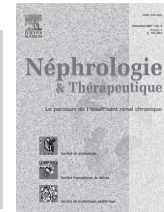




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Controverse sur le traitement de la néphropathie à IgA

Treatment controversies for IgA nephropathy

É. Alamartine^a, B. Hurault de Ligny^b

^aService de néphrologie dialyse transplantation rénale, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 2, France

^bService de néphrologie dialyse transplantation rénale, CHU Clémenceau, 14033 Caen cedex, France

MOTS CLÉS
Néphropathie à IgA ;
Traitement

Résumé La néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA est la plus fréquente des néphropathies glomérulaires. Les nombreux travaux consacrés à cette maladie rénale complexe n'ont pas encore permis de bien cerner sa pathogénie, de comprendre la grande variété de ses manifestations cliniques et de ses aspects histologiques et d'analyser les diverses évolutions de cette maladie rénale. Il n'est donc pas surprenant de constater qu'à ce jour aucun traitement n'ait pu être standardisé. Les nombreuses études tant rétrospectives que prospectives randomisées ne permettent pas de guider le clinicien dans son choix thérapeutique. La place et l'utilité des huiles de poisson, de l'amygdalectomie restent très controversées. Celle des corticostéroïdes associées ou non à des immunosuppresseurs n'est pas parfaitement établie. En revanche les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et/ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II font l'unanimité tant pour leurs effets néphroprotecteurs que cardioprotecteurs. Cet article aborde les diverses stratégies thérapeutiques tout en relevant l'absence de consensus.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS
IgA nephropathy;
Treatment

Abstract IgA nephropathy is the most frequent glomerular nephropathy. The numerous studies on this complex disease did not allow to clarify its multistep pathogenesis, why its clinical and pathological presentation may vary so much, neither to predict safely its outcome. It is not surprising that no treatment had been standardized so far. Many retrospective or prospective randomized studies are available, but do not help enough nephrologists treating patients with IgAN. The use of fish oil and of amygdalectomy remains very controversial. Where do steroids and immunosuppressants fit remains to be established. On the contrary, ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers are no longer questionable as they provide both nephroprotection and cardioprotection. This paper reviews currently available therapeutic options for IgAN while enlightening the absence of any consensus.

© 2007 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Correspondance.

Adresse e-mail : eric.Alamartine@chu-st-etienne.fr (É. Alamartine) ; huraultdeligny-b@chu-caen.fr (B. Hurault de Ligny)

Introduction

L'incidence de la néphropathie à IgA est variable de par le monde. Des facteurs génétiques peuvent rendre compte de ces disparités, mais plus probablement des politiques différentes de biopsie rénale. Les études épidémiologiques faites en France ont montré une incidence de 25 cas /10⁶ habitants/an. La survenue d'une insuffisance rénale terminale touche 20 à 30 % des patients au bout de 20 à 30 ans d'évolution, du moins dans les études faites antérieurement aux traitements actuels. Chaque année, il y a environ 1 500 nouveaux patients en France, et quelque 500 nouveaux patients en insuffisance rénale terminale. Comme elle touche plus volontiers les sujets jeunes, prévenir la progression de cette néphropathie est un challenge pour le néphrologue. Si le traitement de cette néphropathie est fondamental, il reste marqué par l'absence de consensus et de choix ne relevant pas toujours d'une médecine fondée sur des preuves. La multiplication des éditoriaux reflète bien l'importance du sujet et son niveau de controverse [1-6]. Nous disposons maintenant de 18 études prospectives randomisées réalisées spécifiquement au cours de la néphropathie à IgA, plus celles conduites plus largement au cours des néphropathies non diabétiques mais ayant inclus de tels patients.

Une forte protéinurie, une insuffisance rénale, une hypertension artérielle sont les éléments prédictifs les plus forts de progression de la néphropathie [7,8] et déterminent le choix thérapeutique. Nous ne reviendrons pas sur la nécessité de contrôler parfaitement l'hypertension artérielle en visant l'objectif de 125/75-130/80 mmHg, notamment chez les patients protéinuriques. Nous ne ferons que citer la nécessité d'assurer une néphroprotection à ces patients mais aussi une cardioprotection, c'est-à-dire de prendre en charge tous les facteurs de risques cardiovasculaires. Si le blocage du système Rénine Angiotensine fait l'unanimité comme pour toutes les néphropathies glomérulaires, la controverse actuelle est celle de l'indication d'un traitement par corticoïdes, voire par immunosuppresseurs.

Les traitements conventionnels

L'amygdalectomie

Elle a été proposée il y a déjà longtemps. Son intérêt a été évoqué encore récemment par des équipes japonaises, mais il ne s'agit à nouveau que d'études rétrospectives [9,10]. La première, étude japonaise chez 329 patients, a montré que l'amygdalectomie

était un facteur indépendant d'amélioration de la progression de la maladie rénale. La seconde chez 118 patients a rapporté que l'amygdalectomie améliorait la survie rénale de 64 à 90 % à 240 mois. En l'absence de toute étude prospective randomisée, il n'y a pas d'argument pour proposer ce traitement.

Les huiles de poisson

Une étude randomisée avait montré un effet bénéfique des huiles de poisson sur le devenir rénal [11,12]. Le doublement de la créatininémie était respectivement observé chez 17 patients sur 55 prenant des huiles de poisson vs 29 sur 51 qui n'en prenaient pas. Ces auteurs ont conclu que les huiles de poisson avaient un impact sur la diminution de la vitesse de dégradation de la fonction rénale. Ces résultats n'ont cependant jamais été confirmés, notamment pas dans une étude récente randomisée contrôlée qui n'a montré aucun bénéfice des huiles de poisson en comparaison à un traitement par corticoïdes et placebo [13]. Cette absence d'efficacité a été confirmée par une méta-analyse [14]. Il n'y a donc aucun argument pour proposer ce type de traitement.

Les inhibiteurs du système Rénine Angiotensine

La néphropathie à IgA a bénéficié de l'approche thérapeutique par les IEC essentiellement dans le cadre des grandes études qui se sont attachées à prouver un ralentissement de la dégradation de la fonction rénale. Ces études ont été conduites soit dans les néphropathies diabétiques, soit dans les néphropathies non diabétiques, incluant alors de nombreux patients atteints de néphropathie à IgA. Les études conduites spécifiquement dans la néphropathie à IgA sont malheureusement moins nombreuses. Certaines ont montré l'effet anti-protéinurique des IEC [15,16]. La première et toujours unique étude ayant étudié aussi la survie rénale est celle de Praga et col [17]. Dans cet essai, ces auteurs ont montré une meilleure survie rénale chez des patients ayant une néphropathie à IgA recevant de l'enalapril comparés à ceux qui recevaient un traitement anti-hypertenseur conventionnel malgré une pression artérielle < 140/80 mmHg dans les deux groupes. Le critère principal était le doublement de la créatininémie et le suivi était de 6 ± 3 ans. 13 % ont atteint l'objectif dans le groupe enalapril versus 52 % dans le groupe placebo. De plus, la protéinurie diminuait de 55 % (de 2 à 0,9 g/l) dans le groupe enalapril, alors qu'elle augmentait de 18 % dans le groupe placebo (de 1,7 à 2 g/l). Ce travail a confirmé l'intérêt de l'enalapril dans ce type de

néphropathie en améliorant de façon significative la survie rénale de ces patients protéinuriques.

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont été testés dans une unique étude dite *Hong Kong Study*, comparant chez 109 patients ayant une néphropathie à IgA le valsartan à un placebo [18]. Cette étude est sujette à caution. Les auteurs clament la supériorité de la stratégie avec un ARA2 mais l'objectif principal (doublement de la créatininémie ou nécessité d'un traitement de suppléance) n'a pas été atteint. Il s'avère même que les patients traités par valsartan ont perdu plus de filtration glomérulaire (-13 ml/min) que les patients du groupe contrôle (-9 ml/mn).

Il a été rapporté le bénéfice de l'association IEC et ARA2 chez des patients ayant une néphropathie glomérulaire. L'association plutôt qu'une monothérapie IEC ou ARA2, avec des niveaux de pression artérielle identiques, assure une diminution plus importante de la protéinurie [19]. L'étude COOPERATE est une large étude incluant 263 patients non diabétiques dont 131 avec une néphropathie à IgA. Le trandolapril était comparé au losartan, ainsi qu'à l'association des 2 [20]. L'objectif principal de cette étude qui a duré trois ans était le temps de doublement de la créatininémie initiale et la mort rénale. La pression artérielle était contrôlée dans les trois groupes par un traitement antihypertenseur conventionnel. Le risque de doubler la créatinine plasmatique ou d'atteindre le stade d'insuffisance rénale terminale était plus faible en cas d'association IEC-ARA2 (11 %) qu'en cas de prise d'IEC ou d'ARA2 (23 %). La réduction de la protéinurie était plus importante dans le groupe IEC+ ARA2 (-75 %) que dans les groupes IEC ou ARA2 (-44 %). La conclusion des auteurs est de confirmer qu'IEC et ARA2 sont également efficaces mais qu'il y a un avantage en cas d'association.

En somme, si tout le monde convient de la nécessité de traiter par un blocage du système Rénine Angiotensine, les preuves spécifiques au cours de la néphropathie à IgA restent ténues.

Les approches nouvelles

Y a-t-il une logique au traitement immunosuppresseur ?

Le fait que l'anomalie fondamentale soit un défaut de glycosylation des IgA1 rend peu probable l'action d'un traitement immunosuppresseur sur cette composante biochimique de la néphropathie. La phénytoïne, qui réduit la production des IgA, a montré son inefficacité. La récurrence si fréquente

après greffe rénale laisse aussi douter du bénéfice d'une immunosuppression. Inversement, il peut sembler logique d'essayer de diminuer la production médullaire des IgA1 ou de bloquer la cascade inflammatoire et immunitaire qui suit la déposition des IgA dans le mésangium. La néphropathie à IgA est une maladie auto-immune dans laquelle les IgA1 hypoglycosylées sont reconnues comme antigènes par les IgG et IgA1 normales.

Nous disposons maintenant de 12 études prospectives randomisées analysant l'effet d'un traitement immunosuppresseur ou d'une corticothérapie. Les combinaisons suivantes ont été testées : corticothérapie seule, association corticoïdes et cyclophosphamide, association corticoïdes et azathioprine, mycophénolate mofétil.

Les corticoïdes

Malgré des études plus anciennes [21-25], les corticoïdes ont été mis en avant par l'essai publié en 1999 par Pozzi [26]. Le schéma comportait, vs placebo, 3 bolus de 1 g de méthylprednisolone 3 jours consécutifs au début des mois 1, 3 et 5, plus de la prednisone orale à la dose de 0,5 mg/kg tous les 2 jours pendant 6 mois. Les excellents résultats (21 % vs 33 % d'atteinte du critère principal d'une élévation de 50 % de la créatininémie en 5 ans ; 2 % et 21 % respectivement pour une élévation de 100 % de la créatininémie) ont amenés les auteurs à calculer le nombre de sujets nécessaires à traiter. Il faudrait traiter seulement 4 patients pendant 6 mois pour éviter un événement pendant une période de 5 ans. Les résultats à long terme de cette étude ont été publiés en 2004 [27]. Ils confirment le bénéfice avec 2,3 % de doublement de la créatininémie sous corticoïdes contre 30,2 % sans. Il est important de noter qu'une autre étude a rapporté l'inefficacité des corticoïdes [28], mais ceux-ci étaient utilisés à la faible dose de 20 mg/j, suggérant indirectement que de fortes doses sont indispensables.

L'association corticoïdes cyclophosphamide / azathioprine

C'est indiscutablement l'étude de Ballardie qui a le plus montré l'intérêt d'ajouter un immunosuppresseur [29]. L'étude s'est intéressée à des formes évolutives. Ceci était défini par une progression de 15 % de la créatininémie dans l'année et un risque d'insuffisance rénale terminale dans les 5 ans. Son schéma fut le suivant : prednisolone 40 mg/j (réduite à 10 mg/j à 2 ans) et cyclophosphamide 1,5 mg/kg/j pendant 3 mois, relayé par l'azathioprine à la même dose pendant 2 ans. Les résultats furent impression-

nants avec une survie rénale à 5 ans de 80 % sous traitement contre 10 % dans le groupe contrôle. L'azathioprine donné avec de la prednisolone a été testé avec succès dans une étude pédiatrique [30].

Le mycophénolate mofétil

Le mycophénolate mofétil a fait l'objet de trois études prospectives, comportant de faibles effectifs, qui toutes ont conclu à son inefficacité [31-33]. Toutefois, l'évolution dans les groupes contrôles s'est avérée tout à fait favorable, témoignant du choix d'une population à faible risque. Dans ces conditions, on peut estimer que le mycophénolate mofétil n'a pas été évalué correctement.

Méta-analyse

Une méta-analyse a été publiée en 2003 dont les conclusions étaient les suivantes : les corticoïdes ont une action sur la protéinurie mais pas sur la fonction rénale, seuls les immunosuppresseurs ont une action sur la protéinurie et sur la fonction rénale [14]. Cette méta-analyse est d'importance car elle pourrait servir d'argument contre une approche trop graduelle et inciter à envisager un immunosuppresseur dès lors que la fonction rénale est compromise. Une réactualisation de cette méta-analyse en 2005 nous semble nettement moins pertinente de par le choix discuté des études qui ont été incluses [34].

Ces approches reçoivent bien entendu de nombreuses critiques. Les IEC et ARA2 n'ont pas toujours été utilisés de manière optimale dans les études, les objectifs de pression artérielle ont depuis évolué vers des chiffres plus bas, la démonstration ne porte évidemment pas sur le très long cours, et tous ces traitements ont des effets secondaires importants. Si tous les traitements abordés ont finalement fait la preuve d'une certaine efficacité, la question clé reste celle des indications thérapeutiques. Comme nous l'avons montré par l'utilisation du modèle d'effet [3], la population d'étude doit être connue avec précision. Lorsque le risque évolutif est faible, il n'y a aucun argument pour un traitement intensif. Les traitements intensifs ne marchent que chez les patients les plus graves, et ne se justifient donc que chez ceux-ci. Ils doivent par contre être envisagés, sans auto-censure de la part du néphrologue.

Conclusion

Au moment du diagnostic, il n'y a pas de recommandation thérapeutique simple à proposer quelle que soit la situation clinique. La controverse du trai-

tement de la néphropathie à IgA persiste mais il y a des pistes. Ce traitement peut s'appuyer aujourd'hui sur quelques essais prospectifs de qualité permettant de proposer une approche graduelle. Toutes les formes significativement protéinuriques doivent recevoir un traitement par IEC ou ARA2 avec un objectif de pression artérielle de 125/75-130/80 mmHg. Il n'y a toutefois aucune définition validée d'un seuil inférieur d'une protéinurie significative, c'est la valeur de 0,5 g/24 h que l'on trouve la plus souvent proposée. L'association IEC et ARA2 trouve sa place lorsque la protéinurie n'est pas contrôlée en monothérapie. Si malgré tout, la protéinurie reste excessive, il faut discuter un traitement par corticoïdes de 6 mois selon le schéma de Pozzi. Cependant, il n'y a pas non plus de recommandations définissant le bon moment d'intervention ni le niveau d'une protéinurie non contrôlée, les taux rapportés dans les études suscitées allant de 0,5 à 5 g/24 h. Le niveau de créatininémie très variable à l'inclusion dans les études complique encore le choix thérapeutique. Les rares formes évolutives, où l'on assiste à une baisse rapide de la filtration glomérulaire, doivent faire envisager un traitement à base de cyclophosphamide tel que proposé par Ballardie. Finalement, aucune recommandation claire n'aide le néphrologue dans sa décision thérapeutique face à la protéinurie et la créatininémie d'un patient. Les progrès futurs viendront sans doute de l'intégration des données histologiques dans les choix thérapeutiques.

Références

- [1] Floege J. Evidence-based recommendations for immunosuppression in IgA nephropathy: handle with caution. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:241-5.
- [2] Alexopoulos E. Treatment of primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:341-55.
- [3] Laville M, Alamartine E. Treatment options for IgA nephropathy: a proposal for evidence-based strategy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1947-51.
- [4] Barratt J, Fehally J. Treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2006;69:1934-8.
- [5] Appel GB. To treat or not to treat IgA nephropathy? That is the question! *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:347-8.
- [6] Locatelli F, Pozzi C, Andrulli S. IgA nephritis: ACE inhibitors, steroids, both or neither. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21 : 3357-61.
- [7] Bartosik P, Lajoie G, Sugar L, Cattran D. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:728-35.
- [8] D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000;36(2):227-37.
- [9] Hotta O, Miyoshi M, Furuta T. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kid Dis* 2001;38:736-43.

- [10] Xie Y, Nishi S, Ueno M. The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:1861-7.
- [11] Donadio JV, Bergstralh EJ, Offord KP, Spencer DC, Holley KE. A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. *N Engl J Med* 1994;331:1194-9.
- [12] Donadio JV, Grande JP, Bergstralh EJ. The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. *Mayo Nephrology Collaborative group. J Am Soc Nephrol* 1999;10:1772-7.
- [13] Hogg RJ, Lee J, Nardelli N. Clinical trial to evaluate Omega-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgA nephropathy: Report from the southwest pediatric nephrology study group. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:467-74.
- [14] Strippoli G, Mano C, Schena F. An "evidence-based" survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1129-39.
- [15] Maschio G, Cagnoli L, Claroni F. ACE inhibitors reduce proteinuria in normotensive patients with IgA nephropathy: a multicentre, randomized, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:265-9.
- [16] Woo KT, Lau YK, Wong KS, Chiang GCS. ACEI/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephritis. *Kidney Int* 2000;58:2485-91.
- [17] Praga M, Gutierrez E, Gonzales E, Morales E, Hernandez E. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1578-83.
- [18] Li PK, Leung CB, Chow KM. Hong Kong study group using Valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis* 2006;47:751-60.
- [19] Russo D, Minutolo R, Pisani A. Coadministration of Losartan and Enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kid Dis* 2001;38:18-25.
- [20] Nakao N, Yoshimura A, Moriya H, Takada M, Kayano T, Idema T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:117-24.
- [21] Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin Nephrol* 1986;26:174-80.
- [22] Welch TR, Fryer C, Shely E, Witte D, Quinian M. Double-blind, controlled trial of short-term prednisone therapy in IgA glomerulonephritis. *J Ped* 1992;121:471-7.
- [23] Julian BA, Baker C. Alternate-day prednisone therapy in IgA nephropathy. Preliminary analysis of a prospective, randomized, controlled trial. *Contrib Nephrol* 1993;104:198-206.
- [24] Kobayashi Y, Hiki Y, Kokubo T, Hori A, Tateno S. Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy. *Nephron* 1996;72:237-42.
- [25] Shoji T, Nakanishi I, Suzuki A, Hayashi T, Togawa M, Okada N, et al. Early treatment with corticosteroids ameliorates proteinuria, proliferative lesions, and mesangial phenotypic modulation in adult with diffuse proliferative IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000;35:194-201.
- [26] Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:883-7.
- [27] Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, Melis P, Fogazzi GB, Altieri P, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:157-63.
- [28] Katafuchi R, Ikeda K, Mizusama T, Tanaka H, Ando T, Yanase T, et al. Controlled prospective trial of steroid treatment in IgA nephropathy: a limitation of low-dose prednisolone therapy. *Am J Kidney Dis* 2003;41:972-83.
- [29] Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial with corticosteroids and cytotoxic in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:142-8.
- [30] Yoshikawa N, Ito H, Sakai T. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999;110:101-9.
- [31] Maes BD, Oyen R, Claes LY. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 2004;65:1842-9.
- [32] Tang S, Leung CB, Chan LY. Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:802-12.
- [33] Frisch G, Lin J, Rosenstock J. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2139-45.
- [34] Samuels JA, Strippoli GF, Craig JC, Schena FP, Molony DA. Immunosuppressive treatments for IgA nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrology* 2004;9:177.