

Une mise à jour relative à la pathogenèse et au traitement

# Néphropathie à immunoglobulines A

Dr méd. Cédric Jäger<sup>a</sup>, Dr méd. Nina Kononowa<sup>b</sup>, PD Dr méd. Min Jeong Kim<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Transplantationsimmunologie und Nephrologie, Universitätsspital Basel, <sup>b</sup> Ärztezentrum Arlesheim-Dornach, Arlesheim



La néphropathie à immunoglobulines A est la glomérulopathie primaire la plus fréquente à travers le monde. Bien qu'elle soit souvent considérée comme anodine, elle est responsable d'une insuffisance rénale terminale dans 20–30% des cas. Les nouvelles connaissances acquises au cours des dernières années ont grandement contribué à une meilleure compréhension de la pathogenèse. Sur le plan thérapeutique, les chercheurs se sont efforcés de mettre au point des stratégies thérapeutiques uniformes. Récemment, les résultats d'une étude clinique randomisée, qui sont d'une importance capitale, ont été publiés.

## Introduction

Bien que la néphropathie à immunoglobulines A (NigA) soit la glomérulonéphrite (GN) primaire la plus fréquente, il n'existe pas de données précises concernant son incidence ou sa prévalence car, chez une grande partie des patients, aucune biopsie n'est réalisée et la maladie n'est ainsi pas diagnostiquée, en raison de symptômes mineurs. Des données d'autopsie, des biopsies de greffon au «temps zéro» et des registres de biopsies rénales révèlent toutefois que la NigA survient le plus fréquemment en Asie de l'Est, suivie de pays européens [1]. En Asie, une NigA est ainsi mise en évidence dans 30–40% de toutes les biopsies rénales, soit deux fois plus fréquemment qu'en Europe (20%) et quatre fois plus fréquemment qu'aux Etats-Unis (10%) [2]. Ces différences s'expliquent sans doute en partie par la pose plus ou moins libérale de l'indication d'une biopsie rénale et par des méthodes de dépistage hétérogènes [3]. Des études d'association pangénomiques (EAP) ont indiqué que l'expression de différents «gènes de risque» dans divers groupes ethniques était bien corrélée aux différences observées au niveau de la prévalence, de sorte que les différences de fréquence peuvent aussi certainement s'expliquer en partie par des facteurs génétiques [4].

La NigA peut en principe survenir à tout âge, mais elle affecte typiquement les jeunes adultes, les hommes en étant deux fois plus souvent atteints que les femmes dans les pays européens [5]. La NigA se caractérise par un tableau clinique très hétérogène. L'hématurie est souvent le symptôme dominant. Env. 40–50% des patients sont victimes d'épisodes récidivants d'hématurie macroscopique, qui surviennent typiquement en même

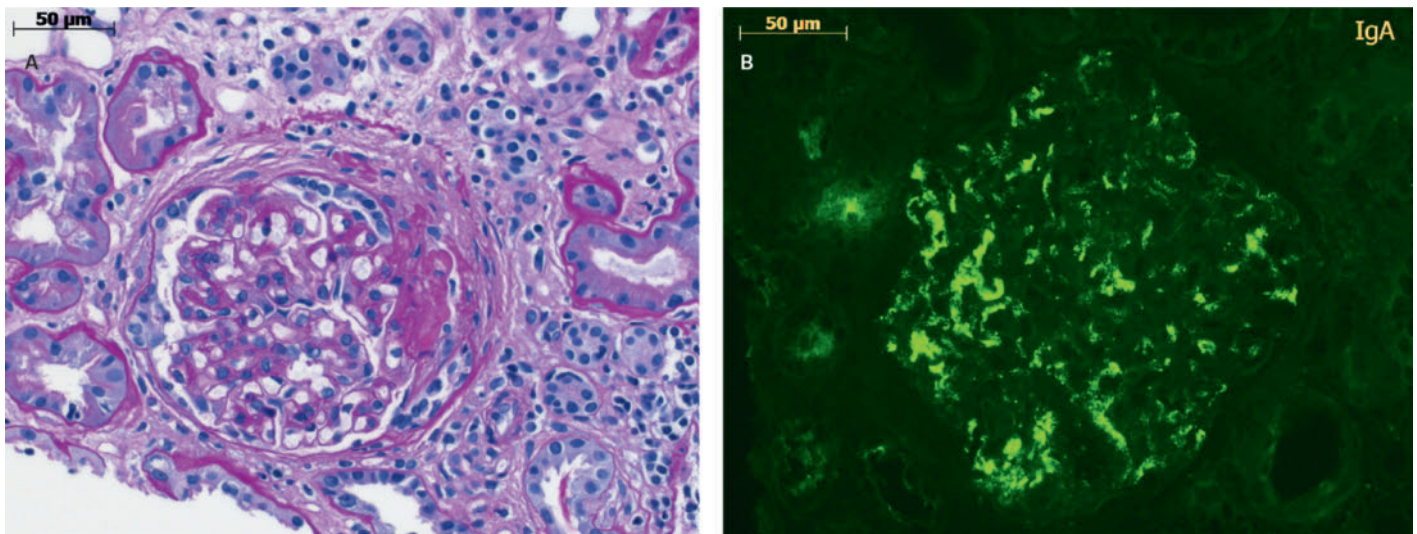
temps qu'une infection des voies respiratoires supérieures ou quelques jours après. Une hématurie microscopique asymptomatique, avec ou sans protéinurie, s'observe dans env. 35–40% des cas [1, 6]. Les autres patients se présentent avec une insuffisance rénale déjà manifeste, des analyses urinaires anormales et des valeurs élevées de pression artérielle. Dans de rares cas, la NigA peut également se manifester par un syndrome néphritique ou néphrotique progressif aigu. La NigA est dans l'immense majorité des cas une maladie primaire. Toutefois, des maladies hépatiques, telles que la cirrhose hépatique, et plusieurs maladies auto-immunes inflammatoires, telles que la maladie cœliaque, ont été associées à une forme secondaire de NigA. L'association causale est cependant difficile à prouver et il peut également s'agir d'une coïncidence dans de nombreux cas, car une NigA «sub-clinique» n'est pas rare dans la population «en bonne santé» [7]. Dès lors, il n'est pas recommandé de rechercher activement une cause secondaire en l'absence de signes cliniques.

Par ailleurs, le diagnostic définitif d'une NigA peut uniquement être posé sur la base d'une biopsie rénale, la mise en évidence immunohistologique de dépôts mésangiaux diffus d'IgA étant indispensable à la pose du diagnostic. Les anomalies à la microscopie optique peuvent aller d'altérations mésangiales minimales à une glomérulite proliférative sévère avec formation de lésions ayant l'aspect d'un «croissant» (fig. 1) [8].

Après la pose du diagnostic, l'évolution est très hétérogène. De nombreux patients avec NigA diagnostiquée fortuitement ou suspectée présentent une évolution bénigne. Chez les patients avec manifestations cliniques minimales, telles qu'hématurie microscopique, légère protéinurie et fonction rénale normale, une rémission spon-



Cédric Jäger



**Figure 1:** Néphropathie à immunoglobulines A (NlgA) avec **A)** glomérulonéphrite mésangio-proliférative (coloration PAS) et **B)** dépôts mésangiaux diffus d'IgA à l'immunohistologie (immunofluorescence).

tanée est même possible. Toutefois, 20–30% des patients développent une insuffisance rénale terminale et une proportion non négligeable de patients développent une insuffisance rénale chronique, de sorte qu'il est urgent de mettre au point une stratégie efficace pour l'identification des patients à haut risque [1].

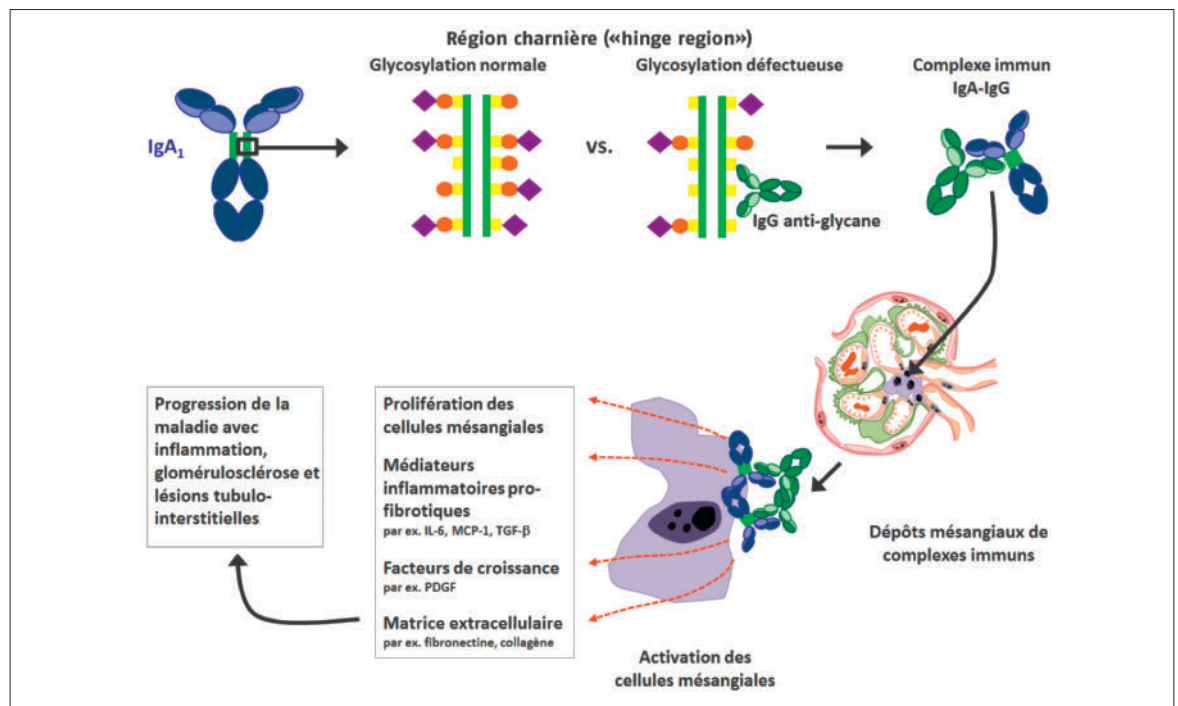
Au cours des dernières années, les recherches réalisées dans le domaine de la NlgA ont permis d'accomplir de grands progrès, notamment en ce qui concerne la compréhension de la pathogenèse. De même, les scientifiques ont tenté de mettre au point de meilleures stratégies pour la détermination du pronostic et le traitement. Dans cet article de revue, nous souhaitons résumer les principales avancées accomplies dans le domaine de la NlgA au cours de ces dernières années.

### Modèle pathogénique «multi-hit»

L'une des découvertes les plus remarquables concernant la pathogenèse de la NlgA est que les IgA formant des dépôts glomérulaires sont des molécules d'IgA1 ayant subi des altérations biochimiques. Les IgA font partie des immunoglobulines les plus fréquentes de l'organisme humain. On en distingue deux sous-classes: IgA1 et IgA2 [9]. Chez les patients atteints de NlgA, un nombre élevé de molécules d'IgA1 ayant subi des altérations biochimiques se retrouvent à la fois dans le sérum et dans les dépôts glomérulaires de complexes immuns [10, 11]. Toutefois, la seule présence d'IgA1 altérées ne suffit pas au développement d'une NlgA, étant donné que, chez les apparentés non touchés de patients atteints de NlgA, des concentrations sériques accrues de telles IgA1 n'entraînent pas de maladie manifeste [12]. Ainsi, dans le modèle pathogénique aujourd'hui largement accepté,

plusieurs «hits», qui sont nécessaires à la survenue de la maladie, sont postulés [13, 14] (fig. 2).

Dans le premier *hit*, il y a une formation accrue de molécules d'IgA1 avec un «défaut de glycosylation», appelées IgA1 galactose-déficientes (IgA1-Gd). La N-acétylgalactosamine (GalNAc) est présente sous forme libre dans la région charnière («hinge region») en raison de l'absence de liaison au galactose [9]. Bien que plusieurs hypothèses aient été émises, l'origine des IgA1-Gd reste indéterminée, mais l'influence génétique est toutefois très suggestive dans la mesure où des concentrations sériques accrues d'IgA1-Gd sont également retrouvées chez les apparentés non touchés de patients [12]. Lors du deuxième *hit*, les molécules de GalNAc libres agissent comme des auto-antigènes pour la formation d'anticorps IgG spécifiques [15]. Au cours de l'étape suivante (*hit 3*), les IgA1-Gd et les auto-anticorps peuvent former des complexes immuns [15]. Non seulement les IgG mais également les IgA1 réagissent à des épitopes dans la région charnière de l'IgA1-Gd et forment des complexes immuns. Les complexes immuns se déposent dans le mésangium du glomérule rénal par «trapping» mésangial et affinité des IgA1-Gd pour la matrice extracellulaire. Les récepteurs des cellules mésangiales responsables de la reconnaissance et de la liaison des complexes immuns ne sont pas encore connus; jusqu'à présent, les récepteurs de la transferrine (CD71) ont été considérés comme les récepteurs candidats les plus convaincants [16]. Les complexes immuns contenant l'IgA1-Gd stimulent les cellules mésangiales, qui produisent alors différents médiateurs pro-inflammatoires, pro-fibrotiques et pro-prolifératifs. Prolifération mésangiale, inflammation glomérulaire et lésion des podocytes et des cellules tubulaires en sont les conséquences (*hit 4*) [17].



**Figure 2:** Représentation schématique de la pathogenèse de la NigA: modèle pathogénique « multi-hit ».

**Hit 1:** Formation accrue d'IgA1 galactose-déficientes; **Hit 2:** Formation d'anticorps anti-glycane; **Hit 3:** Formation de complexes immuns avec les IgA1-Gd et les anticorps anti-glycane, et dépôts glomérulaires des complexes immuns; **Hit 4:** Activation des cellules mésangiales et inflammation dans les glomérules.

## Pronostic

L'évolution de la NigA est très variable. L'identification des patients à risque accru d'évolution défavorable revêt dès lors une importance essentielle. Les paramètres cliniques conventionnels restent toujours incontournables. Les résultats de recherches conduites au cours des dernières années ont toutefois révélé que la détermination du pronostic pouvait encore davantage être améliorée grâce aux résultats histologiques et à des biomarqueurs.

Sur le plan clinique, ce sont avant tout la sévérité de la protéinurie, la présence d'une hypertension artérielle et la présence d'une insuffisance rénale lors de la pose du diagnostic qui sont corrélées à un devenir plus défavorable [18–22]. Bien que la protéinurie semble être un facteur de risque continu, les patients avec une protéinurie >1 g par jour présentent une progression nettement plus rapide avec une détérioration de la fonction rénale [21, 22]. Cette association existe à la fois pour la sévérité de la protéinurie lors de la pose du diagnostic et ultérieurement, de sorte que la réduction de la protéinurie à <1 g par jour a des répercussions pronostiques favorables [19]. L'obésité et le tabagisme persistant sont également considérés comme des facteurs prédictifs de mauvais pronostic [23, 24].

Au cours des dernières années, des néphrologues et spécialistes de néphropathologie originaires de quatre

continents ont élaboré un système de classification des anomalies histologiques afin d'améliorer la détermination du pronostic sur la base de l'histologie. Ce système a été publié pour la première fois en 2009 en tant que « classification d'Oxford » [25, 26]. Les paramètres histologiques évalués incluent l'hypercellularité mésangiale (M), la prolifération endocapillaire (E), la glomérulosclérose segmentaire (S) et l'atrophie tubulaire/fibrose interstitielle (T). Entre-temps, cette classification a pu être validée dans plusieurs cohortes [27–30]. Tandis que la valeur prédictive des lésions T était très constante dans plusieurs cohortes, la valeur prédictive des lésions M et E n'a pas pu être confirmée dans toutes les études. A l'heure actuelle, le rôle des lésions MEST dans la décision thérapeutique n'est pas clairement défini. En outre, la prolifération extra-capillaire, prenant l'aspect d'un croissant, n'est pas prise en compte dans la classification MEST. Or, plusieurs études ont montré que cette lésion avait une importance pronostique considérable [30]. Il est essentiel d'utiliser la classification pour décrire l'histologie afin que ce système puisse être amélioré à l'avenir.

Les chercheurs ont également focalisé leur attention sur des biomarqueurs pour la détermination du pronostic, notamment sur les IgA1-Gd et sur les anticorps IgG anti-glycane. Il a ainsi pu être montré que des concentrations sériques élevées d'IgA1-Gd et d'auto-anticorps IgG ou IgA étaient corrélées à des anomalies histologiques

sévères ou à la progression de la maladie [31–34]. Récemment, il a été montré que ces biomarqueurs pouvaient également être prédictifs de la récurrence de la NlgA après transplantation rénale [35]. Pour l'instant, la détermination de ces biomarqueurs est uniquement réalisée dans les laboratoires de recherche; en outre, les méthodes de détermination ne sont pas uniformes dans tous les laboratoires. Une standardisation de la détermination des biomarqueurs et des études de validation sont dès lors nécessaires avant que ces méthodes ne puissent être utilisées dans la pratique clinique quotidienne.

Dans plusieurs cohortes, des systèmes de scoring intégrant des paramètres épidémiologiques, cliniques et histologiques ont été développés à des fins de détermination du pronostic, mais aucun d'entre eux n'est encore utilisé dans la pratique clinique quotidienne [20, 21, 36, 37].

### Traitement (fig. 3)

Bien que de nombreuses nouvelles connaissances relatives à la pathogenèse et au pronostic de la NlgA aient été acquises au cours des dernières années, il n'existe toujours pas de traitement spécifique à la pathogenèse. Le plus grand progrès a cependant été la publication des premières recommandations thérapeutiques par l'organisation «Kidney Disease Improving Global Outcomes» (KDIGO) en 2012 [38]. Concrètement, ces recommandations préconisent d'initier un traitement de soutien par inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) chez les patients ayant une protéinurie >0,5 g par jour et d'augmenter la dose jusqu'à l'obtention d'une protéinurie <1 g par jour et d'un contrôle optimal de la pression artérielle. La valeur cible de pression artérielle est de 130/80 mm Hg chez les patients ayant une protéinurie <1 g par jour et de 125/75 mm Hg en cas de protéinurie >1 g par jour. Comme pour les autres causes d'insuffisance rénale chronique avec protéinurie, l'association d'un inhibiteur de l'ECA et d'un ARA n'est pas recommandée en raison des effets indésirables potentiels [39, 40]. Outre le contrôle strict de la pression artérielle et de la protéinurie, il convient de motiver les patients à arrêter de fumer, le cas échéant, et à perdre du poids en cas de surpoids [23, 24].

Tandis que l'intérêt du traitement de soutien est incontesté en cas de protéinurie >1 g par jour, il n'est pas encore établi si les patients avec une protéinurie plus faible profitent également d'un traitement antiprotéinurique. Etant donné que ces patients présentent le plus souvent une évolution spontanée bénigne, l'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA ou d'ARA n'est actuellement pas recommandée. Une surveillance régulière de

la fonction rénale et de la protéinurie est toutefois recommandée, car ces patients risquent également de développer une insuffisance rénale [41].

Si la protéinurie ne parvient pas à être abaissée à <1 g par jour après 3–6 mois malgré un traitement de soutien intensif par inhibiteurs de l'ECA ou ARA, l'organisation KDIGO recommande d'initier une corticothérapie pour 6 mois en cas de débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [42–44]. Une méta-analyse publiée en 2012 est parvenue à montrer qu'avec l'administration supplémentaire de corticoïdes, un nombre significativement moins élevé de patients avaient atteint le critère d'évaluation rénale (défini comme un doublement de la créatinine, une diminution de 50% du DFGe ou le développement d'une insuffisance rénale terminale) par rapport à la non-administration de corticoïdes [45]. La pertinence de cette méta-analyse et des études individuelles est cependant sujette à critique, dans la mesure où les neuf études incluses étaient très hétérogènes en ce qui concerne le type de corticothérapie, la durée de suivi (6 mois à 10 ans) et le groupe contrôle (placebo, avec ou sans inhibiteurs de l'ECA).

En raison des lacunes des études mentionnées, il subsiste une grande incertitude quant à la manière de traiter les patients à risque élevé, c.-à-d. les patients avec protéinurie >1 g par jour, hypertension artérielle et DFGe limité. Il est surprenant de constater que les patients avec un DFGe de 30–50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ont souvent été exclus des études. Les résultats de l'étude STOP-IgAN, qui ont été publiés à la fin 2015, ont été attendus avec beaucoup d'impatience [46]. Dans cette étude, tous les patients avec une protéinurie de 0,75–3,5 g par jour et un DFGe >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ont débuté une phase de «run-in» de 6 mois durant laquelle ils ont pris un inhibiteur de l'ECA ou un ARA (valeur cible de pression artérielle <125/75 mm Hg). À l'issue de cette phase, les patients avec une protéinurie >0,75 g par jour ont été aléatoirement assignés à un groupe avec traitement immunosuppresseur (n = 82) ou à un groupe contrôle avec poursuite du traitement de soutien intensif (n = 80). Dans le groupe sous traitement immunosuppresseur, 55 patients avaient un DFGe >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et ont reçu une monothérapie par corticoïde. Par ailleurs, 27 patients avaient un DFGe de 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et ont d'abord reçu une association de prednisone et cyclophosphamide durant 3 mois, suivie d'azathioprine et de prednisone jusqu'à la fin de l'étude, après 3 ans. Certes, un nombre significativement plus élevé de patients du groupe sous immunosuppression ont présenté une rémission complète, définie comme une protéinurie <0,2 g par jour et une baisse du DFGe <5 ml/min à la fin de la phase d'étude de 3 ans, mais aucune différence n'a été constatée dans l'ensemble en ce qui concerne la

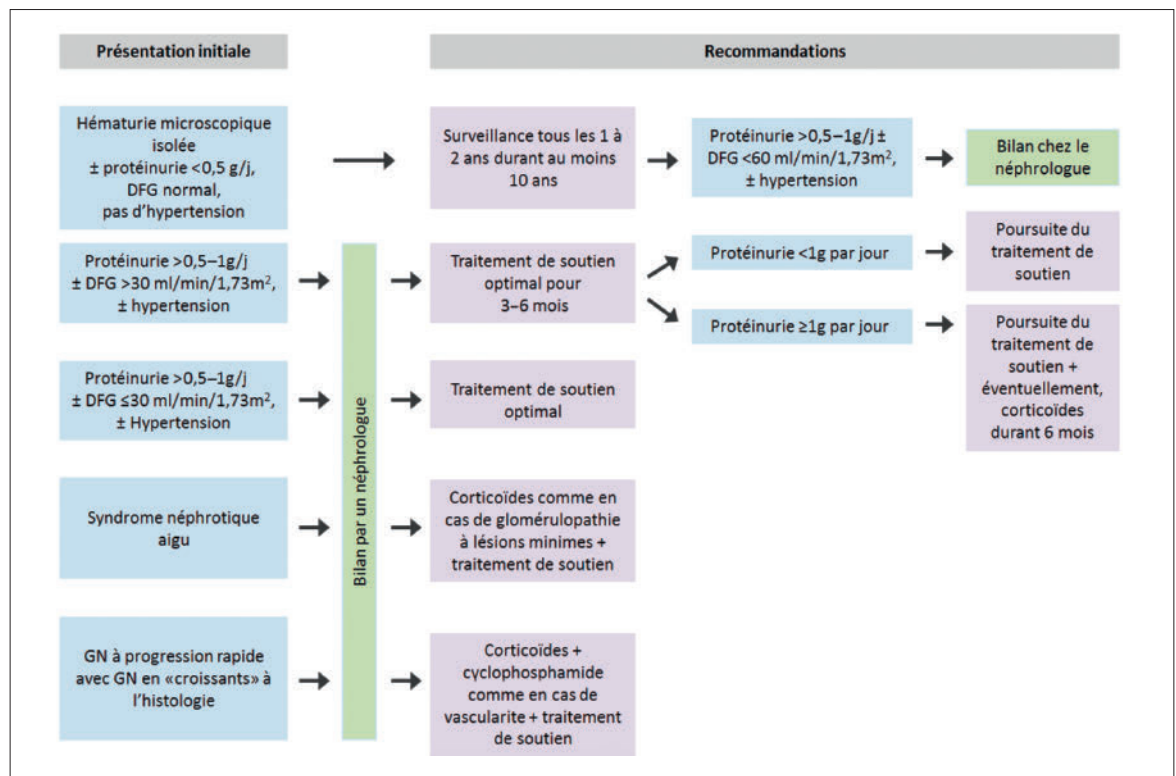


Figure 3: Algorithme pour le traitement et les examens recommandés. GN = glomérulonéphrite.

détérioration de la fonction rénale, définie comme une baisse du DFGe d'au moins 15 ml/min sur 3 ans. Les résultats de l'étude STOP-IgAN ont créé la surprise, car on s'attendait à ce que les patients du groupe sous immunosuppression obtiennent de meilleurs résultats que les patients exclusivement sous traitement de soutien. Il a cependant été reproché à cette étude qu'en raison du critère d'inclusion qu'était une protéinurie >0,75 g par jour, de nombreux patients ayant une protéinurie <1 g par jour ont été inclus. Dans la mesure où ces patients ont généralement un faible risque de progression supplémentaire de la maladie, il est possible que l'effet de l'immunosuppression s'en soit trouvé estompé. D'un autre côté, l'étude a une fois de plus souligné l'importance du traitement de soutien par inhibiteur de l'ECA ou ARA. Il est globalement toujours impossible de répondre définitivement à la question de savoir si les patients à haut risque tirent des bénéfices d'une corticothérapie supplémentaire. Si la protéinurie reste >1 g par jour malgré un traitement de soutien intensif, il convient toujours d'envisager l'initiation d'une corticothérapie pour 6 mois chez les patients avec un DFGe >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, dans la mesure où ils ne présentent pas de contre-indications. Cette option est d'autant plus recommandée lorsque la protéinurie est élevée.

Au vu des preuves insuffisantes et des effets indésirables attendus, l'organisation KDIGO ne recommande actuellement pas l'utilisation d'immunosuppresseurs

supplémentaires tels que le cyclophosphamide, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil. Il en va de même pour l'amygdalectomie. Bien que cette intervention soit toujours pratiquée, avant tout au Japon, pour le traitement de la NIGa, les données disponibles à ce sujet sont hétérogènes et l'amygdalectomie a le plus souvent été combinée à d'autres formes de traitement, telles que les corticoïdes. En raison des preuves insuffisantes relatives à l'amygdalectomie et de son caractère invasif, elle n'est actuellement pas recommandée par KDIGO pour le traitement de la NIGa sans autre indication [38]. En revanche, la décision d'administrer de l'huile de poisson chez les patients avec une protéinurie >1 g par jour est laissée à l'appréciation des médecins traitants. Pour les rares patients qui se présentent avec un syndrome néphrotique ou un syndrome néphrotique progressif aigu, il existe des recommandations thérapeutiques spécifiques.

Il n'existe guère de données concernant le traitement des formes secondaires de NIGa. Toutefois, les mêmes recommandations que pour la forme primaire sont dans l'ensemble également valables. Il reste à déterminer si le traitement de la maladie sous-jacente a un effet positif sur la progression de la NIGa. La littérature fait néanmoins état de cas anecdotiques ayant rapporté un bénéfice en cas de transplantation hépatique ou d'abstinence d'alcool dans le cadre d'une NIGa secondaire à une affection hépatique ou en cas de régime

Correspondance:  
 PD Dr méd. Min Jeong Kim  
 Klinik für Transplantations-  
 immunologie und  
 Nephrologie  
 Universitätsspital Basel  
 Petersgraben 4  
 CH-4031 Basel  
 min-jeong.kim[at]usb.ch

sans gluten dans le cadre d'une NIGa secondaire à une maladie cœliaque [7, 47].

### Quand faut-il faire appel au néphrologue?

L'hématurie microscopique ou macroscopique est souvent le premier symptôme chez de nombreux patients atteints de NIGa. Soit l'hématurie est découverte fortuitement par le médecin de famille à l'occasion d'analyses urinaires, soit les patients se présentent chez le médecin en raison d'un épisode d'hématurie macroscopique. Ainsi, le médecin de premier recours a un rôle important à jouer dans le diagnostic de la NIGa, car tous les patients avec une hématurie ne doivent pas impérativement être adressés à un néphrologue (fig. 3). En présence d'une hématurie, il convient en premier lieu de procéder à un examen du sédiment urinaire qui, outre la quantification de l'hématurie, permet aussi de faire la distinction entre érythrocytes glomérulaires et non-glomérulaires. Il est également recommandé de réaliser une différenciation des protéines sur spot urinaire et un contrôle de la fonction rénale. Si, outre des érythrocytes glomérulaires, le patient présente une protéinurie >500 mg par jour (quotient

protéine/créatinine dans l'urine >50 mg/mmol), une fonction rénale limitée ou une pression artérielle élevée, un bilan néphrologique est indiqué. Chez tous les autres patients, nous recommandons des contrôles au cabinet du médecin de famille tous les ans voire tous les 2 ans durant au minimum 10 ans.

En l'absence de protéinurie pertinente ou de limitation de la fonction rénale et si les érythrocytes dans le sédiment sont non-glomérulaires, il est recommandé de réaliser un bilan urologique, car des maladies urologiques telles que le cancer de la vessie peuvent être à l'origine d'une hématurie, avant tout chez les patients âgés.

### Perspectives

Bien que de nombreuses nouvelles connaissances relatives à la pathogenèse de la NIGa aient été acquises au cours de ces dernières années, elles ont pour l'instant uniquement eu un faible impact sur le traitement. Il y a un besoin urgent de nouveaux outils permettant de mieux déterminer le pronostic des patients, afin que ces derniers puissent être sélectionnés pour différents traitements. Il serait souhaitable que la détermination du pronostic intègre des paramètres cliniques, des biomarqueurs, des paramètres histologiques et éventuellement, des paramètres génétiques. Toutefois, des travaux de recherche sont encore nécessaires pour y parvenir.

Les résultats d'études thérapeutiques actuellement en cours sont attendus au cours des prochaines années. Il y a d'une part l'étude NEFIGAN, qui évalue une formulation spécifique de budésone entraînant une libération locale du corticoïde dans l'iléon [48]. D'autre part, l'étude TESTING qui, en plus de l'utilisation d'un corticoïde, prend également en compte des données histologiques, évaluant ainsi l'intérêt de la classification histologique dans le traitement. Par ailleurs, d'autres études évaluent actuellement la valeur du rituximab, du bortézomib et du fostamatinib dans le traitement de la NIGa. Il serait souhaitable de développer des stratégies thérapeutiques qui ciblent spécifiquement différents mécanismes de la pathogenèse, tirant ainsi parti des nouvelles connaissances issues de la recherche fondamentale.

#### Remerciements

Les auteurs remercient le Docteur Helmut Hopfer, de l'Institut de pathologie de l'hôpital universitaire de Bâle, pour les images histologiques.

#### Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

#### Références

La liste complète et numérotée des références est disponible en annexe de l'article en ligne sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

### L'essentiel pour la pratique

- La néphropathie à IgA est la glomérulonéphrite la plus fréquente à travers le monde et elle survient typiquement chez les jeunes adultes.
- Les manifestations cliniques incluent une hématurie macroscopique associée à des infections des voies respiratoires supérieures ou une hématurie microscopique asymptomatique avec protéinurie d'intensité variable. Il peut déjà y avoir une insuffisance rénale lors de la première présentation.
- Une proportion non négligeable des patients développent une insuffisance rénale chronique avec le temps et jusqu'à 30% atteignent le stade terminal de l'insuffisance rénale.
- Les facteurs de pronostic défavorable sont: protéinurie >1 g par jour, hypertension artérielle, fonction rénale limitée lors de la pose du diagnostic, obésité et tabagisme persistant.
- Tous les patients ayant une protéinurie >0,5 g par jour devraient recevoir un traitement de soutien par inhibiteur de l'ECA ou ARA afin d'obtenir une protéinurie <1 g par jour et un contrôle optimal de la pression artérielle.
- Si la protéinurie reste >1 g par jour malgré un traitement de soutien intensif, une corticothérapie de 6 mois devrait être envisagée chez les patients avec DFGe >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, et ce d'autant plus lorsque la protéinurie est élevée.
- L'utilisation d'immunosuppresseurs supplémentaires, tels que le cyclophosphamide, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil, n'est pas recommandée en raison des preuves insuffisantes et des effets indésirables potentiels. Font toutefois exception les patients avec glomérulonéphrite «à croissants» dont la fonction rénale se détériore rapidement.

## Références

- 1 Berthoux FC, Mohey H, Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28:4–9.
- 2 D'Amico G. The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 1987;64:709–27.
- 3 Imai E, Yamagata K, Iseki K, Iso H, Horio M, Mkinio H, et al. Kidney disease screening program in Japan: history, outcome, and perspectives. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1360–6.
- 4 Kiryluk K, Li Y, Sanna-Cherchi S, Rohanizadegan M, Suzuki H, Eitner F, et al. Geographic differences in genetic susceptibility to IgA nephropathy: GWAS replication study and geospatial risk analysis. *PLoS Genet* 2012;8:e1002765.
- 5 Donadio J V, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002;347:738–48.
- 6 Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995;47:377–87.
- 7 Pouria S, Barratt J. Secondary IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28:27–37.
- 8 Roberts ISD. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:445–54.
- 9 Kerr MA. The structure and function of human IgA. *Biochem J* 1990;271:285–96.
- 10 Allen AC, Bailey EM, Brenchley PE, Buck KS, Barratt J, Feehally J, et al. Patients with IgA nephropathy exhibits aberrant O-glycosylation: observations in three patients. *Kidney Int* 2001;60:969–73.
- 11 Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, Julian BA, Mestecky J, et al. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int* 2007;71:1148–54.
- 12 Schena FP, Scivittaro V, Ranieri E. IgA nephropathy: pros and cons for a familial disease. *Contrib Nephrol* 1993;104:36–45.
- 13 Magistroni R, D'Agati VD, Appel GB, Kiryluk K. New developments in the genetics, pathogenesis, and therapy of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2015;1–16.
- 14 Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1795–803.
- 15 Suzuki H, Fan R, Zhang Z, Brown R, Hall S, Julian BA, et al. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest* 2009;119:1668–77.
- 16 Moura IC, Centelles MN, Arcos-Fajardo M, Malheiros DM, Collawn JF, Cooper MD, et al. Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy. *J Exp Med* 2001;194:417–25.
- 17 Moura IC, Benhamou M, Launay P, Vrtovsniak F, Blank U, Monteiro RC. The glomerular response to IgA deposition in IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008;28:88–95.
- 18 D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 2004;24:179–96.
- 19 Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC, Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3177–83.
- 20 Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3068–74.
- 21 Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:752–61.
- 22 Le W, Liang S, Hu Y, Deng K, Bao H, Zeng C, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1479–85.
- 23 Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezène F, et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001;37:720–7.
- 24 Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Hamano T, Kawada N, et al. Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2010;56:313–24.
- 25 Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts ISD, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009;76:546–56.
- 26 Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts ISD, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009;76:534–45.
- 27 Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 2014;86:828–36.
- 28 Shi S-F, Wang S-X, Jiang L, Lv J-C, Liu L-J, Chen Y-Q, et al. Pathologic predictors of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the oxford classification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2175–84.
- 29 Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN, Troyanov S, Bavbek N, Massat AE, et al. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2011;80:310–7.
- 30 Lv J, Shi S, Xu D, Zhang H, Troyanov S, Cattran DC, et al. Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013;62:891–9.
- 31 Zhao N, Hou P, Lv J, Moldoveanu Z, Li Y, Kiryluk K, et al. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. *Kidney Int* 2012;82:790–6.
- 32 Xu L-X, Zhao M-H. Aberrantly glycosylated serum IgA1 are closely associated with pathologic phenotypes of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:167–72.
- 33 Camilla R, Suzuki H, Daprà V, Loiacono E, Peruzzi L, Amore A, et al. Oxidative stress and galactose-deficient IgA1 as markers of progression in IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1903–11.
- 34 Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C, et al. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1579–87.
- 35 Berthelot L, Robert T, Vuiblet V, Tabary T, Braconnier A, Dramé M, et al. Recurrent IgA nephropathy is predicted by altered glycosylated IgA, autoantibodies and soluble CD89 complexes. *Kidney Int* 2015;88:815–22.
- 36 Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts ISD, Feehally J, et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2016;89:167–75.
- 37 Xie J, Kiryluk K, Wang W, Wang Z, Guo S, Shen P, et al. Predicting progression of IgA nephropathy: new clinical progression risk score. *PLoS One* 2012;7:e38904.
- 38 KDIGO work group. Chapter 10: Immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2012;2:209–17.
- 39 Russo D, Minutolo R, Pisani A, Esposito R, Signoriello G, Andreucci M, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:18–25.
- 40 ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.
- 41 Gutiérrez E, Zamora I, Ballarín JA, Arce Y, Jiménez S, Querada C, et al. Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1753–60.

- 42 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.
- 43 Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3694–701.
- 44 Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L, Singh AK, et al. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009;53:26–32.
- 45 Lv J, Xu D, Perkovic V, Ma X, Johnson DW, Woodward M, et al. Corticosteroid therapy in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1108–16.
- 46 Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2015;373:2225–36.
- 47 Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:320–7.
- 48 Smerud HK, Bárány P, Lindström K, Fernström A, Sandell A, Pahlsson P, et al. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3237–42.