



HAL
open science

Le risque rénal absolu (RRA) de dialyse ou décès chez les patients adultes avec néphropathie à IgA primaire (NIgA) : étude d'une cohorte prospective de néphropathie à IgA recrutée à Saint-Etienne (IGAN -STET-CO)

Hesham Mohey

► **To cite this version:**

Hesham Mohey. Le risque rénal absolu (RRA) de dialyse ou décès chez les patients adultes avec néphropathie à IgA primaire (NIgA) : étude d'une cohorte prospective de néphropathie à IgA recrutée à Saint-Etienne (IGAN -STET-CO). Médecine humaine et pathologie. Université Jean Monnet - Saint-Etienne, 2010. Français. NNT : 2010STET010T . tel-00675243

HAL Id: tel-00675243

<https://theses.hal.science/tel-00675243>

Submitted on 29 Feb 2012

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.

UNIVERSITE JEAN MONNET-SAINT ETIENNE
Faculté de Médecine Jacques Lisfranc

THESE

Pour l'obtention
du DIPLOME NATIONAL DE DOCTORAT
(Arrêté du 7 août 2006)

Par
Hesham MOHEY

Le 20 Décembre 2010

Titre

Le Risque Rénal Absolu (RRA) de dialyse ou décès chez les patients adultes avec Néphropathie à IgA primaire (NlgA): étude d'une cohorte prospective de Néphropathie à IgA recrutée à Saint Etienne (IGAN-STET-CO).

Directeur de Thèse : *Pr. François BERTHOUX*

Jury :

Professeur Michèle KESSLER (rapporteur)
Professeur Lionel ROSTAING (rapporteur)
Professeur Christian GENIN
Professeur Christophe MARIAT

Première Partie

(Générale)

Néphropathie à IgA

Index

❑ Introduction	4
❑ Epidémiologie	6
❑ Histologie de la NIgA	11
❑ Histoire et l'Evaluation Clinique de la NIgA	18
❑ Physiopathologie et Mécanisme dans la NIgA	23
❑ Le Traitement de la NIgA	31
❑ La NIgA chez l'Enfant	39
❑ Bibliographie	44

Introduction

La maladie de Berger se définit comme une néphropathie primitive à dépôts prédominants d'immunoglobuline A (IgA) dans le mésangium de tous les glomérules [1]. Elle est dite primitive ou primaire quand les autres causes ont été exclues.

En 1968, Jean Berger décrivait pour la première fois cette maladie rénale dans une publication princeps qui avait pour titre « Les dépôts intercapillaires d'immunoglobulines A », maintenant plus volontiers dénommée néphropathie à IgA (NIgA) [2].

La NIgA primaire est la plus fréquente des glomérulonéphrites. Elle représente, selon l'origine géographique et ethnique des populations, 10 à 40% des glomérulonéphrites primitives [3].

La NIgA atteint l'homme trois à quatre fois plus souvent que la femme et essentiellement l'enfant et l'adulte jeune. Depuis longtemps considérée comme une affection bénigne, la néphropathie à IgA est actuellement reconnue comme une cause importante d'insuffisance rénale. En effet, 30 à 40 % des patients évoluent vers une insuffisance rénale terminale après 20 ans d'évolution et 10 % des transplantations rénales en France concernent des patients atteints de NIgA [4].

Le diagnostic de NIgA est fait nécessairement sur la ponction biopsie rénale (PBR) en immunofluorescence. La grande difficulté dans cette maladie se trouve dans la prédiction et l'évaluation des facteurs pronostiques de l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale au moment du diagnostic (PBR dans les 10 ans à 20 ans).

Dans ce travail, nous allons essayer de trouver un élément simple de Risque Rénale Absolu (RRA) chez le patient atteint de NIgA qui pourrait nous permettre de prédire de façon précise et précoce le risque d'évolution vers la dialyse/décès dans les 10 à 20 ans au moment du diagnostic de NIgA par la ponction biopsie rénale (PBR).

Epidémiologie

La néphropathie à IgA a été décrite en 1968 par Berger et Hinglais [2]. Il s'agit de la glomérulopathie la plus répandue dans le monde.

La plupart des travaux ont étudié la prévalence de la NIgA par son pourcentage soit dans l'ensemble des glomérulonéphrites, soit par rapport à l'ensemble des biopsies rénales soit dans les différentes populations.

Sa prévalence, exprimée par son pourcentage dans l'ensemble des glomérulonéphrites, est de l'ordre de 20 à 40% en Asie, en Australie et en Europe méridionale alors que ce pourcentage ne dépasse pas 10% aux Etats-Unis.

En Europe, l'incidence de cette maladie est de l'ordre de 15 à 40 nouveaux patients par million d'habitants par année (ppm).

On trouve la NIgA dans la deuxième et la troisième décennie mais peut être elle présente aussi à tout âge. Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes avec un ratio de 6/1 en Europe. Par contre au Japon, ce ratio est à 2/1 [5].

Pour des raisons inexplicées, les populations blanches et asiatiques semblent davantage atteintes que les populations noires.

La variabilité géographique de sa prévalence traduit d'une part une probable susceptibilité génétique et d'autre part une politique médicale non uniforme de dépistage et de diagnostic (biopsie rénale) et si l'examen en immunofluorescence du fragment de biopsie est réalisé ou non [6].

Haas et Coll. en 1997 n'a pas trouvé de différence significative entre les populations blanches, noires et hispaniques dans la survie rénale ou dans l'examen histologique [7].

L'étude de Geddes et Coll. dans des localisations géographiques différentes [Toronto (Canada), Glasgow (Grande Bretagne), Helsinki (Finlande) et Sydney (Australie)] a montré qu'il y avait d'autres paramètres hormis les facteurs cliniques et biologiques comme le débit de filtration glomérulaire, l'hypertension artérielle et la protéinurie de 24 h qui affectent le survie rénale chez les patients atteints de NIgA. Il s'agit de facteurs géographiques, génétiques, du type d'alimentation et des conditions environnementales. Tous ces facteurs modifient le moment de l'apparition de la NIgA et aussi le tableau clinique [8].

Distribution mondiale :

a) Europe:

- En France, Simon et Coll. en 2004 montrait que l'incidence annuelle de la NIgA était stable pendant les 25 années précédentes réparties en trois périodes : la période A (1976-1985), la période B (1986-1995) et la période C (1997-2002). Cette incidence était de 28 ppm en (A), 28 ppm en (B) et 26 ppm en (C). Dans la même étude, l'incidence dans le groupe âge de 20 à 59 ans était 3 à 4 fois supérieure que dans le groupe des plus de 60 ans. La prévalence était en moyenne de 2,4 pour 1000 (3,6 pour les hommes et 1,3 pour les femmes) [9].

-En Italie l'incidence annuelle est de 8,4 ppm par an. Selon les données italiennes, pour les biopsies rénales dans la période 1987 à 2000, la NIgA est la néphropathie la plus fréquente des néphropathies primaires (21,5%), avec 39,3% chez les hommes et 27,8% chez les femmes [10].

-En Allemagne, la NIgA est la plus fréquente des néphropathies dans l'étude de Floege et coll. publiée en 2003 [11].

-En Grande Bretagne, comme dans la plupart des pays européens, la NIgA est considérée comme la première cause de néphropathie glomérulaire avec une moyenne de 31% de toutes les PBR faites chaque année [12].

-En Croatie La NIgA qui représente 18,1% est la troisième cause de néphropathie glomérulaire après la Hyalinose segmentaire et focale (HSF) à 24,6%, et la néphropathie membranoproliférative (GNMP) à 19,2%. Par contre chez l'enfant, la NIgA secondaire au purpura rhumatoïde est la plus fréquente à 20% [13].

b) Continent américain :

-Au Brésil, la NIgA représente environ 29,4% des néphropathies glomérulaires prouvées par PBR chez les patients non néphrotiques. Ce travail fait par Bahiense-Oliveira et coll. en 2004 montrait que la fréquence d'HSF n'était pas éloignée de celle de la NIgA à 28% [14].

-Aux Etats Unis, selon les résultats du registre United States Renal Data System (USRDS), la NIgA est responsable de 0,8% des causes d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) chaque année [15].

-Une autre étude aux Etats-Unis, menée par Wyatt et coll., montrait que l'incidence est d'environ 5,4 ppm par an dans la période 1975-1979 et 12,4 ppm par an dans la période 1990-1994. L'incidence d'IRCT due à la NIgA était de 5,5 ppm par an avec 8.4 ppm chez les hommes et 2,7 ppm pour les femmes entre 1990-1994. La comparaison de l'incidence de la NIgA entre les blancs et les noirs était similaire pendant la période 1985 à 1994, ce qui n'est pas le cas dans la période 1975 à 1985, car la PBR était rarement réalisée chez les patients noirs [16].

c) Australie :

La NIgA est présente chez les patients bénéficiant d'une biopsie rénale environ 12% et représente 34% des causes glomérulaires et est la principale cause d'IRCT en Australie [17].

d) Asie :

La NIgA est présente chez environ 29,2% des patients bénéficiant d'une biopsie rénale dans les grands pays comme la Chine, le Japon et la Corée. La plupart des études montraient que 45% à 50% environ des PBRs avec atteinte glomérulaire étaient dues à une néphropathie à IgA responsable aussi de 18% d'IRCT [18,19].

La disparité entre les différents pays peut être expliquée par les facteurs génétiques, par une politique différente de l'indication de biopsie rénale et aussi de l'existence des programmes de dépistage urinaire chez les enfants et les jeunes adultes. Par exemple, au Japon, si un patient présente une hématurie microscopique, la PBR est indiquée. Par contre, dans d'autres pays (Etas unis, Canada, Angleterre) la PBR n'est envisagée qu'en cas de protéinurie abondante et/ou IRC. Dans une étude japonaise, l'examen en immunofluorescence des reins de donneurs vivants retrouve la présence des lésions histologiques de NIgA sans symptômes ou signes cliniques [20].

Facteurs génétiques :

Le rôle des facteurs génétiques dans la NIgA a été suspecté indirectement, par des situations cliniques ou des observations épidémiologiques. La répartition géographique de NIgA n'est pas homogène, bien qu'elle soit largement répandue. Sa fréquence par rapport au nombre total de biopsies est de 10% en Amérique du Nord, de 20% en Europe et de 40% au Japon et à Singapour [21].

Dans certains groupes ethniques, elle est supérieure à celle des Caucasiens. Et dans l'État du Nouveau Mexique, par exemple, elle est 8 fois plus élevée chez les Indiens américains que chez les Anglo-Américains [16]. Par contre, elle est 4 fois plus faible chez Noirs Américains que les Anglo-Américains.

Des formes familiales de la maladie de Berger ont été rapportées. Elles ont été observées entre parents et enfants dans une même fratrie ou chez des jumeaux [22].

Les travaux antérieurs dans la recherche génétique pour trouver le(les) gène(s) responsable(s) de la pathogénie de la NIgA (Antigènes du système HLA, du polymorphisme du T cell receptor, du promoteur du gène codant pour le CD89 ou pour les immunoglobulines A ou du polymorphisme de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) ne donnent pas d'arguments forts pour cette hypothèse [23]. Malgré la, dernièrement il y a une avancée avec la détection d'une liaison génétique de la région chromosomique 6q22-23 (IGAN1) avec la NIgA [24]. D'autres études ont mis en évidence une liaison entre la région chromosomique 2q36 et la NIgA dans une cohorte canadienne analogue [25].

Histologie de la NIgA

La néphropathie à IgA est définie aujourd'hui encore par les critères immunohistologiques décrits en 1968 par J. Berger et N. Hinglais [2].

Pour affirmer le diagnostic de NIgA, la biopsie rénale est indispensable avec un examen en immunofluorescence pour confirmer le diagnostic (Figure 1). Elle est caractérisée par des dépôts mésangiaux d'IgA, exclusivement de la sous classe IgA1 et par une prolifération mésangiale. Sont également présents la fraction C3 du complément (70% des cas), des IgG (40% des cas) et, plus rarement (5 à 10% des cas), des IgM [2, 26].

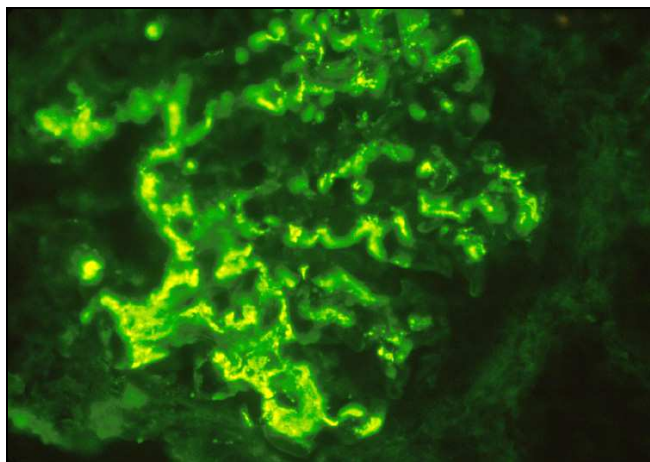


Figure (1) : Dépôts mésangiaux d'IgA en immunofluorescence (IF)

En microscopie optique (Figure 2), les aspects lésionnels sont variables, allant d'une simple hypertrophie de la matrice mésangiale à une augmentation importante de la cellularité mésangiale. Les lésions sont segmentaires (une partie du flocculus est atteinte au sein du glomérule) et focales (une partie seulement des glomérules est concernée) ou diffuses. Elles s'associent parfois à une nécrose du flocculus et à une prolifération extra-capillaire des cellules

épithéliales formant des croissants épithéliaux. Ces lésions peuvent évoluer vers une sclérose glomérulaire irréversible [27].

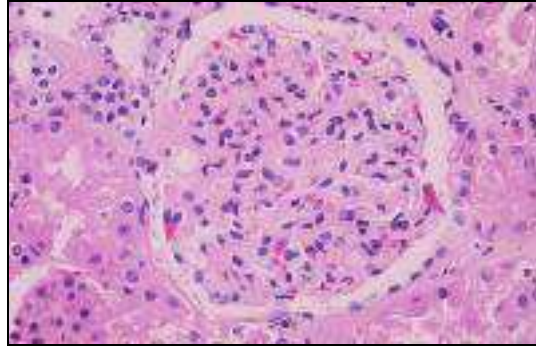


Figure (2) : La microscopie optique (MO) d'un glomérule chez un patient présentant une NlgA : augmentation de la matrice mésangiale et de la cellularité.

En microscopie électronique (Figure 3), on observe des dépôts denses dans les espaces intercellulaires mésangiaux et le long de la membrane basale glomérulaire.

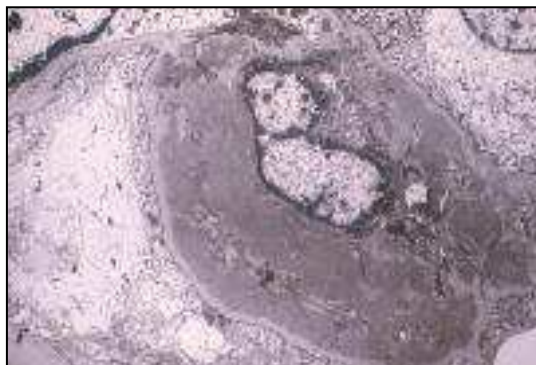


Figure (3) La microscopie électronique (ME) montrant de grands dépôts mésangiaux

Examen en immunofluorescence :

Des dépôts d'immunoglobuline A de façon prédominante parfois à d'autres anticorps. Un seul glomérule suffit pour le diagnostic car les dépôts sont généraux et typiques dans tous les glomérules. Ils marquent les axes mésangiaux soit de façon globale (en arbre mort), ou segmentaire, touchant quelques axes.

[28]. La taille et l'intensité est variable selon le protocole de PBR, et non proportionnelles aux lésions de microscopie optique [29].

Si les glomérules sont en pain à cacheter ces dépôts mésangiaux disparaissent. Concernant les autres immunoglobulines, l'IgM est présente dans 50% des cas de NIGa et en cas d'HSF associée, on retrouve des dépôts d'IgM sous mésangiaux. L'IgG est plus diversement trouvée. Possibilité de trouver des chaînes légères kappa (le plus souvent) et lambda. Le C3 accompagne l'IgA dans les dépôts avec moins souvent du C4 et du C1q [30].

Les dépôts de fibrine sont présents en cas de NIGa avancée, et de NIGa secondaire dans le purpura rhumatoïde. Les dépôts de fibrine sont sous mésangiaux en cas de nécrose focale.

Pas de dépôts d'IgA vasculaire.

Examen en microscopie optique :

A. Glomérulaire:

L'aspect histologique de cette glomérulopathie est différent. Il peut être normal par exemple chez l'enfant car l'infiltration leucocytaire et l'activation des macrophages est légère [31]. Des dépôts mésangiaux sont parfois présents en particulier avec le trichrome de Masson. Ils ont un aspect rouge-vert, bombant sous la membrane basale couvrant la tige mésangiale. Une prolifération cellulaire mésangiale peut être retrouvée selon le degré d'activité de la NIGa. Cette prolifération est soit segmentaire et focale soit dans certain cas diffuse dans tous les glomérules.

On peut retrouver des thromboses ou des nécroses focales du flocculus. Les croissants cellulaires (prolifération extracellulaires) peuvent occuper la chambre urinaire et être associés à une prolifération cellulaire.

Les lésions fibreuses sont caractéristiques des lésions chroniques de NIgA après l'évolution des lésions actives, qui peuvent être segmentaire, globale ou diffuse.

B. Lésions tubulaires et interstitielles:

On trouve les lésions tubulo-interstitielles associées aux lésions glomérulaires et qui sont en rapport avec l'intensité de celles-ci. En cas de NIgA, les PBR montrent des tubules normaux sans infiltration des tissus interstitiels. Des hématies ou de volumineux cylindres hématiques sont parfois mis en évidence au sein des lumières tubulaires en cas d'hématurie.

Dans le tissu interstitiel, on peut retrouver un œdème, une infiltration par des cellules mononuclées et une fibrose segmentaire ou diffuse avec des tubes atrophiques en cas de NIgA avancée [28].

Les lésions vasculaires extra-glomérulaires non spécifiques de type artériolosclérose avec épaississement et dépôts hyalins sous-endothéliaux sont fréquentes.

Examen en microscopie électronique :

Il n'est pas nécessaire pour établir le diagnostic de NIgA, mais avec cet examen on retrouve les dépôts mésangiaux finement granuleux, et dans quelques cas associés à des dépôts extra-membraneux de type humps et/ou à des dépôts sous-endothéliaux. Des membranes basales minces ont été rapportées avec une grande fréquence [28].

Classification histologique de NIgA :

Les scores histologiques pour la NIgA tentent d'évaluer la sévérité de la pathologie. On utilise ces scores comme un facteur pronostic et en même temps comme aide au choix de la stratégie thérapeutique.

1- L'OMS a présenté une classification en 1982 révisée en 1995 [32]:

IA : aucune lésion en microscopie optique.
IB : prolifération mésangiale uniquement.
II : prolifération segmentaire et focale.
III : prolifération diffuse.
IV : sclérose glomérulaire > 80p.100

Tableau 1- classification OMS en 1982 révisée en 1995 [32].

2- Une autre classification est utilisée particulièrement chez l'enfant. C'est la classification de Haas 1997 revue en 2005 [30]:

I: lésions histologiques minimales uniquement mésangiales.
II: sclérose focale segmentaire sans prolifération.
III: prolifération segmentaire et focale
IV: prolifération diffuse.
V: sclérose

Tableau 2- classification de M Haas en 1997, revue en 2005 [30].

3- Au CHU de Saint Étienne, nous utilisons un score semi-quantitatif qui prend en compte toutes les lésions histologiques, glomérulaires, tubulaires, interstitielles, et vasculaires, et nous attribuons un score global pour les lésions histologiques de la NIgA.

COMPARTIMENT	LESIONS	ECHELLE	SCORE
Glomérules	Prolifération (=>4c) : absente=0, SF=1, GD=2	0 à 2	10
	Épaississement mésangial	0 à 2	
	Hyalinose ou pains à cacheter : abs, <12,5p.100 ; <25p.100 ; <50p.100 ; >50p.100	0 à 4	
	Croissants : 0=<12,5p.100 ; 1= <25p.100 ; 2=>25p.100	0 à 2	
Tubes	Atrophie : abs=0 ; 1= <50p.100 ; 2= >50p.100	0 à 2	4
	Nécrose : abs=0 ; 1= <50p.100 ; 2= >50p.100	0 à 2	
Interstitiel	Infiltration: abs=0 ; 1= <50p.100 ; 2= >50p.100	0 à 2	5
	Œdème : Oui = 1 ; Non = 0	0 à 1	
	Fibrose: abs=0 ; 1= <50p.100 ; 2= >50p.100	0 à 2	
Vaisseaux	Dépôts sous-endothéliaux : absents=0, SF=1, GD=2	0 à 2	5
	Prolifération intimale : absente=0, SF=1, GD=2	0 à 2	
	Thrombose : Oui = 1 ; Non = 0	0 à 1	

(SF segmentaire et focale, GD généralisé diffuse)

Tableau 3- Score de CHU de Saint Etienne, 1990 révisé [35].

4- Dans la nouvelle classification d'Oxford qui dans l'avenir pourra être considérée comme la classification internationale, des anatomopathologistes de 10 pays, ont réexaminé 265 PBR, avec les dossiers cliniques et les traitements des patients concernés. La nouvelle classification histologique inclut les lésions histologiques comme l'hypercellularité mésangiale et endo-capillaire, les lésions de glomérulosclérose focale et la fibrose avec ou sans atrophie interstitielle. Ces lésions histologiques sont bien corrélées au pronostic clinique [33].

Pronostic

L'examen histologique permettrait d'évaluer le pronostic de la NIgA.

- A) Des lésions sévères comme une glomérulosclérose généralisée ou segmentaire, une fibrose interstitielle, une classe IV ou V de Haas, une nécrose segmentaire ou des dépôts d'IgA dans les parois capillaires sont plutôt de mauvais pronostic.
- B) Des lésions intermédiaires comme une prolifération extra-capillaire.
- C) Des lésions faibles comme une hypercellularité mésangiale.
- D) La présence d'une membrane basale glomérulaire fine en microscopie électronique peut être de bon pronostic [34].

Stratégie thérapeutique en relation avec l'aspect histologique

Dans la plupart des études thérapeutiques chez les patients atteints de NIgA, le score histologique n'est pas inclus dans le choix thérapeutique, mais le choix du traitement dépend des examens biologiques comme le débit de filtration glomérulaire et la protéinurie de 24h ou de la présence d'une hypertension artérielle.

L'utilisation d'un score semi-quantitatif comme notre score du CHU de Saint Étienne semble être efficace car il permet de déterminer une zone de faible gravité (≤ 8) pour laquelle les traitements symptomatiques sont suffisants, une zone de gravité intermédiaire (de 9 à 13) où les traitements agressifs sont efficaces (corticothérapie ou immunosuppression) et une zone de chronicité (≥ 14) où les traitements agressifs ne sont plus efficaces [35]. La nouvelle classification d'Oxford devra être confirmée par des essais cliniques et les autres équipes de néphrologie avant de l'utiliser en routine dans la stratégie thérapeutique de la NIgA.

Histoire et Evaluation Clinique de la NIgA

Depuis la découverte de la maladie de Berger, il y a beaucoup d'efforts qui ont été faits pour comprendre cette maladie [étiologie, facteurs génétiques, mécanismes immunologiques, pronostic et stratégie thérapeutique]. Malheureusement, pour le moment, on n'est pas arrivé à trouver des points clairs pour un diagnostic précoce et un traitement efficace. Actuellement les études génétiques et immunologiques ont permis de mettre en route chez les patients NIgA des protocoles thérapeutiques bien précis.

Des nouvelles analyses non invasives font leur apparition et peuvent fournir une autre approche diagnostique. L'un des nouveaux tests les plus prometteurs est le taux circulant de la sous-classe IgA1 anormalement glycosylé 1 (IgA1), ce qui semble être impliqué dans la pathogénie de la maladie [36]. Ces tests diagnostics non invasifs sont très prometteurs pour une utilisation dans les études épidémiologiques et génétiques et ainsi la PBR ne sera plus le seul examen diagnostique de NIgA.

En fait, tous les experts internationaux de la NIgA sont d'accord sur le fait que la stratégie diagnostique de chaque centre néphrologique et la décision de réaliser une PBR chez un patient qui présente des symptômes urinaires (hématurie macroscopique, hématurie microscopique isolée et protéinurie) a un rôle très important dans le diagnostic précoce de la NIgA en plus de l'efficacité de la médecine de travail et de la médecine scolaire dans le dépistage précoce de NIgA essentiellement chez les enfants et les jeunes adultes.

Les dépôts d'IgA étant limités au mésangium glomérulaire, il est probable qu'un mécanisme indirect, non immunologique et éventuellement hémodynamique, soit à l'origine des lésions vasculaires qui jouent certainement un rôle dans l'apparition et la progression de l'insuffisance rénale. L'évolution à long terme se fait vers une insuffisance rénale chronique lente et progressive dans environ un

quart des cas [37]. Ce risque de progression augmente avec l'âge et avec la présence d'une hypertension, d'une protéinurie franche et d'une sclérose glomérulaire ou interstitielle. Globalement, 50 à 70% des malades ont une fonction rénale normale après 25 ans d'évolution [38,39].

Nous avons travaillé au CHU de Saint Etienne sur une cohorte de 332 patients avec NIGa (Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale); IGAN-STET-CO. Il s'agit d'une étude rétrospective entre le 1^{er} Janvier 1990 et le 31 décembre 1999. Les patients ont été sélectionnés sur la base du diagnostic de NIGa par biopsie rénale. Dans notre étude, l'histoire clinique de nos patients est similaire à la présentation de NIGa dans les autres pays avec quelques différences de pourcentages.

La maladie peut survenir à tous les âges de la vie mais elle touche essentiellement l'adulte jeune entre 25 et 30 ans ainsi que l'enfant. Dans notre étude, on a trouvé une augmentation de l'âge moyen du début à 35,9ans, et de l'âge de découverte (PBRs) à 41,4 ans, notre explication de ce diagnostic tardif est qu'il y a moins de surveillance dans les écoles (pour les enfants) et pour la médecine du travail (pour les adultes).

Les NIGa sont trois à quatre fois plus fréquentes chez l'homme que la femme [9]. La présentation aigue commence normalement avec des épisodes d'hématurie macroscopique dans environ 40 à 50% des cas, associe parfois à des douleurs abdominales (due à l'œdème de la capsule rénale) et une fièvre modérée secondaire à une infection des voies aériennes supérieures pendant 1 à 3 jours [40]. Dans 30 à 40%, les patients sont asymptomatiques et le diagnostic est fait dans le cadre d'un examen systématique (médecine du travail) ou d'une autre pathologie avec la découverte d'une hématurie microscopique ou une protéinurie isolée intermittente, pendant plusieurs années ou bien permanente [41].

Dans notre cohorte, le début aigu et classique de l'hématurie macroscopique a été retrouvé dans seulement 19,3% des cas et dans 20,5% au moment du diagnostic de la NIgA.

Seulement 29,2% de nos patients avaient une hématurie microscopique isolée lors du diagnostic et n'auraient peut-être pas été biopsiés dans d'autres centres. Le début était similaire entre hommes et femmes en dehors de l'hématurie microscopique isolée qui a été plus fréquente chez les femmes (40% contre 21%, $p = 0,003$).

Dans moins de 10%, la maladie peut se révéler par un syndrome néphrotique et, exceptionnellement, elle se présente sous forme d'une insuffisance rénale aiguë due soit à des lésions de nécrose capillaire glomérulaire avec croissants, soit à des lésions tubulaires aiguës, conduisant à une occlusion et/ou atrophie tubulaire. Normalement cette oligurie ou IRA est réversible, même si une récupération incomplète de la fonction rénale peut se voir et une hypertension artérielle maligne peut s'installer [42].

L'hypertension artérielle complique la maladie de Berger avec une fréquence croissante avec l'âge du patient et la durée d'évolution de la maladie. La sévérité de la sclérose et de la fibrose des artéioles rénales est assez bien corrélée à la présence de l'hypertension artérielle [3].

Les données de notre étude montraient que 100/332 patients (30,1% des cas) ont présenté une protéinurie ≥ 1 g/24 h et seulement 32/332 patients (9,6% des cas) ont une protéinurie ≥ 1 g/24 h au moment de la PBR (car commencer le traitement par les IEC ou ARA II).

Une hypertension artérielle est retrouvée chez 36% de nos patients (120/332 soit 36% des cas) au moment du diagnostic et chez 49,4% (164/332).

On peut partager en 2 classes les patients selon le score histologique (GOS); ≤ 8 vs >8 à la première biopsie. Il y a 120/332 patients (36%) avec un score de GOS >8 . L'histoire naturelle de la NIgA concerne également la progression des

lésions histo-pathologiques. Il existe peu d'études sur les biopsies rénales dans la NIgA [35, 43]. Notre expérience [43, 44] a mis en évidence la progression du score global optique (GOS) chez environ 55% des patients. Cette progression est essentiellement due à des lésions artériolaires et interstitielles et on peut noter que l'ampleur des dépôts d'IgA n'était pas corrélée avec la progression [45].

En ce qui concerne la fonction rénale au moment du diagnostic, environ 25% des patients (85/332) ont une insuffisance rénale chronique avec un débit de la filtration glomérulaire < 60 ml/min/1,73 m² SC, et parmi eux 4 patients (soit, 1,2% des cas) ont débuté la dialyse au moment de la PBR.

Au dernier recueil (visite, dialyse ou décès), 99 patients présentent une IRC (29,8%) avec une différence significative par rapport au moment de la PBR ($p < 0,0001$), et on relève que 45/332 patients (13,6%) sont soit dialysés (32 patients) soit décédés (13 patients).

La principale complication des NIgA est la progression vers l'IRCT : environ 30 à 40% des patients développent une IRCT dans les 20 ans qui suivent la découverte de la maladie.

Les éléments prédictifs de progression de la néphropathie sont :

1- L'hypertension artérielle (HTA) :

PA supérieure à 140/90 mm Hg à plusieurs reprises et la nécessité d'un traitement anti-hypertenseur.

2- La protéinurie des 24h.

Quatre classes : absence de protéinurie ou non significative ($< 0,30$ g/24h); protéinurie modérée (0,30 – 0,99 g/24h) ; protéinurie importante (1,00 à 2,99 g/24h) et protéinurie massive (> 3 g/24h) avec ou sans syndrome néphrotique. A partir d'une protéinurie > 1 g/24h, le pronostic rénal est significativement dégradé.

3- Les lésions histo-pathologiques de la PBR1 :

Des lésions tubulo-interstitielles ou de glomérulosclérose avancée et de lésions artériolaires influencent également la progression et le pronostic final comme la protéinurie et l'HTA.

Ces 3 facteurs sont universellement admis comme facteurs de progression de NIgA.

Physiopathologie et Mécanisme dans la Néphropathie à IgA

Depuis la découverte de la maladie de Berger en 1968 et jusqu' il y a 2 à 3 ans la pathogenèse de la néphropathie à IgA n'était pas complètement éclaircie. Elle implique plusieurs mécanismes: synthèse de l'IgA (IgA1), anomalie de galactosylation de l'IgA1, dépôt au niveau du mésangium glomérulaire, réponse inflammatoire et susceptibilité génétique [37].

Actuellement, les travaux dans les centres de recherche se sont concentrés vers l'hypothèse immunologique concernant les anomalies de l'O-glycosylation des IgA. Un défaut de galactosylation des O-glycosides de la région charnière des IgA1, conduit à la formation de complexes immuns néphro-pathogènes circulants et leur dépôt dans le mésangium et serait la cause principale de la pathogenèse de la NIGa. La stimulation des cellules mésangiales entraîne une réaction inflammatoire responsable de lésions glomérulaires et tubulo-interstitielles irréversibles qui évoluent ensuite vers la sclérose rénale et l'insuffisance rénale chronique [46].

1- Le système IgA :

Les IgA sont les principaux anticorps produits par le système immunitaire des muqueuses. Les plasmocytes responsables de la production de l'IgA des sécrétions externes [47] sont situés sous les surfaces épithéliales au sein de la lamina propria des muqueuses et des glandes à sécrétion externe. Les précurseurs B de ces plasmocytes sont stimulés dans les plaques de Peyer de l'intestin (MALT = Mucosal Associated Lymphoid Tissue), ou dans leur équivalent respiratoire (BALM = Broncho-Pulmonaire Associated Lymphoid Tissue) et (NALT = Nasal Associated Lymphoid Tissue).

Les IgA sériques (monomères ou polymères) ne sont pas transportées vers les lumières et les IgA polymériques produites par les plasmocytes sous-épithéliaux

ne contribuent pratiquement pas au pool circulant des IgA. L'absence de corrélation de l'activité anticorps des IgA entre les deux systèmes confirme cette indépendance qui n'est toutefois pas absolue puisque l'immunisation par voie générale peut entraîner, chez des sujets préalablement immunisés par voie muqueuse par le même antigène, une réponse IgA sécrétoire. Inversement, si une stimulation antigénique muqueuse conduit essentiellement à la localisation des lymphocytes B activés dans les tissus muqueux, une minorité d'entre eux se localise dans la moelle osseuse lorsque la stimulation est répétée.

L'IgA sérique est principalement monomérique et de sous-classe essentiellement IgA1 (90%) et d'origine médullaire et elle joue le rôle de seconde barrière éliminant les antigènes ayant pénétré dans l'organisme, par voie digestive notamment, sans entraîner de conséquences inflammatoires.

2- Anomalies de la structure des molécules d'IgA :

Chez l'homme, il existe deux classes d'IgA structurellement et fonctionnellement différentes: les IgA1 et les IgA2 [48].

Les 2 classes diffèrent par 22 acides aminés de la chaîne lourde alpha. La région charnière ou « hinge » délimitée en partie sur l'IgA2, est riche en serine portant des résidus O-glycosylés [49]. Près de la moitié des patients atteints de NIGa ont une concentration sanguine d'IgA1 élevée et chez la plupart d'entre eux, on observe une augmentation de la concentration de complexes immuns constitués d'IgA1 [49, 50].

Les chaînes lourdes des molécules d'IgA1 présentent des concentrations importantes de proline, de sérine et de thréonine. Cette région comporte 18 acides aminés (223 à 240) selon la structure suivante :

Pro-Ser-Thr-Pro-Pro-Thr-Pro-Ser-Pro-Ser-Thr-Pro-Pro-Thi-Pro-Ser-Pro-Ser
223-----240

Normalement le sucre fixé par une liaison O à une sérine ou à une thréonine est la N-acétyl galactosamine (Gal-Nac) portant en position terminale une D-galactose en configuration β 1, 3 et un ou plusieurs acides sialiques, selon la représentation suivante: Ser/Thr-O-GalNac---Gal-acide sialique. Les IgA1 sont captées par un récepteur hépatique (asialo-glycoprotein) ou ASGP-R qui reconnaît les résidus terminaux galactose de la région charnière. Les patients atteints de NIGa présentent plus souvent une anomalie structurale des IgA1, qui consiste en un défaut de galactosylation des chaînes latérales d'O-glycosides de la région charnière, cette anomalie ne concerne pas les autres monosaccharides, les IgG ou les IgA2 et est restreinte aux glycanes liés à la région charnière des IgA par une liaison O [51]. La conséquence de cette anomalie est une diminution de la clairance par les récepteurs hépatique et en même temps, il y a une augmentation des dépôts dans les capillaires avec une affinité très importante pour le mésangium glomérulaire [52].

Il y a déséquilibre de l'activité des glycosyltransférases spécifiques présentes dans les cellules sécrétant des IgA1 par l'enzyme responsable, ce qui entraîne une augmentation de la production d'IgA1 hypogalactosylées dans le sang et les dépôts mésangiaux chez les patients atteints de NIGa. La sialylation excessive des O-glycosides hypogalactosylés de la région charnière des IgA1 observée chez les patients atteints de NIGa suggère que plusieurs types de glycosyltransférases spécifiques jouent un rôle pathogène. L'analyse des chaînes biosynthétiques des cellules immortalisées par le virus d'Epstein-Barr (EBV) chez les patients atteints de NIGa a permis de détecter une baisse de l'activité de la galactosyl transférase-bêta 1,3 et une augmentation de l'activité de la sialyltransférase-alpha 2,6 II spécifique de la N-acétyl galactosamine [53]. La synthèse d'IgA1 hypogalactosylées ne concerne apparemment qu'un nombre restreint de cellules sécrétant des IgA1, car le défaut de galactosylation n'affecte pas les O-glycosides d'autres protéines sériques, telles que l'inhibiteur du C1 ou l'IgD [54].

De fait le travail de recherche a été orienté dans cette direction (hypothèse immunologique) par plusieurs observations cliniques :

- 1) Les IgA1 présentes dans les complexes circulants présentent ce défaut de galactosylation des O-glycosides.
- 2) Cette anomalie a été retrouvée dans les IgA1 issues des dépôts immuns mésangiaux [55].
- 3) Dans d'autres pathologies comme le myélome à IgA1, malgré la concentration d'IgA1 circulantes est très élevée, seuls les patients qui présentent ce défaut de galactosylation des O-glycosides sont touchés par la NIGa.
- 4) La récurrence des dépôts IgA après la transplantation rénale sur le greffon chez les patients avec NIGa; et à contrario, la disparition des dépôts d'IgA chez les receveurs « non-NIGa » qui ont reçu un rein «NIGa » [56,57].

La nature exacte de ce défaut de galactosylation et les mécanismes à l'origine des lésions du mésangium ont récemment fait l'objet d'une attention particulière.

3- Complexes immuns circulants contenant des IgA :

Les Gal-Nac terminaux non galactosylés sont considérés comme des néo-antigènes par les IgG ou les IgA spécifiques des O-glycosides, ce qui conduit à la fabrication de complexes immuns circulants [52]. Le foie n'est pas capable d'éliminer ces immuns complexes par la clairance hépatique classique, car ils sont trop volumineux pour traverser les fenestrations endothéliales. Ces complexes partent dans la circulation et se déposent dans le mésangium glomérulaire.

Suzuki et coll. ont identifié des anticorps IgG spécifiques des IgA1 hypogalactosylées. Ils ont analysé l'IgG sérique et l'IgG sécrétée dans le milieu

de culture par des cellules sous-clonées circulantes productrices d'immunoglobulines et immortalisées par l'EBV chez des patients atteints de NIGa et dans un groupe contrôle composé de sujets sains [58].

Ainsi, les patients atteints de néphropathie à IgA ont une plus grande capacité à former des complexes immuns constitués d'IgA1 hypogalactosylées jouant le rôle d'antigène et d'IgG jouant le rôle d'anticorps spécifiques des O-glycosides dirigés contre ce néo-antigène de la région charnière. Le mode d'apparition des IgA1 hypogalactosylées néphropathogènes n'est pas encore clair. Du fait de la présence de quelques cas de NIGa après greffe de moelle, hypothèse est que notre moelle osseuse est le site responsable de la synthèse de ces immuns complexes [59].

La deuxième hypothèse est que les IgA1 hypogalactosylées sont secrétées comme réponse immunitaire contre un antigène présent dans les muqueuses [54].

Novak et coll. montrait que les IgA1 hypogalactosylées ont une affinité plus forte envers les cellules mésangiales que les IgA1 normales et les complexes immuns constitués d'IgA1 chez les patients de NIGa se lient plus facilement aux cellules que les IgA1 hypogalactosylées libres (poids moléculaire des complexes immuns d'environ > 700 kDa). Les complexes de plus faible poids moléculaire n'ont pas cette affinité [60]. L'acide sialique sur les IgA1 peut être la responsable de la liaison des complexes immuns des IgA1 aux cellules mésangiales [61].

L'hypothèse que les complexes circulants des IgA1 hypogalactosylées et d'anticorps anti-résidus galactose stimulent les cellules mésangiales serait une explication du mécanisme de la pathogénèse de la néphropathie à Ig A acceptable pour le moment.

4- Le rôle des récepteurs des Ig A :

Le récepteur classique reconnu qui facilite la liaison des complexes immuns constitués d'IgA1 aux cellules mésangiales est différent des récepteurs actuellement bien connus des IgA1 présents sur les monocytes RFc α (CD89) ou les hépatocytes (asialoglycoprotéine) et les cellules épithéliales des muqueuses, récepteurs des immunoglobulines polymériques. Ces récepteurs ne sont pas exprimés par les cellules mésangiales. Dans le glomérule, le récepteur à la transferrine (CD71) est le candidat principal récepteur d'IgA1 car elle facilite la liaison d'IgA1 polymériques et de complexes constitués d'IgA1 hypogalactosylées aux cellules mésangiales [62].

Des complexes immuns constitués d'IgA1 hypogalactosylées et ses anticorps induisent la libération de CD89 soluble avec fixation et cette réaction conduite à une diminution de l'expression membranaire du CD89 sur les monocytes circulants, responsable de la clairance des Ig A polymériques. Ces immuns complexes circulants (IgA-RFc α) se déposent secondairement dans le mésangium probablement par la fixation sur un second récepteur, (récepteur à la transferrine) CD71, surexprimé sur les cellules mésangiales des patients [63].

5- La conséquence de la fixation des IgA au récepteurs mésangiaux :

Les événements qui conduisent à la progression de la maladie (infiltration rénale par des monocytes-macrophages, prolifération épithéliale, lésions inflammatoires et fibreuses des glomérules) semblent communs à toutes les maladies glomérulaires chroniques. La liaison des IgA1 aux cellules mésangiales induit une prolifération mésangiale et la sécrétion par les cellules mésangiales :

- De Cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 6 (IL6), et l'interleukine 1 (IL1),
- Des facteurs de croissance comme le tumor necrosis factor (TNF α) et le transforming growth factor (TGF β).
- De chimiokines telles que l'interleukine 8 (IL8), le macrophage-inflammatory protein (MIP) et l'interferon-inducible protein 10 (IP-10).

Ces médiateurs sont capables d'induire la prolifération des cellules mésangiales ou l'augmentation de la matrice extracellulaire [64].

Les facteurs responsables de la grande variabilité clinique et histo-pathologique de NIGa avec une évolution vers la sclérose glomérulaire et l'insuffisance rénale terminale pour certains patients, la stabilité ou la guérison pour d'autres, n'est pas élucidée et est peut être dépendante de la génétique.

Influence des facteurs génétiques :

Normalement, la néphropathie à IgA est le plus souvent une affection sporadique, mais des formes familiales ont été rapportées, l'hypothèse que des facteurs génétiques prédisposent à la néphropathie à IgA est possible, mais il ne s'agit pas d'un schéma de transmission simple de type mendélien.

Beaucoup d'efforts ont été fournis pour la recherche génétique afin de trouver explication dans la pathogénie de la NIGa (Antigènes du système HLA, polymorphisme du T cell receptor, du promoteur du gène codant pour le CD89 ou pour les immunoglobulines A ou enfin de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et dans la progression de la néphropathie à IgA vers l'insuffisance rénale terminale [23]. Malheureusement, les résultats, souvent contradictoires, n'ont pas permis d'identifier le ou les gènes de susceptibilité pour la néphropathie à IgA.

Ghavari et coll., qui montrait que dans 30 familles de NIGa [24], il n'y avait pas de liaison significative n'a pas noté de relation entre la néphropathie à IgA et les principaux gènes comme candidats proposés (gène des immunoglobulines, antigènes majeurs d'histocompatibilité, gènes codant pour le CD89, l'utéro-globuline ou la galactosyl transférase). Par contre, il a mis en évidence une association étroite entre néphropathie à IgA et le locus 6p22-23 (IGAN1) dans 60% des familles analysées. D'autres études sont maintenant nécessaires pour caractériser le gène correspondant à ce locus de susceptibilité et expliquer les variations phénotypiques entre individus porteurs du trait 6p22-23 (IGAN1).

Une liaison génétique de la région chromosomique 2q36 avec la NIGa a été détectée dans une cohorte canadienne analogue, les résultats du criblage ont permis de découvrir d'autres liaisons avec les régions chromosomiques 3p24-23, 4q26-31 et 17q12-22 [25].

Les formes héréditaires et sporadiques sont similaires dans l'histoire et le pronostic clinique et ont des concentrations sériques d'IgA1 hypogalactosylées nettement plus élevées que les sujets sains de groupes contrôles [65].

La répartition des concentrations sériques parmi les membres des familles est cohérente avec la présence d'un gène majeur dominant qui peut être engagé dans le trait des NIGa familiale et sporadique. Les premiers résultats suggèrent qu'il y a peut être un lien entre le phénotype des IgA1 hypogalactosylées et la région chromosomique 10p14-15, voire la région chromosomique 8q23-34 [66].

Le Traitement de la NIgA

Après le diagnostic de maladie de Berger, il convient de faire le point sur les facteurs de risque prédictifs d'une progression potentielle :

- HTA.
- Protéinurie > 1 g/24h.
- Lésions histologiques graves ou score ≥ 8 .
- L'existence d'une insuffisance rénale chronique (FG < 60 ml/min).

Ces éléments traduisent une forme grave évolutive et peut-être déjà évoluée.

Par ailleurs, il faut tenir compte de l'existence de facteurs de risque cardiovasculaires (CV).

- Non modifiables tels que l'âge (H > 55 ans / F > 65 ans) ou décès pour cause cardiovasculaire chez les ascendants et collatéraux avant 65 ans pour les femmes et 55 ans pour les hommes.
- Modifiables tel que l'obésité (IMC + périmètre abdominal), hypercholestérolémie (HDL bas; LDL haut), l'hyper triglycéridémie, le diabète sucré, ou une infection chronique.

1- Normaliser la pression artérielle en cas d'HTA

C'est la grande priorité. Les objectifs sont difficiles à atteindre: <130/80 mmHg ou < 125/75 mmHg en cas de protéinurie > 1 g/j. Le régime pauvre en sel est nécessaire inférieur à 6 g de sel par jour (Na urinaire < 100 mmol/24h). Toutes les classes d'antihypertenseurs sont utilisables: diurétiques, bêtabloquants, Ca-bloquants, centraux, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARAII). Il faut privilégier les IEC et/ou les ARAII qui ont démontré une action additionnelle anti-protéinurique et de protection rénale dans les néphropathies diabétiques et non diabétiques. Ces patients auront souvent besoin d'une association

d'antihypertenseurs. S'il n'y a pas d'insuffisance rénale chronique, le contrôle optimal de la tension artérielle pourra se faire sur une période allant jusqu'à 6 mois.

2- *Réduction de la protéinurie si elle est supérieure à 1 g/24 h malgré le contrôle optimal de la tension artérielle.*

Utiliser et optimiser le traitement par IEC et/ou ARAII. La tolérance rénale des ARAII est meilleure que celle des IEC. Il faut ajuster la dose en fonction du résultat de la protéinurie de 24h. En cas de dose forte d'IEC ou d'ARAII et si la cible n'est pas atteinte, il convient de privilégier l'association IEC + ARAII. Il convient de même de sensibiliser le patient à son régime pauvre en sel. L'efficacité anti-protéinurique des IEC ou ARAII est majorée par les diurétiques, et peut être par les statines. En l'absence de lésions histologiques sévères, il est possible de patienter 6 mois ou plus pour obtenir ce contrôle.

3- *Le contrôle supplémentaire des lésions histologiques sévères.*

Dans notre expérience, un score supérieur ou égal à 8 est une indication de traitement supplémentaire par Prednisolone (Bolus intra veineux puis relais per os). L'existence de glomérules avec lésions de HSF (> 10%) et / ou de croissants sont des signes de gravité. Bien entendu, les formes avec plus de 25% de croissants (GN Endo et Extra-capillaires à IgA primaire) et > à 50 % de croissants (GN Extra-capillaire à IgA primaire) sont des urgences thérapeutiques nécessitant corticoïdes plus ou moins immunosuppresseurs au même titre que dans les autres vascularites.

Les choix thérapeutiques:

1- L'huile de poisson :

L'huile de poisson (Fish Oil = FO) est riche en lipides Omega 3, dont l'acide eicosapentaénoïque et aurait la capacité de diminuer les effets des cytokines et

donc une efficacité en cas d'inflammation au cours de la progression de la NIgA.

A la Mayo Clinic en 1994 [67], un essai randomisé contrôlé est publié incluant 106 patients avec 55 patients recevant 12 g FO et 51 patients recevant 12 g d'huile d'olive (Placebo) pendant 2 ans. A l'inclusion, 68% des patients avaient une insuffisance rénale chronique (P Créatinine > 15 mg/l). L'objectif principal était l'observation de l'augmentation de 50% de P Créatinine évaluée à 2 ans et plus : 3/55 (5%) dans le groupe FO et 14/51 (27%) dans le groupe placebo (P = 0,002). Le critère secondaire combiné décès/IRCT-Dialyse était de 10% pour FO et 40% pour le groupe placebo (P < 0,006) à 4 ans.

En 1999 [68], le recul moyen atteint 6,4 ans et les résultats sont les suivants : l'augmentation de 50% de P Créatinine est observée chez 17/55 (31%) dans le groupe FO et 29/51 (57%) dans le groupe placebo (P = 0,002). La survie sans événement particulier à 5 ans est respectivement de 79% pour le groupe FO et 49% pour le groupe placebo (P = 0,002). Le pourcentage de patients en IRCT/Dialyse est de 8/55 (15%) dans le groupe FO et 19/51 (37%) dans le groupe placebo (P = 0,009). La survie rénale à 8 ans est de 85% pour le groupe FO et 56% pour le groupe placebo (P = 0,009).

Le même groupe de la Mayo Clinic [69] a comparé des doses modérées de FO (Low FO) comme dans l'essai précédent (correspondant à 12 g de Maxepa[®] ou 4 g d'Omacor[®]) à des doses fortes doublées (High FO) dans un essai randomisé contrôlé (N = 73). A l'inclusion, tous les patients sont en insuffisance rénale chronique avec une P Créatinine > 15 mg/l répartis ainsi: 63 patients avec P Créatinine entre 15 et 29 mg/l et 10 patients entre 30 et 49 mg/l. Dans cette étude 92% des patients sont hypertendus et tous ont une protéinurie > 1,5 g par jour. L'objectif principal était la pente individuelle annualisée de 1/P créatinine. Aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes sur le critère principal et

les critères secondaires. Finalement, l'effet de 4 g par jour versus 8 g par jour d'Omacor[®]) est similaire.

Concernant l'association de FO avec les corticostéroïdes, une étude en 2006 réalisée par Hogg et coll. ne montrait aucune différence dans la survie rénale chez 32 patients inclus dans 3 bras: corticoïdes seul, ou FO, ou un placebo [70], avec un débit de filtration glomérulaire supérieur à 50 ml/min et protéinurie de modérée à sévère.

Par contre autre étude randomisée contrôlée avec fonction rénale normale et protéinurie légère à modérée réalisée par Ferraro et coll. en 2009 démontrait que les patients ont bénéficié de l'association de bloqueurs du système rénine-angiotensine et FO pendant 6 mois en comparaison avec le groupe recevant IEC et ou ARAII seul [71].

- P créatinines=créatinine plasmatique

2- Amygdalectomie :

Le traitement de toutes les sources d'infection participe à éviter les poussées de la NIgA. L'amygdalectomie dans les cas d'infection des voies aériennes supérieures récidivantes semble efficace. Quelques études ont montré qu'il existe des anomalies en rapport avec la production locale et le métabolisme de l'IgA et certaines équipes mettent l'amygdalectomie dans leurs protocoles de traitement en cas d'hématurie macroscopique répétée [71]. Son intérêt a été évoqué encore récemment par des équipes japonaises, mais il ne s'agit que d'études rétrospectives [72,73]. 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. Une étude toujours japonaise, montre qu'après un traitement par corticothérapie pendant 18 mois associée à une amygdalectomie, il existe une nette amélioration de la

protéinurie et des lésions histologiques sans altération de la fonction rénale [74] sur une période de 54 mois de surveillance.

3- Blocage du système rénine-angiotensine :

Les études conduites spécifiquement dans la néphropathie à IgA sont malheureusement peu nombreuses. Certaines ont montré l'effet antiprotéinurique des IEC [75,76].

La première étude montrant une efficacité importante a été menée par Praga et coll. [77]. Les auteurs ont montré une meilleure survie rénale chez les patients présentant une NIgA 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. Treize pour cent 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 NIgA le Valsartan à un placebo [78]. Cette étude est sujette à caution. Les auteurs prônent la supériorité de la stratégie avec un ARA II 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 ARAII chez des patients ayant une néphropathie glomérulaire. L'association plutôt qu'une monothérapie IEC ou ARAII, avec des niveaux de pression artérielle identiques, assure une diminution plus importante de la protéinurie [79].

Récemment, une étude chinoise fait par Cheng et coll. sur 207 patients atteints de NIGa avec un suivi de 6 mois et traités par Losartan à 100 mg ou 200 mg par jour associé à une faible ou forte dose d'IEC. Le Losartan à 200 mg par jour baisse significativement plus la protéinurie et la perte de fonction rénale est moindre dans ce groupe [80]. La conclusion des auteurs est de confirmer que IEC et ARAII sont égaux pour diminuer de façon importante la protéinurie et également comme néphroprotecteurs.

4- Les corticoïdes

Malgré des études plus anciennes [81-85], les corticoïdes ont été mis en avant par l'essai publié en 1999 par Pozzi [86]. Le schéma comportait, vs placebo, 3 bolus de 1 g de méthylprednisolone pendant 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). Les résultats à long terme de cette étude ont été publiés en 2004 [87]. 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 [88], mais ceux-ci étaient utilisés à la faible dose de 20 mg/j, suggérant indirectement que de fortes doses sont indispensables.

5- Les Immunosuppresseurs :

L'utilisation est habituellement combinée aux Stéroïdes.

- Cyclophosphamide:

L'étude de Ballardie Fw [89] inclut 38 patients tous protéinuriques et tous en insuffisance rénale chronique progressive (P Créatinine comprise entre 130 μ mol/l et 250 μ mol/l). Le groupe traité (N = 19) reçoit 40 mg par jour de Prednisolone (10 mg par jour à 2 ans), et 1,5 mg/kg/jour de Cyclophosphamide

relayé à 3 mois par Azathioprine pendant 2 ans minimum. L'événement principal est la survie rénale : à 5 ans 72% dans le groupe traité vs 6% dans le groupe contrôle (P = 0,006). Parallèlement, la protéinurie était significativement réduite après 1 an et l'hématurie microscopique réduite après 6 mois.

- Azathioprine :

L'étude pédiatrique japonaise [90,91] inclut 78 patients et compare Prednisolone + Azathioprine + Heparin/Warfarin + Dipyridamole (N = 40) versus Heparin/Warfarin + Dipyridamole seulement (N = 38) pendant 2 ans. La Prednisolone était donnée à la dose de 2 mg/kg/jour puis baisse régulière et l'Azathioprine à la dose de 2 mg/kg/jour (GB > 4000/m³).

A l'inclusion, la majorité des patients (82%) présentaient une protéinurie asymptomatique avec hématurie. Ils avaient tous une fonction rénale normale et sur le plan histologique avaient tous des lésions diffuses de prolifération mésangiale (> 80% des glomérules) avec augmentation de la substance mésangiale.

- Mycophénolate Mofetil (MMF) :

On trouve 3 essais récents dans la littérature :

L'essai de Maes Bd [92] publié en 2004 porte sur 34 patients randomisés traités par 2 g de MMF pendant 3 ans versus 13 non traités. Aucune différence pour le critère principal ou les critères secondaires.

L'essai de Tang S [93] publié en 2005 porte sur 40 patients avec tous une protéinurie > 1 g/jour. 20 patients ont reçu MMF pendant 24 semaines vs 20 patients dans le groupe Contrôle. L'objectif principal est la réduction de 50% de la protéinurie. Au bout de 18 mois, la protéinurie moyenne était de 62% des valeurs initiales dans le groupe MMF vs 120% dans le groupe Contrôle (P = 0,003), (effet favorable sur la protéinurie).

L'essai de Frisch G [94] a porté sur 32 patients avec protéinurie $> 1 \text{ g} \pm \text{IRC} \pm \text{HTA}$. L'objectif principal, défini comme une augmentation de 50% de P Créatinine, a été atteint chez 5/17 patients (29%) dans le groupe traité (MMF 2 g/j pendant 1 an) vs 2/15 patients (13%) dans le groupe contrôle (P = NS). Au total, le résultat est négatif.

Un essai pédiatrique coordonné par Hogg R [95] et utilisant MMF vs Placebo n'est pas encore terminé.

Ainsi, pour le moment, il n'y a pas de recommandations claires pour le traitement curatif ou une stratégie thérapeutique unique dans la décision thérapeutique face à la protéinurie et la créatininémie d'un patient atteint de NIGa.

Les progrès viendront sans doute pour les futurs choix thérapeutiques, de l'intégration des données histologiques et de l'évaluation de l'efficacité des différents protocoles de traitements. La nouvelle classification histologique d'Oxford donnera peut être la solution pour ces choix.

La NIgA chez l'enfant

L'incidence est difficile à estimer car il y a des différences d'indication de la ponction-biopsie rénale selon que les enfants sont identifiés au cours d'un programme de dépistage de masse, présentent des symptômes, ont une certaine origine ethnique ou certains facteurs environnementaux.

La NIgA est décrite comme bénigne chez les enfants par opposition à celle des adultes [96], mais une étude plus récente par Wyatt, a montré que 13% des patients avec NIgA diagnostiqués avant l'âge de 18 ans peuvent développer une IRCT dans les 10 ans et 30% dans les 20 ans [97].

En France, Italie, Japon et Australie, l'incidence annuelle se situe à 2 à 3 pour 100 000 habitants et la prévalence de 25 à 30 pour 100 000 [98]. Chez les enfants, 6% des causes d'hématurie microscopique sont due à la NIgA et 31% de l'hématurie macroscopique, la NIgA représente environ 12% à 25% des glomérulopathies prouvée par PBR [99].

En 2005, Park et coll. ont décrit que, chez 116 enfants d'une série coréenne, identifiés par un programme annuel de dépistage scolaire et ayant bénéficié de PBR, trente-quatre des 51 (66%) enfants avec hématurie / protéinurie ont eu un diagnostic de NIgA [100].

Physiopathologie:

Les mécanismes qui conduisent à l'apparition de la maladie de Berger sont complexes et différents et pour le moment pas encore complètement découvert. Les études génétiques (spécialement des formes familiales) sont en cours, mais une confirmation se fait attendre. La maladie est volontiers associée à des infections des voies aériennes supérieures, et il y a peut-être un déficit de production des IgA2 dans les muqueuses du fait d'une dysrégulation lymphocytaire T. Ce déficit favorise la répétition des infections et l'exposition

aux agents infectieux. Cette stimulation locale excessive conduit à la fabrication importante de lymphocyte B et d'IgA1, ces IgA1 présentant une anomalie biochimique, le nombre de molécules de sucre attachées est diminué. Cette hypoglycosylation favorise l'agrégation entre elles des IgA1, qui forment de volumineux complexes difficiles à éliminer. Elles sont reconnues comme anormales par les autres anticorps de l'organisme. Les IgG ou IgA normalement glycosylées se comportent comme des auto-anticorps et forment des complexes immuns avec les IgA1 hypoglycosylées [101].

Anatomie pathologique:

L'immunofluorescence est indispensable au diagnostic de NIGA qui repose sur la détection d'immunoglobulines A de façon prédominante. Au stade de glomérules transformés en pain à cacheter, les dépôts d'IgA peuvent soit disparaître [102], soit persister. Les dépôts d'IgA sont accompagnés dans la même localisation mésangiale de dépôts de C3, alors que les facteurs C4 et C1 du complément sont la plupart du temps absents [103].

En microscopie optique, les lésions glomérulaires princeps sont mésangiales et chez les enfants, peuvent être absentes. Les axes mésangiaux sont le plus souvent élargis avec une matrice mésangiale épaissie, dans certains cas de façon segmentaire, parfois aussi avec une prolifération mésangiale (focale ou diffuse). Les lésions tubulo-interstitielles sont associées aux lésions glomérulaires et sont en rapport avec l'importance de celles-ci, il peut y avoir un œdème, une infiltration faite de cellules mononuclées ou une fibrose avec des tubes atrophiques [28].

Aspect clinique:

Deux tableaux cliniques peuvent être identifiés au début: des épisodes récidivants d'hématurie macroscopique et l'association asymptomatique d'une hématurie microscopique et d'une protéinurie.

Ces hématuries macroscopiques apparaissent souvent 24 à 48 heures après un épisode infectieux des voies aériennes supérieures ou, plus rarement, au cours d'un effort physique. Plusieurs études européennes montraient que la NIgA chez les enfants se présente dans 70 à 80% par une hématurie macroscopique [104], contre 25% au Japon du fait du programme annuel de dépistage des anomalies urinaires [105].

Une protéinurie ou une hématurie microscopique est un signe révélateur dans 20% des cas. Une protéinurie modérée est fréquente et certains enfants ont à la fois un syndrome néphrotique à lésions glomérulaire minimes corticosensible et une maladie de Berger [106].

L'hypertension (définie par une élévation de la tension artérielle diastolique >90 mmHg, chez les enfants), est rare en cas de NIgA environ 1,5 à 3% [107].

Dix pour cent des enfants peuvent avoir un épisode d'IRA soit au début de la maladie ou pendant les épisodes d'hématuries macroscopiques. L'IRCT est rarement présente en cas de NIgA chez les enfants [97].

Evolution et facteurs pronostiques:

Chez sept patients sur dix, l'évolution se caractérise par des récurrences d'hématurie macroscopique pendant 2 à 3 jours, variables d'un patient à l'autre et d'une poussée à l'autre pour un même patient; quelques-fois par une protéinurie légère ou modérée (15%) ou IRA (10%). Ces poussées durent environ 2 à 5 jours et suivent une infection soit respiratoire soit gastro-

intestinale. La plupart des enfants ont une rémission clinique et biologique. Les facteurs des risque de progression vers l'IRCT à 20 ans sont la protéinurie >1g/24h, l'HTA, et la sévérité histologique [108]. Yoshikawa et coll. montraient que la survie rénale à sept ans est de 99% quand la protéinurie est inférieure à 1g/24h et la créatinine sérique inférieure à 150 mmol /l, 87% quand l'un des paramètres est supérieur à ces valeurs, et 21% lorsque les deux paramètres dépassent ces valeurs [109].

Facteurs génétiques:

L'existence de facteurs génétiques prédisposant à la NIgA est probable. Des anomalies de glycolysation de la région charnière de l'IgA joueraient un rôle-clé dans le dépôt mésangial. La première étude est celle de Ghavari et coll. qui ont réalisé une analyse de liaison sur la totalité du génome dans 30 familles de néphropathie à IgA [24]. Cette étude a montré une association étroite entre néphropathie à IgA et le locus 6p22-23 dans 60% des familles analysées. D'autres études sont maintenant nécessaires pour caractériser le gène correspondant à ce locus de susceptibilité et expliquer les variations phénotypiques entre individus porteurs du trait 6p22-23.

Traitement:

Le traitement de la néphropathie à IgA est controversé. L'interprétation des études publiées est difficile en raison du petit nombre de grandes séries pédiatriques, des lésions histologiques différentes entre les enfants et les adultes, et de l'absence d'homogénéité des séries d'enfants étudiées quant au protocole thérapeutique. Beaucoup de ces études montraient l'importance d'arriver à un certain nombre d'objectifs chez les patients avec NIgA pour diminuer le risque d'aggravation de la fonction rénale. Les objectifs actuels sont très stricts: tension artérielle 130/80 mmHg, voire moins et baisse de la protéinurie à moins de 0,5 g/J [110].

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont utilisés chez les enfants avec NIGa comme antihypertenseurs et en même temps comme néphroprotecteurs. On commence le traitement par IEC quand la protéinurie est à plus de 1g/j [111]. Les antagonistes du récepteur de type 1 à l'angiotensine 2 semblent réduire de façon équivalente la protéinurie. Dans les formes graves de la maladie, la corticothérapie joue un rôle considéré comme important, spécialement chez les enfants avec protéinurie > 3g/j, comme dans les formes histologiques graves avec dégradation de la fonction rénale [112].

Bibliographie:

1. Levy M, Beaufils H, Gubler MC, Habib R: Idiopathic recurrent macroscopic hematuria and mesangial IgA-IgG deposits in children. *Clin Nephrol.* 1973;1:63–69.
2. Berger J, Hinglais N: Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Néphrol.* 1968 ;74:694-695.
3. Galla JH: IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995;47:377-387.
4. Simon P, Ramee MP, Autuly V, et al: Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age. *Kidney Int.* 1994;46:1192-1198.
5. Schena FP, Cerullo G, Rossini M, et al: Increased risk of end-stage renal disease in familial IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:453–460.
6. Levy M, Berger J: Worldwide perspective of IGA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1988;12: 340–347.
7. Haas M: Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:829–842.
8. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, Pei Y, Cattran DC: A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1541–1548.
9. Simon P, Ramee MP, Rehouni Boulahrouz R, et al: Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int.* 2004;66:905–908.
10. Schena FP, and Italian Group of Renal Immunopathology: Survey of the Italian registry of renal biopsy. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:418–426.
11. Floege J, Grone HJ: IgA nephropathy: frequent, but rarely diagnosed. *Internist (Berl).* 2003 Sep;44:1131-1139.
12. Ballardie FW, O'Donoghue DJ, Feehally J: Increasing frequency of adult IgA nephropathy in the UK?. *Lancet.* 1987;2:1205.
13. Batinić D, Šćukanec-Spoljar M, Milosević D, et al: Clinical and histopathological characteristics of biopsy-proven renal diseases in Croatia. *Acta Med Croatica.* 2007 Sep;61:361-364.

14. Bahiense-Oliveira M, Mota ELA, Saldanha LB, Penna DO, Barros RT & Romão Jr JE: Primary glomerular diseases in Brazil: is the frequency of focal and segmental glomerulosclerosis increasing? *Clinical Nephrology*. 2004;61:90-97.
15. [http : WWW.usrds.org](http://WWW.usrds.org).
16. Wyatt RJ, Julian BA, Baehler RW, et al: Epidemiology of IgA nephropathy in central and eastern Kentucky for the period 1975 through 1994. Central Kentucky Region of the South-Eastern United States IgA Nephropathy DATABANK Project. *J Am Soc Nephrol*. 1998; 9:853–858.
17. Briganti EM, Dowling J, Finlay M, et al: The incidence of biopsyproven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:1364–1367.
18. Xie Y, Chen X: Epidemiology, major outcomes, risk factors, prevention and management of chronic kidney disease in China. *Am J Nephrol*. 2008;28:1–7.
19. Lai KN, Wang AY: IgA nephropathy: common nephritis leading to end-stage renal failure. *Int J Artif Organs*. 1994;17:457–460.
20. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H, Yamaguchi Y: Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int*. 2003 Jun;63:2286-2294.
21. Schena P: A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med*. 1990;89:209-215.
22. Lévy M., Lesavre P: Facteurs génétiques dans la maladie de Berger (néphropathie à IgA). In : Grünfeld J.P., éd. *Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences. 1991:41-68.
23. Hsu S, Ramirez S, Winn M, Bonventre J, Owen W: Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2000;57:818-835.
24. Gharavi AG , Yan Y, Sco lari F, et al: IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet*. 2000;26:354-357.
25. Beerman I, Novak J, Wyatt RJ, et al: The genetics of IgA nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3:325-338.
26. Aucouturier P, Monteiro RC, Noel LH, Preud'homme JL, Lesavre P: Glomerular and serum immunoglobulin G subclasses in IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989;51:338-347.
27. Renato C. Valérie L et al: Pathogénie de la maladie de Berger Implication des immunoglobulines A et de leurs récepteurs. *Médecine sciences*. 2003;19:1233-1241.

28. Laurent-Pilonchery B, Alamartine E : Glomérulonéphrites à dépôts mésangium d'IgA et purpura rhumatoïde. Atlas de pathologie rénale. 2008:181-198.
29. Yoshimura M, Kida H, Abe T, Takeda S, Katagiri M, Hattori N: Significance of IgA deposits on the glomerular capillary walls in IgA nephropathy. Am J Kidney Dis. 1987;9:404–409.
30. Haas M: Histology and immunohistology of IgA nephropathy. J Nephrol, 2005;18:676-680.
31. Ikezumi Y, Suzuki T, Imai N, et al: Histological differences in new-onset IgA nephropathy between children and adults. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:3466–3474
32. Churg, J Bernstein J, and RJ Glasscock. Renal disease: classification and atlas of glomerular disease. New York: Igaku-Shoin .1995; 2nd edition, 541 pages.
33. Cattran Dc, Coppo R, Cook HT, Feehally J and RobertsI: The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. Kidney Int. 2009;76:534–545.
34. Berthoux FC, Laurent B, Alamartine E, Diab N: New subgroup of primary IgA nephritis with thin glomerular basement membrane (GBM): syndrome or association. Nephrol Dial Transplant. 1996;11:558-559.
35. Alamartine E, Sabatier JC, Berthoux FC: Comparison of pathological lesions on repeated renal biopsies in 73 patients with primary IgA glomerulonephritis: value of quantitative scoring and approach to final prognosis. Clin Nephrol. 1990;34:45–51.
36. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, et al: Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose deficient IgA1 levels. Kidney Int. 2002;71:1148–1154.
37. Philippe Lesavre: La maladie de Berger. Médecine thérapeutique. 1999;5:345-351.
38. Richard J. Glasscock: IgA nephropathy: challenges and opportunities. Cleveland clinic Journal of Medicine. 2008;75,569-576.
39. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademcher DM: Proteinuriapatterns and their association with subsequent end-stage renal diseasein IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2002;17:1197–1203.
40. Berthoux FC, Mohey H, Afiani A: Natural history of primary IgA nephropathy. Semin Nephrol. 2008 Jan;28:4-9.
41. Schena FP: Ig A nephropathies. Oxford Textbook Clin Nephrol. 1998;1:537-570.

42. Hall, CL, Bradley, R, Kerr, A, et al: Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. *Clin Nephrol.* 2004;62:267-272.
43. Yoshikawa N, Iijima K, Matsuyama S, Suzuki J, Kameda A, Okada S, Nakamura H: Repeat renal biopsy in children with IgA nephropathy. *Clin Nephrol.*1990;33:160-167.
44. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthoux F: Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis : an extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis.* 1991;18:12-19.
45. Manno C, Strippoli GF, D'Altri C, Torres D, Rossini M, Schena FP: A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: a retrospective study. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:763-775.
46. B. A. Julian, H. Suzuki, J. Mestecky et J. Novak: Mécanismes en jeu dans la néphropathie à IgA. *Actualités Néphrologiques.* 50e année Hôpital Necker. 2009:241-58.
47. Van Es L.A: Pathogenesis of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1992;41:1720-1729.
48. Mestecky J: Immunobiology of IgA. *Am J Kidney Dis.* 1988;12: 378-383.
49. Tomana M, Matousov K, Julian BA, et al: Galactose-deficient IgA1 in sera of IgA nephropathy patients is present in complexes with IgG. *Kidney Int.* 1997;52:509-516.
50. Coppo R, Basolo B, Piccoli G, et al: IgA1 and IgA2 immune complexes in primary IgA nephropathy and Henoch-Schonlein nephritis. *Clin Exp Immunol.* 1984;57:583-590.
51. Feelhally J , Allen A : Structural features of IgA molecules which contribute to IgA nephropathy. *J Nephrol.* 1999;12:59–65.
52. Tomana M, Novak J, Julian BA, et al: Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest.*1999;104:73-81.
53. Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S, et al: IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest.* 2008;118:629-639.
54. Hiki Y, Odani H, Takahashi M, et al: Mass spectrometry proves under-O-glycosylation of glomerular IgA1 in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2001;59:1077-1085.

55. Silva FG, Chander P, Pirani CL, et al: Disappearance of glomerular mesangial IgA deposits after renal allograft transplantation. *Transplantation*. 1982;33:241-246.
56. Ji, S, Liu, M, Chen, J, et al: The fate of glomerular mesangial IgA deposition in the donated kidney after allograft transplantation. *Clin Transplant*. 2004; 18:536.
57. Suzuki H, Moldoveanu Z, Hall S, et al: IgA nephropathy : characterization of IgG antibodies specific for galactose-deficient IgA1. *Contrib Nephrol*. 2007; 157:129-133.
58. Kimura S, Horie A, Hiki Y, et al: Nephrotic syndrome with crescent formation and massive IgA deposition following allogeneic bone marrow transplantation for natural killer cell leukemia/lymphoma. *Blood*. 2003;101:4219-4221.
59. Smith AC, de Wolff JF, Molyneux K, et al: O-glycosylation of serum IgD in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1192-1199.
60. Novak, J., Tomana, M., Matousovic, K., Brown, R., Hall, S., Novak, L., Julian, B.A., Wyatt, R.J., and Mestecky, J: IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. *Kidney Int*. 2005;67:504-513.
61. Leung JC, Tang SC, Lam MF, et al: Charge-dependent binding of polymeric IgA1 to human mesangial cells in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2001;59: 277-285.
62. Haddad E, Moura IC, Arcos-Fajardo M, et al: Enhanced expression of the CD71 mesangial IgA1 receptor in Berger's disease and Henoch-Schönlein nephritis : association between CD71 expression and IgA deposits. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:327-337.
63. Moura IC, Centelles MN, Arcos -Fajardo M, 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;194:417-425.
64. Duque N, Gomez-Guerrero C, Egido J: Interaction of IgA with Fcα receptors of human mesangial cells activates transcription factor nuclear factor-κB and induces expression and synthesis of monocyte chemoattractant protein-1, IL-8, and IFN-inducible protein 10. *J Immunol*. 1997;159:3474-3482.
65. Gharavi AG , Moldoveanu Z, Wyatt RJ, et al: Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19:1008-1014.
66. Kiryluk K, Suzuki H, Moldoveanu Z, et al: Mapping a gene for familial IgA nephropathy through quantitative trait analysis of gal-deficient IgA1 levels. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:133A-134A.

67. Donadio Jv Jr, Bergstralh Ej, Offord Kp, Spencer Dc, Holley KE: A controlled triad of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1994;331;1194-1199.
68. Donadio Jv Jr, Grande Jp, Bergstralh Ej, Dart Ra, Larson Ts, Spencer Dc: 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;10:1772-1777.
69. Donadio Jv Jr, Larson Ts, Bergstralh Ej, Grande Jp: A randomized trial of high-dose compared with low-dose omega-3 fatty acids in severe IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12;846-847.
70. Hogg RJ, Fitzgibbons L, Atkins C, et al: Efficacy of omega-3 fatty acids in children and adults with IgA Nephropathy is dosage- and size-dependent. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:1167-1172.
71. Marie C. Béné, Gilbert C. Faure, Bruno Hurault De Ligny, Anne Kennel De March: Clinical involvement of the tonsillar immune system in IgA nephropathy. *Acta Otolaryngologica.* 2004;124:10-14.
72. Hotta O, Miyoshi M, Furuta T: Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:736-743.
73. Xie Y, Nishi S, Ueno M: The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2003;63:1861-1867.
74. Carlo Manno, Diletta Domenica Torres, Michele Rossini, Francesco Pesce and Francesco Paolo Schena: Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24:3694-3701.
75. 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;9:265-269.
76. Woo KT, Lau YK, Wong KS, Chiang GCS: ACEI/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephritis. *Kidney Int.* 2000;58:2485-2491.
77. 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;14:1578-1583.

78. 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;47:751-760.
79. Russo D, Minutolo R, Pisani A: Coadministration of Losartan and Enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:18-25.
80. Cheng J, Zhang W, Zhang XH, He Q, Tao XJ, Chen JH : ACEI/ARB therapy for IgA nephropathy: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63:880-888.
81. Lai KN, Lai FM, Ho CP, Chan KW: Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin Nephrol.* 1986;26:174-180.
82. Welch TR, Fryer C, Shely E, Witte D, Quinian M: Doubleblind, controlled trial of short-term prednisone therapy in IgA glomerulonephritis. *J Ped.* 1992;121:471-477.
83. 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.
84. Kobayashi Y, Hiki Y, Kokubo T, Hori A, Tateno S: Steroid therapy during the early stage of progressive IgA nephropathy. *Nephron:* 1996;72:237-242.
85. 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.
86. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al: Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353:883-887.
87. 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;15:157-163.
88. 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;41:972-983.
89. Ballardie Fw, Roberts Is: Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:142-148.
90. Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, Takekoshi Y, Honda M, Awazu M, Ito K, Iataka K, Koitabashi Y, Yamaoka K, Nakagawa K, Nakamura H, Matsuyama S, Seino Y,

- Takeda N, Hattori S, Ninomiya M: A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:101-109.
91. Yoshikawa N, Ito H: Combined therapy with prednisolone, azathioprine, heparin-warfarin, and dipyridamole for paediatric patients with severe IgA nephropathy – is it relevant for adult patients?. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1097-1099.
 92. Maes Bd, Oyen R, Claes K, Evenepoel P, Kuypers D, Vanwalleghem J, Van Damme B, Vanrenterghem Yf: Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy : results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int*. 2004;65:1842-1849.
 93. Tang S, Leung Jc, Chan Ly, Lui Yh, Tang Cs, Kan Ch, Ho Yw, Lai Kn: Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2005;68:802-812.
 94. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, Markowitz G, D'agati V, Radhakrishnan J, Preddie D, Crew J, Valeri A, Appel G: Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced igA nephropathy : a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20: 2139-2145.
 95. Hogg Rj, Wyatt Rj: Scientific Planning Committee of the North American IgA Nephropathy Study. A randomized controlled trial of mycophenolate mofetil in patients with IgA nephropathy (ISRCTN6257616). *BMC Nephrol*. 2004;5:3.
 96. Linne T, Berg U, Bohman S-O, Sigström L: Course and long-term outcome of idiopathic IgA nephropathy in children. *Pediatric nephrology*. 1991;5:383–386.
 97. Wyatt RJ, Kritchevsky SB, Woodford SY, Miller PM, Roy S 3rd, Holland NH, Jackson E, Bishof NA: IgA nephropathy: long-term prognosis for pediatric patients. *J Pediatr*. 1995;127:913–919.
 98. P. Simon, M.P. Ramee, K.S. Ang and G. Cam: Évolution de l'incidence annuelle des glomérulonéphrites primitives dans une population de 400 000 habitants au cours d'une période de 10 ans (1976-1985). *Néphrologie*. 1986;5:185–185.
 99. Decramer S: La maladie de Berger chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. 2002;9:519-529.
 100. Park YH, Choi JY, Chung HS: Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20:1126–1130.
 101. Moura IC, Arcos-Fajardo M, Gdoura A, Leroy V, Sadaka C, Mahlaoui N, Lepelletier Y, Vrtovsnik F, Haddad E, Benhamou M, Monteiro RC: Engagement of transferrin

- receptor by polymeric IgA1: Evidence for a positive feedback loop involving increased receptor expression and mesangial cell proliferation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2667–2676.
102. Lee Hs, Lee Ms, Lee SM, et al: Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:342-348.
103. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, et al: Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:728–735.
104. Levy M, Gonzalez-Burchard G and Broyer M et al: Berger's disease in children: natural history and outcome, *Medicine (Baltimore)*. 1985;64:157–180.
105. Yoshikawa N, Iijima K, Ito H: IgA nephropathy in children. *Nephron*. 1999;69:1-706.
106. Southwest Pediatric Nephrology Study Group. Association of Ig nephropathy with steroid-responsive nephritic syndrome. *Am J Kidney Dis*. 1985;5:157-164.
107. Yoshikawa N, Ito H, Yoshiara S, Nakahara C, Yoshiya K, Hasegawa O, Matsuo T: Clinical course of IgA nephropathy in children. *J Pediatr*. 1987;110:555-560.
108. D'Amico M: Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol*. 2004;24:179-196.
109. Yoshikawa N, Ito H, Nakamura H: Prognostic Indicators in Childhood IgA Nephropathy. *Nephron*. 1992;60:60-67.
110. Nolin L, Courteau M: Management of IgA nephropathy: evidence-based recommendations. *Kidney Int Suppl*. 1999;70:S56–62.
111. Julian, BA: Treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol*. 2000;20:277.
112. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, et al: Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:511–517.

Deuxième Partie

Le Travail

Index

❑ Introduction	55
❑ Objectifs de l'étude	57
❑ Matériel et Méthodes	58
❑ Résultats	65
❑ Discussion	71
❑ Légende des figures et des tableaux	77
❑ Bibliographie	100
❑ Abréviations	103

Introduction

Contrairement aux idées premières, la néphropathie à IgA (NIgA) n'est pas d'un pronostic bénin puisque 20 à 30% des patients évoluent vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Le diagnostic ne peut se faire que par la ponction biopsie rénale (PBR) avec lecture en microscopie optique et en immunofluorescence.

Chaque année, la NIgA touche environ 1500 nouveaux patients en France ; elle touche plus volontiers les sujets jeunes et l'évolution sera alors de longue durée (plusieurs décennies).

La grande difficulté dans cette maladie est de prédire l'évolution à long terme (10 ou 20 ans après le début de la maladie) vers l'IRCT avec nécessité de prise en charge en dialyse et d'évaluer les facteurs pronostiques présents au moment du diagnostic et capables de prédire le devenir final du patient.

Dès les années 1990, l'analyse statistique selon le modèle de Cox a permis d'évaluer et de clarifier les résultats. Ce modèle permet de calculer la survie sans l'évènement choisi (dialyse, décès, ou autre) en tenant compte de tous les patients avec leur suivi individuel qui varie de quelques mois à quelques décennies ; l'analyse de l'influence des facteurs de risque (FdR) sur cette survie peut être faite pour chaque facteur séparément (monofactorielle) ou pour plusieurs facteurs en même temps (analyse multifactorielle).

L'analyse détaillée de la littérature internationale sur les facteurs prédictifs de l'évolution finale vers la dialyse dans cette maladie permet de classer les FdR en deux grands groupes: majeur /consensuel contre les autres.

A) les facteurs de risque majeurs et consensuels [1,2] sont au nombre de trois:

- ◆ L'hypertension artérielle: apparition ou présence
- ◆ Un débit de protéinurie ≥ 1 g/24h

◆ La sévérité des lésions histologiques sur la biopsie rénale qui permet le diagnostic initial (PBR1). Ces lésions graves sont le nombre de glomérules en pain-à-cacheter (obsolescent) ou avec des croissants ou avec une hyalinose segmentaire et focale; il peut exister aussi des lésions artériolaires évoluées ainsi que des lésions de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire.

Jusqu'à maintenant, il n'y avait pas de classification histologique internationale pour la NIgA, et chaque équipe utilisait la classification de Haas ou sa propre classification [3,4,5]. Fin 2009 a été publié la Classification Internationale dite d'Oxford pour la NIgA; on attend la validation pratique sur différents cohortes avant son adoption définitive.

B) Les autres facteurs sont nombreux avec des résultats souvent contradictoires et non confirmés par plusieurs groupes: l'âge au début de la maladie [6], le sexe, le surpoids/obésité [7], l'hypertriglycémie avec hyperuricémie [8], certains gènes impliqués dans l'HTA, ou le polymorphisme de certaines cytokines, ou certains antigènes du système HLA [9], etc.....

Objectifs de l'étude

Ce travail a deux objectifs principaux :

- 1- Confirmer et valider dans notre cohorte de NIGa les 3 facteurs consensuels comme facteurs significatifs et indépendants prédictifs d'une évolution ultérieure vers la Dialyse ou le Décès (avant dialyse).
- 2- Utiliser ces 3 FdR pour développer un modèle simple de Risque Rénal Absolu (RRA) dont le score évalué au moment du diagnostic permettrait une prédiction du devenir à long terme (10 et 20 ans).

Matériel et Méthodes

1 - Les patients avec NIgA (IGAN-STET-CO):

Notre cohorte de patients avec NIgA a été recrutée par le Service de Néphrologie, Dialyse, et Transplantation Rénale du CHU de Saint Etienne à l'Hôpital Nord (IGAN-STET-CO). La cohorte est prospective et inclus tous les patients avec diagnostic de Néphropathie à IgA primaire dont la biopsie rénale diagnostique a été réalisée entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 décembre 1999.

Le diagnostic histologique de NIgA est défini par la présence de dépôts mésangiaux d'IgA, d'intensité au moins 1+ comme immunoglobuline dominante ou codominante en immunofluorescence.

On a éliminé sur des bases cliniques les patients avec NIgA secondaires dans le cadre d'un Purpura Rhumatoïde (purpura de Schönlein-Henoch), d'une cirrhose éthylique ou d'un Lupus Erythémateux Disséminé (LED).

On a travaillé uniquement avec la forme primaire de NIgA correspondant à la maladie décrite par Jean Berger. Dans cette cohorte, nous avons exclu 25 patients d'origine ethnique différente (en provenance du Maghreb) avec le plus souvent des difficultés sociales et un accès aux soins plus limité. Au final, notre analyse est faite sur 332 patients adultes caucasiens d'origine loco-régionale (région Rhône-Alpes pour la plupart).

Les données personnelles de tous les patients ont été recueillies: date de naissance, sexe, date de début de la maladie, date de la PBR, et date de la dernière visite. En outre la date d'apparition des différents événements clés de l'évolution: dates du début de l'HTA, du début de l'Insuffisance Rénale Chronique débutante ($DFG < 60 \text{ ml/mn}/1.73\text{m}^2 \text{ S}$), date de la première dialyse chronique ou la date de décès lorsqu'il survient avant la dialyse. Tous les antécédents familiaux sont aussi collectés en focalisant sur l'HTA, le diabète sucré le plus souvent gras (type 2) et les maladies rénales.

Les différentes données cliniques et biologiques ont été recueillies au moment de la PBR1 (diagnostic) et au dernier recul (dernière visite ou date du décès ou date de prise en dialyse).

A) La créatinine sérique qui permet le calcul du débit de filtration glomérulaire (DFG) par la formule abrégée du MDRD [10], exprimé en $\text{ml}/\text{mn}/1.73\text{m}^2\text{S}$, et classé dans l'un des cinq stades selon KDOQI :

- ◆ Stade I-----DFG ≥ 90 : normal optimal
- ◆ Stade II----- DFG entre 60 à 89.9 : normal bas
- ◆ Stade III---- DFG entre 30 à 59.9 : IRC modérée
- ◆ Stade IV---- DFG entre 15 à 29.9 : IRC sévère
- ◆ Stade V----- DFG < 15 : IRC terminale pré-dialyse ou en dialyse

B) La protéinurie mesurée sur les urines de 24h, exprimée en g/j et catégorisée selon la classification de KDOQI [11]:

- ◆ Stade 0 = Protéinurie < 0.30 g/j : absente ou non significative (traces)
- ◆ Stade 1 = Protéinurie entre 0.30 et 0.99 g/j : modérée
- ◆ Stade 2 = Protéinurie entre 1.0 et 2.99 g/j : sévère
- ◆ Stade 3 = Protéinurie ≥ 3 g/j : massive +/- un syndrome néphrotique (protidémie < 60 g/l et albuminémie < 30 g/l).

C) L'existence d'épisode(s) d'hématurie macroscopique (HM) le plus souvent intra infectieux et parfois récidivants.

D) La quantification du nombre d'hématies par mm^3 sur un échantillon d'urines fraîches ; l'hématurie microscopique (Hm) est définie comme $\text{GR} \geq 10/\text{mm}^3$.

E) Le détail de la biopsie rénale diagnostique comporte la lecture en microscopie optique (MO), en immunofluorescence (IF), et pour une majorité de patients la mesure en microscopie électronique de l'épaisseur des membranes basales glomérulaires (MBG).

F) Le début de la maladie est définie comme la date d'apparition ou de découverte des premiers signes rénaux: épisode d'hématurie macroscopique, découverte de protéinurie et/ou d'hématurie microscopique à la bandelette réactive, et plus tardivement découverte d'une HTA, d'une IRC, ou d'un syndrome néphrotique avec œdèmes.

L'intervalle de temps entre le début la maladie et la PBR diagnostique a été de: moyenne (déviation standard, DS)= 5.7 (8.5) ans et médiane (extrêmes) = 2.5 (0.1-46.9) ans. La durée totale d'exposition au risque principal entre le début de NIgA et la dernière recueille ou le premier événement était: moyen (DS) = 12.9 (9.5) ans et médiane (extrêmes) = 11.3 (0.1-56.0) ans; chez 44 patients était plus de 20 ans (13.3%).

La progression de la NIgA a été basée sur l'apparition de deux évènements: l'évènement principal (primary end-point) était la dialyse (Di; correspondant à la mort rénale avec un DFG de stade V autour de $8\text{ml}/\text{mn}/1.73\text{m}^2\text{S}$) ou le décès du patient (De; s'il survenait avant le début de la dialyse), et représenté par Di/De ou plus simplement par D/D; l'évènement secondaire (secondary end-point) était la survenue d'un $\text{DFG}<60$ marquant le début de l'IRC et correspondant à l'entrée dans le stade III (MRC-3+).

Les facteurs de risque majeurs étudiés dans cette étude sont

A. L'hypertension artérielle :

L'HTA a été définie selon l'OMS comme une pression artérielle (PA) supérieure à 140/90 mmHg lors de plusieurs examens cliniques ou la prise de médicaments antihypertenseurs (toutes classes) et incluant les diurétiques.

La variable est dichotomique: absence ou présence.

La PA a été prise régulièrement avec un appareil automatique (Microlife®, modèle: position assise, brassard huméral avec moyenne de trois mesures successives; les chiffres de PAS et PAD sont notés à chaque consultation.

L'objectif du traitement antihypertenseur était d'obtenir une PA \leq 130/80.

B. Le débit de protéinurie :

Il a été mesuré sur les urines de 24 heures, exprimé en g/j, et classé selon KDOQI (0, 1, 2, ou 3).

La variable a été utilisée soit comme continue (quantitative) ou comme catégorie (0 à 3) ou encore dichotomique (protéinurie \geq 1g/j: absente ou présente).

C. Le Score Optique Global (GOS) :

Il permet la cotation de toutes les lésions élémentaires rénales observables dans la NIgA: lésions glomérulaires, vasculaires (artériolaires), tubulaires et interstitielles. Le score donné à chaque lésion élémentaire est intégré dans un indice glomérulaire (0-6), vasculaire (0-5), tubulaire (0-4), et interstitielles (0-5); la somme de ces valeurs indicielles représente le Score Global Optique avec un score de 0 à 20. Une cotation additionnelle glomérulaire de 1 était attribuée pour des lésions de type hyalinose segmentaire et focale (HSF) et/ou extracapillaire (croissants) et/ou un aspect évolué de type « pains à cacheter » lorsque ces lésions touchaient plus de 25% des glomérules présents; en théorie cette cotation additionnelle pouvait être de 3, mais n'a pas dépassé 2.

On a utilisé cette variable comme variable quantitative continue ou comme variable qualitative dichotomique. Le seuil de cette valeur dichotomique a été calculé par la méthode des courbes ROC (receiver-operator curve) pour la prédiction de l'évènement final de dialyse; cette valeur seuil était de 8 (aire sous la courbe = 0.910)

Le risque rénal absolu (RRA) de prédiction de dialyse/décès (D/D)

Il a été calculé à partir de ces trois facteurs simplifiés et dichotomiques après avoir confirmé leur caractère indépendant (les uns des autres) et que leur poids spécifique dans cette prédiction était quantitativement très similaire. Ceci nous a

autorisé à calculer ce RRA par la simple addition du nombre de facteurs de risque présents au moment du diagnostic avec 4 possibilités:

0 pour aucun, 3 pour leur présence simultanée et un score intermédiaire de 1 ou de 2 pour la présence de 1 ou 2 parmi ces 3 facteurs. Ce RRA a été utilisé comme une variable qualitative avec 4 catégories.

En fait, notre cohorte observationnelle ne représente pas l'histoire naturelle de la maladie de Berger, puisqu'après le diagnostic les patients ont reçu des traitements ciblant les différents facteurs de risque présents.

Les patients présentant une HTA ont tous reçu un traitement antihypertenseur (120 patients avec HTA au diagnostic + 44 patients ayant développé une HTA au cours de l'évolution de leur maladie, soit un total de 164 patients). Au final 153 patients ont été traités sur le long terme par des IEC et/ou des ARA2. L'objectif final de contrôle de l'HTA correspondait à une cible de pression artérielle $\leq 130/80$ mmHg. La prise de pression artérielle en consultation était faite de type automesure avec un brassard automatique (Microlife®) en position assise et avec la moyenne de trois mesures successives.

Au moment du diagnostic, 100 patients présentaient une protéinurie >1 g/24h, plus 21 supplémentaires au cours de l'évolution; soit un total de 121 patients. Ceux qui ne recevaient pas déjà des IEC et/ou des ARA2 comme traitement d'une HTA ont le plus souvent été traités par ces 2 classes qui ont un effet anti-proteinurique puissant et additionnel [12]; la dose était titrée sur la réduction anti protéinurique avec une cible <1 g/j et le plus bas possible. En fait, 85 patients ont présenté l'association HTA et protéinurie ≥ 1 g/j.

Au moment du diagnostic, 120 patients présentaient des lésions histologiques graves avec un GOS ≥ 8 . Parmi ces patients, 72.4% ont reçu un traitement par corticothérapie (methylprednisolone puis prednisolone) selon le protocole de Saint Étienne avec fortes dose en perfusion IV en alternance quotidienne, puis série orale dégressive pendant 3 à 6 mois) [13,14]. Un patient de 70 kg recevait

une dose cumulative d'environ 6 g. Les immunosuppresseurs additionnels ont été ponctuellement utilisés.

Par contre nous n'avons pas utilisé les huiles de poisson [15] de type Maxepa® ou Omacor® dans cette cohorte prospective.

A la fin de l'étude de cette cohorte prospective et pour validation interne de notre score RRA, nous avons utilisé le même protocole de travail sur une cohorte rétrospective avec biopsie rénale réalisée entre 1980-1989 et incluant 250 patients de NIgA primaire (180 hommes, 72% et 70 femmes) avec un âge moyen de 33.9 (DS=15.65) ans et un âge médian de 31.0 (extrêmes= 8.4 à 76.3) ans au moment de la biopsie rénale diagnostique.

2-Les méthodes statistiques :

On a choisi pour notre étude des évènements qui sont dépendants du temps d'exposition au risque que ce soit en objectif principal (dialyse ou décès avant dialyse) et en objectif secondaire (apparition d'un DFG < 60ml/mn/1.73 m² S correspondant à une maladie rénale chronique de stade 3 ou plus, MRC-3+). Pour cette raison, nous avons utilisé les courbes de survie sans l'évènement étudié selon Kaplan-Meier (KM) et la méthode de régression de Cox qui permet d'étudier l'influence d'une variable sur la survie sans l'évènement et permet ainsi d'isoler des facteurs pronostiques.

Pour les 2 méthodes, le temps zéro était la date du début de la maladie, les évènements étudiés étaient la date de survenue du début de l'IRC comme objectif secondaire et la date de la première dialyse chronique ou du décès du patient avant dialyse comme objectif combiné primaire. Lors de la dernière visite si l'évènement n'est pas arrivé, le patient est dit « censuré ».

Dans notre étude, pour la réalisation des courbes de survie, nous avons plafonné le recul à 25 ans et arrêté les courbes quand l'effectif des patients encore exposés au risque atteignait 10 à 15% du nombre initial au temps zéro.

La méthode de Kaplan-Meier ne permet d'analyser qu'une variable qualitative (catégorie ou dichotomique) en même temps, tandis que l'analyse de régression de Cox permet d'analyser des variables quantitatives (continue) et/ou qualitatives séparément (analyse monofactorielle) ou ensemble (analyse multifactorielle); cette dernière permet d'isoler les facteurs réellement indépendants et prédictifs de la survenue d'un évènement.

La comparaison des courbes de survie selon K-M était faite par le test du Logrank. L'analyse de régression de Cox donne pour chaque variable les informations suivantes: coefficient de régression (β) et son signe (+ = majore le risque/délétère et - =diminue le risque/protecteur), β/SE représente le poids du facteur, Chi2, probabilité (P), le risque relatif (RR) avec l'intervalle de confiance à 95% (CI) et le taux de réduction du RR(RRR) le cas échéant.

Autre analyses statistiques utilisées :

La comparaison de variables quantitatives était faite par le test de T pour séries appariées ou non-appariées selon le cas ou par le test U de Mann-Whitney pour variables non paramétriques.

La comparaison de différentes distributions était faite par le tableau de contingence à x colonnes et y lignes avec valeur du Chi2 et de P.

On a utilisé les techniques classiques d'analyse de précision/exactitude (accuracy) pour étudier l'influence de chaque facteur de risque sur la survenue de l'évènement primaire (dialyse/décès); les paramètres sont la sensibilité (Se), la spécificité (Sp), la valeur prédictive positive (PPV), la valeur prédictive négative (NPV), le rapport de vraisemblance (likelihood) positive si le facteur est présent (+LLR), le rapport de vraisemblance négative si le facteur est absent (-LLR), probabilité pré-test, pré-test « odds ratio », probabilité post-test, post-test odds ratio selon que le facteur est présent ou absent .

Tous ces tests ont été réalisés avec le logiciel statistique STATVIEW 5 (SAS institute).

Résultats

1- L'objectif primaire final:

La distribution des événements survenus au cours du suivi des patients avec NIgA est présentée dans le tableau 2.

Il montre que le DFG estimé au moment du diagnostic est de: moyenne(DS) = 74.7 (28.3) et médiane = 80 ml/mn/1.73 m² S contre au dernier recul: moy (DS) = 68.0 (31.3) et médiane = 72.5 avec un P très significatif (P=.....).

La comparaison des distributions dans les stades de DFG (1, 2, 3, 4 et 5) au diagnostic et au dernier recul est aussi significativement différente: 25.6% (85/332) des patients avec un DFG < 60 ml/mn/1.73 m² S (MRC-3+) au diagnostic contre 29.6% (99/332) au dernier reçu; de même 4 patients sont en dialyse au moment du diagnostic contre 32 au dernier recul.

Durant le suivi de ces patients, nous avons observé 13 décès survenus avant l'éventuel prise en dialyse, ce qui porte le nombre d'évènements primaires (dialyse/décès) observés à 45.

Les causes de décès étaient cardiovasculaires pour 6 patients, cancer pour 3, infection pour 2 et autres causes pour 2.

2- Les facteurs de risque (FdR) majeurs:

Les détails des résultats est donné dans le Tableau 3.

A. Hypertension artérielle (HTA) :

Elle était déjà présente au début/découverte de la maladie chez 74 patients (22,3%) et précédait l'atteinte rénale d'au moins 3 mois à plusieurs années pour 45 d'entre eux. Au moment du diagnostic, 120 patients sont hypertendus (36,1%) et 164 (49,4%) au dernier suivi. En analyse monofactorielle de Cox,

l'absence de HTA au moment du diagnostic était significativement protectrice de l'apparition de MRC-3+ (tableau 4a) et dialyse/décès (D/D) (tableau 4b).

Par la méthode de Kaplan-Meier (KM), les courbes de survie sans MRC-3+ (Figure 1a) et sans D/D (figure 1b) ont été significativement meilleures en l'absence d' HTA au diagnostic. Le taux d'incidence cumulative de D/D à 10 et 20 ans a été respectivement de 3% (120 patients exposée) et 6% (25 exposés) en l'absence d' HTA contre 15% (68 à risque) et 41% (19 à risque) en présence d'HTA au diagnostic (test du Logrank: $\text{Chi}^2 = 31,0$; $P < 0,0001$).

B. Distribution de la protéinurie:

Cent patients (30,1%) patients présentaient une protéinurie $\geq 1\text{g} / \text{j}$ au moment du diagnostic de NIgA.

En analyse monofactorielle de Cox, le débit de protéinurie en g/jour est un facteur prédictif significatif pour D/D: événements = 45; $\beta = 0,48$; $\beta/\text{SE} = +7,31$; $\text{Chi}^2 = 53,5$, $p < 0,0001$; $\text{RR} = 1,62$ (IC:1,42-1,84), augmenté de 62% par gramme de protéinurie.

Des données similaires ont été obtenus avec les quatre classes de protéinurie: l'absence de protéinurie étant le plus protecteur pour la survenue de D/D: événements = 45; $\beta = -0,63$; $\beta/\text{SE} = -4,97$; $\text{Chi}^2 = 24,7$, $p < 0,0001$; $\text{RR} = 0,04$ (IC: 0.01 à 0.15); taux de réduction du $\text{RR} = 96\%$.

Avec l'utilisation de la protéinurie comme une variable dichotomique (< 1 vs $\geq 1\text{g}/\text{j}$), l'absence de protéinurie $\geq 1\text{g} / \text{j}$ avait un effet protecteur pour l'IRC (tableau 4a) et D/D (tableau 4b). Les courbes de survie de Kaplan-Meier sans MRC-3+ (figure 1c) et sans D/D (figure 1d) ont été significativement meilleures en l'absence de protéinurie $\geq 1\text{g}/\text{j}$. Le taux d'incidence cumulative pour la dialyse/décès, ont été respectivement à 10 et 20 ans, de 3% (128 à risque) et 10% (28 à risque) chez les patients à faible ou protéinurie absente contre 17%

(60 à risque) et 41% (16 à risque) chez les patients présentant une protéinurie ≥ 1 g / j (test du Logrank ; $\text{Chi}^2=25.2$; $P<0.0001$).

C. La sévérité des lésions rénales :

Elle a été appréciée par le score global optique (GOS) sur la biopsie rénale ayant permis le diagnostic (tableau 3). Cent vingt patients (36,1%) présentaient un score sévère (≥ 8 unités) au moment du diagnostic.

En analyse monofactorielle de Cox, le GOS utilisé comme variable continue est un facteur prédictif puissant pour D/D: événements= 45; $\beta = 0,33$; $\beta / SE = +8,36$; $\text{Chi}^2 = 70,0$; $P < 0,0001$; $RR = 1,39$ (IC: 1,29 -1,50), augmenté de 39% par unité de cotation.

Le GOS a été utilisé comme variable dichotomique: un score faible (<8 unités) a été considérablement protecteur pour la MRC-3+ (tableau 4a) et pour D/D (tableau 4b). Les courbes de survie de Kaplan-Meier sans CRF (Figure 1e) et sans D/D (Figure 1f) ont été meilleures pour les faibles scores. Le taux d'incidence cumulative pour la dialyse/ décès, à 10 et 20 ans respectivement ont été de 2% (113 exposés) et 4% (25 à risque) chez les patients avec GOS <8 contre 16% (75 à risque) et 41% (19 à risque) pour les autres (test de Logrank : $\text{Chi}^2=33.83$; $P<0.0001$).

3- L'indépendance et le poids de ces 3 facteurs dans la prédiction de l'événement primaire:

Ces facteurs de risque simplifiés, dichotomiques, et prédictifs de la survenue ultérieure des événements sont réellement indépendants en analyse multifactorielle de Cox et leur poids respectif, apprécié par la valeur de β/SE (tableau 4b) et les paramètres de précision/exactitude (tableau 5), tout à fait similaire et de même grandeur. Ceci confirme le calcul du Risque Rénal Absolu par simple addition du nombre de FdR présents au moment du diagnostic de la maladie.

4- **L'évaluation du risque rénale absolu (RRA) au moment du diagnostic:**

Les résultats du RRA sont montrés dans le tableau 6, avec la répartition suivante: 151 patients (45,5%) avec un score de 0, 69 (20,8%) avec un score de 1, 65 (19,6%) avec un score de 2, et 47 patients (14,2%) avec un score de 3. Par régression de Cox, le score RRA a été confirmé comme un facteur prédictif fort pour la MRC-3+ (tableau 4a) et pour D/D (tableau 4b). Les courbes de survie sans IRC (Figure 2a) et sans D/D (figure 2b) sont bien stratifiées avec une aggravation de la survie pour chaque niveau de RRA de 0 à 3. Enfin, le taux d'incidence cumulative de D/D, respectivement à 10 ans et 20 ans, a été de 2% (81 à risque) et 4% (15 à risque) pour RRA = 0, 2% (38 à risque) et 9% (12 à risque) pour RRA = 1, 7% (42 à risque) et 18% (9 à risque) pour RRA = 2, et 29% (27 à risque) et 64% (8 à risque) pour RRA = 3 (test du Logrank global; $\text{Chi}^2 = 62,1$; $P < 0,0001$). Le critère principal d'évaluation était composite, mais quand nous avons analysé la progression vers la dialyse seule seulement, nous avons trouvé des résultats similaires (Figure 2c).

5- **L'impact du contrôle de ces FdR sur l'objectif principal :**

A) Le contrôle effectif/réel de la pression artérielle (tableau 3).

Au dernier recueil, le nombre de patients hypertendu est de 164 dont 77 patients (49%) ont atteint l'objectif d'une tension artérielle contrôlée depuis au moins 2 ans ($\leq 130/80$). La TA moyenne (DS) était de 124,4 (10,8)/76,1 (8,8) mmHg dans le groupe des 168 patients non hypertendu et de 124,6 (8,2)/75,4 (7,6) mmHg dans le sous-groupe hypertendu contrôlée ($P = \text{NS}$).

Chez nos 120 patients hypertendus au moment du diagnostic, nous sommes arrivés à l'objectif de TA chez 57(47,5%) d'entre eux.

Les courbes de survie de Kaplan-Meier sans D/D (figure 3a) pour les trois sous-groupes de patients ont montré une meilleure survie avec un contrôle effectif de l'HTA. Le taux d'incidence cumulée pour dialyse/décès à 10 et à 20 ans était respectivement, pour le groupe non hypertendu de 4% (84

patients à risque) et 5% (17 patients à risque); pour le groupe des patients avec HTA contrôlée de 1% (54 patients à risque) et 19% (14 patients à risque), et pour le groupe des hypertendus non-contrôlés de 19% (50 patients à risque) et 42% (13 patients à risque). Il existe donc une différence significative entre les groupes des non hypertendus et des hypertendus contrôlés) et le groupe des hypertendus non contrôlés ($P < 0,0001$).

B) La réduction effective de la protéinurie (tableau 3). Une protéinurie $\geq 1\text{g/j}$ a été retrouvée au début du diagnostic chez 100 patients et au cours de l'évolution de la maladie chez 21 autres. Au dernier recueil des données, nous avons fait 3 groupes: groupe avec protéinurie réduite à moins de 1g/j depuis au moins 2 ans (60 patients): [groupe protéinurie «réduite»], groupe avec patients qui ont gardés une protéinurie $>1\text{g/j}$ (61 patients) ont gardé [groupe «protéinurie non-réduite»] et groupe avec patients qui ont une faible ou pas de protéinurie (211 patients).

Les courbes de survie de Kaplan-Meier sans D/D (figure 3b) de ces 3 sous-groupes ont montré une amélioration avec une différence significative ($p < 0,0001$) en cas de réduction effective de la protéinurie. Ainsi, le taux d'incidence cumulée pour dialyse/décès à 10 et 20 ans était de 3% (118 à risque) et 5% (25 à risque) pour le groupe avec protéinurie faible/absence, 2% (40 à risque) et 2% (10 à risque) pour le groupe avec « protéinurie réduite», et 29% (30 à risque) et 67% (9 à risque) pour le groupe avec protéinurie non-réduite.

C) Il convient de noter que le contrôle effectif de l'HTA et de la protéinurie $>1\text{g/j}$ a un effet additif dans l'amélioration de la survie (Figure 3c). Par exemple, dans le sous-groupe des patients avec RRA = 3 ($N = 47$): pour les 23 patients avec échec du contrôle de la tension artérielle et de la protéinurie ($\geq 1\text{g/j}$) nous avons observé que 21 cas ont évolué vers D/D (91%); chez les 11 patients avec contrôle d'un seul facteur l'évolution

vers D/D s'est faite chez 7 patients (64%); et enfin chez les 13 autres patients avec contrôle effectif de la TA et de la protéinurie aucun n'a évolué vers la D/D (0%).

D) Le contrôle des lésions histologiques graves est difficile à estimer à partir de notre cohorte en l'absence de biopsies répétées. Parmi les 120 patients avec un score ≥ 8 au moment du diagnostic, 65 (54%) ont reçu au moins un traitement par stéroïdes (généralement méthyl prednisolone à forte dose tous les deux jours suivie par prednisolone orale pendant 6 mois soit une dose cumulée de 6 grammes pour un patient de 70 kg). Les courbes de survie de Kaplan-Meier sans D/D (figure 3d) pour les sous-groupes avec et sans stéroïdes n'ont pas montré de différence significative ($P = NS$).

E) La possibilité a posteriori de contrôler ou non ces FdR va influencer grandement l'évolution vers MRC-3+, puis vers la dialyse/décès.

6- La validation interne de notre modèle pronostique:

Pour notre cohorte rétrospective de NIGa entre 1990 et 1999, nous avons utilisé le même protocole de travail réalisé entre 1980 et 1989. On confirme que le score RRA permet une stratification similaire des événements D/D / ($X^2 = 34,5$, $P < 0,0001$): les taux d'incidence cumulée de D/D, respectivement à 10 et 20 ans étaient de 1% (92 à risque) et 4% (55 à risque) pour RRA = 0 (n = 130), de 9% (37 à risque) et 22% (17 à risque) pour RRA = 1 (n = 58); de 15% (26 à risque) et 35% (15 à risque) pour RRA = 2 (n = 34), et enfin de 18% (23 à risque) et 49% (13 à risque) pour RRA = 3 (n = 28).

Discussion

Dans notre étude, nous avons choisi la formule du MDRD (Modified Diet in Renal Disease) par rapport à la formule de Cockcroft-Gault (C-G) pour calculer/estimer le DFG; en effet la formule abrégée du MDRD (aMDRD) n'utilise que l'ethnie, l'âge, et la créatinine plasmatique mais pas le poids du patient. Par ailleurs, les valeurs de DFG obtenues sont plus proches des valeurs de référence utilisant la clairance de l'inuline [16]. Ce choix n'a pas eu d'incidence sur le nombre d'évènements primaires comme D/D malgré un nombre de patients en MRC-3+ légèrement différent (respectivement 99 pour aMDRD versus 95 pour C-G ajusté).

Dans notre étude, le choix du critère principal d'évaluation a été très dur avec le décès soit rénal (dialyse) soit du patient. Pour le critère secondaire, nous avons choisi l'apparition de l'IRC (correspondant au stade 3 ou plus de la maladie rénale chronique, MRC-3+, définie comme un DFGe <60 ml/mn/1.73 m² S) et qui est en fait une étape intermédiaire entre une fonction rénale encore normale (DFG stade 1 ou 2) et la mort rénale (la dialyse avec un DFG <10). Nous avons considéré que la réduction du DFGe était un continuum dans la progression de la maladie à partir des valeurs de plus de 90 ml/mn/1.73 m² à moins de 10 ou du stade 1 au stade 5 ou de la fonction rénale normale à l'IRCT/dialyse en passant par l'IRC (MRC-3+). Pour cette raison, dans l'analyse des facteurs de risque pour la prédiction de dialyse/décès, nous n'avons pas inclus une mesure directe ou indirecte de la fonction rénale au diagnostic (valeur du DFGe ou de la créatinine sérique), car cela faisait déjà partie de l'objectif principal, et nous avons fait attention à ne pas mélanger les facteurs de risque et les évènements finaux. Néanmoins, nous avons testé ce paramètre dans le modèle de régression de Cox, mais la présence de MRC-3+ comme facteur de risque était dépendant et venait remplacer les 3 autres facteurs dans le modèle.

Dans cette étude, nous avons utilisé notre propre classification histologique [4, 17], développée en 1989 et incluant toutes les lésions élémentaires rénales présentes dans les glomérules, les artérioles, les tubes et l'interstitium. Notre classification avait déjà démontré son utilité dans une cohorte rétrospective [3]. La nouvelle classification histologique internationale de la néphropathie à IgA, dite d'Oxford, est maintenant publiée [18,19], mais elle a été construite à partir de patients ayant au moins une protéinurie ≥ 1 g/j au moment du diagnostic chez les adultes et après exclusion des rares cas de glomérulonephrite rapidement progressive; c'est-à-dire la suppression des 2 extrêmes de cette maladie. Dans cette classification, quatre lésions élémentaires ont été isolées comme prédictive de la progression de la maladie (diminution DFGe) sur une période de suivi de 5 ans: l'hypercellularité mésangiale (score M), la glomérulosclérose segmentaire (score S), l'hypercellularité endocapillaire (score E), et l'atrophie tubulaire avec fibrose interstitielle (score T). Dans l'ensemble, le résultat final est complexe: MEST (de 0 à 5) avec M (0/1) + S (0/1) + E (0/1) + T (0/1/2) et pas facile à utiliser dans une étude comme la nôtre. Toutes ces lésions prédictives et d'autres étaient intégrées dans notre score optique global quantifié de 0 à 20.

Notre définition de l'hypertension artérielle est classique et correspond à celle de l'OMS, mais nos résultats sont en faveur d'une modification plus restrictive de cette définition chez les patients avec NIgA telle que $>130/80$ mmHg, ce qui nous permettrait de débiter le traitement antihypertenseur plus précocement et peut-être obtenir un meilleur contrôle tensionnel en gardant la même cible. Ceci fait partie du problème de la pré-hypertension [20] en discussion pour la population hypertendue en général. Dans une étude parallèle avec la même cohorte, nous avons démontré que le contrôle strict de l'HTA et / ou la réduction effective de la protéinurie sévère a conduit à une amélioration significative des résultats.

Notre score de Risque Rénal Absolu est basé sur trois facteurs de risque majeurs, indépendants et simplifiés prédictifs de la progression vers la MRC-3+, puis vers la dialyse/décès. Ces FdR avaient finalement un poids identique dans cette prédiction à long terme, comme en témoignent : - une valeur de β /SE comprise entre 4 et 5 dans l'analyse monofactorielle et entre 2 et 3 dans l'analyse multifactorielle de Cox, - ainsi que des paramètres d'exactitude quasi similaires: même valeur prédictive négative autour de 0,95 et même valeur prédictive positive autour de 0,30; de même la probabilité de survenue de dialyse/décès était d'environ 31% en leur présence, mais seulement de 3 à 6% en leur absence. Au moment du diagnostic, 47 patients présentaient les 3 FdR ensemble (RRA = 3) et 28 (60%) sont arrivés en dialyse ou sont décédés. La probabilité de l'évolution à long terme vers la dialyse/décès était de 60% chez les patients avec RRA = 3 contre seulement 6% chez les patients avec RRA = 0. Parce que chaque FdR avait un pouvoir de prédiction séparément similaire, nous avons pu calculer le RRA en additionnant tout simplement le nombre de FdR présents au moment du diagnostic initial. À notre connaissance, nous sommes les premiers à publier sur le Risque Rénale Absolu de dialyse e/o de décès et de proposer un score global avec une application clinique importante. Nous pensons que nous sommes dans une situation similaire à celle du risque cardiovasculaire absolu (RCVA) qui permet d'évaluer à 10 ans la probabilité de décès ou d'évènements CV graves; c'est l'acquis des études de Framingham avec une amélioration permanente du RCVA [21,22]. Plusieurs études [3,23-27] ont porté sur la prédiction du pronostic des NIgA, mais la comparaison entre ces études reste difficile en raison des différences de méthodologie, des facteurs de risques étudiés et des objectifs.

L'hypertension artérielle n'a pas été incluse dans le travail de Beukhof et coll. [28]. Rauta et coll. [29] ont constaté comme nous qu'en cas d'addition de MRC-3+ aux trois autres, alors MRC-3+ se substitue à ces 3 facteurs et avaient

pour cette raison ont proposé un modèle séparé pour les patients avec une fonction rénale normale au diagnostic.

Le modèle de Toronto ne peut pas fournir de prévision à long terme au moment du diagnostic, mais une prédiction basée sur les années de suivi après le diagnostic (optimale à 5 ans, mais la prédiction peut être faite en toute sécurité à 3 ans) avec le calcul de la moyenne de la tension artérielle et de la moyenne de la protéinurie durant ces années de suivi.

Dans les études de Radford et coll. [24], Manno C et coll. [30] et Walsh M et coll. [31], la quantification des lésions histo-pathologiques joue un rôle majeur dans le pronostic ultérieur. Nos résultats se rapprochent de l'étude multicentrique japonaise publiée par Goto M et coll. [32].

Notre RRA pourrait être réévalué dès que de nouveaux FdR s'installent comme l'HTA ou une protéinurie ≥ 1 g/j pendant le suivi des patients après le diagnostic; dans cette optique, la quantification de la protéinurie et de la TA, telle que proposée par le groupe de Toronto, pourrait être plus précise et plus adaptée (supériorité des facteurs quantitatifs sur des facteurs qualitatifs). On pense que notre formule de prédiction (RRA) ne s'oppose pas à celle du groupe de Toronto mais la complète plutôt. Aucune des études précitées ne comporte une cohorte de validation externe, sauf pour la formule de Toronto [33].

Notre modèle a été validé dans notre cohorte rétrospective 80-89 avec aussi une stratification significative du risque de la dialyse/décès; les résultats obtenus dans les 2 cohortes ne sont pas exactement similaires, mais de la même ampleur, en particulier dans les 2 sous-groupes opposés: -les patients avec RRA = 0, ont dans les 2 cohortes un risque très faible (4% à 20 ans) contrastant avec 1 un risque très élevé (plus de 50% à 20 ans) pour les patients avec RRA=3.

Nous avons démontré et confirmé dans cette étude que le contrôle de l'HTA dans cette maladie était une étape très importante avec une amélioration importante de la survie des patients avec une TA bien contrôlée à la cible [34].

Cependant, la survie des patients sans D/D (figure 3a) pour les sous-groupes sans HTA et avec HTA-contrôlée, est restée identique pendant environ 10 ans mais ensuite une divergence des courbes ; en fait une analyse plus fine a montré que ceci était dû à l'absence de réduction concomitante de la protéinurie (Figure 3c).

Concernant la réduction de la protéinurie pendant le suivi des patients, le problème est plus complexe. Il est déjà bien connu que l'HTA augmente la protéinurie avec une réduction significative en cas de contrôle optimal de la TA (tight control). Dans notre étude, nous avons clairement démontré et confirmé l'impact majeur de la réduction de façon significative et persistante de la protéinurie [25,35].

En fait, les courbes de survie sans D/D chez les patients avec une protéinurie faible/absente et avec une protéinurie réduite sont restées similaires pendant plus de 20 ans (Figure 3b). Avec le contrôle de l'HTA et de la protéinurie, la survie finale a été similaire à celle des patients sans ces FdR. La majorité des patients avec une HTA et une protéinurie >1g/j recevaient des IEC e/o ARA II.

Dans ce travail, nous ne pouvions pas démontrer un effet direct de la corticothérapie sur la progression vers la dialyse/décès, mais la corticothérapie seule ou en association [36] a pu aider au contrôle de la protéinurie et a peut-être eu un effet positif indirect. Dans notre cohorte, il n'y avait pas de biopsie systématique répétée, et il n'était donc pas possible d'évaluer directement l'effet des stéroïdes sur les lésions histo-pathologiques. Ce résultat négatif n'entache pas les résultats déjà publiés dans des essais contrôlés randomisés [13,14].

L'utilisation de ce score RRA, nous permet de prédire à 10 et 20 ans après le début de la maladie, le taux d'incidence cumulative de dialyse/décès en retenant les chiffres arrondis à 20ans de 5% si RRA=0, de 10% si RRA=1, de 20% si RRA= 2, et de 60% si RRA=3.

Notre RRA est très simple à calculer par une simple addition des FdR présents au diagnostic, ne nécessite pas de calcul et s'affranchit des autres facteurs de risque (cliniques, biologiques, pathologiques et génétiques) décrits chez les patients avec NIGa comme le sexe ou l'âge du patient au moment de la biopsie (Tableau 7) .

Le point important est que l'utilisation du RRA, permettrait de bien sélectionner les patients à inclure dans des essais randomisés et contrôlés : par exemple les patients avec RRA= 3 ont un risque élevé et homogène de progression vers la dialyse et permettraient de comparer des mesures thérapeutiques sur une durée d'étude optimale de 5 ans. Malheureusement, cela a rarement été fait et nous manquons encore de démonstration définitive de l'efficacité des médicaments dans cette maladie (comme corticoïdes ou huile de poisson).

L'autre avantage sera dans les études génétiques de démontrer l'impact d'un génotype / allèle spécifique lié à la progression de la maladie en montrant une augmentation pas à pas de la fréquence du génotype/allèle dans les sous-groupes de RRA= 0 à RRA=3.

Légende des figures:

Figure 1 (a, b, c, d, e, f): Les courbes de survie de Kaplan-Meier, sans insuffisance rénale chronique (IRC ou MRC-3+; a, c, e) et sans dialyse ou décès (D / D; b, d, f) en fonction de la présence / absence au moment du diagnostic de l'hypertension artérielle (HTA; a, b), de la protéinurie ≥ 1 g/j (c, d), et du score optique global ≥ 8 (GOS; e, f). L'IRC ou MRC-3+ est définie comme un DFG_e < 60 ml/mn/1.73 m² S (événement secondaire); D/D (événement primaire); comparaison des courbes par le test du log-rank; incidence cumulative d'événement = (1-taux de survie).

Figure 2 (a, b, c): Les courbes de survie de Kaplan-Meier, sans insuffisance rénale chronique (IRC; a), sans dialyse ou décès (D / D; b), et sans dialyse seul (Da, c) selon pour le risque rénale absolu (RRA) qui a marqué au moment du diagnostic. L'IRC ou MRC-3+ est définie comme DFG_e < 60 ml/mn/1.73 m² S (événement secondaire); D / D (événement primaire); comparaison des courbes par le test du log-rank; incidence cumulative d'événement = (1-taux de survie).

Figure 3 (a, b, c, d): les courbes de survie de Kaplan-Meier sans dialyse ou décès (D/D) en fonction de: (a) du contrôle de l'hypertension (absente, contrôlée et non contrôlée), (b) la réduction de la protéinurie ≥ 1 g/j (faible/ absente, réduite, non réduite), (c) le contrôle des deux facteurs, HTA et protéinurie (aucun, un seul contrôlé, et les 2 contrôlés,) et (d) le traitement par stéroïdes (non /oui) pour des lésions graves rénales, D/D (événement primaire); la comparaison des courbes par le test du log-rank; incidence cumulative de l'événement = (1-survie).

Légende des tableaux:

Tableau 1: Les caractéristiques des patients au diagnostic et au cours de l'évolution: FU = dernier suivi; insuffisance rénale, IR: définie comme DFG_e < 60 ml/mn/1.73m² S aiguë ou chronique au début, mais chronique après (IRC).

Tableau 2: Les évènements primaire et secondaire au diagnostic et au cours de l'évolution de la maladie: FU = dernier suivi; IRC = insuffisance rénale chronique, définie comme un DFG_e < 60 ml/mn/1.73m² S.

Tableau 3: évolution des facteurs de risque majeurs au diagnostic et au cours de l'évolution de la maladie: FU = dernier suivi; PAS = pression artérielle systolique; PAD = pression artérielle diastolique; HTA contrôlée = pression

artérielle $\leq 130/80$; GOS = score optique global; HSF = hyalinose segmentaire et focale.

Tableau 4 (a, b): Analyses mono et multifactorielles de l'influence, sur la survie sans IRC (a) et sans D/D (b) par la régression de Cox, des facteurs de risque (Hypertension artérielle, protéinurie ≥ 1 g/j, et score optique global ≥ 8) et du risque rénale absolu (RRA) utilisés comme variable. HTA = hypertension artérielle; Prot = protéinurie; GOS = score optique global ; β = coefficient de régression; β/SE = poids et influence (négative = protection; positive = délétère) de la variable; RR = risque relatif d'événement; CI = intervalle de confiance à 95%; RRR = réduction du risque relatif en cas de protection.

Tableau 5: Paramètres d'exactitude des facteurs de risque (absent ou présent au moment du diagnostic) et leur capacité à prédire l'événement primaire à long terme (dialyse ou décès, D/D). GOS = score global optiques; HTA hypertension artérielle =; Prot = protéinurie; Se = sensibilité; Sp = Spécificité; Pos PV = valeur prédictive positive; Neg PV =valeur prédictive négative; Prob = probabilité; OR = odds ratio ; LLR=rapport de vraisemblance ; Pres=présent ; Abs=absent.

Tableau 6: Répartition du risque rénale absolu (RRA) au moment du diagnostic et taux d'incidence cumulative des évènements à 10 et 20 ans après le début de la maladie. IRC/MRC-3+ = insuffisance rénale chronique, définie comme DFGe < 60 ml/mn/1.73m² S (événement secondaire); D/D = dialyse / décès comme événement principal.

Table 7: Distribution du RRA selon l'âge et le sexe au Diagnostic

Figure 1(a): Survie selon K-M sans MRC-3+ selon K-M et Hypertension au Diagnostic:

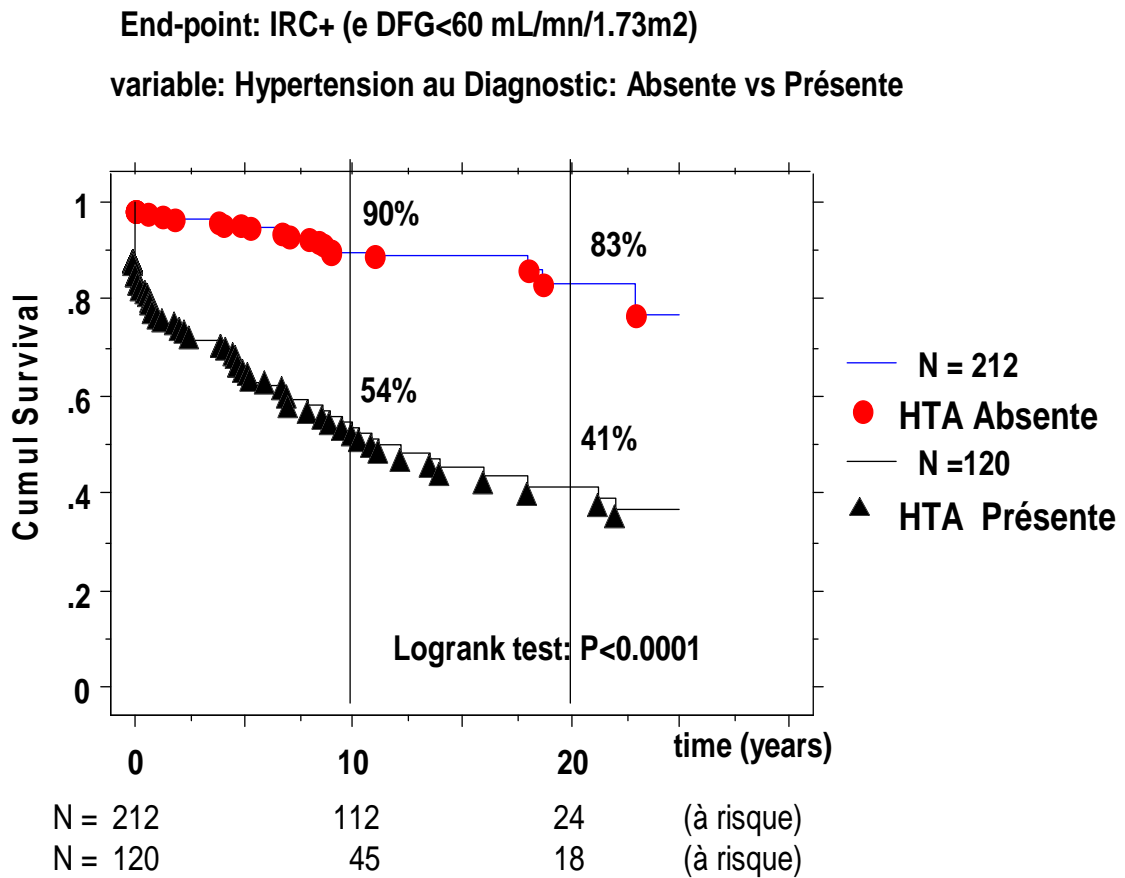


Figure 1(a):

Les courbes de survie sans insuffisance rénale chronique (MRC-3+) selon Kaplan-Meier et influence de l’hypertension artérielle présente ou absente au moment du diagnostic.

Figure 1(b): Survie selon K-M sans Dialyse/Décès et Hypertension au Diagnostic:

End-point: Dialysais/Décès

variable: Hypertension au Diagnostic: Absente vs Présente

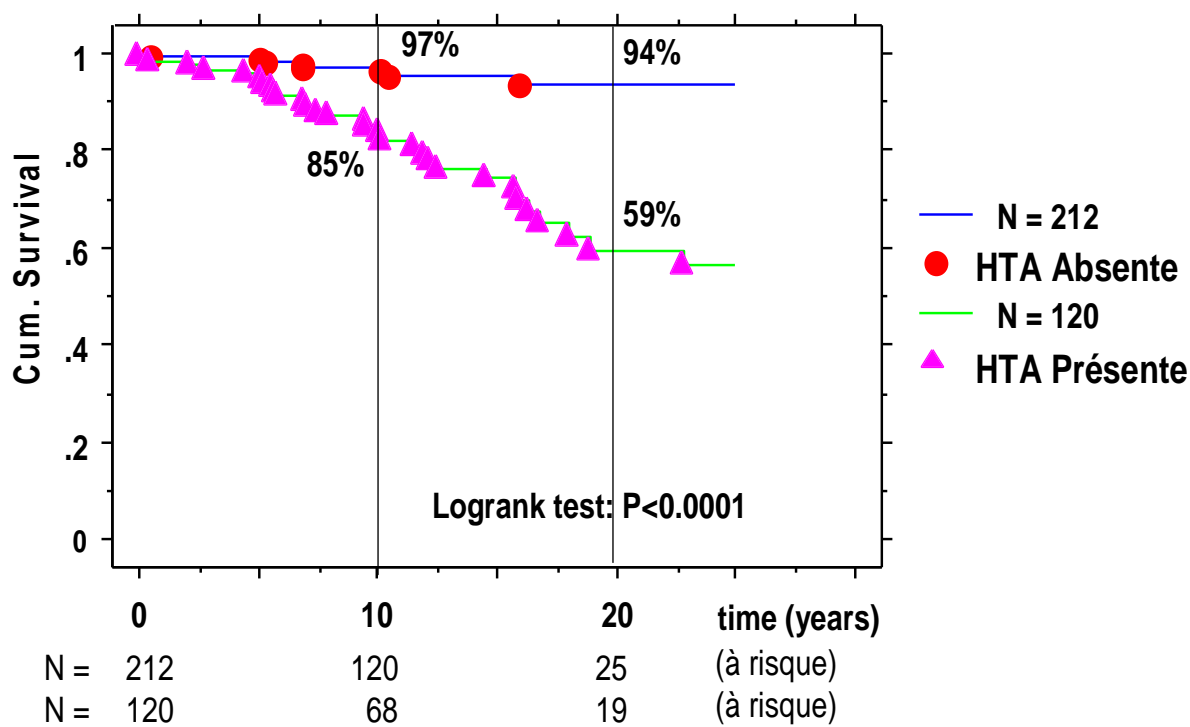


Figure 1(b):

Les courbes de survie sans Dialyse/décès selon Kaplan-Meier et influence de l'hypertension artérielle présente ou absente au moment du diagnostic.

Figure1 (c): Survie selon K-M sans MRC3+ et Protéinurie au Diagnostic

End-point: MRC3+ (eDFG < 60 mL/mn/1.73m²)

Covariante: Protéinurie ≥ 1 g/d au Diagnostic: Absente vs Présente

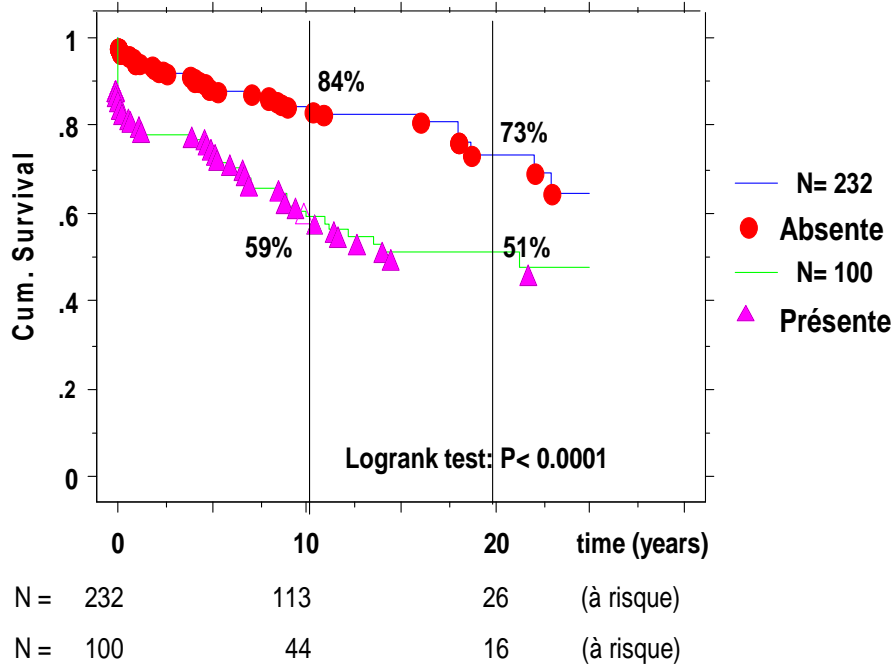


Figure 1(c):

Les courbes de survie sans insuffisance rénale chronique (MRC-3+) selon Kaplan-Meier et influence de la protéinurie > 1 g/24h présente ou absente au moment du diagnostic.

Figure 1(d): Survie selon K-M sans Dialyse/Décès et Protéinurie au Diagnostic:

End-point: Dialyse/Décès

Variable: Protéinurie > 1g/j au Diagnostic: Absente vs Présente

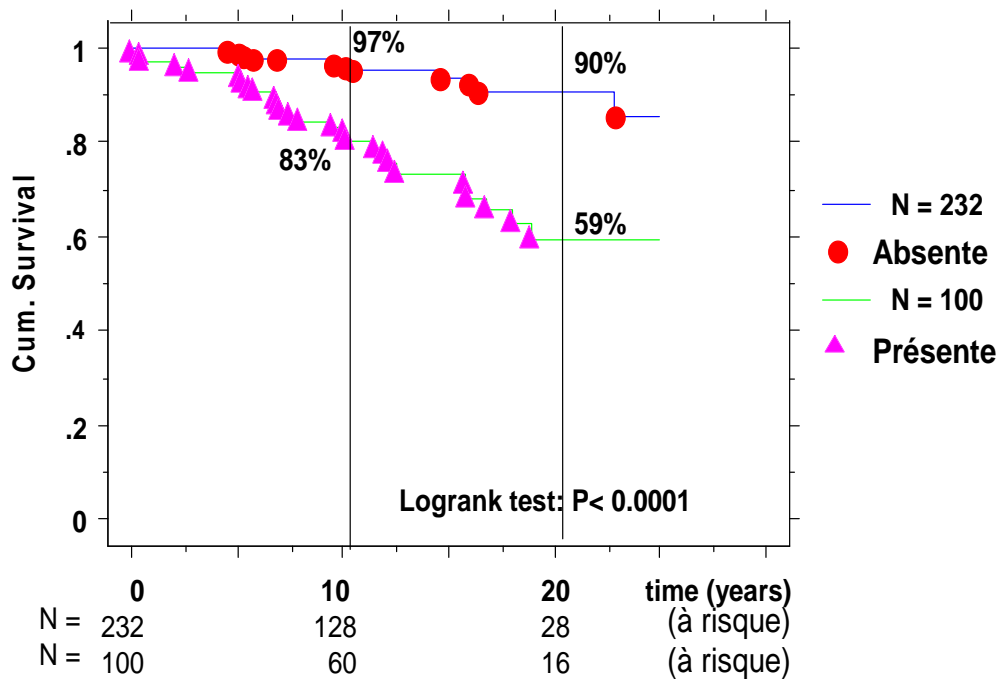


Figure 1(d):

Les courbes de survie sans Dialyse/décès selon Kaplan-Meier et influence de la protéinurie > 1 g/24h présente ou absente au moment du diagnostic.

Figure1(e): Survie selon K-M sans MRC 3+ et GOS \geq 8 au Diagnostic:

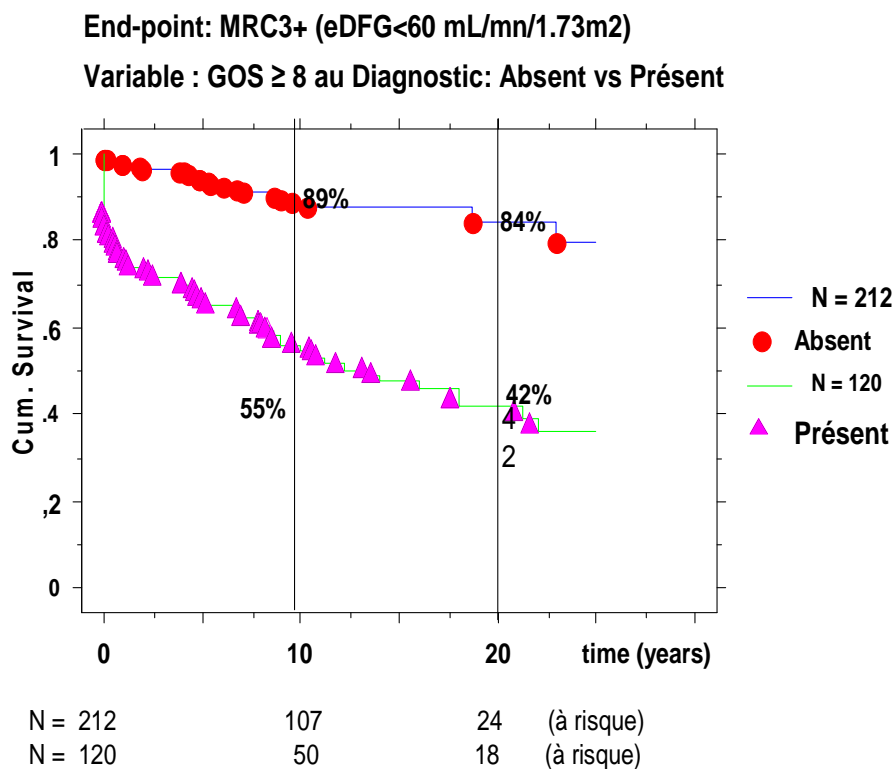


Figure 1(e):

Les courbes de survie sans insuffisance rénale chronique (MRC-3+) selon Kaplan-Meier et influence de GOS \geq 8 présent ou absent au moment du diagnostic.

Figure 1(f): Survie selon K-M sans Dialyse/Décès et GOS ≥ 8 au Diagnostic:

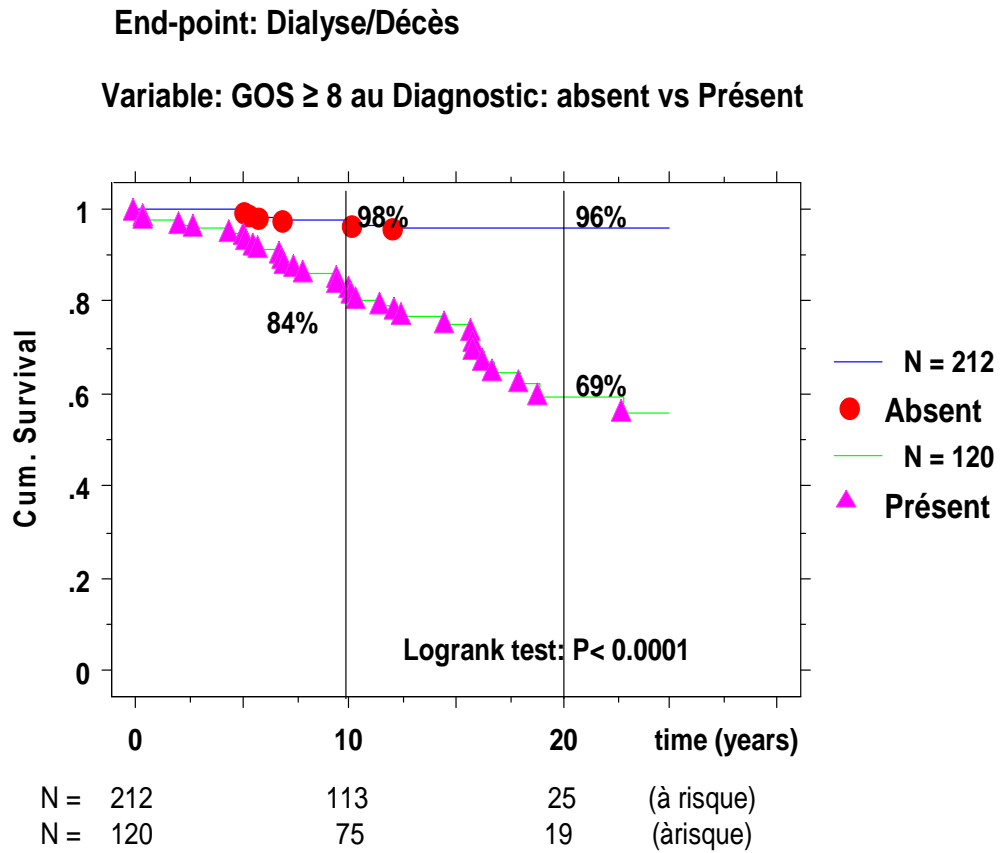


Figure 1(f):

Les courbes de survie sans Dialyse/décès selon Kaplan-Meier et influence de GOS ≥ 8 présent ou absent au moment du diagnostic.

Figure 2(a) : Survie selon K-M sans MRC-3+ et Risque Rénale Absolu au Diagnost

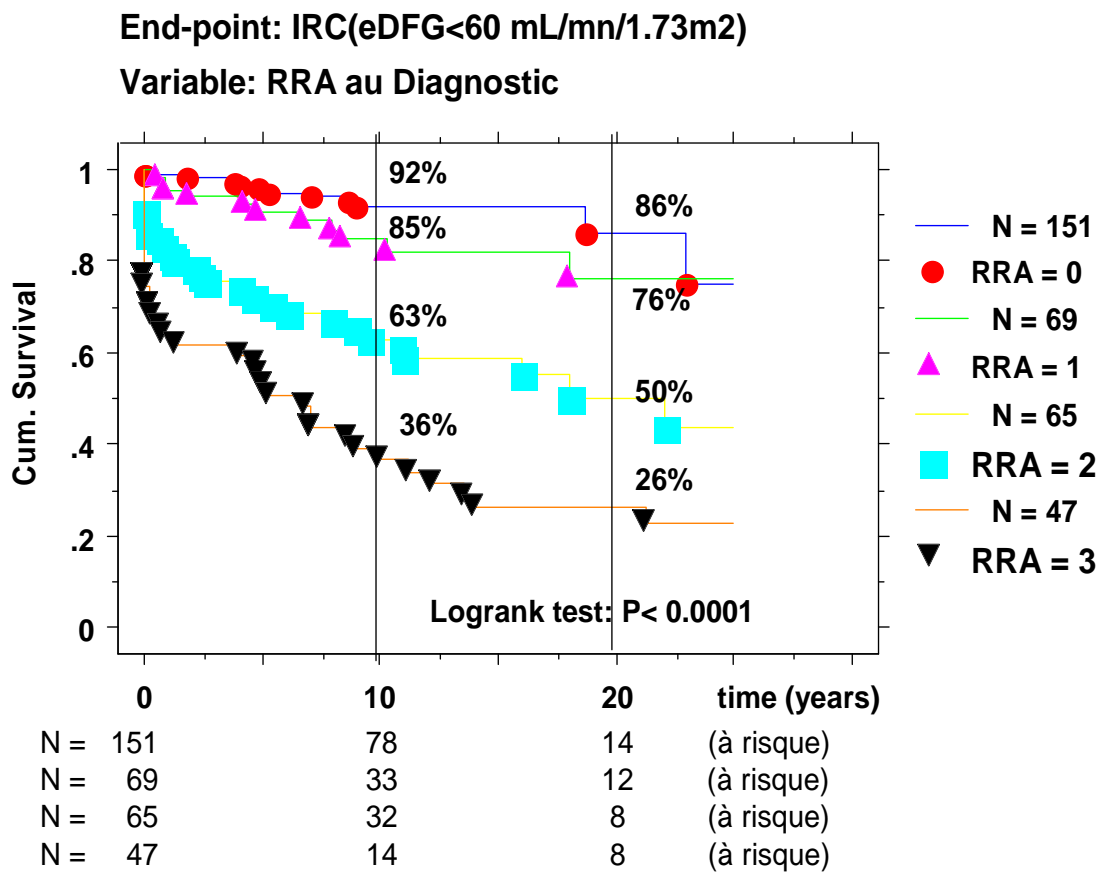


Figure 2(a) :

Les courbes de survie sans insuffisance rénale chronique (MRC-3+) selon Kaplan-Meier et influence du risque rénale absolu (RRA) au moment du diagnostic.

Figure 2(b): Survie selon K-M sans Dialyse/Décès et le Risque Rénale Absolu :
End-point: Dialyse/Décès
Variable: RRA au Diagnostic

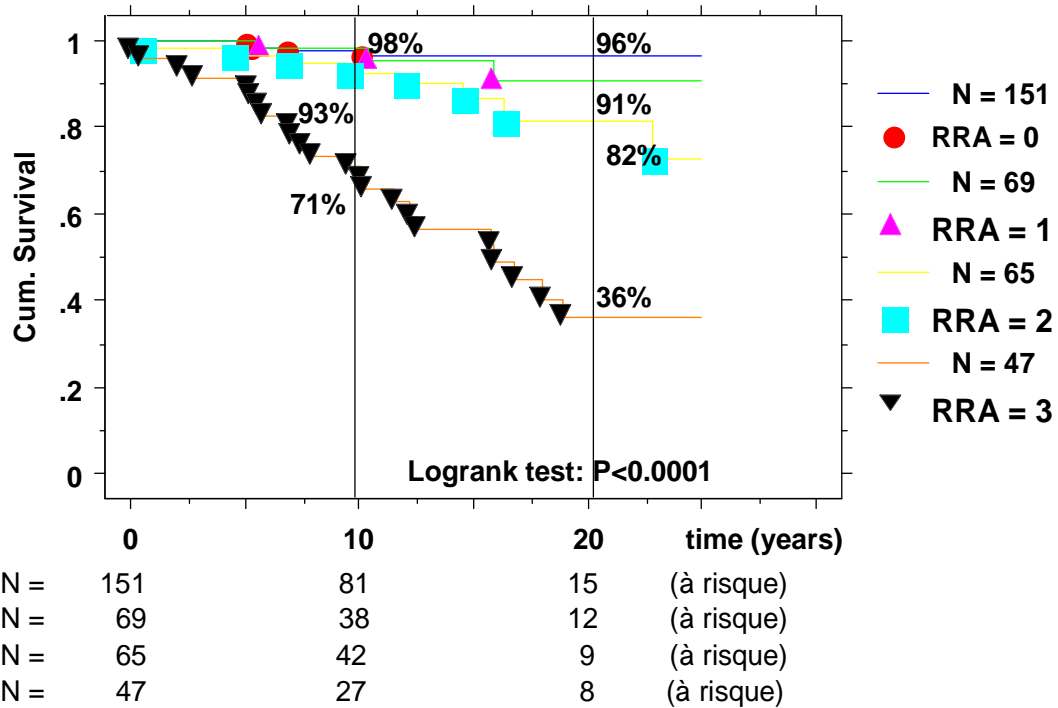


Figure 2(b) :

Les courbes de survie sans Dialyse/décès selon Kaplan-Meier et influence du risque rénal absolu (ARR) calculé au moment du diagnostic.

Figure 2(c): survie selon K-M sans Dialyse seule et le Risque Rénal Absolu

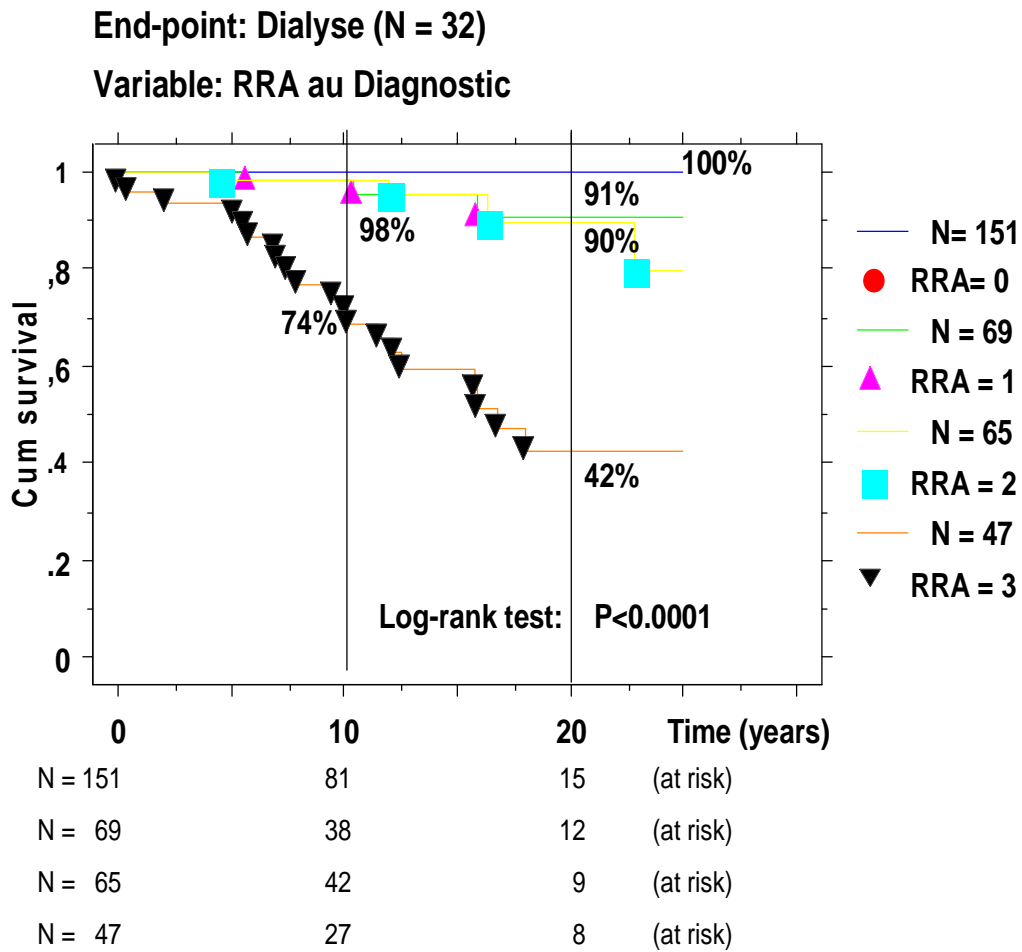


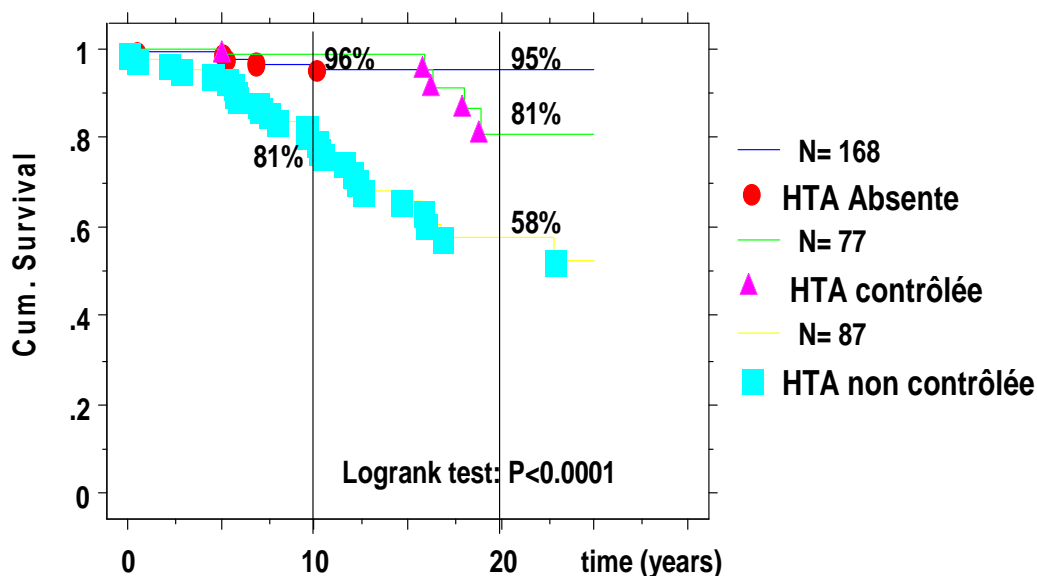
Figure 2(c) :

Les courbes de survie sans Dialyse seule selon Kaplan-Meier et influence du risque rénale absolu (ARR) calculé au moment du diagnostic.

Figure 3(a): Survie selon K-M sans Dialyse/Décès et Hypertension au dernier recul:

End-point: Dialyse/Décès

Variable: HTA et dernier FU: Absente, contrôlée, non contrôlée



N = 168	84	17 (à risque)
N = 77	54	14 (à risque)
N = 87	50	13 (à risque)

Figure 3(a) :

Les courbes de survie sans Dialyse/décès selon Kaplan-Meier et influence du contrôle de l'hypertension artérielle (absente, contrôlée ou non-contrôlée) au dernier recul.

Figure 3(b): Survie selon K-M sans Dialyse/Décès et réduction de la protéinurie au dernier recul:

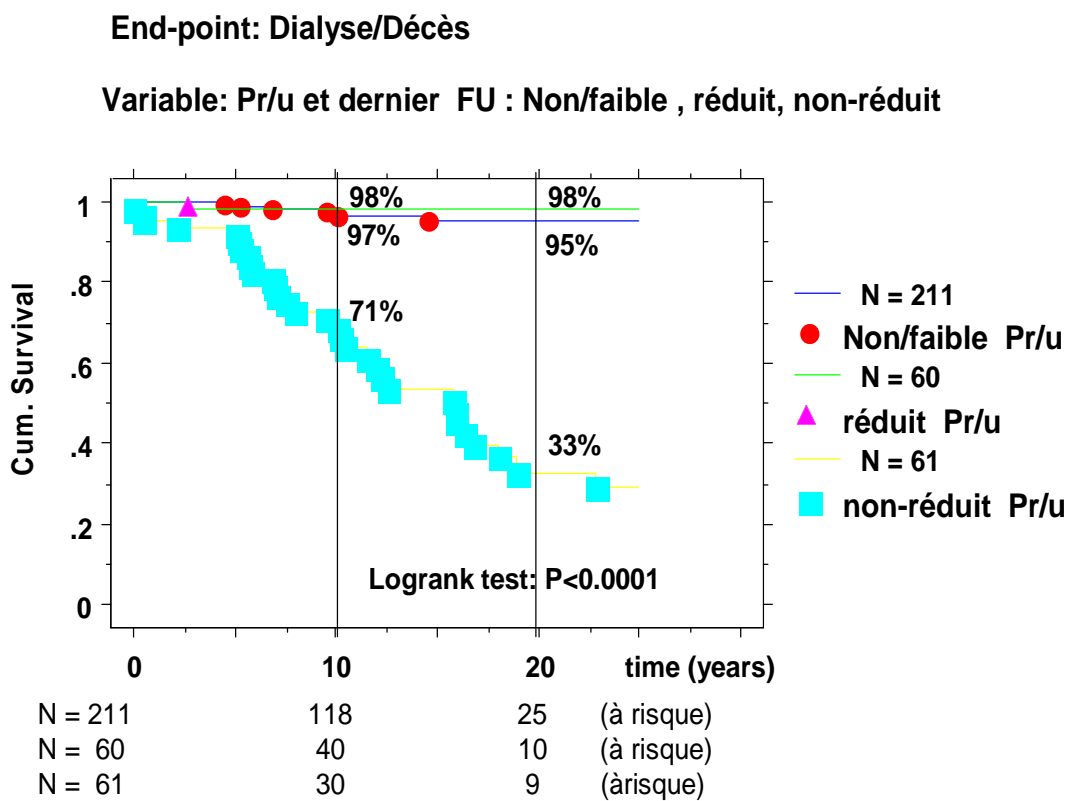


Figure 3(b) :

Les courbes de survie sans Dialyse/décès selon Kaplan-Meier et influence de réduction de la protéinurie (absente/faible ou réduite ou non-réduite) au dernier recul

Figure 3(c):Survie selon K-M sans Dialyse/Décès et le contrôle de l' HTA et la protéinurie au dernier recul(n=85):

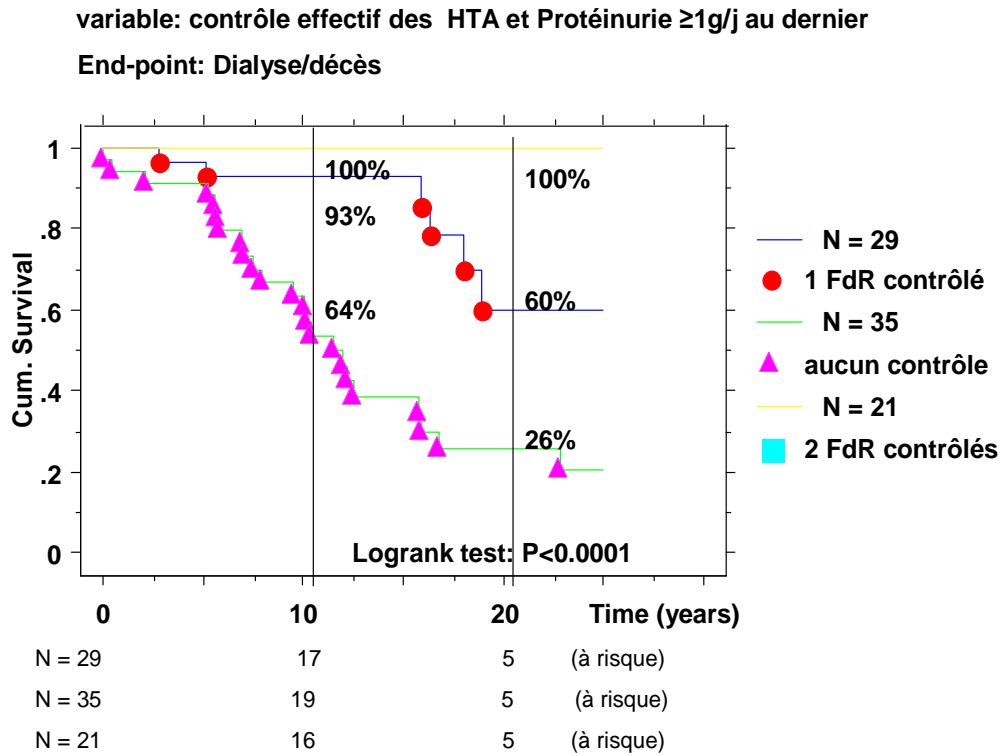


Figure 3(c) :

Les courbes de survie sans Dialyse/décès selon Kaplan-Meier et influence du contrôle simultanée de l'hypertension artérielle et de la protéinurie (aucun, 1 seul facteur contrôlé, les 2 contrôlés) au dernier recul.

Figure 3(d): Survie selon K-M sans Dialyse/Décès et Traitement par Stéroïde pour GOS ≥ 8 :

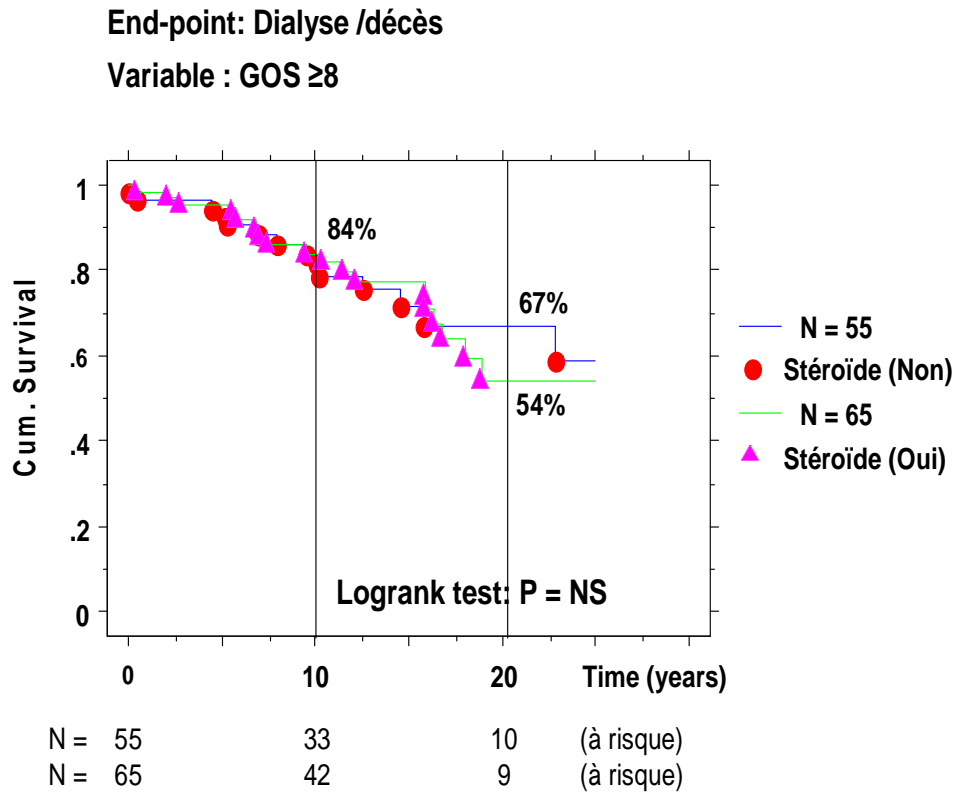


Figure 3(d) :

Les courbes de survie sans Dialyse/décès selon Kaplan-Meier et influence du traitement par les stéroïdes (oui ou non au dernier recul) pour un GOS ≥ 8

Tableau 1 : Les Caractéristiques des Patients au cours de NlgA :

N = 332		Hommes = 237 (71.4%)		
ITEMS		Début	Diagnostic	Dernier FU
Age (Années)	Moyenne(SD)	35.9 (15.4)	41.4 (15.1)	48.8 (15.5)
Haem. Macro	Oui: N (%)	64 (19.3)	68 (20.5)	94 (28.3)
Haem. Micro	Oui: N (%)	97 (29.2)	259 (78.0)	261 (78.6)
Protéinurie	Oui: N (%)	187 (56.3)	191 (57.5)	124 (37.3)
Hypertension	Oui: N (%)	74 (22.3)	120 (36.1)	164 (49.4)
Insuffisance Rénale	Oui: N (%)	39 (11.7)	85 (25.6)	99 (29.8)
IRCT/Dialyse	Oui: N (%)	0 (0.0)	4 (1.2)	32 (9.6)
Décès (avant)	Oui: N (%)	/	/	13 (3.9)

Tableau 2 : Evènements au cours de NlgA:

END-POINTS		Diagnostic	Dernier FU	P
eDFG (ml/mn/ 1.73 m2 S):				
	Moy (SD)	74.7 (28.3)	68.0 (31.3)	P <0.0001
	Med(range)	80 (5.6-157.1)	72.5 (4.6-184.7)	
Stade	1 (≥ 90)	102 (30.7)	80 (24.1)	P <0.0001 X2 = 344.2
	2 (60 – 89)	145 (43;7)	153 (46.1)	
	3 (30 – 59)	55 (16.6)	50 (15.1)	
	4 (15 – 29)	18 (5.4)	15 (4.5)	
	5 (< 15)	12 (3.6)	34 (10.2)	
MRC-3+ (eDFG < 60):				P <0.0001
YES	N (%)	85 (25.6)	99 (29.8)	X2 = 178.9
Dialyse/Décès:		4 dial	32 dial,13 dead	P =0.0003
YES	N (%)	4 (1.2)	45 (13.6)	X2 = 18.9

Tableau 3: Facteurs de risque majeurs au cours de NlgA et évolution

Facteurs de risque		Diagnostic	Dernier FU	P value
PROTEINURIE :	moy(SD)	0.97 (1.44)	0.51 (1.15)	P <0.0001 Paired t test
(g/j)	médian	0.41	0.15	
Classe: N (%)	0 (<0.30)	141 (42.5)	208 (62.7)	P< 0.0001 X2 =147.0
	1 (0.30-0.99)	91 (27.4)	63 (19.0)	
	2 (1.00-2.99)	68 (20.5)	39 (11.7)	
	3 (≥ 3.00)	32 (9.6)	22 (6.6)	
Prot ≥ 1 g/d	Oui: N (%)	100 (30.1)	61 (18.4)	
HYPERTENSION:	Oui: N (%)	120 (36.1)	164 (49.4)	P<0.0001 X2 = 192.5
SBP in HT+ve	moy (SD)	150.9 (24.3)	138.0 (16.5)	
DBP in HT+ve	moy (SD)	86.4 (14.2)	81.9 (11.7)	
HT contrôlée	Oui: N (%)	/	77 (47.0)	
HISTOLOGIE	RENALE:		/	I=1.05(0.84)
GOS (0 to 20)	moy (SD)	7.00 (3.17)	/	
	med (range)	6.50 (2-19)		
GOS ≥ 8	Oui: N (%)	120 (36.1)		
Obsolescent :	Oui: N (%)	30 (9.0)		
HSF :	Oui: N (%)	60 (18.1)		
Crescents :	Oui: N (%)	22 (6.6)		
Indices : m(SD)	G=3.25(1.48)	V=2.04(0.93)	T=0.58(0.68)	

Table 4a: analyses de régression de Cox pour MRC-3+ (N=99) et facteurs de risque:

Items status	β	β/SE	Chi2	P	RR	95% CI	RRR %
Univariate:							
HT: Absence	-1.65	- 7.17	51.4	<0.0001	0.19	0.12-0.30	81
Prot>1g/d:Absence	-0.87	- 4.05	16.4	<0.0001	0.42	0.28-0.64	58
GOS \geq 8: Absence	-1.61	- 7.06	49.9	<0.0001	0.20	0.14-0.31	80
Multivariate:							
1- HT: Abs	-1.14	- 4.46	19.9	<0.0001	0.32	0.19-0.53	68
2- GOS \geq 8: Abs	-1.03	- 3.96	15.7	<0.0001	0.36	0.22-0.60	64
3- Prot>1g/d: Abs	-0.21	- 0.94	0.88	NS	/	/	/
Univariate:							
RRA = 0	-2.35	- 7.25	52.6	<0.0001	0.10	0.05-0.18	90
RRA = 1	-1.55	- 4.97	24.7	<0.0001	0.21	0.11-0.39	79
RRA = 2	-0.61	- 2.51	6.30	<0.0001	0.54	0.34-0.88	46
RRA = 3					1.00		
RR(cat): overall			63.4	<0.01			

Table 4b: analyses de régression de Cox pour D/D (N=45) et facteurs de risque :

Items status	β	β/SE	Chi2	P	RR	95% CI	RRR %
Univariate:							
HT: Absence	-1.89	- 4.85	23.5	<0.0001	0.15	0.07-0.32	85
Prot>1g/d:Absence	-1.53	- 4.60	21.2	<0.0001	0.22	0.11-0.42	78
GOS \geq 8: Absence	-2.04	- 4.94	24.5	<0.0001	0.13	0.06-0.29	87
Multivariate:							
1- GOS \geq 8: Abs	-1.21	- 2.65	7.02	0.008	0.30	0.12-0.73	70
2- HT: Abs	-1.13	- 2.63	6.91	0.009	0.33	0.14-0.75	67
3- Prot>1g/d: Abs	-0.81	-2.32	5.37	0.02	0.44	0.22-0.88	56
Univariate:							
RRA = 0	-2.81	-5.21	27.2	<0.0001	0.06	0.02-0.17	94
RRA = 1	-2.42	-3.95	15.2	<0.0001	0.09	0.03-0.30	91
RRA= 2	-1.24	-3.32	11.0	<0.0009	0.28	0.14-0.60	72
RRA = 3					1.00		
ARR (cat): overall			41.8	<0.001			

Tableau 5 : Valeur prédictive des Facteurs de risque au Diagnostic (absent ou présent) pour l'évènement primaire à long terme (Dialyse/Décès):

Items au Diagnostic N = 332	GOS \geq 8 Présent dans 120	HTA Présente dans 120	Prot \geq 1g/j Présente dans 100	Tous les 3 présents ensemble dans 47
Se	0.844	0.822	0.711	0.622
Sp	0.714	0.711	0.763	0.934
Se + Sp	1.558	1.533	1.474	1.556
Pos PV	0.317	0.308	0.320	0.596
Neg PV	0.967	0.962	0.944	0.940
Pretest Prob Event	0.136	0.136	0.136	0.136
Pretest OR Event	0.157	0.157	0.157	0.157
LLR if Present	2.951	2.844	3.000	9.424
LLR if Absent	0.218	0.250	0.379	0.405
Posttest OR if Pres	0.463	0.447	0.471	1.480
Posttest OR if Abs	0.034	0.039	0.060	0.064
Prob Event if Pres	0.316	0.308	0.320	0.597
Prob Event if Abs	0.033	0.038	0.057	0.060

Tableau 6: distribution du RRA au Diagnostic et incidence cumulative des événements à 10 et 20 ans après le début

Nb FR Présent	RRA Score (Risque)	Nb des Patient (%)	Nb des D/D Evénement (%)	MRC-3+		D/D	
				Incidence 10y	20y	Incidence 10y	20y
0	0 (très Bas)	151 (45.5)	4 (2.6)	8%	14%	2%	4%
1	1 (Bas)	69 (20.8)	3 (4.3)	15%	24%	2%	9%
2	2 (Haut)	65 (19.6)	10 (15.4)	37%	50%	7%	18%
3	3 (très Haut)	47 (14.1)	28 (59.6)	64%	74%	29%	64%

Table 7: distribution de RRA selon l'âge et le sexe au Diagnostic

RRA	tous (332)	Homme (237)	Femme (95)	Age <35 y	35-54.9	Diagnostic ≥ 55y
0	151 (45.4)	96 (40.5)	55 (57.9)	75 (62.5)	64 (44.1)	12 (17.9)
1	69 (20.8)	52 (21.9)	17 (17.9)	19 (15.8)	41 (28.3)	9 (13.4)
2	65 (19.6)	49 (20.7)	16 (16.8)	13 (10.8)	25 (17.2)	27 (40.3)
3	47 (14.2)	40 (16.9)	7 (7.4)	13 (10.8)	15 (10.3)	19 (28.4)
X2		9.88		57.7		
P		0.02		<0.0001		

Bibliographie:

1. Berthoux FC, Mohey H, Afiani A: Natural history of primary IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008;28:4-9.
2. D'Amico M: Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol.* 2004;24:179-196.
3. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, Berliet JM, Berthoux F: Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis.* 1991;18:12-19.
4. Haas M: Histologic subclassification of IgA nephropathy: A clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:829–842.
5. Lee Hs, Lee Ms, Lee Sm, et al: Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:342-348.
6. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademcher DM: Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1197–1203.
7. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A 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;37:720–727.
8. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A: Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 5:34–42.
9. Berthoux FC, Berthoux P, Mariat C, Thibaudin L, Afiani A, Linossier MT: CC-chemokine receptor five gene polymorphism in primary IgA nephropathy: the 32 bp deletion allele is associated with late progression to end-stage renal failure with dialysis. *Kidney Int.* 2006;69:565-572.
10. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461–470.
11. National Kidney Foundation: "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification". *Am J of Kidney Dis.* 2002;39: S1–266.

12. Russo D, Minutolo R, Pisani A: Coadministration of Losartan and Enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:18-25.
13. 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;15:157-163.
14. Cheng J, Zhang X, Zhang W, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids therapy for IgA nephropathy: a meta analysis of randomized controlled trials. *Am J Nephrol.* 2009;30:315-322.
15. Donadio Jv Jr, Grande Jp, Bergstralh Ej, Dart Ra, Larson Ts, Spencer Dc: 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;10:1772-1777.
16. Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Krzesinski JM: Errors induced by indexing glomerular filtration rate for body surface area: reduction ad absurdum. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3593-3596.
17. Alamartine E, Sabatier JC, Berthoux FC: Comparison of pathological lesions on repeated renal biopsies in 73 patients with primary IgA glomerulonephritis: value of quantitative scoring and approach to final prognosis. *Clin Nephrol.* 1990;34:45–51.
18. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts I: The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney International.* 2009;76:534–545.
19. Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, et al: The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int:* 2009;76: 546-556.
20. Pimenta E, Oparil S. Prehypertension: epidemiology, consequences and treatment. *Nat Rev Nephrol.*2010;6:21-30.
21. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al: General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham heart study. *American Heart Association Circulation.* 2008;117:743-753.
22. Kannel WB, McGee D, Gordon T: A general cardiovascular risk profile: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1976;38:46-51.
23. Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M: Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. Research Group on Progressive Renal Diseases. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:526-532.

24. Radford MG, Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP: Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:199-207.
25. D'Amico G: Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:227-237.
26. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC: Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:728-735.
27. Li PK, Ho KK, Szeto CC, et al: Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese- clinical and pathological perspectives. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:64-69.
28. Beukhof J, Kardaun O, Schaafsma W, et al: Towards individual prognosis of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1986;29:549-556.
29. Rauta V, Finne P, Fagerudd J, et al: Factors associated with progression of IgA nephropathy are related to renal function: a model for estimating risk of progression in mild disease. *Clin Nephrology.* 2002;58:85-94.
30. Manno C, Strippoli GF, D'Altri C, et al: A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: a retrospective study. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:763-775.
31. Walsh M, Sar A, Lee D, et al: Histopathologic features aid in predicting risk for progression of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:425-430.
32. Goto M, Wakai K, Kawamura T, et al: A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3068-3074.
33. Mac Kinnon B, Fraser EP, Cattran D, et al: Validation of the Toronto formula to predict progression in IgA nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2008;109:148-153.
34. Kanno Y, Okada H, Saruta T, Suzuki H: Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol.* 2000;54:360-365.
35. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al: Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:3177-3183.
36. Lv J, Zhang H, Chen Y, 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.* 2008;53:26-32.

Abréviations:

- ARA II Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II
- ASGP-R Asialo-Glycoprotein Récepteur
- BALT Broncho-Pulmonaire Associated Lymphoid Tissue
- DFG Débit Filtration Glomérulaire
- FdR Facteurs de Risque
- GOS Score Global Optique
- HLA Human Leucocytes Antigens
- HM Hématurie Macroscopique
- Hm Hématurie microscopique
- HTA Hypertension artérielle
- IEC Inhibiteur de L'enzyme De Conversion
- IgA Immunoglobuline A
- IL Interleukine
- IP Interferon-Inducible Protein
- IRA Insuffisance Rénale Aigu
- IRC Insuffisance Rénale Chronique
- IRCT Insuffisance Rénale Chronique Terminale
- kDa Kilodalton
- MALT Mucosal Associated Lymphoid Tissue
- MDRD Modification of the Diet in Renal Disease
- MIP Le Macrophage-Inflammatory Protein
- MRC Maladie Renale chronique
- NALT Nasal Associated Lymphoid Tissue
- NIgA Néphropathie à IgA primaire NIGA
- PBR Ponction Biopsie Rénale
- ppm Patients par Million D'habitants
- RF α Récepteur pour Le Fragment Constant
- pr/u/j Protéinurie /Jour
- RRA Risque Rénale Absolu
- TGF b Transforming Growth Factor beta
- TNF α Tumor Necrosis Factor

Résumé

Introduction: La NIgA primaire est la plus fréquente des glomérulonéphrites. Elle représente, selon l'origine géographique et ethnique des populations, 10 à 40% des glomérulonéphrites primitives. Le diagnostic de NIgA est fait nécessairement sur la ponction biopsie rénale (PBR) en immunofluorescence. La grande difficulté dans cette maladie se trouve dans la prédiction au moment du diagnostic par les facteurs pronostiques de l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale à 10 et 20 ans après le début de la maladie. L'hypertension artérielle, la protéinurie ≥ 1 g/24 h et la sévérité des lésions histologiques sur la biopsie rénale sont les facteurs de risque majeurs qui permettent la prédiction initiale. **Objectifs de l'étude:** Confirmer et valider dans notre cohorte de NIgA les 3 facteurs de risque (FdR) comme facteurs significatifs et indépendants prédictifs d'une évolution ultérieure vers la Dialyse ou le Décès (avant dialyse) et utiliser ces 3 FdR pour développer un modèle simple de Risque Rénal Absolu (RRA) dont le score évalué au moment du diagnostic permettrait une prédiction du devenir à long terme (10 et 20 ans). **Matériel et Méthodes :** Notre cohorte de patients (332) avec NIgA a été recrutée par le Service de Néphrologie, Dialyse, et Transplantation Rénale du CHU de Saint Etienne à l'Hôpital Nord (IGAN-STET-CO). La cohorte est prospective et inclus tous les patients avec diagnostic de Néphropathie à IgA primaire dont la biopsie rénale diagnostique a été réalisée entre le 1^{er} janvier 1990 et le 31 décembre 1999. Le diagnostic histologique de NIgA est défini par la présence de dépôts mésangiaux d'IgA, d'intensité au moins 1+ comme immunoglobuline dominante ou codominante en immunofluorescence. L'intervalle de temps entre le début la maladie et la PBR diagnostique a été de: moyenne (déviatoin standard, DS)= 5.7 (8.5) ans et médiane (extrêmes) = 2.5 (0.1-46.9) ans. La durée totale d'exposition au risque principal entre le début de NIgA et le dernier recul ou le l'évènement principal était: moyenne (DS)= 12.9 (9.5) ans et médiane (extrêmes) = 11.3 (0.1-56.0) ans; chez 44 patients cette durée d'exposition était supérieure à 20 ans (13.3%). La progression de la NIgA a été basée sur l'apparition de deux évènements: l'évènement principal (primary end-point) était la dialyse (Di; correspondant à la mort rénale avec un DFG de stade V autour de 8 ml/mn/1.73m²S) ou le décès du patient (De; s'il survenait avant le début de la dialyse), et représenté par Di/De ou plus simplement par D/D; l'évènement secondaire (secondary end-point) était la survenue d'un DFG <60 ml/mn/1.73m²S marquant le début de l'IRC et correspondant à l'entrée dans le stade III de la maladie rénale chronique(MRC-3+). Les facteurs de risque majeurs étudiés dans cette étude sont l'hypertension artérielle (supérieure à 140/90 mmHg), la protéinurie (≥ 1 g/24 h), et le score optique global (GOS ≥ 8). Le risque rénal absolu (RRA) de dialyse/décès (D/D) a été calculé à partir de ces trois facteurs simplifiés et dichotomiques après avoir confirmé leur caractère indépendant (les uns des autres) et que leur poids spécifique dans cette prédiction était quantitativement très similaire. 0 pour aucun de ces FdR, 3 pour leur présence simultanée et un score intermédiaire de 1 ou de 2 pour la présence de 1 ou 2 parmi ces 3 facteurs. Ce RRA a été utilisé comme une variable qualitative avec 4 catégories. Nous avons utilisé les courbes de survie sans l'évènement étudié selon Kaplan-Meier (KM) et la méthode de régression de Cox qui permet d'étudier l'influence d'une variable sur la survie sans l'évènement et permet ainsi d'isoler des facteurs pronostiques. **Résultats :** le DFG estimé au moment du diagnostic est de: moyenne(DS) = 74.7 (28.3) et médiane = 80 ml/mn/1.73 m² S contre au dernier recul: moyenne (DS) = 68.0 (31.3) et médiane = 72.5 avec un P très significatif.. La répartition des patients selon le RRA était la suivante: 151 patients (45,5%) avec un score de 0, 69 (20,8%) avec un score de 1, 65 (19,6%) avec un score de 2, et 47 patients (14,2%) avec un score de 3. Le taux d'incidence cumulative de D/D,

respectivement à 10 ans et 20 ans, a été de 2% (81 à risque) et 4% (15 à risque) pour RRA = 0, 2% (38 à risque) et 9% (12 à risque) pour RRA = 1, 7% (42 à risque) et 18% (9 à risque) pour RRA = 2, et 29% (27 à risque) et 64% (8 à risque) pour RRA = 3 (test du Logrank global; $\text{Chi}^2 = 62,1$; $P < 0,0001$). Les courbes de survie des patients sans D/D, selon Kaplan-Meier ont montré une meilleure survie avec un contrôle effectif de l'HTA. Le taux d'incidence cumulée pour dialyse/décès à 10 et à 20 ans était respectivement, pour le groupe non hypertendu de 4% (84 patients à risque) et 5% (17 patients à risque); pour le groupe des patients avec HTA contrôlée de 1% (54 patients à risque) et 19% (14 patients à risque), et pour le groupe des hypertendus non contrôlés de 19% (50 patients à risque) et 42% (13 patients à risque) avec une différence significative entre les groupes des non hypertendus et des hypertendus contrôlés avec le groupe des hypertendus non contrôlés ($P < 0,0001$). Pour la protéinurie, les courbes de survie des patients sans D/D, selon Kaplan-Meier, ont montré une amélioration significative ($p < 0,0001$) en cas de réduction effective de la protéinurie. Ainsi, le taux d'incidence cumulée pour dialyse/décès à 10 et 20 ans était de 3% (118 à risque) et 5% (25 à risque) pour le groupe avec protéinurie faible/absente, 2% (40 à risque) et 2% (10 à risque) pour le groupe avec « protéinurie réduite », et 29% (30 à risque) et 67% (9 à risque) pour le groupe avec protéinurie non-réduite. Le contrôle des lésions histologiques graves est difficile à estimer à partir de notre cohorte en l'absence de biopsies répétées.

Discussion: Notre score de Risque Rénal Absolu est basé sur trois facteurs de risque majeurs, indépendants et simplifiés prédictifs de la progression vers la MRC-3+, puis vers la dialyse/décès. Ces FdR avaient finalement un poids identique dans cette prédiction à long terme, comme en témoignent : - une valeur de β /SE comprise entre 4 et 5 dans l'analyse monofactorielle et entre 2 et 3 dans l'analyse multifactorielle de Cox, - ainsi que des paramètres d'exactitude quasi similaires: même valeur prédictive négative autour de 0,95 et même valeur prédictive positive autour de 0,30; de même la probabilité de survenue de dialyse/décès était d'environ 31% en leur présence, mais seulement de 3 à 6% en leur absence. Au moment du diagnostic, 47 patients présentaient les 3 FdR ensemble (RRA = 3) et 28 (60%) sont arrivés en dialyse ou sont décédés. La probabilité de l'évolution à long terme vers la dialyse/décès était de 60% chez les patients avec RRA = 3 contre seulement 6% chez les patients avec RRA = 0. Nous sommes les premiers à publier sur le Risque Rénal Absolu de dialyse e/o de décès et de proposer un score global avec une application clinique importante. L'utilisation de ce score RRA, nous permet de prédire à 10 et 20 ans après le début de la maladie, le taux d'incidence cumulative de dialyse/décès en retenant les chiffres arrondis à 20ans de 5% si RRA=0, de 10% si RRA=1, de 20% si RRA= 2, et de 60% si RRA=3, et cela dans une population activement traitée. Notre RRA est très simple à calculer par une simple addition des FdR présents au diagnostic, ne nécessite pas de calcul et s'affranchit des autres facteurs de risque (cliniques, biologiques, pathologiques et génétiques) décrits chez les patients avec NIgA comme le sexe ou l'âge du patient au moment de la biopsie ou l'indice de masse corporelle, IMC. Le point important est que l'utilisation du RRA, permettrait de bien sélectionner les patients à inclure dans des essais randomisés et contrôlés L'autre avantage sera dans les études génétiques de démontrer l'impact d'un génotype / allèle spécifique lié à la progression de la maladie en montrant une augmentation pas à pas de la fréquence du génotype/allèle dans les sous-groupes de RRA= 0 à RRA=3.

Predicting the Risk for Dialysis or Death in IgA Nephropathy

Francois Berthoux, Hesham Mohey, Blandine Laurent, Christophe Mariat, Aida Afiani and Lise Thibaudin

Nephrology, Dialysis, and Renal Transplantation Department, University North Hospital, 42055 Saint-Etienne cedex 2 France; Research Group, GIMAP-EA 3064, PRES Université de Lyon, 69000 Lyon, France; and Université Jean Monnet de Saint-Etienne, 42023 Saint-Etienne cedex 02, France

Abstract:

Background: For the individual patient with primary IgA nephropathy (IgAN), it remains a challenge to predict accurately the long term outcome at 10 and 20 years after disease onset.

Methods: We studied it in a prospective cohort of 332 (237 males, 71.4%) biopsy-proven IgAN patients, the IGAN-STET-CO, aged at diagnosis of mean = 41.4 (SD=15.1) years, with a total exposure time of mean = 12.9 (9.5) y. Using three consensual risk factors (RF) simplified as dichotomous covariates: occurrence of hypertension, proteinuria ≥ 1 g/d, and severe pathological lesions (global optical score ≥ 8), we calculated an absolute renal risk (ARR) of dialysis/death (D/D), in analogy to the absolute cardiovascular risk. The ultimate prediction according to the number of RF present at diagnosis (ARR score: 0, 1, 2, or 3) was done by the Cox regression and the Kaplan-Meier survival methods.

Results: Overall, this ARR scoring permitted significant ($P < 0.0001$) stratification of the risk. The cumulative incidence rate of D/D events (N=45), respectively at 10 and 20y, was 2 and 4% for ARR=0 (45.5% of all cases), 2 and 9% for ARR=1 (20.8%), 7 and 18% for ARR=2 (19.6%), and 29 and 64% for ARR=3 (N=47; 14.1%) in adequately treated patients. Effective control of hypertension and reduction of proteinuria improved survival without D/D when achieved.

Conclusions: This absolute renal risk score evaluated at diagnosis, allowed accurate prediction of ultimate dialysis/death risk and was also validated in another cohort. This is a significant progress in the management of the individual patient with IgA nephropathy.

Introduction: ² Primary IgA nephropathy (IgAN) was first described by Jean Berger ^{1, 2}. One of the difficulties in this disease ³⁻⁶ is to predict at time of initial diagnosis the very long term (decade) prognosis in the individual patient. This was approached since the 1990's by the multivariate Cox regression model taking in account the time duration of follow-up (FU) or the time elapsed since disease onset to occurrence of the events chosen as secondary or primary endpoints, usually chronic kidney disease (CKD-stage 3+) and end-stage renal failure (ESRF) as strong markers of progression. The predictive risk factors (RF) yet identified can be classified in two groups: major and the others. The major independent consensual factors ⁷⁻¹² are: - the occurrence/presence of arterial hypertension (HT), - the amount of daily proteinuria with a usual cut-off over 1g/day, and - the presence of severe lesions on initial renal biopsy (RB1) such as crescents, abundant obsolescent glomeruli, focal and segmental hyalinosis, and also tubulo-interstitial fibrosis. However at that time, there was no international classification for renal pathology in IGAN and different groups like ours ^{7,13} have defined their own scoring system ¹⁴⁻¹⁶. The other factors are numerous and controversial or not widely confirmed: age at disease onset ^{9,17}, gender, overweight/obesity ¹⁸,

hypertriglyceridemia/hyperuricemia¹⁹, and different immunogenetic markers (HLA antigens, cytokines polymorphisms^{20,21}, candidate genes for hypertension, etc...). In this paper, our goal was to use these three major risk factors to calculate a simple Absolute Renal Risk (ARR) score allowing the accurate prediction of Dialysis/Death event at 10 and 20 years after disease onset, in adequately treated IgAN patients, and in analogy to the well-known absolute cardio-vascular (CV) risk of death/CV events at 10 years^{22,23}.

Results:

1- Characteristics of the IGAN-STET-CO:

The characteristics of the patients over the disease course are given in Table 1. The distribution of the primary and secondary end-points over the disease course is given in Table 2; at last follow-up (LFU) the final number of events was 32 for dialysis (D) plus 13 deaths (D) before dialysis (causes were cardiovascular in 6, cancer in 3, infection in 2, and others in 2) i.e. 45 primary D/D events, and 99 for CKD3+.

2- The major risk factors:

Their details are presented in Table 3.

2a- Hypertension was already present at time of diagnosis in 120 (36.1%) patients. By univariate Cox regression analysis, the absence of HT at time of diagnosis was significantly protective for occurrence of dialysis/death (Table 4a). By Kaplan-Meier (K-M) method, the survival curve without D/D (Figure 1a) was significantly better in the absence of HT at diagnosis; the cumulative incidence rate of D/D at 10 and 20 y being respectively 3% (120 at risk) and 6% (25 at risk) in the absence of HT versus 15 % (68 at risk) and 41% (19 at risk) if present ($P < 0.0001$).

2b- Proteinuria in g per day (g/d): overall, 100 (30.1%) patients presented with severe proteinuria (≥ 1 g/d) at diagnosis. By Cox univariate analysis, the amount of 24h proteinuria was a significant predictive factor for ultimate D/D events: $N = 45$; $\beta = 0.48$; $\beta/SE = 7.31$; $Chi^2 = 53.5$; $P < 0.0001$; $RR = 1.62$ (CI: 1.42 -1.84) per g of proteinuria. Similar data were obtained with the four classes of proteinuria: the absence of proteinuria being the most protective for D/D: events = 45; $\beta = -0.63$; $\beta/SE = -4.97$; $Chi^2 = 24.7$; $P < 0.0001$; $RR = 0.04$ (CI: 0.01-0.15); RR reduction rate = 96%. With the use of proteinuria as a dichotomous variable (< 1 vs ≥ 1 g/d), the absence of proteinuria ≥ 1 g/d was also protective for D/D (Table 4a). The survival curve without D/D (Figure 1b) was significantly better for the subgroup without proteinuria ≥ 1 g/d; the cumulative incidence rates for D/D being respectively at 10 and 20 y, 3% (128 at risk) and 10% (28 at risk) in patients with low/absent proteinuria versus 17% (60 at risk) and 41% (16 at risk) in patients with proteinuria ≥ 1 g/d ($P < 0.0001$).

2c- The severity of the renal lesions was appreciated by the global optical score (GOS) on RB1 (Table 3). One hundred twenty patients (36.1%) presented with a severe score (≥ 8 units) at diagnosis. By Cox univariate analysis, GOS as continuous variable was a strong predictor for D/D events: $N = 45$; $\beta = 0.33$; $\beta/SE = 8.36$; $Chi^2 = 70.0$; $P < 0.0001$; $RR = 1.39$ (CI: 1.29 -1.50) per unit of scoring. When GOS was used as dichotomous, the low score (< 8 units) was also significantly protective for D/D (Table 4a). The survival curve without D/D (Figure 1c) was better for the low score subgroup; the cumulative incidence rates for dialysis/death, at 10 and 20 y respectively, being 2% (113 at risk) and 4% (25 at risk) in patients with $GOS < 8$ as compared to 16% (75 at risk) and 41% (19 at risk) in the others ($P < 0.0001$).

2d- Similar results were obtained for each of these 3 risk factors in the prediction of the secondary end-point, CKD3+, presented in Table 4b, but curves not-shown.

3- Independence and weight of these 3 factors in the prediction of the primary event: These simplified dichotomous RF were found independent predictors for ultimate

dialysis/death in the multivariate Cox regression analysis (Table 4a). . The respective weight of each RF, appreciated by both the β /SE value in the different Cox regression analyses (Table 4a) and the classical measurements of accuracy and predictability (Table 5), was in fact quite similar.

The addition of gender and age (as continuous/category variable) at diagnosis in this model did not have a significant impact and this was explained by a significantly different distribution of these RF (Table 6). We observed the same effect for overweight/obesity with worse distribution of ARR ($X^2 = 24.8$, $P < 0.0001$). We have no sufficient precise data on smoking for this cohort.

4- The evaluation of the absolute renal risk (ARR) at time of diagnosis:

The ARR results are given in Table 7. By Cox regression, the ARR scoring was confirmed as a strong predictor for D/D (Table 4a). The survival curves without D/D (Figure 2a) were nicely stratified with a worsening survival from ARR = 0 to ARR = 3. Finally, the cumulative incidence rates of D/D, respectively at 10y and 20y, were 2% (81 at risk) and 4% (15 at risk) for ARR= 0, 2% (38 at risk) and 9% (12 at risk) for ARR= 1, 7% (42 at risk) and 18% (9 at risk) for ARR= 2, and 29% (27 at risk) and 64% (8 at risk) for ARR= 3 ($P < 0.0001$). Similar results were obtained when we analysed progression to dialysis alone (Figure 2b) or to CKD3+ (Figure 2c).

5- The impact on primary outcome of controlling these RF:

5a: The effective control of blood pressure (BP; Table 3). At last FU, the number of HT patients had increased to 164 with 77 (49%) having reached target BP since at least 2 years ($\leq 130/80$): the respective mean (SD) BP values were 124.4 (10.8) over 76.1 (8.8) in the 168 non-HT versus 124.6 (8.2) over 75.4 (7.6) in the controlled HT subgroup ($P = NS$). For HT patients at diagnosis, we achieve target BP in the same proportion 57/120 = 47.5%. The K-M survival curves without D/D (Figure 3a) for the three subgroups of patients demonstrated better survival with effective HT control; the cumulative incidence rates for Dialysis/Death at 10 and 20y being respectively 4% (84 at risk) and 5% (17 at risk) for never HT at last FU, 1% (54 at risk) and 19% (14 at risk) for controlled HT, and 19% (50 at risk) and 42% (13 at risk) for uncontrolled HT during FU ($P < 0.0001$).

5b: The effective reduction of proteinuria (Table 3). At diagnosis, 100 patients had proteinuria ≥ 1 g/d with additional 21 over the disease course. At last FU, we achieved an effective reduction (< 1 g/d) in 60 since at least 2 years, labelled "reduced" proteinuria subgroup while 61 kept persistently proteinuria ≥ 1 g/d, labelled "unreduced", and 211 patients with final low/absent proteinuria. The K-M survival curves without D/D (Figure 3b) for these 3 subgroups showed improvement with effective reduction of proteinuria; the cumulative incidence rates for Dialysis/Death at 10 and 20y being respectively 3% (118 at risk) and 5% (25 at risk) for no/low proteinuria, 2% (40 at risk) and 2% (10 at risk) for reduced proteinuria, and 29% (30 at risk) and 67% (9 at risk) for the unreduced/high proteinuria at last FU ($P < 0.0001$).

5c: It should be noted that effective control of both HT and proteinuria ≥ 1 g/d had an additive effect in the survival improvement (Figure 3c). For instance in the subgroup of patients with ARR = 3 ($N = 47$), failure of controlling HT and proteinuria ≥ 1 g/d in 23 patients led to D/D in 21 (91%) compare to 7 (64%) in 11 patients with one RF controlled and to none in 13 (0%) with dual control.

5d: The control of severe pathological lesions is difficult to estimate from our cohort in the absence of repeated biopsies. Among the 120 patients with a score ≥ 8 at diagnosis, 65 (54%) have received at least one steroid treatment (usually high-dose methyl prednisolone every other day followed by oral prednisolone tapered over 6 months; the cumulative dose received by a 70 kg patient was about 6g). The K-M survival curves without D/D (Figure 3d) for the steroid-treated and not-treated subgroups failed to demonstrate any difference ($P = NS$).

5e- Similar results were obtained in the prediction of secondary outcome (CKD-3+) with the control of each of these RF, but data not shown.

6- The internal validation of our prognostic model:

For our retrospective IgAN cohort (1980-1989) we applied exactly the same protocol and confirmed that the ARR score permitted a similar stratification of the D/D events ($X^2=34.5$, $P<0.0001$): the cumulative incidence rates of D/D, respectively at 10 and 20y, were 1% (92 at risk) and 4% (55 at risk) for ARR= 0 (n= 130); 9% (37 at risk) and 22% (17 at risk) for ARR= 1 (n= 58); 15% (26 at risk) and 35% (15 at risk) for ARR= 2 (n= 34); and 18% (23 at risk) and 49% (13 at risk) for ARR= 3 (n= 28).

Discussion:

To our knowledge, we are the first to publish about the Absolute Renal Risk of dialysis/death and to propose a comprehensive scoring with an important clinical application. Using this ARR score, we could predict early at diagnosis the 10 and 20 y incidence cumulative rate of dialysis/death with a nice stratification of the results. We think we are in a situation similar to the well-known Absolute CardioVascular Risk (ACVR) of Death/CV events which emerged from the Framingham study with permanent refinements ^{22,23}.

In this study, we selected abbreviated MDRD formula over adjusted Cockcroft-Gault for eGFR calculation ²⁴; this did not affect the number of D/D events despite the number of patients with CKD3+ was slightly different (respectively 99 versus 95).

We have selected the date of disease onset over date of renal biopsy as time zero, because this study was a prospective observational study and not a randomized controlled trial. The overall duration of the disease in an individual patient, from onset to D/D, might also reflect the potential of its progression.

In our study, the primary end-point was a very hard one with either renal death (dialysis) or patient death before reaching dialysis; the choice of CKD-stage 3+ as secondary end-point corresponded in fact to an intermediate end-point between normal GFR and dialysis and we have considered the reduction in eGFR as a continuum in the disease progression. For this reason, in the prediction model, we did not include a direct or indirect marker of renal function at diagnosis (eGFR value/staging or presence of CKD3+) and we have been cautious not to confuse risk factors and end-points. Nevertheless, we have tested this parameter, but the addition of CKD3+ at diagnosis as a dichotomous covariate sorted out as a dependent risk factor substituting in fact to the other three risk factors.

In this study, we have used our own pathological classification ^{7,13} developed in 1990 and integrating all elementary renal lesions present; it already demonstrated its usefulness in a retrospective cohort ⁷. The Oxford pathological classification for IgAN is now published ^{25,26}, but was built from patients with at least a proteinuria $\geq 1\text{g/d}$ at diagnosis in adults and excluding the rapidly progressive rare cases; so the two tails of the spectrum of IgAN were excluded. Four elementary lesions were highly predictive of progression (decreased eGFR over 5 years FU): mesangial hypercellularity (M score), endocapillary hypercellularity (E score), segmental glomerulosclerosis (S score), and tubular atrophy/interstitial fibrosis (T score). Overall, the final MEST result is complex: M(0/1) + E(0/1) + S(0/1) + T(0/1/2) and may be not easy to use in a study like ours (MEST 0 to 5). All these predictive lesions were integrated in our quantitative GOS.

Our definition of HT was the classical WHO, however our results are in favour of changing this definition for IgAN patients to a more restrictive one such as $>130/80$ mmHg which will allow earlier introduction of antihypertensive treatment and hopefully faster and better HT control keeping the same BP target. This concern is part of the prehypertension problem ²⁷ also discussed in the general population.

Many studies ^{7-13,15-17, 28-32} have focused on predicting outcomes in IgAN, but direct comparisons are difficult because of differences in end-points, risk factors or methodology. Hypertension was not included in Beukhof J et al ²⁸.

Rauta V et al ²⁹ found like us that integration of CKD3+ among the risk factors substituted to HT and proteinuria, and for this reason proposed a model for patients with normal renal function at diagnosis. The Toronto group (Bartosik LP et al ¹¹) did not provide an a priori outcome prediction at time of diagnosis, but rather a prediction based on years of FU after diagnosis (5 years seemed optimal but prediction could be safely derived after 3) with the computation of mean BP and daily proteinuria data overtime. In their study, the histopathological grade did not play a significant role while it was predominant for Radford et al ⁹, Manno C et al ¹⁶ and Walsh M et al ³¹. Our results are closed to the Japanese multicentric experience published in Goto M et al ³⁰. Our ARR scoring could be refined as soon as new RF arose such as HT or proteinuria $\geq 1\text{g/d}$ during FU after diagnosis. In this respect, the quantitation of proteinuria and BP as proposed by the Toronto group might be more precise and eventually more adapted; finally our prediction formulas are not opposite but more complementary. All the proposed predictive calculations/formulas, including ours, are lacking validation in another external cohort except for the Toronto formula ³³. We think our ARR scoring at diagnosis is the simplest, does not require sophisticated computer calculation like in a recent paper ³², and is readily worldwide applicable with some adaptation of the pathology score (for instance substitution of GOS ≥ 8 by Haas grade III/IV or Oxford-MEST 3-5).

Our model was validated in our retrospective 80-89 cohort with also a significant stratification of the risk of dialysis/death: the results obtained in the 2 cohorts are not exactly similar but of the same magnitude, especially in the 2 opposite subgroups: patients with ARR=0 have definitely a very low risk (4% at 20y) and patients with ARR= 3 a very high risk (over 50% at 20y).

We demonstrated and confirmed in this study that the control of HT in this disease was a major step with an important improvement in survival of patients with BP at target ³⁴. However, survival without D/D (Figure 3a) for non-HT and controlled -HT subgroups, remained identical only for about 10 y but diverged afterwards; this was due in fact to the absence of concomitant reduction of proteinuria (Figure 3c).

Concerning the reduction of proteinuria overtime, the problem is more complex. It is already well-known that in the presence of HT, there is an increase in proteinuria with subsequent significant reduction after optimal BP control. In our study, we clearly demonstrated and confirmed the major impact on end-points of reducing significantly/persistently the amount of proteinuria ^{10,35}. In fact, the survival curves without D/D for no/low proteinuria and reduced proteinuria at last FU remained similar over 20 y (Figure 3b). With the control of both HT and proteinuria $\geq 1\text{g/d}$, the final survival was similar to patients without these RF. The majority of patients with HT and proteinuria $\geq 1\text{g/d}$ were receiving on long term ACEIs and/or ARBs (see methods).

A contrario, we could not demonstrate a direct effect of steroid treatment on progression towards dialysis/death; however steroid treatment alone or in association ³⁶ helped to control severe proteinuria and may have had an indirect positive effect. In our cohort, there was no systematic repeated biopsy, and it was thus not possible to evaluate directly the effect of steroids on the elementary pathological lesions. This negative finding does not impact the previously published results in specifically designed randomized controlled trial ^{37,38}.

The 3 risk factors used to establish our ARR, turned out to have a similar weight in the prediction; their respective absence was similarly protective for the ultimate outcome (Table 4a) and in the accuracy parameters (Table 5), they had an individual negative predictive value around 0.95 but a low positive predictive value around 0.30. We could have used the concordance (c) statistics with area under the receiving operator characteristic curves to evaluate each RF (calibration of our model) but it seems more appropriate for diagnostic than prognostic models³⁹; nevertheless we have used ROC analysis to validate a posteriori the cut-off of 1g/d for proteinuria (AUC=0.810).

Overall, the a priori probability of long-term evolution to dialysis/death was 60% in patients with all 3 RF present (ARR= 3) and by contrast only 6% in their absence (ARR= 0) but a posteriori was heavily dependent on the effective control of both HT and proteinuria: for instance in patients with ARR =3 at diagnosis, the final prevalence of D/D culminated to 91% (21/23) in those with uncontrolled HT/proteinuria, and this might represent the true worse natural history prognosis.

Finally, our ARR scoring at diagnosis permitted to establish a priori and early the final risk of dialysis/death in adequately treated IgAN patients. This is important in designing future prospective trials in IgAN with inclusion of patients strictly limited to those with predefined RF and study duration appropriate to the objective. Major randomized controlled trials should be done with inclusion of patients with ARR= 3 and a minimal/optimal study duration of 5 years; unfortunately, this has been rarely done and we are still lacking definite demonstration of drug efficiency in this disease.

Concise Methods:

1- The IgAN patients:

The cohort of IgAN patients from the area of Saint-Etienne, France (IGAN-STET-CO) enrolled prospectively all loco-regional patients with a renal biopsy performed at our institution, from 1st January 1990 to 31st December 1999, and disclosing the diagnosis of IgAN with subsequent regular clinical/biological follow-up. IgAN was defined by the presence, on immunofluorescent microscopy, of at least 1+ IgA mesangial deposits as dominant or codominant immunoglobulins. We restricted inclusion to primary forms and excluded 25 patients with a different ethnic background such as patients from North Africa (Maghreb) who have also lower income and diminished access to regular medical follow-up. Finally, we ended-up with a homogenous cohort of 332 patients. Onset of the disease was defined as the first occurrence/discovery of the different renal signs: gross haematuria, a/o microhaematuria, a/o proteinuria, and at a later stage HT a/o CRF. The time interval between disease onset to RB was: mean (SD) = 5.7 (8.5) y and median (extremes) = 2.5 (0.1 - 46.9) y. The total exposure time from onset to either LFU or the primary event was: mean (SD) = 12.9 (9.5) y and median (extremes) = 11.3 (0.01 - 56.0); 44 patients were censored at 20 y plus 38 having reached the primary end-point within 20y. Progression of the disease was based on occurrence of the following events: the primary endpoint was composite including either renal death (Dialysis start) or patient death (if occurring before dialysis), and the secondary endpoint was start of chronic renal insufficiency/failure defined according to K-DOQI recommendations as an eGFR (calculated by aMDRD). below 60 ml/mn/1.73 m² body surface area and corresponding to Chronic Kidney Disease, CKD, stage 3 and up. In this study, ESRF/Dialysis was defined as the need for chronic dialysis with all patients being in CKD stage 5 and eGFR values below 10 ml/mn/1.73 m².

The major risk factors studied were: 1- hypertension defined as BP over 140/90 mm Hg at different clinical examinations and the need for antihypertensive medication including diuretics; the variable was used as a category: presence or absence; 2 - amount of proteinuria was measured on 24 h urine collection and expressed in g/day. The covariate was used either as a continuous variable or as a category variable using the KDOQI classification: <0.30 g/d = absent or traces; 0.30-0.99g/d = moderate; 1.0-3.49g/d = severe; and >3.00g/d = heavy. For simplification, we have used this item as dichotomous: <1g/d versus \geq 1g/d; and 3 - presence of severe pathological renal lesions, appreciated by the GOS previously described ^{7,13}, integrating all elementary lesions and validated in a large retrospective cohort of 282 IgAN patients . The GOS (range: 0 to 20) was the sum of glomerular (0-6), vascular (0-5), tubular (0-4), and interstitial (0-5) indices with an additional glomerular cotation (0 to 2) when the % of affected glomeruli by crescents a/o hyalinosis a/o obsolescence was over 25 %. GOS was established on the RB which permitted the diagnosis of IgAN. This covariate was used as a continuous, then simplified as a dichotomous variable: <8 versus \geq 8; this cut-off value was previously calculated by ROC analysis for dialysis alone (AUC= 0.910).

The ARR score was simply the number of these simplified dichotomous RF present at diagnosis with 4 classes: 0 for none, 3 for their simultaneous presence, and the intermediate scores 1 and 2 for the presence of any one or two of these factors. This ARR evaluation was then used as a unique categorical covariate.

It should be emphasized that this cohort does not represent the natural history of primary IgAN. After the diagnosis, all these patients were optimally treated when indicated. At last FU, 153 patients were receiving on long-term ACEIs and/or ARBs ⁴⁰⁻⁴² to treat 164 patients with HT (76%, plus other antihypertensive agents with a blood pressure target of \leq 130/80), to reduce proteinuria \geq 1g/d in 121 patients (73%) if not already treated or to target both in 85 patients (84%). Among patients with severe pathological lesions i.e. with a GOS1 \geq 8, 72.4 % had received at least one steroid treatment ³⁶⁻³⁸ composed of high dose pulses followed by oral doses tapered over about 3 months. None have received fish oil treatment ⁴³.

The internal validation of our prognostic model was done on a retrospective cohort of 250 IgAN patients with a diagnostic RB performed between January 1st 1980 and December 31st1989: mean age at diagnosis was 33.9 (SD= 15.1) y and the total exposure time to the primary risk was 17.55(10.82) y. The total number of events occurring within 20 years post-onset was 38 (15.2%) with 31 dialysis and 7 deaths.

2- The methods:

The endpoints chosen for this study are really time-dependent, so we have used both the Kaplan-Meier survival (without the event) method and the Cox regression analysis to isolate the really prognostic/predictive factors ⁴⁴ with their respective weight. For both methods, time zero was set up at the onset of the disease, the endpoints were start of CKD3+ (secondary end-point) and chronic dialysis start or patient death (composite primary end-point). For each patient, we established the dates of disease onset, of each risk factors, of end-points, and of last-follow-up. For the survival curves construction, we have limited the time to 25 years and stopped the analysis when the number of patients at risk became below 10-15 % of the time zero number. Kaplan-Meier method allows only the testing of one categorical or dichotomous covariate, while Cox regression permits the analysis of continuous or categorical variables one by one (univariate) or of all significant covariates at the same time to check independency (multivariate). Comparisons of K-M survival curves were done by the log-rank test. The Cox regression provided for each covariate tested the following items: regression coefficient (β), β /SE which represents the weight of the factor, Chi², probability (P), relative risk (RR) with its 95 % confidence interval (CI) and the RR reduction (RRR) rate if any.

Other statistical analyses: Comparison of continuous variables was done by t test paired or unpaired accordingly. Comparison of distributions was done by contingency table with x columns and y lines resulting in Chi2 and P values. To appreciate the respective power of each RF to predict accurately the ultimate primary event, we used the classical accuracy measurements such as sensitivity (Se), specificity(Sp), positive predictive value(PPV), negative predictive value(NPV), positive likelihood ratio(+LLR), negative likelihood ratio(-LLR), pre-test probability of event, pre-test odds ratio(OR) of event, post-test OR if RF present, probability of event if RF present, post-test OR if RF absent, and probability of event if RF absent.

Acknowledgements:

We are pleased to thank all patients who accepted regular visits to our clinic over decades and all staff members of the Nephrology department who helped in the completion of our IgAN cohorts.

Statement of competing financial interests:

We declare no competing financial interests for all authors

References:

1. Berger J, Hinglais N. Inter-capillary deposits of IgA-IgG. *J Urol Nephrol* 1968; 74: 694-5.
2. Berger J. IgA glomerular deposits in renal disease. *Transplant Proc* 1969; 1: 939-44.
3. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2002; 347: 738-48.
4. Barratt J, Feehally J. IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2088-97.
5. Berthoux FC, Mohey H, Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008; 28: 4-9.
6. Feehally J. Predicting prognosis in IgA nephropathy: editorials. *Am J Kidney Diseases* 2001; 38: 881-3.
7. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, et al. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:12-9.
8. Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M. Natural history and risk factors for immunoglobulin A nephropathy in Japan. Research Group on Progressive Renal Diseases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 526-32.
9. Radford MG, Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP. Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:199-207.
10. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 227-37.
11. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 728-35.
12. Li PK, Ho KK, Szeto CC, et al. Prognostic indicators of IgA nephropathy in the Chinese- clinical and pathological perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 64-9.
13. Alamartine E, Sabatier JC, Berthoux FC. Comparison of pathological lesions on repeated renal biopsies in 73 patients with primary IgA glomerulonephritis : value of quantitative scoring and approach to final prognosis. *Clin Nephrol* 1990; 34: 45-51.
14. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathological study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 829-42.
15. Lee HS, Lee MS, Lee SM, et al. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting H.S. Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 342-8.
16. Manno C, Strippoli GF, D'Altri C, et al. A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: a retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 763-75.

17. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademcher DM. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1197-203.
18. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, 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.
19. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:34-42.
20. Panzer U, Schneider A, Steinmetz OM, et al. The chemokine receptor 5 Delta32 mutation is associated with increased renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 2005; 67:75-81.
21. Berthoux FC, Berthoux P, Mariat C, et al. CC-chemokine receptor five gene polymorphism in primary IgA nephropathy: the 32 bp deletion allele is associated with late progression to end-stage renal failure with dialysis. *Kidney Int* 2006; 69: 565-72.
22. Kannel WB, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1976; 38: 46-51.
23. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham heart study. *Circulation* 2008; 117: 743-53.
24. Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Krzesinski JM. Errors induced by indexing glomerular filtration rate for body surface area: reduction ad absurdum. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3593-96.
25. A working group of the international IgA nephropathy network and the renal pathology society: Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009; 76: 534-45.
26. A working group of the international IgA nephropathy network and the renal pathology society: Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 2009; 76: 546-56.
27. Pimenta E, Oparil S. Prehypertension: epidemiology, consequences and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2009; 6: 21-30.
28. Beukhof J, Kardaun O, Schaafsma W, et al. Towards individual prognosis of IgA nephropathy. *Kidney Int* 1986; 29: 549-556.
29. Rauta V, Finne P, Fagerudd J, et al. Factors associated with progression of IgA nephropathy are related to renal function: a model for estimating risk of progression in mild disease. *Clin Nephrology* 2002; 58: 85-94.
30. Goto M, Wakai K, Kawamura T, et al. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3068-74.
31. Walsh M, Sar A, Lee D, et al. Histopathologic features aid in predicting risk for progression of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 425-430.
32. Goto M, Kawamura T, Wakai K, et al. Risk stratification for progression of IgA nephropathy using a decision tree induction algorithm. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1242-7.
33. Mac Kinnon B, Fraser EP, Cattran D, et al. Validation of the Toronto formula to predict progression in IgA nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2008; 109: c148-53.
34. Kanno Y, Okada H, Saruta T, Suzuki H. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol* 2000; 54: 360-5.
35. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, et al. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 3177-83.

36. Lv J, Zhang H, Chen Y, 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* 2008; 53: 26-32.
37. Pozzi C, Andrulli S, Del Vecchio L, et al. Corticosteroid effectiveness in IgA nephropathy: long-term results of a randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 157-63.
38. Cheng J, Zhang X, Zhang W, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids therapy for IgA nephropathy: a meta analysis of randomized controlled trials. *Am J Nephrol* 2009; 30: 315-22.
39. Cook N R. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;115: 925-35.
40. Praga M, Gutiérrez E, Gonzalez E, et al. Treatment of IgA nephropathy with ACE inhibitors: a randomized and controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1578-83.
41. Russo D, Minutolo R, Pisani A, et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38:18-25.
42. Dillon JJ; Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2004; 24: 218-24.
43. Donadio IV Jr, Grande JP, Bergstralh EJ, et al. 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.
44. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Testing for causality and prognosis: etiological and prognostic models. *Kidney Int* 2008; 74: 1512-15.

Legend of Figures:

Figure 1(a, b, c): Kaplan-Meier survival curves without dialysis/death (D/D) according to the presence/absence at diagnosis of: **(a)** hypertension (HT), **(b)** proteinuria ≥ 1 g/d, and **(c)** global optical score ≥ 8 (GOS); D/D (primary event); comparison of curves by the log-rank test; cumulative incidence of event = (1 - survival).

Figure 2 (a, b, c): Kaplan-Meier survival curves without: **(a)** dialysis/death (D/D), **(b)** dialysis alone (Da), and **(c)** CKD-stage 3+, according to the Absolute Renal Risk (ARR) scoring at diagnosis; D/D (primary event); CKD-stage 3+ = chronic kidney disease stage 3 and up, defined as eGFR < 60 ml/mn/1.73 m² S (secondary event); comparison of curves by the log-rank test; cumulative incidence of event = (1 - survival).

Figure 3 (a, b, c, d): Kaplan-Meier survival curves without dialysis/death (D/D) according to: **(a)** the control of hypertension (absence, controlled, and uncontrolled), **(b)** the reduction of proteinuria ≥ 1 g/d (low/absent, reduced, unreduced), **(c)** the control of both HT and proteinuria (both, none, and only one controlled), and **(d)** steroid treatment for severe renal lesions (no, yes) at last follow-up; D/D (primary event); comparison of curves by the log-rank test; cumulative incidence of event = (1 - survival).

Legend of Tables:

Table 1: Patients characteristics over the disease course: Last FU = last follow-up; renal failure/insufficiency, defined as eGFR < 60 ml/mn/1.73m² S; acute or chronic at onset, but chronic after (CKD-3+).

Table 2: End-points over the disease course: Last FU = last follow-up; CKD-3+ = chronic kidney disease stage 3 and up, defined as eGFR < 60 ml/mn/1.73m² S.

Table 3: Major risk factors evolution: Last FU = last follow-up; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; controlled HT = blood pressure $\leq 130/80$; GOS = global optical score; FSGS = focal segmental glomerular sclerosis.

Table 4 (a, b): Mono and multivariate Cox regression analyses with dialysis/death (D/D; **a**) or with CKD-stage 3+ (**b**) as end-points and using the risk factors (hypertension, proteinuria ≥ 1 g/d, and global optical score ≥ 8) or the Absolute Renal Risk (ARR) scoring as covariates. HT = arterial hypertension; Prot = proteinuria; GOS = global optical score;

β = regression coefficient; β/SE = weight and influence (negative=protective; positive=deleterious) of the covariate; RR = relative risk of event; CI = 95% confidence interval; RRR = relative risk reduction if protective.

Table 5: Respective value of the risk factors at diagnosis (absent or present) to predict on long-term the primary event (dialysis/death, D/D). GOS = global optical score; HT = arterial hypertension; Prot = proteinuria; Se = sensitivity; Sp = specificity; Pos PV = positive predictive value; Neg PV = negative predictive value; Prob = probability; OR = odds ratio; LLR = likelihood ratio; Pres = present; Abs = absent.

Table 6: The absolute renal risk score (ARR) distribution according to Gender and Age at Diagnosis (with 3 categories: <35y; 35-54.9y; \geq 55y). 25

Table 7: Distribution of the Absolute Renal Risk (ARR) score at diagnosis and cumulative incidence rate of event at 10 and 20 years post-onset. CKD-3+ = chronic kidney disease stage 3 and up, defined as eGFR <60ml/mn/1.73m² S (secondary event); D/D = dialysis/death as primary event.

Table 1 : Patients Characteristics over Disease Course:

N = 332		Males = 237 (71.4%)		
ITEMS	at	Onset	Diagnosis	Last FU
Age (years)	Mean (SD)	35.9 (15.4)	41.4 (15.1)	48.8 (15.5)
Gross Haem.	Yes: N (%)	64 (19.3)	68 (20.5)	94 (28.3)
Micro Haem.	Yes: N (%)	97 (29.2)	259 (78.0)	261 (78.6)
Proteinuria	Yes: N (%)	187 (56.3)	191 (57.5)	124 (37.3)
Hypertension	Yes: N (%)	74 (22.3)	120 (36.1)	164 (49.4)
Renal Failure	Yes: N (%)	39 (11.7)	85 (25.6)	99 (29.8)
ESRF/Dialysis	Yes: N (%)	0 (0.0)	4 (1.2)	32 (9.6)
Death (before)	Yes: N (%)	/	/	13 (3.9)

Table 2 : End-Points over the disease course:

END-POINTS	AT	DIAGNOSIS	Last FU	P
eGFR (ml/mn/	1.73 m2 S):			
	Mean (SD)	74.7 (28.3)	68.0 (31.3)	P <0.0001
	Med(range)	80 (5.6-157.1)	72.5 (4.6-184.7)	
Stage N (%)	1 (≥ 90)	102 (30.7)	80 (24.1)	P <0.0001 X2 = 344.2
	2 (60 – 89)	145 (43.7)	153 (46.1)	
	3 (30 – 59)	55 (16.6)	50 (15.1)	
	4 (15 – 29)	18 (5.4)	15 (4.5)	
	5 (< 15)	12 (3.6)	34 (10.2)	
CKD-3+ (eGFR < 60):				P <0.0001
YES	N (%)	85 (25.6)	99 (29.8)	X2 = 178.9
Dialysis/Death:		4 dial	32 dial, 13 dead	P =0.0003
YES	N (%)	4 (1.2)	45 (13.6)	X2 = 18.9

Table 3 : Major Risk Factors over the disease course

RISK FACTORS	at	Diagnosis	Last FU	P value
PROTEINURIA :	mean(SD)	0.97 (1.44)	0.51 (1.15)	P <0.0001
(g/day)	median	0.41	0.15	Paired t test
Class: N (%)	<0.30)	141 (42.5)	208 (62.7)	P< 0.0001 X2 =147.0
1	(0.30-0.99)	91 (27.4)	63 (19.0)	
2	(1.00-2.99)	68 (20.5)	39 (11.7)	
3	(≥ 3.00)	32 (9.8)	22 (6.6)	
Prot ≥ 1 g/d	Yes: N (%)	100 (30.1)	61 (18.4)	
HYPERTENSION:	Yes: N (%)	120 (36.1)	164 (49.4)	P<0.0001
SBP in HT+ve	mean (SD)	150.9 (24.3)	138.0 (16.5)	X2 = 192.5
DBP in HT+ve	mean (SD)	86.4 (14.2)	81.9 (11.7)	
Controlled HT	Yes: N (%)	/	77 (47.0)	
PATHOLOGY:			/	
GOS (0 to 20)	mean (SD)	7.00 (3.17)	/	I=1.05(0.84)
	med (range)	6.50 (2-19)		
GOS ≥ 8	Yes: N (%)	120 (36.1)		
Obsolescent :	Yes: N (%)	30 (9.0)		
FSGS :	Yes: N (%)	60 (18.1)		
Crescents :	Yes: N (%)	22 (6.6)		
Indices : m(SD)	G=3.25(1.48)	V=2.04(0.93)	T=0.58(0.68)	

Table 4a: Cox regression analyses for D/D (N=45) and risk factors:

Items status	β	β/SE	Chi2	P	RR	95% CI	RRR %
Univariate:							
HT: Absence	-1.89	- 4.85	23.5	<0.0001	0.15	0.07-0.32	85
Prot>1g/d:Absence	-1.53	- 4.60	21.2	<0.0001	0.22	0.11-0.42	78
GOS \geq 8: Absence	-2.04	- 4.94	24.5	<0.0001	0.13	0.06-0.29	87
Multivariate:							
1- GOS \geq 8: Abs	-1.21	- 2.65	7.02	0.008	0.30	0.12-0.73	70
2- HT: Abs	-1.13	- 2.63	6.91	0.009	0.33	0.14-0.75	67
3- Prot>1g/d: Abs	-0.81	- 2.32	5.37	0.02	0.44	0.22-0.88	56
Univariate:							
ARR = 0	-2.81	- 5.21	27.2	<0.0001	0.06	0.02-0.17	94
ARR = 1	-2.42	- 3.95	15.2	<0.0001	0.09	0.03-0.30	91
ARR = 2	-1.24	- 3.32	11.0	<0.0009	0.28	0.14-0.60	72
ARR = 3					1.00		
ARR (cat): overall			41.8	<0.001			

Table 4b: Cox regression analyses for CKD-3+ (N=99) and risk factors:

Items status	β	β/SE	Chi2	P	RR	95% CI	RRR %
Univariate:							
HT: Absence	-1.65	- 7.17	51.4	<0.0001	0.19	0.12-0.30	81
Prot>1g/d:Absence	-0.87	- 4.05	16.4	<0.0001	0.42	0.28-0.64	58
GOS \geq 8: Absence	-1.61	- 7.06	49.9	<0.0001	0.20	0.14-0.31	80
Multivariate:							
1- HT: Abs	-1.14	- 4.46	19.9	<0.0001	0.32	0.19-0.53	68
2- GOS \geq 8: Abs	-1.03	- 3.96	15.7	<0.0001	0.36	0.22-0.60	64
3- Prot>1g/d: Abs	-0.21	- 0.94	0.88	NS	/	/	/
Univariate:							
ARR = 0	-2.35	- 7.25	52.6	<0.0001	0.10	0.05-0.18	90
ARR = 1	-1.55	- 4.97	24.7	<0.0001	0.21	0.11-0.39	79
ARR = 2	-0.61	- 2.51	6.30	<0.0001	0.54	0.34-0.88	46
ARR = 3					1.00		
ARR(cat): overall			63.4	<0.01			

Table 5 : Respective value of the Risk Factors at Diagnosis (absent or present) to predict on long-term the primary event (Dialysis/Death):

Items at Diagnosis N = 332	GOS \geq 8 Present in 120	HT Present in 120	Prot \geq 1g/d Present in 100	All 3 together Present in 47
Se	0.844	0.822	0.711	0.622
Sp	0.714	0.711	0.763	0.934
Se + Sp	1.558	1.533	1.474	1.556
Pos PV	0.317	0.308	0.320	0.596
Neg PV	0.967	0.962	0.944	0.940
Pretest Prob Event	0.136	0.136	0.136	0.136
Pretest OR Event	0.157	0.157	0.157	0.157
LLR if Present	2.951	2.844	3.000	9.424
LLR if Absent	0.218	0.250	0.379	0.405
Posttest OR if Pres	0.463	0.447	0.471	1.480
Posttest OR if Abs	0.034	0.039	0.060	0.064
Prob Event if Pres	0.316	0.308	0.320	0.597
Prob Event if Abs	0.033	0.038	0.057	0.060

Table 6: ARR distribution according to Gender and Age at Diagnosis

ARR	All (332)	Male (237)	Female (95)	Age <35 y	at 35-54.9	Diagnosis \geq 55y
0	151 (45.4)	96 (40.5)	55 (57.9)	75 (62.5)	64 (44.1)	12 (17.9)
1	69 (20.8)	52 (21.9)	17 (17.9)	19 (15.8)	41 (28.3)	9 (13.4)
2	65 (19.6)	49 (20.7)	16 (16.8)	13 (10.8)	25 (17.2)	27 (40.3)
3	47 (14.2)	40 (16.9)	7 (7.4)	13 (10.8)	15 (10.3)	19 (28.4)
X2		9.88		57.7		
P		0.02		<0.0001		

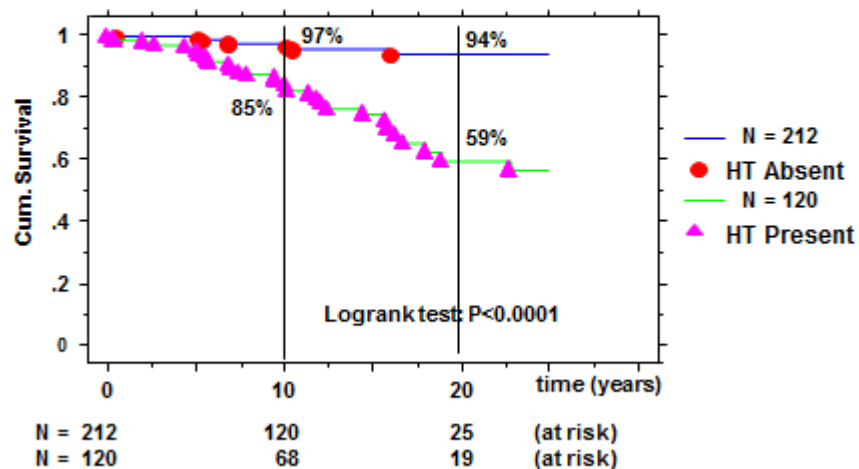
Table 7: Distribution of ARR score at Diagnosis and Cumulative Incidence rate of events at 10 and 20 years post-onset

Nb RF Present	ARR Score (Risk level)	Nb of Patients (%)	Nb of D/D Events (%)	CKD-3+ Incidence		D/D Incidence	
				10y	20y	10y	20y
0	0 (Very Low)	151 (45.5)	4 (2.6)	8%	14%	2%	4%
1	1 (Low)	69 (20.8)	3 (4.3)	15%	24%	2%	9%
2	2 (High)	65 (19.6)	10 (15.4)	37%	50%	7%	18%
3	3 (Very High)	47 (14.1)	28 (59.6)	64%	74%	29%	64%

1a: K-M Survival without Dialysis/Death and Hypertension at Diagnosis:

End-point: Dialysis/Death

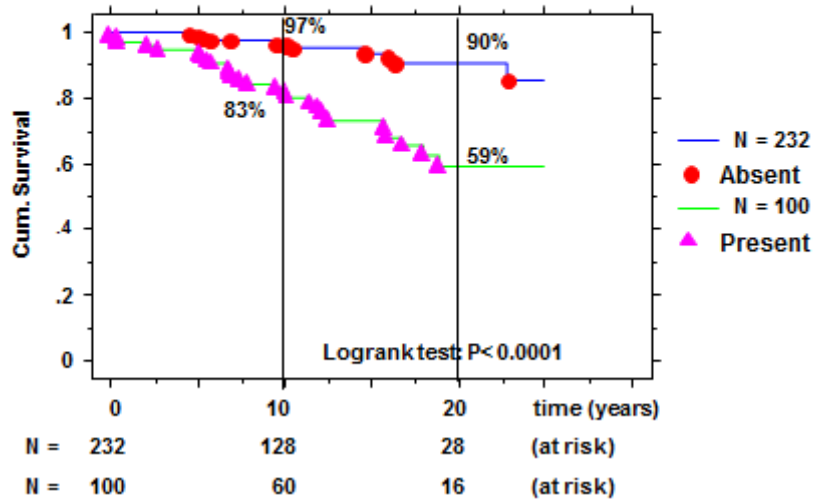
Covariate: Hypertension at Diagnosis: Absent vs Present



1b: K-M Survival without Dialysis/Death and Proteinuria at Diagnosis:

End-point: Dialysis/Death

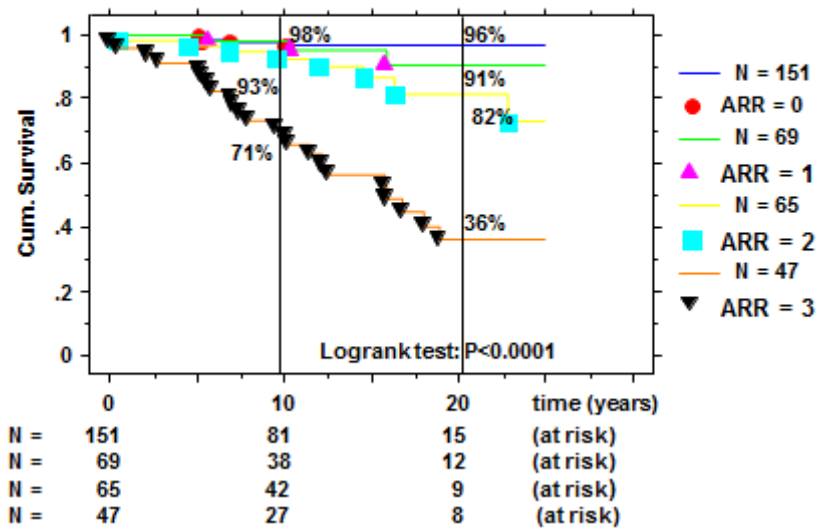
Covariate: Proteinuria > 1g/d at Diagnosis: Absent vs Present



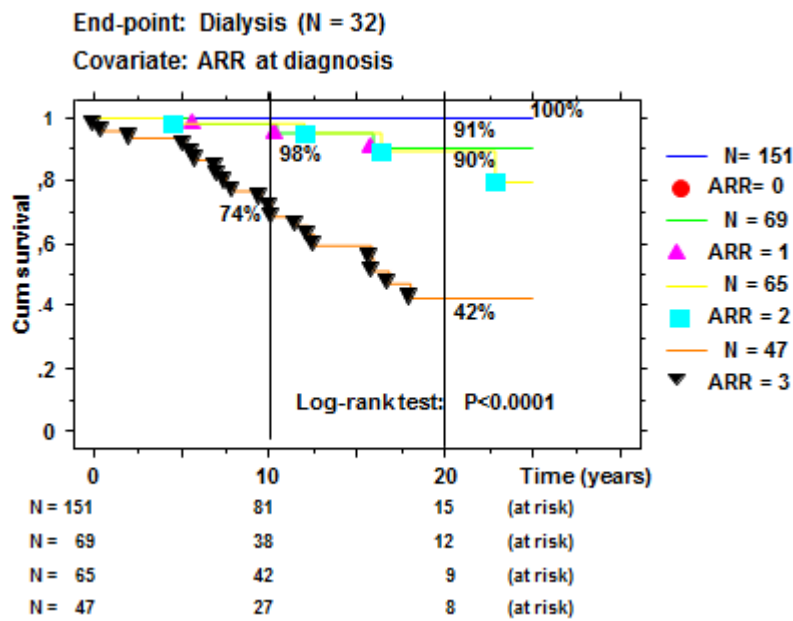
2a: K-M Survival without Dialysis/Death and the Absolute Renal Risk:

End-point: Dialysis/Death

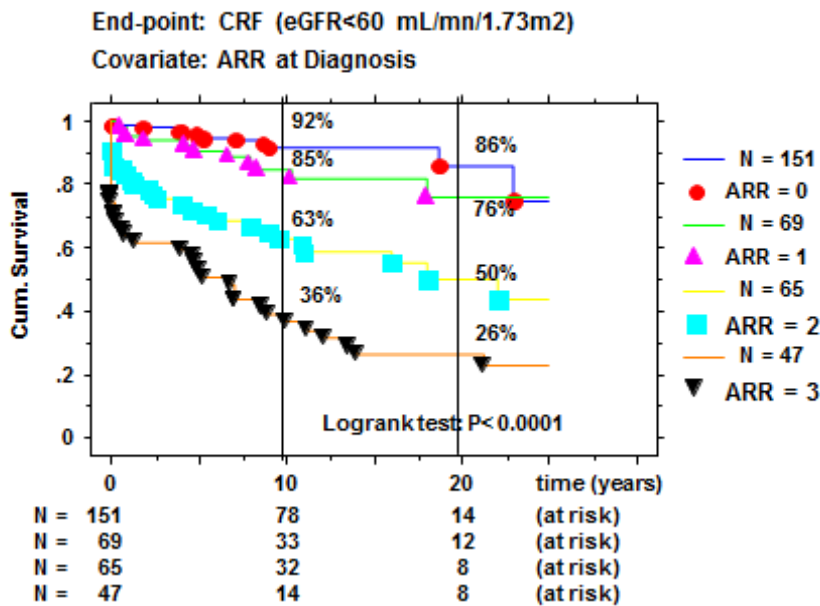
Covariate: ARR at Diagnosis



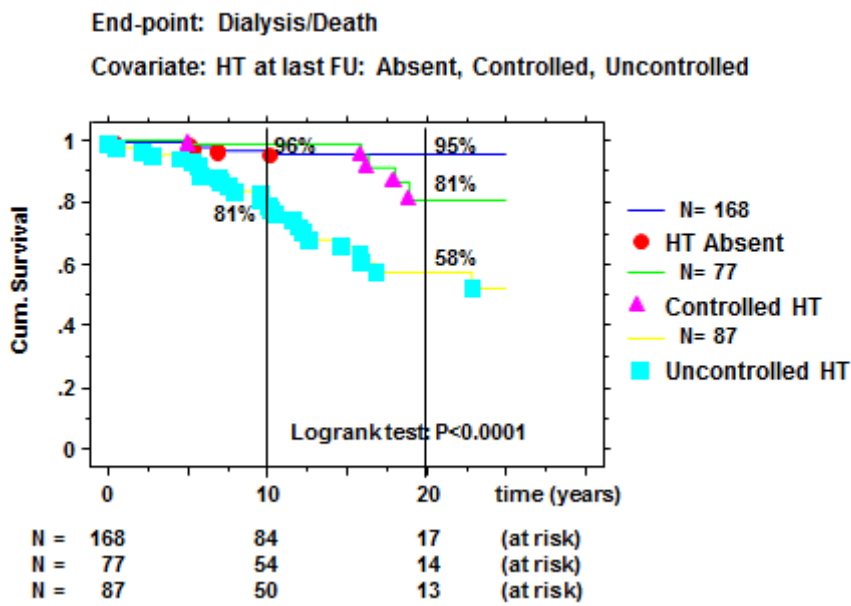
2b: K-M survival without Dialysis alone and the Absolute Renal Risk:



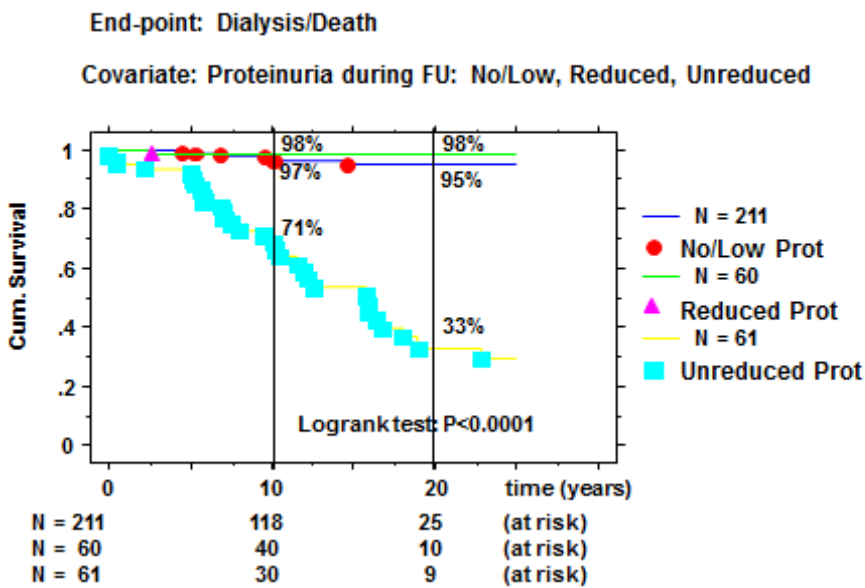
2c: K-M Survival without CKD-3+ and the Absolute Renal Risk:



3a: K-M Survival without Dialysis/Death and Hypertension Control at Last FU:



3b: K-M Survival without Dialysis/Death and Proteinuria Reduction at last FU:



3c: Survival without Dialysis/Death and respective control of HT and Prot $\geq 1\text{g/d}$ during FU (N = 85):

Covariate: Effective Control of HT and Proteinuria $\geq 1\text{g/d}$ during FU
 End-point: Dialysis/Death event

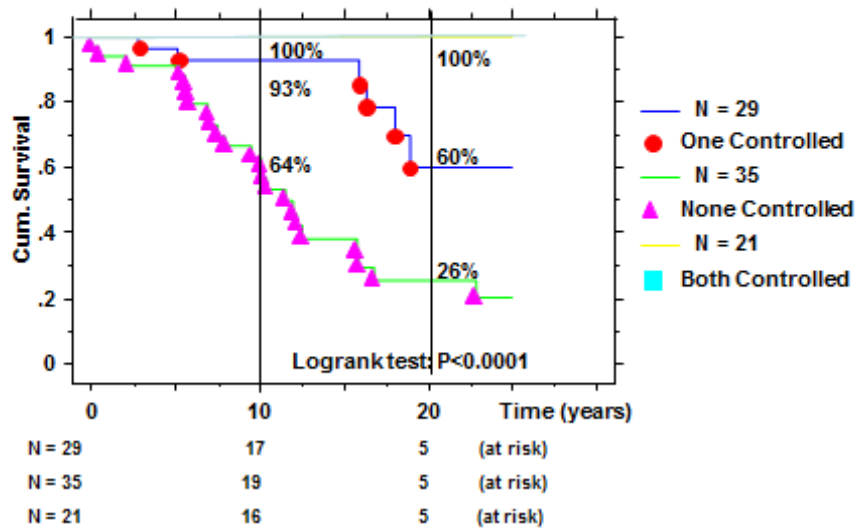
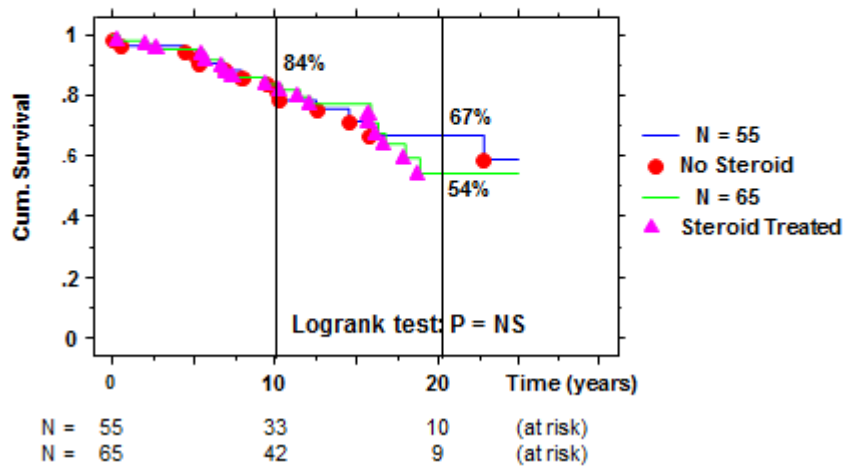


Figure 3d: K-M Survival without Dialysis/Death and Steroid Treatment for GOS ≥ 8 :

End-point: Dialysis /Death
 Covariate; Steroid Treatment for GOS ≥ 8



Dr. MOHEY Hesham

Informations Personnelles

- Date de naissance: 28/10/1966 à Dakahlia (Egypte)
- Marié, 2 Garçons (Gabriel 5 ½ ans et Barra 4 ans)
- Nationalité: Française
- Adresse : 43B, Rue Balay, 42000, Saint Etienne.
- Tel : +33 6 03 03 04 49
- Travail : +33 4 77 82 90 41
- E-mail : hesham.mohey@chu-st-etienne.fr
heshamzim@yahoo.com

Formation Universitaire

- 2009-2010 Doctorat en sciences (quatrième année) Université J.Monnet (ST ETIENNE) (*The Absolute Renal Risk (ARR) of Dialysis/Death in primary IgA Nephropathy: the IgA Nephropathy Saint-Etienne-Cohort (IgAN-STET-CO) study*)
- 2006 DIU réanimation néphrologique Université C.Bernard Lyon1 (*Physiopathologie du syndrome hépatorénae*)
- 2006 DEA (Master de recherche) transplantation d'organes; Université de Bourgogne(Dijon) (*Influence du polymorphisme G755A du gène de la Podocine (NPHS2) dans la récurrence clinique précoce des glomérulonéphrites après transplantation rénale : mutation R229Q de la protéine podocine et étude prospective sur cohorte historique*).
- 2004 DIU transplantation d'organes; Université C.Bernard Lyon1. (*Etude Rétrospective de l'efficacité du MMF sur la récurrence de la Néphropathie à IgA sur des Reins Transplantés.*)
- 2004 AFSA de néphrologie; Université C.Bernard Lyon1.
- 2002-2003 AFS de néphrologie; Université C.Bernard Lyon1.
- 1997 Master de Médecine et de Néphrologie; Université du Caire, Egypte.
- 1990 Diplôme de Doctorat en Médecine et Chirurgie; Université du Caire, Egypte.

Titre Hospitalier

- 2008 à ce jour : Patricien attaché-associé de Néphrologie, Pr. E.ALAMARTINE, Hôpital Nord, St Etienne.
- Novembre 2004-Décembre 2008 Faisant fonction d'interne en néphrologie (Pr. F. Berthoux, Hôpital Nord, St Etienne).
- Mai 2004 à novembre 2004 Faisant fonction d'interne en néphrologie, Hôpital de Valence.
- 2002-Mai 2004 Faisant fonction d'interne en néphrologie, Hôpital E Herriot, Lyon.
- 1998-2001 Médecine néphrologie attaché, Hôpital Egypte Air, Le Caire.
- 1998-2001 Médecine néphrologie, Institut de Nasser, Le Caire.
- 1995-1998 Interne de néphrologie, Institut de Nasser, Le Caire.
- 1993-1995 Interne en médecine et chirurgie aux Hôpital des forces Armées
- 1991 -1992 Interne en médecine et chirurgie au CHU, Hôpital Kasr El Aini.

Service Rendu en France

- Médecin attaché CHU de Saint-Etienne, Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale, depuis 2007 à ce jour.
- Novembre 2004 à Décembre 2006 F.F.I. Service Néphrologie, Pr. F. Berthoux, Hôpital Nord, St Etienne.
- Mai 2004 à Novembre FFI Service de Néphrologie, Valence.
- Mai 2002 à Avril 2004 F.F.I. Service de Transplantation, Pr. Touraine, Hôpital E Herriot, Lyon.
- Novembre 2001 à Avril 2002 F.F.I. Service Néphrologie, Pr. Laville, Hôpital E Herriot, Lyon.

Service Rendu en Egypte

- 2000 Médecine néphrologue attaché, service de néphrologie hémodialyse et transplantation, Hôpital Egypte Air, Le Caire, Egypte.
- 2000 Médecine Néphrologue, service de néphrologie, hémodialyse et transplantation, Institut Nasser, Le Caire, Egypte.
- 1995 à 1998 Interne en néphrologie, service de néphrologie, hémodialyse et transplantation, Institut Nasser, Le Caire, Egypte.
- 1992 à 1995 Interne en médecine interne, Hôpital Kobri El Koba, Le Caire, Egypte.
- 1991 à 1992 Interne en médecine, service de médecine interne, pédiatrie, gynécologie-obstétrique, hématologie, ORL au CHU, Hôpital Kasr El Aini, Le Caire, Egypte.

Expérience Professionnelle

1. Participation à l'activité de néphrologie dans les services d'hospitalisation et de l'hôpital de jour, avec réalisation des gestes techniques, la pose des voies veineuses centrales, les biopsies rénales, les myélogrammes et ponction pleurale.
2. Participation à l'activité d'hémodialyse et de dialyse péritonéale : suivi régulier et prise en charge des différentes complications de dialyse.
3. Participation à l'activité de transplantation : réalisation de bilan de pré transplantation.
4. Suivi postopératoire immédiat et suivi à long terme.

Publications

Des articles:

1-Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, and Thibaudin L. **The Absolute Renal Risk of Dialysis/Death in primary IgA Nephropathy.** J Am Soc Nephrol 2011; in press.

2-Bichari W, .Bartirromo M, Mohey H, Afiani A, A. Burnot, N. Maillard, C. Sauron, D. Thibaudin, M. Mehdi, C. Mariat, E. Alamartine, **Significant Risk Factors for Occurrence of Cancer After Renal Transplantation: A Single Center Cohort Study of 1265 Cases,** Transplantation proceedings.2009;41,672-673.

3- Berthoux FC, Mohey H, **Clinical Course of Primary IgA Nephropathy.** In Recent Advances In IgA Nephropathy. 2009:107-119.

4-Berthoux F, Mohey H, Afiani A. **Natural history of primary IgA nephropathy.** Semin Nephrol. 2008; 28:4–9.

Des abstracts :

WCN 2009:

C1GALT1 gene polymorphism [SNP7: Del (-292)Ins] in the French Caucasian population : an association study with 381 local healthy Controls and 264 Patients with primary IgA Nephropathy

Francois Berthoux, Lise Thibaudin Hesham Mohey, Nicolas Maillard, and Christophe Mariat., NDT department., North Hospital University, Saint Étienne, France.

NDT 2009:

Rituximab in renal autoimmune diseases: strategy to control the periodicity of IV infusions.

Hesham MOHEY, Nicolas Maillard, Christophe MARIAT, Eric Alamartine, and Francois BERTHOUX. NDT department., North Hospital University, Saint Étienne, France.

NDT, WCN 2007:

Effect Of The Polymorphism (G755a) Of The Gene Nphs2 (Podocin) At Early Clinico-Histological Recurrence Of The Glomerulonephropathy After Kidney Transplantation

Hesham Mohey, Lisa Thibaudin, Aida Afiani, Manolie Phayphet, Christophe Mariat, Damien Thibaudin, Jean Pierre De Filiippis, Eric Alamartine, Francois Berthoux. NDT department., North Hospital University, Saint Étienne, France.

NDT, WCN 2006:

Serum Soluble Cd30 and Neopterin Determinations Before Renal Transplantation (Pretx) And Prediction For Occurrence Of First Biopsy-Proven Acute Rejection (Bpar1)

Hesham Mohey, Lise Thibaudin, Emerson Nsembani, Aida Afiani, Manolie Phayphet, Christophe Mariat, Brice Mayor, Jean Pierre De Filippis, Damien Thibaudin, Eric Alamartine, Francois Berthoux. NDT department., North Hospital University, Saint Étienne, France.

Des articles préparés pour publications:

- 1. The Absolute Renal Risk of Dialysis/Death in Secondary IgA Nephropathy.**
- 2. Serum soluble CD 30 and prediction of acute rejection in kidney transplantation.**
- 3. Effect of The Polymorphism (G755A) Of The NPHS2 (Podocin) Gene in Early Clinico-Histological Recurrence Of Glomerulonephrits After Kidney Transplantation.**
- 4. Rituximab in renal autoimmune diseases: strategy to control the periodicity of IV infusions.**

Références

PR. J. TRAEJGER	+33 4 78 54 81 91
PR. F. BERTHOUX	+33 4 77 82 83 45
PR E.ALAMARTINE	+33 4 77 82 83 45
PR. J. L. TOURAINÉ	+33 4 72 11 01 50/51
PR. M. LAVILLE	+33 4 72 11 01 97
PR. ASHRAF DONIA	+20 2 2 63 29 84
PR. Z. EL BAZ	+20 2 3 02 01 34