

A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescent in IgA Nephropathy



Pr Denis MORIN

Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE et al. J Am Soc Nephrol, 2016 ; Sept 9

Introduction

La classification d'Oxford, qui vise à apprécier la sévérité histologique des néphropathies à IgA, est basée sur l'appréciation de l'hypercellularité endocapillaire (E), de l'hypercellularité mésangiale (M), des lésions de hyalinose segmentaire (S) et de l'intensité de la fibrose interstitielle et de l'atrophie tubulaire (T). Chacun de ces 3 derniers items est reconnu comme étant un facteur de risque indépendant d'évolution défavorable, contrairement à l'hypercellularité endocapillaire (E). Cette classification, établie en excluant les patients ayant une GFR < 30 ml/mn/m²73 au moment de la biopsie ou ceux évoluant vers l'IRT dans les 12 mois après la biopsie, n'a pas retenu l'existence de croissants cellulaires/fibrocellulaires comme facteur prédictif de l'évolution de la fonction rénale.

Cette question a cependant été reprise dans différentes études ultérieures (conduites chez l'adulte comme en pédiatrie) mais utilisant des critères d'inclusion moins restrictifs et les données issues de ces études sont en faveur d'une valeur prédictive péjorative de la présence de croissants.

Dans cette étude publiée récemment dans JASN, M Haas et al ont cherché à préciser la valeur prédictive de la présence de croissants cellulaires ou fibrocellulaires en analysant les données cliniques et histologiques de 4 études : Oxford (patients provenant de 4 continents), VALIGA (patients européens), ainsi que deux cohortes réalisées en Asie chez des adultes et des enfants et incluant les patients ayant une GFR < 30 ainsi que ceux ayant une évolution rapide vers l'IRT.

Cette étude multicentrique a concerné 3096 patients au total, dont 42% de femmes, majoritairement d'origine caucasienne et asiatique. Le GFR initial était de 78 ± 29 ml/mn/m²73. Le suivi médian a été de 4.7 ans (2.9 à 7) pendant lequel 37% des patients ont reçu un traitement immunosuppresseur et 74% un bloqueur du SRA.

Les objectifs de l'étude étaient :

1 - déterminer si la présence de croissants cellulaires/fibrocellulaires est un élément de mauvais pronostic rénal dans une large cohorte de patients, adultes et enfants, en incluant ceux ayant une IR avancée au moment de la PBR.

2 – déterminer s'il existe un seuil de pourcentage de glomérules présentant des croissants en termes de pronostics

3 – déterminer si on peut mettre en évidence un effet des traitements immunosuppresseurs sur le pronostic rénal chez les patients porteurs de croissants et selon la proportion de ceux-ci

Les résultats de cette étude sont :

- la présence de croissants cellulaires ou fibrocellulaires est un facteur de mauvais pronostic rénal indépendant
- les scores histologiques « M,S,T » (et non « E ») sont prédictifs d'une évolution vers l'IRT ou d'une réduction de la GFR de plus de 50%
- la significativité des scores « M » et « S » n'a pas été retrouvée chez les patients traités par immunosuppresseurs. Il en est de même pour le score « C ». Dans cette population, les facteurs prédictifs d'évolution vers l'IRT ou de baisse de la GFR de plus de 50% sont : la valeur de la protéinurie, de la pression artérielle moyenne et le score histologique « T ».
- en analyse univariée, la baisse de la GFR est associée à l'augmentation du pourcentage de glomérules présentant des croissants jusqu'au seuil de 1/6, avec ou sans traitement immunosuppresseurs. Le seuil de ¼ des glomérules concernés apparaît cependant plus discriminant pour l'événement "baisse de la GFR de plus de 50% ou évolution vers l'IRT".

De ces données, il est proposé d'utiliser le score suivant pour les croissants cellulaires ou fibrocellulaires et de l'ajouter au score MEST de la classification d'OXFORD :

C0 : pas de croissants

C1 : croissants dans moins de 25% des glomérules

C2 : dans 25% ou plus des glomérules

Concernant la décision de traiter ou non par immunosuppresseur, cette question reste débattue (cf. article n°2 de cette rubrique : NEJM 2015). Il semble nécessaire aux auteurs de cette étude de prendre en considération pour les indications thérapeutiques : les données histologiques, cliniques et biologiques en notant que plusieurs études ont montré sur des biopsies itératives, l'effet des traitements immunosuppresseurs sur les lésions histologiques C et E.

Les limites de cette étude sont :

- l'absence de critères uniques de mise en place un traitement immunosuppresseur de même que le type de traitement.
- l'absence de données sur la PAM et l'évolution de la GFR et de la protéinurie dans une des études retenue.

Des études plus uniformes sont nécessaires, en particulier pour préciser le cut-off de 25% proposé comme indice de sévérité (C2).

Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy.



Pr Denis MORIN

Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C et al. New England J Of Medecine 2015 ; 373 : 2225-36

Dans cette étude, les auteurs ont cherché à répondre à la question de "l'intérêt d'un traitement immunosuppresseur ajouté à un traitement de support bien conduit, question largement débattue, chez les patients présentant une néphropathie à IgA, première cause de glomérulonéphrite acquise chez l'adulte".

La méthode utilisée a été la suivante :

Etude multicentrique allemande prospective randomisée conduite de 02/2008 à 10/2011 dans 32 centres de néphrologie chez 379 patients porteurs d'une néphropathie à IgA. 337 patients ont participé à l'étude.

Les critères d'inclusion ont été : âge de 18 à 70 ans. Protéinurie supérieure à 0.75 g/24h, présence d'une HTA et d'une GFR < 90 ml/mn/m² 73.

Ont été exclus les patients ayant une GFR < 30 ml/mn/m² 73, ceux ayant déjà reçu un traitement immunosuppresseur ainsi que ceux ayant une « crescentic IgA nephropathy » (?).

Les 6 premiers mois, les patients ont reçu un traitement de support par RAS avec un régime alimentaire adapté, des conseils d'hygiène de vie et une cholestérolémie normalisée par des statines si nécessaire. Les inhibiteurs du SRA ont été augmentés autant que possible pour obtenir un effet sur la protéinurie.

Au terme de ces 6 mois les patients dont la protéinurie était entre 0.75 et 3.5 g/24h, les patients étaient randomisés. Ceux ayant une Pu > 3.5 g/24h ou une GFR < 30 ml/mn/ m² 73 ou une baisse de celle-ci de plus de 30% en 6 mois étaient exclus de la randomisation.

Les patients randomisés « traitement immunosuppresseurs » ont reçu, en sus du traitement de support les traitements suivants :

- si la GFR était > 60 ml/mn/m² 73 : prednisone 0.5 mg/kg 1 J / 2 pendant 6 mois avec bolus de MP (1 g) pendant 3 jours au début des mois 1, 3 et 5.
- si la GFR était entre 30 et 59 ml/mn/ ml/mn/m² 73 : cyclophosphamide 1.5 mg/jour pendant 3 mois puis azathioprine 1.5 mg/kg de M4 à M36 + prednisone 40 mg/ jour avec une diminution progressive jusqu'à 7.5 mg/jour pendant 36 mois.

Dans l'autre groupe de randomisation, les patients poursuivaient le traitement de support optimal.

Résultats et discussion

Au terme des 6 premiers mois, avant randomisation, 34% des patients étaient en rémission avec une protéinurie < 0.75 G/24h.

Au terme des 36 mois d'étude, on notait une différence significative entre les deux groupes pour les patients en rémission de protéinurie avec 14/71 patients dans le groupe « immunosuppresseurs » contre 4/72 dans l'autre groupe (p = 0.008) mais cette baisse de la protéinurie n'était pas associée à une évolution différente de la GFR chez ces patients.

La comparaison entre les 2 groupes de patients avec et sans traitement immunosuppresseurs ne montrait cependant pas de différences significatives en termes de baisse de la GFR, de la protéinurie, d'évolution vers l'IRT. Si on notait une différence significative sur la protéinurie entre les 2 groupes à M12, cette différence n'était plus significative à M36.

En termes d'effets secondaires on notait une différence significative dans le groupe traité par immunosuppresseurs concernant la prise de poids et l'intolérance au glucose.

Dans la discussion les auteurs rappellent que différentes études antérieures ont pu mettre en évidence un effet positif des traitements immunosuppresseurs dans les néphropathies à IgA, en contradiction avec les résultats de cette étude.

Les auteurs discutent différents éléments à prendre en considération :

- le fait que les conditions d'application du traitement de support étaient particulièrement précises et exigeantes dans cette étude avec pour objectif premier de diminuer la protéinurie dont on sait qu'elle représente un facteur pronostic important dans cette pathologie et de contrôler la TA.
- il faut également noter que les patients qui ont une protéinurie > 3.5 et/ou une rapide diminution de leur GFR au terme des 6 premiers mois n'ont pas été randomisés, ce qui fait que les résultats de cette étude ne peuvent être appliqués aux patients dans cette situation.
- cette étude ne permet d'apprécier les effets d'une corticothérapie prolongée en notant que dans cette étude, dans le groupe traité par immunosuppresseurs la baisse de la protéinurie constatée à été transitoire

Les limites potentielles de l'étude ne semblent pas majeures pour le groupe de patients concernés. La durée de surveillance étant la limite la plus importante, un délai plus important pourrait faire émerger une différence significative (par exemple pour les patients mise en rémission, plus nombreux dans le groupe traité par immunosuppresseurs).

Au total, cette étude suggère que l'addition d'un traitement immunosuppresseur à un traitement de support optimisé ne présente pas de bénéfices pour les patients porteurs d'une néphropathie à IgA avec protéinurie modérée et une insuffisance rénale de grade 1 à 3.

Renin Angiotensin System Blocker Fetopathy: A Midwest Pediatric Nephrology Consortium Report



Pr Denis MORIN

Nadeem S, Hashmat S, Defreitas MJ, Weistreich KD et al. J Pediatr 2015;167:881-5

Introduction

En dépit de la toxicité reconnue depuis 1992 des bloqueurs du SRA, en particulier au cours des 2^o et 3^o trimestre de grossesse mais également au cours du 1^{er} trimestre, des fœtus continuent à être exposés à ces thérapeutiques.

Les principales conséquences concernent le système cardiovasculaire et le système nerveux central au cours du 1^{er} trimestre et le risque de perturbation plus ou moins marqué du développement rénale au cours des 2^o et 3^o trimestre avec des risques d'oligoamnios, hypoplasie pulmonaire, mort fœtale in-utéro, prématurité, insuffisance rénale néonatale, ...

Les auteurs ont cherché à préciser l'épidémiologie de cette situation par une étude rétrospective conduite au sein du Midwest Pediatric Nephrology Consortium conduite dans 14 centres de néphrologie pédiatrique au cours des 10 dernières années.

Résultats

Pendant cette période, ce sont 24 cas (IEC dans 14 cas et ARAll dans 10) d'exposition aux bloqueurs du SRA qui ont été relevés. 7 ont été exposés durant le 1^{er} trimestre et 17 au cours de toute la grossesse ou au cours du 2^o et/ou du 3^o trimestre. La majorité des mères avaient une HTA et/ou un diabète sucré. L'âge gestationnel moyen à l'accouchement était de 34.6 + 2.7 semaines.

Il n'y a pas de différences dans les types d'anomalies retrouvées entre patients exposés aux IEC ou aux ARAll.

Les complications retrouvées étaient :

- anomalies du système nerveux central chez 7 patients
- hypoplasie pulmonaire chez 13 patients
- anomalies osseuses chez 10 patients
- insuffisance rénale aiguë chez 23 patients

On notait moins de conséquences rénales chez les nouveau-nés exposés uniquement pendant le 1^{er} trimestre de grossesse : ainsi un traitement chronique de suppléance de l'insuffisance rénale a été nécessaire chez 8 des 17 patients exposés pendant le 2^o et/ou 3^o trimestre contre 0/7 chez les patients exposés lors du 1^{er} trimestre uniquement. Parmi ceux-ci 4 ont eu ensuite une GFR normale et 3 avaient une IR. On notait également dans ce groupe une atteinte pulmonaire moins marquée

A long terme, 6 des 17 patients exposés lors des 2^o et/ou 3^o trimestre ont été transplantés, 2 sont en DP chronique et un est décédé à J10 dans un contexte d'IR sévère.

Inversement les complications touchant le SNC sont plus fréquentes chez les enfants exposés pendant le 1^{er} trimestre.

Discussion

Cette étude est importante de par le nombre de cas rapportés pour un traitement contre-indiqué chez la femme enceinte depuis près de 25 ans. Elle se caractérise également par la sévérité des conséquences de la toxicité des bloqueurs du SRA sur le développement rénal avec un cas de décès précoce et 8/24 patients devant avoir recours à une thérapeutique de suppléance. Le "bon pronostic" rénal des fœtus exposés uniquement au cours du premier trimestre n'est pas surprenant compte tenu du rôle croissant au cours de la grossesse de l'angiotensine II dans la néphrogénèse. Il est également noté un moins bon pronostic chez les patients soumis à l'effet des ARAlI par comparaison aux IEC ce qui a déjà été noté.

Cette étude se caractérise également par un taux élevé de complications touchant le système nerveux central,

Cette étude n'a pas permis de déterminer le nombre de fœtus soumis à une exposition de bloqueurs du SRA et qui n'ont pas développé de fœtopathie. La détermination du risque d'une telle exposition n'est donc pas possible à partir de ces données.

Cette étude souligne enfin l'importance des précautions à prendre et de l'information à fournir en cas d'utilisation d'IEC, d'ARAlI (et d'inhibiteur de rénine) chez des femmes en âge d'avoir des enfants. En notant en particulier que l'exposition au cours du premier trimestre de grossesse, si elle a moins de conséquences sur le développement rénal peut être associée à des anomalies sévères extra-rénales du développement.

Impact of Renal Replacement Therapy in Childhood on Long-Term Socioprofessional Outcomes: A 30-year Follow-Up Study



Pr Denis MORIN

Tjaden LA, Maurice-Stam H, Grotenhuis MA, Jager KJ et al. J Pediatr 2016;171:189-95

Objectifs et méthodes

Cette étude vise déterminer, après 30 ans d'évolution en moyenne, le devenir des enfants ayant reçu un traitement de suppléance de l'insuffisance rénale terminale et de tenter d'en dégager les éléments de pronostics.

Cette étude a concerné l'ensemble des enfants hollandais nés avant 1979 et ayant débuté un traitement de l'insuffisance rénale terminale avant l'âge de 15 ans, entre 1972 et 1992.

Les auteurs rappellent que l'IRT concerne 5 à 10 nouveaux cas par an et par millions d'enfants et que si le traitement de choix de l'IRT est la transplantation rénale, celle-ci n'étant pas toujours possible en préemptif, beaucoup d'enfants devenus adultes auront fait l'expérience de différents modes de prise en charge de leur IRT.

Même si la mortalité dans cette population est plus importante que dans la population générale, de nombreux enfants traités sont devenus adultes et font l'expérience des retentissements de leur pathologie et des traitements, en particulier au plan familial, psychosocial et de l'intégration professionnelle.

Il s'agit ici des résultats de l'étude de la cohorte LERIC (late effects of renal insufficiency in children) initiée en 2000 et relancée pour cette étude en 2010.

Les paramètres étudiés ont été : sexe, âge au moment de la mise en place du traitement de l'IRT, âge au moment de l'étude, taille à l'âge adulte, mode de traitement reçu et durée, handicaps et comorbidités (néoplasies, pathologie cardio-vasculaire, diabète, insuffisance cardiaque, AVC, maladie de système, ...), devenir socio-professionnel, niveau d'études réalisées, vie familiale,

Résultats et discussion

Sur les 249 patients incluables, 187 étant encore en vie en 2000 et 144 ont participé alors à la première étude. 35 sont décédés entre 2000 et 2010. Sur les 152 patients encore en vie en 2010, 126 ont été éligibles pour participer à cette étude.

Ce sont finalement 80 patients qui ont accepté de participer à cette étude en 2010 soit un pourcentage de participation de 63% ce qui est assez élevé.

Les principaux résultats sont :

- Âge moyen au début du traitement de l'IRT : 11.0 ans (1.4 à 14.9)
- Âge moyen au moment de l'étude : 40.6 ans (32.1 -52.4)
- Taille adulte < -2 ds : 58.8%
- Durée moyenne de traitement de l'IRT : 28.9 ans (18.1-39.6)
- Durée moyenne en dialyse : 2.5 ans (0.1 – 36.5)
- Durée moyenne avec un greffon fonctionnel : 23.5 ans (0.2 – 39.3)

- % avec une durée en dialyse > transplantation :8.8%
- Handicaps : 20%
- Comorbidités : 57.5%

Au plan familial, psycho-social et insertion professionnelle, on note que

- 50% sont mariés et 68,8% vivent en couple ce qui est assez proche des chiffres de la population générale
- 12.5% vivent chez leurs parents ou en institution mais ce chiffre est de 30.8% chez les patients dialysés au moment de l'étude
- 28.8% ont un ou des enfants mais aucun chez les dialysés
- les niveaux d'étude sont comparables à la population générale sauf pour les patients en dialyse
- 62.5% ont un emploi avec un taux de 68.7% chez les patients greffés, 30.8% chez les patients dialysés contre 81% dans la population générale

Cette étude montre donc, dans la population ayant répondu, une évolution assez favorable du devenir des patients ayant débuté un traitement de suppléance avant l'âge de 15 ans par comparaison avec la population générale avec une restriction importante pour les patients en dialyse soulignant ainsi l'intérêt de la transplantation rénale pour ces patients.

Il est probable que l'amélioration de la qualité de soins d'une part (rhGH, nutrition, accès à la transplantation, paramètres de dialyse,...) et les programmes visant à améliorer l'autonomisation des adolescents et à développer leurs compétences permettront d'améliorer encore ces statistiques.

Il existe cependant certaines limites soulignées par les auteurs de l'article ;

- le taux de réponse est de 63% ce qui est assez élevé mais cela peut constituer un biais les personnes ayant répondu étant sans doute les moins perturbées par les traitements et la pathologie
- le relativement faible effectif de l'étude même s'il représente 53% des patients hollandais ayant débuté un traitement de suppléance de l'IRT avant l'âge de 15 ans entre 1972 et 1992
- les patients décédés entre 2000 et 2010 avaient probablement des comorbidités importantes qui ne sont pas relevées par cette enquête faite en 2010
- avant 1990, les traitements de suppléance n'étaient en général pas débutés chez les enfants porteurs d'un handicap sévère contrairement à ce qui se fait maintenant ce qui pourra modifier les données à venir.