text{U}}{\text{l}} \right)}{22,5}$$

En fonction des études, le seuil diagnostique se situe entre 2 et 3. L'index QUICKI (pour *quantitative insulin sensistivity check index*) ou encore l'HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) sont parfois utilisés, en fonction du contexte clinique (91).

V. B. 4. Insulinorésistance et maladies rénales chroniques

L'insulinorésistance est également liée au développement de maladies rénales chroniques, aussi bien chez les patients diabétiques que dans la population générale.

Dans le diabète de type II, le degré d'insulinorésistance est lié à l'apparition d'une microalbuminurie. Ce lien a été montré par une étude prospective (92) comparant le risque d'apparition d'une microalbuminurie en fonction de l'HOMA-IR (Fig. 32)

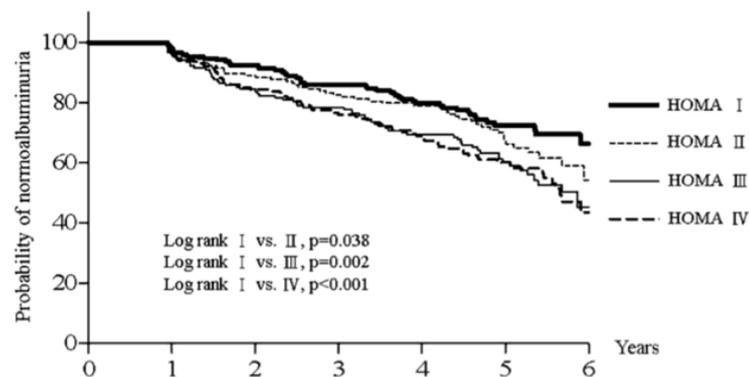


Fig. 32 : risque d'apparition d'une microalbuminurie en fonction du score HOMA-IR chez des diabétiques de type II

En population générale, dans une étude de 6453 sujets (93), on notait un surrisque de présenter un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 60ml/min/1,73m² dans le groupe ayant un HOMA-IR inférieur à 1,5 par rapport au groupe ayant un HOMA-IR supérieur à 3,1 (OR=2,65). Ce lien pourrait être expliqué par l'état inflammatoire chronique souvent retrouvé chez les patients présentant une insulinorésistance, induisant l'expression de facteurs profibrosants comme TGFβ. L'hyperinsulinémie entraîne également une activation du système nerveux sympathique et une rétention hydrosodée, qui participent au développement d'une hypertension artérielle aggravant les maladies rénales chroniques. Enfin, les podocytes sont sensibles à l'insuline, qui module leur morphologie en remodelant leur cytosquelette (94). Un modèle de souris présentant une délétion du gène codant pour le récepteur de l'insuline au niveau podocytaire a été mis au point, mimant un état d'insulinorésistance. Ces animaux normoglycémiques développent des lésions histologiques identiques à une néphropathie diabétique.

V. B. 5. Intérêt de l'index HOMA-IR dans la glomérulosclérose nodulaire idiopathique

Nous avons pu établir le degré d'insulinorésistance chez deux patients (cas n°1 et 2). Leur index de HOMA était de 1,69 et 1,70, ce qui témoigne d'une absence d'insulinorésistance. Malheureusement, cet index ainsi que les autres permettant d'établir le niveau d'insulinorésistance sont très rarement utilisés par les néphrologues. Nous n'avons retrouvé que deux articles dans lesquels l'index de HOMA était mesuré (68,76). Pour le premier d'entre eux, deux mesures étaient réalisées chez le patient, à 2,9 et 3,7. Les auteurs concluent donc à un état d'insulinorésistance avéré. Pour le second, l'index était de 2,1 et était considéré normal. Avec nos deux patients, trois sur quatre ont un index ne montrant pas d'insulinorésistance.

Concernant le syndrome métabolique, il n'était présent au diagnostic que chez le cas n°1. Sa prévalence chez les patients porteurs d'une glomérulosclérose nodulaire idiopathique est difficile à établir car son diagnostic repose sur un ensemble clinico-biologique dont la description est rarement complète dans les cas rapportés, et absente dans les séries de cas.

L'insulinorésistance est, avec le tabac, le mécanisme le plus communément admis dans la physiopathologie de la glomérulosclérose nodulaire idiopathique (55,70). Il convient donc, afin de préciser la place de cette insulinorésistance, de l'évaluer systématiquement chez ces patients. L'HOMA-IR est un moyen simple de le faire. La présence ou non d'un syndrome métabolique devrait également être spécifié.

V. C. Néoangiogénèse

Markovitz *et al* ont noté lors de la description de la première série de grande envergure la présence d'espaces vasculaires bordés par des cellules endothéliales au sein des nodules. Un marquage immunohistochimique endothélial anti-CD34 a été réalisé chez 10 patients. Le nombre de lumières vasculaires par glomérule était ainsi évalué et comparé avec des glomérules de néphropathie diabétique et des glomérules sains. Une augmentation statistiquement significative de ces espaces était constatée dans les glomérules de glomérulosclérose nodulaire idiopathique et de néphropathie diabétique par rapport aux témoins sains. Cette néoangiogénèse peut être due à une surexpression de VEGF, comme au cours de la néphropathie diabétique. En effet, un marquage par anti-VEGF était également réalisé montrant une même intensité de fixation dans la glomérulosclérose nodulaire idiopathique et diabétique.

Ce mécanisme a ensuite été également étudié dans la série de 20 patients de Wu *et al* (Fig. 33). Une positivité du marquage anti-CD34 était présent chez 60% d'entre eux (12/20), sans groupe contrôle. Lopez *et al* ont ensuite réalisé ce marquage qui était positif chez leurs deux patients.

Sur les trois études ayant pu le réaliser, l'immunomarquage anti-CD34 était donc positif pour 81% (34/42) des patients. La néoangiogénèse semble donc jouer un rôle prépondérant mais non systématique dans l'instauration des lésions de glomérulosclérose nodulaire idiopathique.

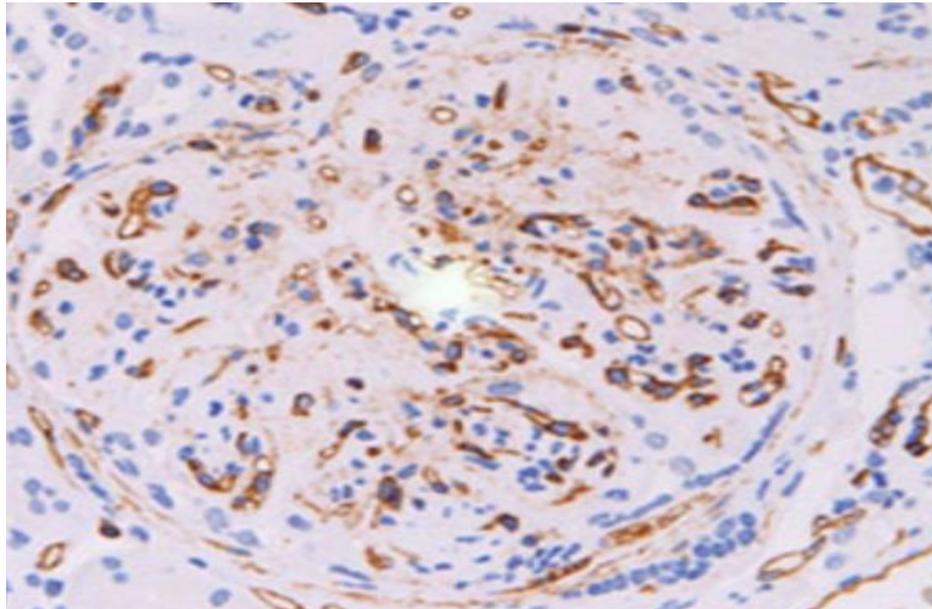


Fig. 33 : Immunohistochimie anti-CD34 (étude de Wu *et al*) sur une glomérulosclérose nodulaire idiopathique

V. D. Exclusion des causes connues de glomérulosclérose nodulaire

V. D. 1. Diabète

Le diagnostic de diabète peut reposer sur plusieurs données biologiques (95). Les critères diagnostics français actuels sont basés sur les recommandations de l'OMS de 1997. Ils comprennent :

- une glycémie > 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises
- la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- une glycémie (sur plasma veineux) ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (HGPO)

Les recommandations américaines (96) comprennent un critère supplémentaire qui n'est pas retenu en France. Il s'agit d'un dosage d'hémoglobine glyquée supérieur 6,5%. Avant ces recommandations, le seuil diagnostique de diabète sur la glycémie à jeun était de 1,40 g/l (7,8 mmol/l).

Des situations intermédiaires, dans lesquelles ces valeurs biologiques ont montré un surrisque de morbidité notamment cardiovasculaire sans atteindre le seuil de diabète, ont été définies ainsi :

- « intolérance au glucose » : glycémie 2 heures après ingestion de 75 g de glucose comprise entre 1,4 g/l (7,8mmol/l) et 2 g/l (11mmol/l)
- « hyperglycémie modérée à jeun » : comprise entre 1,10 et 1,26 g/l (6,0 mmol/l et 7,0 mmol/l)

Il existe donc des variations, dans le temps et selon les pays, des critères diagnostics de diabète. Cette hétérogénéité gêne l'interprétation de certaines études, certains cas étant par exemple exclus sur une hémoglobine glyquée aux États-Unis alors qu'ils auraient pu être inclus en France.

En pratique, la recherche d'un diabète repose le plus souvent uniquement sur le dosage d'une glycémie à jeun, parfois répété. Un dosage de l'hémoglobine glyquée est parfois associé, bien que cet élément ne permette pas le diagnostic de diabète selon les recommandations françaises. Lorsque ces deux éléments sont normaux, l'hyperglycémie provoquée par voie orale, dont les indications sont très limitées en dehors du dépistage du diabète gestationnel, nous semble un test intéressant. Peu contraignant, il permet de redresser des diagnostics. Ainsi, chez un patient ayant des glycémies à jeun comprises entre 0,8 g/l et 1,2 g/l et une hémoglobine glyquée à 5,4%, le diagnostic de diabète a été posé sur une glycémie à 2,2 g/l à 2 heures d'une charge en glucose.

Dans les grandes séries de cas de glomérulosclérose nodulaire idiopathique, les données du métabolisme glucidique sont évidemment peu détaillées et il n'est pas possible de savoir quels tests ont été réalisés pour éliminer un diabète.

Dans les cas isolés, les auteurs se contentent généralement de mesures de la glycémie à jeun et d'un dosage de l'hémoglobine glyquée, et très peu réalisent le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (58,74–76). Étant donnée la variabilité des glycémies à jeun pouvant faire méconnaître un diabète, ce test devrait plus fréquemment être réalisée dans ce contexte.

V. D. 2. Pathologies en rapport avec une gammopathie monoclonale

L'électrophorèse des protéines plasmatiques, examen de dépistage de base de ces maladies, a une bonne performance diagnostique. Sa réalisation est presque constante devant une insuffisance rénale chronique. On peut donc penser qu'il y a peu de risques de méconnaître ces maladies devant une glomérulosclérose nodulaire.

V. D. 3. Hypoxie rénale chronique

Les signes respiratoires et digestifs sont évidemment au premier plan dans la mucoviscidose, et orientent le diagnostic.

Concernant la maladie de Takayasu, il n'existe pas de marqueur biologique diagnostic, mais le tableau est généralement systémique. Il existe par ailleurs à la biopsie rénale des atteintes vasculaires permettant d'orienter le diagnostic.

V. E. Iatrogénie médicamenteuse ou origine toxique environnementale

L'absence de mécanisme physiopathologique clairement établi dans la glomérulosclérose nodulaire « idiopathique » peut faire suspecter une cause toxique. Cette hypothèse n'est pourtant jamais évoquée. Elle est actuellement très difficile à étayer, car les traitements médicamenteux sont rarement détaillés dans les cas publiés. L'exposition à d'éventuels toxiques environnementaux (autres que le tabac) est encore moins décrite.

A la prise en charge des patients, le seul traitement commun aux quatre patients était un inhibiteur calcique. Cette classe pharmacologique est l'une des plus prescrites dans l'hypertension artérielle. Elle induit une vasodilatation artérielle périphérique par un blocage sélectif des canaux calciques dans les fibres musculaires lisses artérielles, responsable de son effet antihypertenseur. Elle n'est pas connue comme pourvoyeuse de toxicité rénale ou de mise en jeu de mécanismes profibrosants.

Le mésangium, par sa situation centrale au sein du néphron, est particulièrement exposé aux toxiques environnementaux. Certains métaux, comme le plomb, le mercure ou le cadmium sont par exemple pourvoyeurs de glomérulopathies (98). Il n'a pas été retrouvé d'exposition particulière chez ces patients. Cependant ces expositions sont souvent méconnues, et cette cause ne peut pas être écartée.

V. F. Atteinte rénale

La glomérulosclérose nodulaire idiopathique se traduit par une insuffisance rénale chronique de profil glomérulaire avec une protéinurie souvent élevée. A partir de la revue de la littérature étude de Lopez-Revuelta *et al* et en ajoutant les cas parus depuis dans la littérature, la créatininémie moyenne au diagnostic est de 264 $\mu\text{mol/l}$ avec une protéinurie à 3,74 g/j. Notre série retrouve une insuffisance rénale moins sévère avec une créatininémie moyenne au diagnostic de 159 $\mu\text{mol/l}$ avec une protéinurie de 2,80g/j.

Le suivi moyen de notre étude de 20 mois est court pour évaluer l'évolution d'une maladie rénale chronique, mais c'est la seule série de cas ayant évalué ce paramètre. La vitesse de progression moyenne de 11,1ml/min/1.73m²/an la classe parmi les néphropathies ayant un déclin annuel rapide.

VI. CONCLUSION

La glomérulosclérose nodulaire idiopathique est une entité rare dont la description est récente. Les connaissances actuelles sur cette néphropathie sont basées sur la description d'environ 120 cas publiés dans la littérature, principalement issus de quatre séries quinze patients ou plus.

Le terme « idiopathique » est utilisé du fait de l'absence d'étiologie connue comme étant pourvoyeuse de glomérulosclérose nodulaire chez les patients décrits, notamment un diabète ou une gammopathie monoclonale. Cependant, ce terme n'est pas consensuel. En effet, il semble maintenant établi qu'il existe des facteurs qui favorisent probablement la survenue de cette maladie (sans pouvoir établir un véritable lien de causalité du fait de manque évident de données et d'études dans cette pathologie).

Ces facteurs sont notamment l'hypertension artérielle, le tabagisme et les troubles du métabolisme glucidique en dehors du diabète. Ils induisent des modifications glomérulaires structurelles et fonctionnelles pathologiques similaires aux mécanismes menant à la glomérulosclérose nodulaire diabétique. En revanche, les liens physiopathologiques avec la glomérulosclérose nodulaire liées aux gammopathies monoclonales sont moins évidents.

Chaque auteur retient comme étiologie la plus probable le facteur prédominant dans leur série. Une lecture extensive de la littérature ne permet pas de faire ressortir particulièrement un de ces facteurs. La combinaison de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, possiblement associés à un terrain génétique, sont probablement responsables de son développement.

Le tabagisme et l'hypertension artérielle sont facilement quantifiables. En revanche, l'insulinorésistance n'est pas évaluée en pratique courante en néphrologie. La mesure de l'index HOMA-IR pourrait être un moyen simple de la diagnostiquer, surtout chez les patients présentant un syndrome métabolique. Il nous semble qu'il devrait être plus fréquemment réalisé dans le cadre de la glomérulosclérose nodulaire idiopathique pour mieux établir le rôle de l'insulinorésistance dans cette maladie. Un point positif de notre étude est de l'avoir mesuré chez deux patients et d'avoir montré qu'il est strictement normal chez eux, supposant que ce mécanisme d'insulinorésistance n'est probablement pas le seul en cause dans la pathologie.

L'exclusion d'une cause de glomérulosclérose nodulaire et notamment d'un diabète est évidemment indispensable pour retenir le terme « idiopathique ». Le diagnostic est le plus souvent écarté par une simple mesure de glycémie à jeun et d'hémoglobine glyquée. Ces deux éléments sont parfois mis en défaut. Il nous semble donc indispensable de systématiquement réaliser une hyperglycémie provoquée par voie orale qui peut redresser le diagnostic. Les patients que nous avons inclus dans notre étude n'ont pas bénéficié de ce dépistage systématique mais n'ont pour aucun d'entre eux développé de diabète malgré deux ans de suivi.

Cette néphropathie est grave puisque les patients ont fréquemment une insuffisance rénale évoluée au diagnostic. Un point fort de notre étude est d'être la première série de cas à évaluer la vitesse de déclin du débit de filtration glomérulaire dans la glomérulosclérose nodulaire idiopathique. Bien qu'elle soit hétérogène entre nos quatre patients, nous avons plutôt montré un déclin plutôt rapide de la fonction rénale.

Nous avons recueilli peu de cas en dehors de notre hôpital, malgré l'intérêt manifeste des autres centres pour ce sujet. Cela s'explique évidemment par la rareté de cette maladie, les difficultés pour retrouver les cas dans les centres, mais aussi probablement par sa méconnaissance de la part de nombreux praticiens. De par sa gravité et la faible

compréhension de ses mécanismes, il nous semble important de poursuivre les études à ce sujet afin d'apporter des éléments nouveaux pour en explorer les causes et éventuellement apporter des solutions thérapeutiques aux patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary Lesions in the Glomeruli of the Kidney. *Am J Pathol.* 1936 Jan;12(1):83-98.7.
2. Alpers CE, Biava CG. Idiopathic lobular glomerulonephritis (nodular mesangial sclerosis): a distinct diagnostic entity. *Clin Nephrol.* 1989 Aug;32(2):68–74.
3. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Apr;21(4):21.

4. Le diabète en France en 2016 : état des lieux [Internet]. Available from: /liste-des-actualites/le-diabete-en-france-en-2016-etat-des-lieux
5. Helve J, Sund R, Arffman M et al. Incidence of End-Stage Renal Disease in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018 Mar 1;41(3):434–9.
6. Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK et al. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia*. 1983 Dec;25(6):496–501.
7. Imperatore G, Hanson RL, Pettitt DJ et al. Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes. Pima Diabetes Genes Group. *Diabetes*. 1998 May;47(5):821–30.
8. Young BA, Maynard C, Boyko EJ. Racial differences in diabetic nephropathy, cardiovascular disease, and mortality in a national population of veterans. *Diabetes Care*. 2003 Aug;26(8):2392–9.
9. Pearson ER. Dissecting the Etiology of Type 2 Diabetes in the Pima Indian Population. *Diabetes*. 2015 Dec 1;64(12):3993–5.
10. Wei L, Xiao Y, Li L, Xiong X et al. The Susceptibility Genes in Diabetic Nephropathy. *Kidney Dis*. 2018;4(4):226–37.
11. Mazzucco G, Bertani T, Fortunato M et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis*. 2002 Apr;39(4):713–20.
12. Li Y, Liu Z, Liu D et al. Identification and function of glucose transporter 1 in human mesangial cells. *Chin Med J (Engl)*. 2001 Aug;114(8):824–8.
13. Wang Y, Heilig K, Saunders T et al. Transgenic overexpression of GLUT1 in mouse glomeruli produces renal disease resembling diabetic glomerulosclerosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Jul;299(1):F99–111.
14. Li J, Gobe G. Protein kinase C activation and its role in kidney disease. *Nephrol Carlton Vic*. 2006 Oct;11(5):428–34.
15. Cossey LN, Hennigar RA, Bonsib S et al. Vascular mesangial channels in human nodular diabetic glomerulopathy. *Hum Pathol*. 2016 Feb;48:148–53.
16. Kelly DJ, Zhang Y, Hepper C et al. Protein Kinase C β Inhibition Attenuates the

Progression of Experimental Diabetic Nephropathy in the Presence of Continued Hypertension. *Diabetes*. 2003 Feb 1;52(2):512–8.

17. Sugiyama S, Miyata T, Horie K et al. Advanced glycation end-products in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11 Suppl 5:91–4.
18. Kumar Pasupulati A, Chitra PS, Reddy GB. Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy. *Biomol Concepts*. 2016 Dec 1;7(5–6):293–309.
19. Stalder G, Schmid R. Severe functional disorders of glomerular capillaries and renal hemodynamics in treated diabetes mellitus during childhood. *Ann Paediatr Int*. 1959 Sep;193:129–38.
20. Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med*. 1982 Mar;72(3):375–80.
21. Jandeleit-Dahm K, Cooper ME. Hypertension and diabetes: role of the renin-angiotensin system. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006 Sep;35(3):469–90.
22. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr;28(4):1023–39.
23. Rossing P, Hougaard P, Parving H-H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients: a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care*. 2002 May;25(5):859–64.
24. Rudberg S, Persson B, Dahlquist G. Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy--an 8-year prospective study. *Kidney Int*. 1992 Apr;41(4):822–8.
25. Tervaert TWC, Mooyaart AL, Amann K et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr;21(4):556–63.
26. Steffes MW, Schmidt D, McCreery R et al, International Diabetic Nephropathy Study Group. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int*. 2001 Jun;59(6):2104–13.
27. Bloodworth JM. A re-evaluation of diabetic glomerulosclerosis 50 years after the discovery of insulin. *Hum Pathol*. 1978 Jul;9(4):439–53.

28. Wada T, Shimizu M, Yokoyama H et al. Nodular lesions and mesangiolytic in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Feb;17(1):3–9.
29. Stout LC, Kumar S, Whorton EB. Insudative lesions--their pathogenesis and association with glomerular obsolescence in diabetes: a dynamic hypothesis based on single views of advancing human diabetic nephropathy. *Hum Pathol*. 1994 Nov;25(11):1213–27.
30. Ainsworth SK, Hirsch HZ, Brackett NC et al. Diabetic glomerulonephropathy: histopathologic, immunofluorescent, and ultrastructural studies of 16 cases. *Hum Pathol*. 1982 May;13(5):470–8.
31. Westberg NG, Michael AF. Immunohistopathology of diabetic glomerulosclerosis. *Diabetes*. 1972 Mar;21(3):163–74.
32. Mac-Moune Lai F, Szeto C-C et al. Isolate diffuse thickening of glomerular capillary basement membrane: a renal lesion in prediabetes? *Mod Pathol Can Acad*. 2004 Dec;17(12):1506–12.
33. Østerby R, Gundersen HJG, Nyberg G et al. Advanced Diabetic Glomerulopathy: Quantitative Structural Characterization of Nonoccluded Glomeruli. *Diabetes*. 1987 May 1;36(5):612–9.
34. Toyoda M, Najafian B, Kim Y et al. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration in human type 1 diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2007 Aug;56(8):2155–60.
35. Steffes MW, Bilous RW, Sutherland DE et al. Cell and matrix components of the glomerular mesangium in type I diabetes. *Diabetes*. 1992 Jun;41(6):679–84.
36. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int*. 2015 Apr;87(4):698–711.
37. Rosenmann E, Eliakim M. Nephrotic syndrome associated with amyloid-like glomerular deposits. *Nephron*. 1977;18(5):301–8.
38. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, Leung N, et al. Fibrillary glomerulonephritis: a report of 66 cases from a single institution. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Apr;6(4):775–84.

39. Nasr SH, Vrana JA, Dasari S et al. DNAJB9 Is a Specific Immunohistochemical Marker for Fibrillary Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep.* 2017 Aug 8;3(1):56–64.
40. Randall RE, Williamson WC, Mullinax F et al. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med.* 1976 Feb;60(2):293–9.
41. Lin J, Markowitz GS, Valeri AM et al. Renal monoclonal immunoglobulin deposition disease: the disease spectrum. *J Am Soc Nephrol* 2001 Jul;12(7):1482–92.
42. Preud'homme JL, Aucouturier P, Touchard G et al. Monoclonal immunoglobulin deposition disease (Randall type). Relationship with structural abnormalities of immunoglobulin chains. *Kidney Int.* 1994 Oct;46(4):965–72.
43. Kambham N, Markowitz GS, Appel GB et al. Heavy chain deposition disease: the disease spectrum. *Am J Kidney Dis.* 1999 May;33(5):954–62.
44. Lapenas DJ, Drewry SJ, Luke RL et al. Crescentic light-chain glomerulopathy. Report of a case. *Arch Pathol Lab Med.* 1983 Jun;107(6):319–23.
45. Yoshimura M, Kida H, Saito Y et al. Peculiar glomerular lesions in Takayasu's arteritis. *Clin Nephrol.* 1985 Sep;24(3):120–7.
46. Kuroda T, Ueno M, Sato H et al. A case of Takayasu arteritis complicated with glomerulonephropathy mimicking membranoproliferative glomerulonephritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2006 Nov;27(1):103–7.
47. Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013 Jul;12(4):309–17.
48. Westall GP, Binder J, Kotsimbos T et al. Nodular glomerulosclerosis in cystic fibrosis mimics diabetic nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2004;96(3):c70-75.
49. O'Connell O, Magee CN, Fitzgerald B et al. A CF patient with progressive proteinuric renal disease: a CF-specific nodular glomerulosclerosis? *NDT Plus.* 2010 Aug;3(4):354–6.
50. Lalayiannis AD, Thompson C, Malcomson R et al. Nodular glomerulosclerosis in a patient with cystic fibrosis, but not diabetes mellitus: A paediatric case. *Respir Med Case Rep.* 2016 Jul 14;19:58–60.
51. O'Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD et al. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol Dial*

Transplant. 2018 Apr;33(4):661–9.

52. Markowitz GS, Lin J, Valeri AM et al. Idiopathic nodular glomerulosclerosis is a distinct clinicopathologic entity linked to hypertension and smoking. *Hum Pathol.* 2002 Aug;33(8):826–35.

53. Li W, Verani RR. Idiopathic nodular glomerulosclerosis: a clinicopathologic study of 15 cases. *Hum Pathol.* 2008 Dec;39(12):1771–6.

54. Wu J, Yu S, Tejawani V et al. Idiopathic nodular glomerulosclerosis in Chinese patients: a clinicopathologic study of 20 cases. *Clin Exp Nephrol.* 2014 Dec;18(6):865–75.

55. Hamrahian M, Mollaei M, Anand M et al. Impaired glucose metabolism – A potential risk factor for idiopathic nodular glomerulosclerosis: A single center study. *Med Hypotheses.* 2018 Dec;121:95–8.

56. Balafa O, Liapis G, Pavlakou P et al. “Diabetic nephropathy” in a non-diabetic patient. *Pathol - Res Pract.* 2016 Dec;212(12):1199–201.

57. Giband D. Les minorités aux États-Unis : dynamiques démographiques et spatiales. *Inf Geogr.* 2012;Vol. 76(4):140–2.

58. Sanai T, Okuda S, Yoshimitsu T et al. Nodular glomerulosclerosis in patients without any manifestation of diabetes mellitus. *Nephrol Carlton Vic.* 2007 Feb;12(1):69–73.

59. Grcevaska L, Polenakovic M. Early histopathological changes in diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16 Suppl 6:88–9.

60. Müller-Höcker J, Weiss M, Thoenes GH et al. A case of idiopathic nodular glomerulosclerosis mimicking diabetic glomerulosclerosis (Kimmelstiel-Wilson type). *Pathol Res Pract.* 2002;198(5):375–9.

61. Kuppachi S, Idris N, Chander PN et al. Idiopathic nodular glomerulosclerosis in a non-diabetic hypertensive smoker--case report and review of literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Dec;21(12):3571–5.

62. Nasr SH, D’Agati VD. Nodular Glomerulosclerosis in the Nondiabetic Smoker. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jul 1;18(7):2032–6.

63. Liang KV, Greene EL, Oei LS et al. Nodular glomerulosclerosis: renal lesions in chronic smokers mimic chronic thrombotic microangiopathy and hypertensive lesions. *Am J Kidney*

Dis. 2007 Apr;49(4):552–9.

64. Kasmani R, Thiyagarajan T, Narwal-Chadha R et al. The other end of spectrum in hypertension: “idiopathic nodular glomerulosclerosis.” *Int Urol Nephrol*. 2010 Sep;42(3):857–9.
65. Costa AFP, Gomes dos Santos WA, Filho MAGP et al. Nodular glomerulosclerosis in a non-diabetic hypertensive smoker with dyslipidemia. *An Sist Sanit Navar*. 2011 Aug;34(2):301–8.
66. Kinoshita C, Inoue Y, Kanda Y et al. A case of idiopathic nodular glomerulosclerosis with fibrin caps. *Clin Exp Nephrol*. 2011 Dec;15(6):937–41.
67. Uchida T, Oda T, Watanabe A et al. Idiopathic nodular glomerulosclerosis in a never-smoking, normotensive, non-obese, normal-glucose-tolerant middle-aged woman. *Clin Kidney J*. 2012 Oct;5(5):445–8.
68. Filippone EJ, Gupta A, Farber JL. Normoglycemic Diabetic Nephropathy: The Role of Insulin Resistance. *Case Rep Nephrol Urol*. 2014 Jun 28;4(2):137–43.
69. Batal I, Reyes DB, Popham S et al. Nodular glomerulosclerosis with anti-glomerular basement membrane-like glomerulonephritis; a distinct pattern of kidney injury observed in smokers. *Clin Kidney J*. 2014 Aug;7(4):361–6.
70. López-Revuelta K, Méndez Abreu AA, Gerrero-Márquez C et al. Diabetic Nephropathy without Diabetes. *J Clin Med*. 2015 Jul 9;4(7):1403–27.
71. Salvatore SP, Troxell ML, Hecox D et al. Smoking-related glomerulopathy: expanding the morphologic spectrum. *Am J Nephrol*. 2015;41(1):66–72.
72. Andronesi AG, Ismail G, Fetecău AC et al. Smoking-associated nodular glomerulosclerosis, a rare renal pathology resembling diabetic nephropathy: case report. *Romanian J Morphol Embryol Rev R*. 2016;57(3):1125–9.
73. Araújo LS, Queiroz AA, Monteiro MLR et al. Nodular glomerulosclerosis in a non-diabetic hypertensive, dyslipidemic, smoker patient: a case report. *J Bras Nefrol Orgao Of Soc Bras*. 2016 Dec;38(4):473–7.
74. Chandragiri S, Raju S, Mukku KK et al. Idiopathic nodular glomerulosclerosis: Report of two cases and review of literature. *Indian J Nephrol*. 2016;26(2):145–8.

75. Tanaka A, Nakamura T, Sato E et al. Progressive idiopathic nodular glomerulosclerosis mimicking diabetic nephropathy without abnormal glycemic metabolism. *Nephrol Carlton Vic.* 2016 Dec;21(12):1074–5.
76. Nakamura N, Taguchi K, Miyazono Y et al. AGEs–RAGE overexpression in a patient with smoking-related idiopathic nodular glomerulosclerosis. *CEN Case Rep.* 2017 Nov 27;7(1):48–54.
77. Xia J, Wang L, Ma Z et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrol Dial Transplant.* 2017 01;32(3):475–87.
78. Sawicki PT, Didjurgeit U, Mühlhauser I et al. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 1994 Feb;17(2):126–31.
79. Roehm B, Simoni J, Pruszynski J et al. Cigarette Smoking Attenuates Kidney Protection by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Nondiabetic Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2017;46(4):260–7.
80. Chapman AB, Johnson AM, Gabow PA et al. Overt proteinuria and microalbuminuria in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1994 Dec;5(6):1349–54.
81. Ward MM, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med.* 1992 Oct;152(10):2082–8.
82. Yamaguchi M, Ando M, Yamamoto R et al. Smoking is a risk factor for the progression of idiopathic membranous nephropathy. *PLoS One.* 2014;9(6).
83. Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T et al. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2010 Aug;56(2):313–24.
84. Cerami C, Founds H, Nicholl I, Mitsuhashi T et al. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Dec 9;94(25):13915–20.
85. Hua P, Feng W, Ji S et al. Nicotine worsens the severity of nephropathy in diabetic mice: implications for the progression of kidney disease in smokers. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010 Oct;299(4):F732–739.
86. Jaimes EA, Tian R-X, Raij L. Nicotine: the link between cigarette smoking and the progression of renal injury? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Jan;292(1):H76–82.
87. Mur C, Claria J, Rodela S et al. Cigarette smoke concentrate increases 8-epi-PGF2 and

TGFB1 secretion in rat mesangial cells. *Life Sci.* 2004 Jul 1;75:611–21.

88. Lee J, Cooke JP. Nicotine and pathological angiogenesis. *Life Sci.* 2012 Nov 27;91(21–22):1058–64.

89. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109 Suppl 2:S135-148.

90. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985 Jul;28(7):412–9.

91. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM et al. Validity and reproducibility of HOMA-IR, 1/HOMA-IR, QUICKI and McAuley's indices in patients with hypertension and type II diabetes. *J Hum Hypertens.* 2007 Sep;21(9):709–16.

92. Hsu C-C, Chang H-Y, Huang M-C et al. Association between insulin resistance and development of microalbuminuria in type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care.* 2011 Apr;34(4):982–7.

93. Chen J, Muntner P, Hamm LL et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Feb;14(2):469–77.

94. Welsh GI, Hale LJ, Eremina V et al. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function. *Cell Metab.* 2010 Oct 6;12(4):329–40.

95. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Haute Autorité de Santé. [Sep 13].

96. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33(Suppl 1):S62–9.

97. Orr SE, Bridges CC. Chronic Kidney Disease and Exposure to Nephrotoxic Metals. *Int J Mol Sci.* 2017 May 12 18(5).

Au Professeur Dominique Guerrot, tu m'as accompagné tout au long de mon internat. Tu as toujours été disponible et à l'écoute. Ton sens pédagogique et tes conseils ont toujours été très précieux. Merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Au Docteur Ludivine Lebourg, préparer ce travail sous ta direction a été une vraie chance pour moi. J'ai mis ta patience à rude épreuve mais tu m'as toujours motivé. Au-delà de ce travail, échanger avec toi au travail est un vrai plaisir.

Au Docteur Arnaud François, tu m'as permis de mieux appréhender les méandres de l'anatomopathologie rénale, cette spécialité qui était obscure pour moi. Passer six mois à tes côtés est très enrichissant.

Au Professeur Jean-Christophe Sabourin, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Votre accueil en ACP a été très chaleureux et m'a permis de garder d'excellents souvenirs de mon semestre dans votre service.

Au Professeur Gaétan Prévost, merci d'avoir jugé un travail portant sur la glomérulosclérose nodulaire non diabétique...

Au Professeur Michel Godin, merci de m'avoir accueilli dans votre service. Je n'ai eu que trop peu l'occasion de travailler à vos côtés, mais votre présence lors de ma soutenance de mémoire m'a touché.

Docteur Jérôme Olagne, merci d'avoir accepté de partager vos cas de glomérulosclérose nodulaire idiopathique.

Aux médecins du service de néphrologie du CHU de Rouen : Frank et Mélanie, votre exigence au quotidien mêlée à votre sens pédagogique font de chaque passage en dialyse un nouvel enrichissement. Isabelle, ton expérience de la greffe rénale rend chaque jour tant de services à nos patients. Dominique et Charlotte, votre bonne humeur rend la vie un peu moins dure au B, d'autant qu'elle s'ajoute à votre expertise qui permet chaque jour de s'améliorer (même si le HLA garde encore bien quelques-uns de ses secrets).

Les différents internes de néphrologie que j'ai pu côtoyer pendant ces cinq années d'internat sont des compagnons de route qui marqueront fortement la suite de ma vie professionnelle. Évoluer à vos côtés à très souvent été un réel plaisir, ce qui m'a permis de bien vivre ces cinq années, et d'en garder de très bons souvenirs.

Audrey, nos liens vont maintenant bien au-delà de la néphrologie, et je sais qu'ils se poursuivront. Anne-Laure, nous n'avons pas pu travailler ensemble, mais assister à ta thèse m'a permis d'apprendre l'existence du BK virus ! Mathilde, tu es l'exemple que l'on peut allier la sympathie et l'excellence au travail. Marine, je te souhaite de continuer à t'épanouir dans le Nord. Je sais que l'on se reverra, peut-être te laisseras-tu tenter par un petit détour en Nouvelle-Calédonie ! Philippe, quel dommage que l'on ait pas travaillé ensemble plus tôt. J'aurais pu espérer t'apprendre quelques bases sur le Tour de France, mais là on partait de trop loin... Anais, ma co-interne de promo, nous avons fait un bon bout de chemin ensemble ! Je me souviens de mes premiers pas en dialyse à tes côtés, nos premiers G4, les CUEN, le semestre en réa. Peut-être nos chemins se recroiseront-ils.

Alexandre, toujours disponible pour tes collègues. Et en plus, un très bon choix de date de mariage ! Maxime, je me souviens de ton coup de fil pour te renseigner sur la néphrologie à Rouen, ça a permis de faire une belle rencontre. Margaux, on n'a pas pu travailler ensemble, mais ça ne nous a pas empêché de partager plusieurs choses : la course, le M2 ESI. Tristan, on a plusieurs fois eu l'occasion de travailler ensemble, ça a toujours été un plaisir. Jonathan, tu es toujours de bonne humeur (même quand tu perds à la dialyse incrémentale), et prêt à aider tes co-internes, même pour poser des cathéters qui sauvent la vie. Mélanie, je me souviendrai surtout de nos trois mois de dialyse, on a bien rigolé ! Rachna également, ces 3 mois en dialyse m'ont permis de te connaître, et grâce à nos pauses « jus » je suis au courant des potins. Marion, on ne s'est pas croisé en stage, mais en dehors ce fut toujours très sympa ! Grégoire, c'est un plaisir de travailler avec toi, continue ainsi. Pierre, je te souhaite des bonnes choses pour la suite !

Je souhaite également remercier les équipes paramédicales des différents services dans lesquels je suis passé, et plus particulièrement la néphrologie de Bois-Guillaume, où la bonne ambiance générale permet d'améliorer les journées qui peuvent être difficiles.

J'ai également eu la chance, au cours de cet internat diversifié, de rencontrer des personnes qui sont devenus plus que des collègues. Les copains du premier semestre au Havre, Selim, Charles, Géraldine, Cécile...on s'est tous vu grandir ensemble au cours de notre internat. J'ai de la nostalgie en repensant à tous ces moments passés à l'internat ! Puis le premier semestre de néphrologie au CHU. Louise et Vero, vous avez été là lors de beaucoup de grands moments dans ma vie ! Puis la cardiologie, 6 mois de bonne ambiance grâce à Pierre, qui se poursuivent grâce aux soirées ligue des champions ! La difficile épreuve de la réanimation au Havre, notamment les jeudis matins compliqués avec Titi et Godefroy... Une belle équipe en maladies infectieuses, Juliette encore merci pour le compte-rendu de Mme S ! Puis le Master 2, avec ces 3 mois géniaux avec nos soirées karaoké grâce à Mathilde, Carole, Charly, Maroua, Florence. Et puis l'arrivée au labo où tu m'as si gentiment accueilli Mouad, j'ai passé une superbe année grâce à toi et Jean, je n'en garde que de bons souvenirs ! Ensuite l'anapath, où on a formé une belle équipe avec Guillaume, Pierre-Alain, Emlyn, Gwenaëlle, Dahlia, Caroline et Marie. Et enfin le dernier retour à Bois-Guillaume, où on a pu compter sur Inès pour un moment de détente, sur Quentin pour trouver des brillants diagnostics, et sur Yara pour voir les Nulojix pendant que je mangeais les roulés de Bertrand au B.

Il y a maintenant dix ans, au cours de soirées de début d'études, s'est formée cette bande de copains qui est restée soudée pendant toutes ces années. Plutôt que de revenir sur ces années, je préfère me projeter sur celles à venir, je suis certain que vous en ferez tous encore partie. Brindou, Christophe, Cyril, Rapptou, Dickos, Marco, Polish, on s'est tous construit en tant que médecin ensemble, vous avez donc une grande part dans ce travail qui symbolise la fin des études.

Merci à mes parents, vous avez toujours tout mis en œuvre pour que l'on puisse, avec Perrine et Hugo, réaliser les choix que nous faisons. Si vous nous avez probablement inspiré dans nos choix professionnels, c'est que vous nous avez donné envie de vous ressembler.

Perrine, tu m'as montré la voie dans les études, ta réussite a été un exemple. Tu m'as aussi montré la voie dans la vie, puisqu'on va se retrouver en Nouvelle-Calédonie ! Hugo, on a passé la moitié de nos études ensemble, tu as donc aussi une grande part dans ce travail.

Marie-Charlotte, ton soutien pendant l'élaboration de cette thèse aura été mon moteur. Même dans des conditions peut-être difficiles à la fin, tu as tout le temps été là. Je vous la dédie. Merci également à tes parents de t'avoir fait comme tu es.

Résumé

La glomérulosclérose nodulaire correspond à une expansion fibreuse du tissu de soutien des capillaires glomérulaires créant des nodules mésangiaux. Cette entité histologique est fréquemment rencontrée dans la néphropathie diabétique et est plus rarement l'expression rénale de gammopathies monoclonales. Lorsqu'aucune étiologie n'est identifiée, elle est dite idiopathique.

Cette maladie a été décrite pour la première fois en 1989. Depuis, environ 120 cas ont été rapportés dans la littérature. Les patients présentent souvent plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, notamment une hypertension artérielle, un tabagisme ou un trouble du métabolisme glucidique autre que le diabète. Ces données sont principalement

issues de séries de cas américaines. Nous avons voulu décrire la première série française et faire une revue de la littérature.

Les données cliniques, biologiques et histologiques de quatre patients ont été analysées. Leurs caractéristiques épidémiologiques concordaient avec les données de la littérature, touchant avec prédilection les hommes caucasiens âgés hypertendus et fumeurs. L'HOMA-IR, marqueur d'insulinorésistance, a été mesuré chez deux patients et était normal. L'atteinte rénale était sévère avec un débit de filtration glomérulaire estimé moyen au diagnostic de 33,7 ml/min/1,73m². La progression de la maladie était pour la première fois évaluée sur une série de cas et était de 11,1ml/min/an sur un suivi moyen de 20,2 mois. Enfin, les lésions histologiques observées étaient sévères avec 34% des glomérules transformés en pain à cacheter et des atteintes vasculaires et tubulo-interstitielles constantes.

L'implication de facteurs de risque cardio-vasculaires dans la physiopathologie de cette maladie est probable. Ils induisent des modifications pathologiques structurelles et fonctionnelles proches de celles observées dans la glomérulopathie diabétique.

La poursuite de l'analyse de cas est primordiale pour approfondir les connaissances sur la glomérulosclérose nodulaire idiopathique et espérer offrir des solutions thérapeutiques aux patients.

Mots-clés

Glomérulosclérose nodulaire idiopathique

Néphropathie diabétique

Gammopathies monoclonales

Série de cas