



Orateur: Olivia Boyer

Hôpital Necker, Paris

Institut Imagine

olivia.boyer@aphp.fr

Néphropathie à IgA de l'enfant : nouvelles recommandations de l'IPNA

Préparé par le Comité des bonnes pratiques de l'IPNA



Néphropathies à IgA de l'enfant – maladie de Berger



« The disease was first described in 1801 by Heberden (of "Heberden's nodes" fame) in a 5-year old child with abdominal pain, hematuria, and purpura of the legs. Then in 1837, Johann Schonlein and Eduard Henoch built upon these discoveries by further characterizing the disease in pediatric populations. It was not until 1968 that the pathogenic role of IgA depositions was revealed, based on the work of French pathologist Jean Berger (left). Prior to his discovery that mesangial IgA deposits are present in these patients, many had believed IgG to be the sole nephritogenic immunoglobulin. »

Jean Berger
1930-2011



Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker, 1967

Berger J, Hinglais N: Intercapillary deposits of IgA-IgG [in French]. *J Urol Nephrol (Paris)* 74: 694–695, 1968

- Incidence annuelle : ~ 0,2 / 100 000 enfants
- Âge médian au diagnostic : 10,9 ans
- Les caractéristiques de la maladie et sa fréquence varient selon :
 - ✓ la région géographique
 - ✓ l'existence de programmes de dépistage urinaire
 - ✓ les pratiques médicales locales
- L'IgAN est l'une des principales causes de maladie rénale chronique
→ jusqu'à 50 % des enfants évoluent vers l'insuffisance rénale après 30 ans de suivi

Néphropathie à IgA de l'adulte



IgA-dominant
glomerulonephritis

Consider secondary causes:

- IgA vasculitis
- IgAN secondary to:
 - Viral (HIV, hepatitis)
 - Inflammatory bowel disease
 - Autoimmune disease
 - Liver cirrhosis
- IgA-dominant infection-related GN

Idiopathic IgAN

Score the kidney biopsy
using the MEST-C score

Risk stratify the patient using clinical and histologic data
Quantify progression risk at diagnosis using the
International IgAN Prediction Tool to inform discussions
with patients for shared decision-making

Enroll the patient in a disease registry

Commence optimized supportive care:

- BP management
- Maximally tolerated dose of ACEi/ARB
- Lifestyle modification
- Address cardiovascular risk

Proteinuria >1 g/d despite at least
3 months of optimized supportive care:

- BP management
- Maximally tolerated dose of ACEi/ARB
- Lifestyle modification
- Address cardiovascular risk

Consider enrollment
in a clinical trial

eGFR <30 ml/min/1.73 m²

eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m²

Toxicity risk stratification:

- Advanced age
- Metabolic syndrome
- Obesity
- Latent infection
(TB, HIV, HBV, HCV)

Consider maximal
supportive care

Risk/benefit profile of glucocorticoids
should be individually discussed[†]

Not applicable to
variant forms of IgA:

- IgA deposition with
minimal change disease
- IgAN with acute kidney
injury
- IgAN with a rapidly
progressive
glomerulonephritis

Not applicable to:

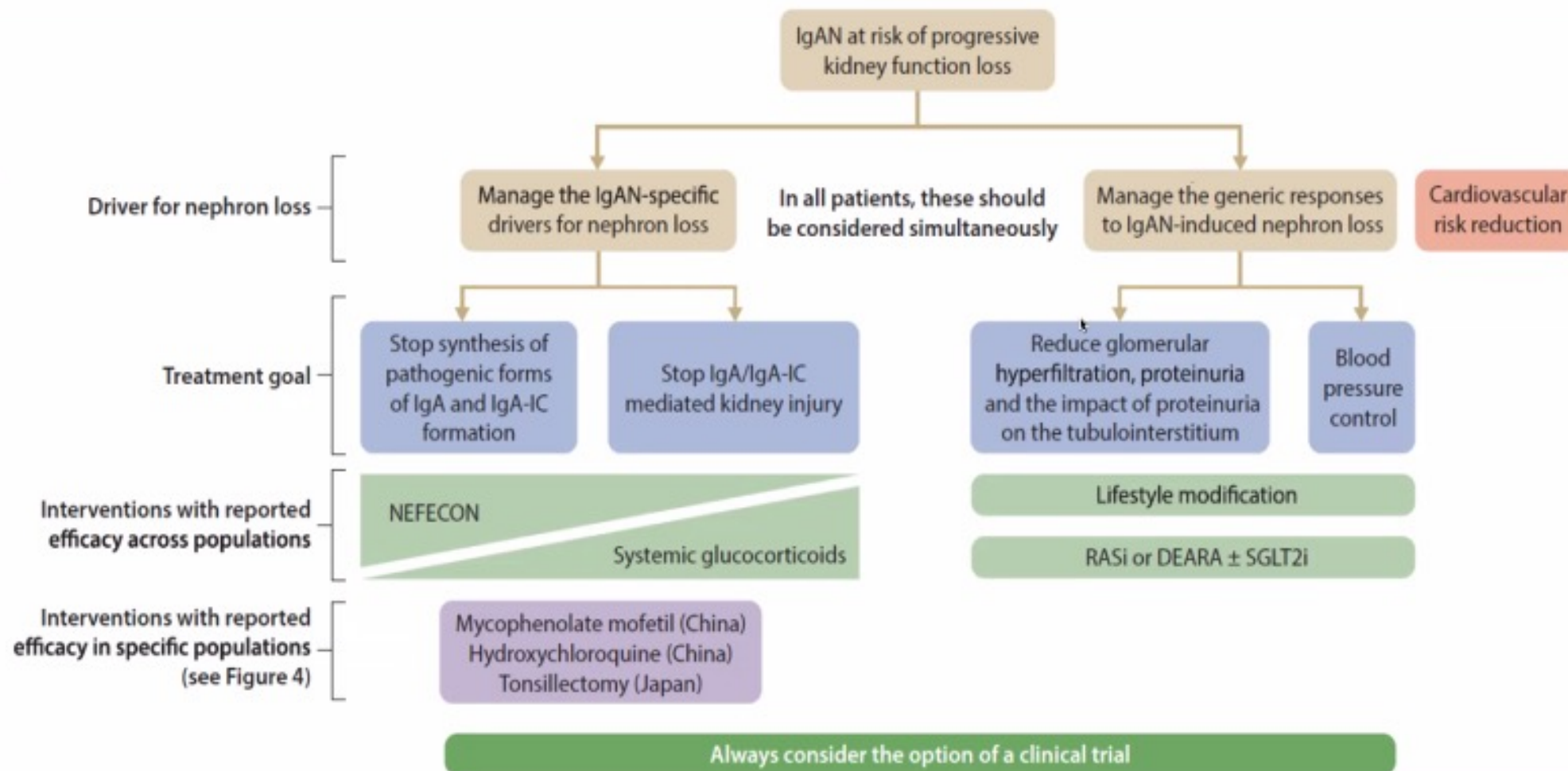
- IgA vasculitis
- IgA nephropathy
secondary to:
 - Viral (HIV, hepatitis)
 - Inflammatory bowel
disease
 - Autoimmune disease
 - Cirrhosis
- IgA-dominant
postinfectious GN

Specific populations:

- Japanese – consider
tonsillectomy
- Chinese – consider
mycophenolate mofetil as
a glucocorticoid-sparing
agent

Treatment targets in IgA nephropathy and the positioning of drugs included in this guideline

Figure 3



Néphropathie à IgA de l'enfant



Practice Point 2.4.5: IgAN in children:

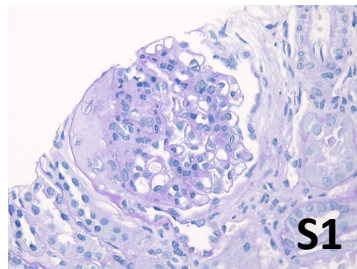
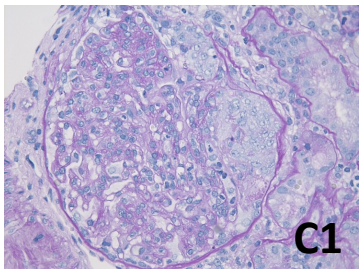
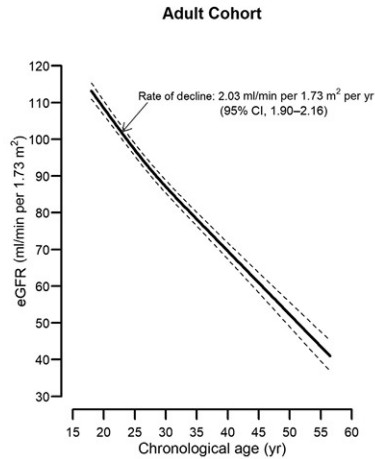
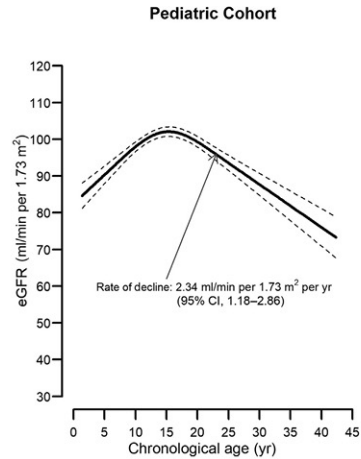
General considerations

- For the purposes of this practice point, children are defined as those aged <18 years. It is acknowledged that post-pubertal children in some respects may have a similar course and response to treatment as adults with IgAN, but there are insufficient data currently to recommend that they be managed as adults with IgAN.
- Visible hematuria is more frequent in children than in adults, and this may account for earlier diagnosis in children.¹²⁶
- Children generally have higher eGFR, lower urine protein excretion, and more hematuria than adults at diagnosis.¹²⁷

Kidney biopsy in children

- A kidney biopsy is usually performed at presentation of symptoms (hematuria, proteinuria, normal C3) in order to confirm the diagnosis (and rule out other diagnoses) and assess the degree of inflammation/presence of necrosis.
- Inflammation, mesangial, and endocapillary hypercellularity tend to be more prevalent in kidney biopsies of IgAN in children than in those of adults.^{128–131}





- IgAN: **Différentes trajectoires de DFGe.**

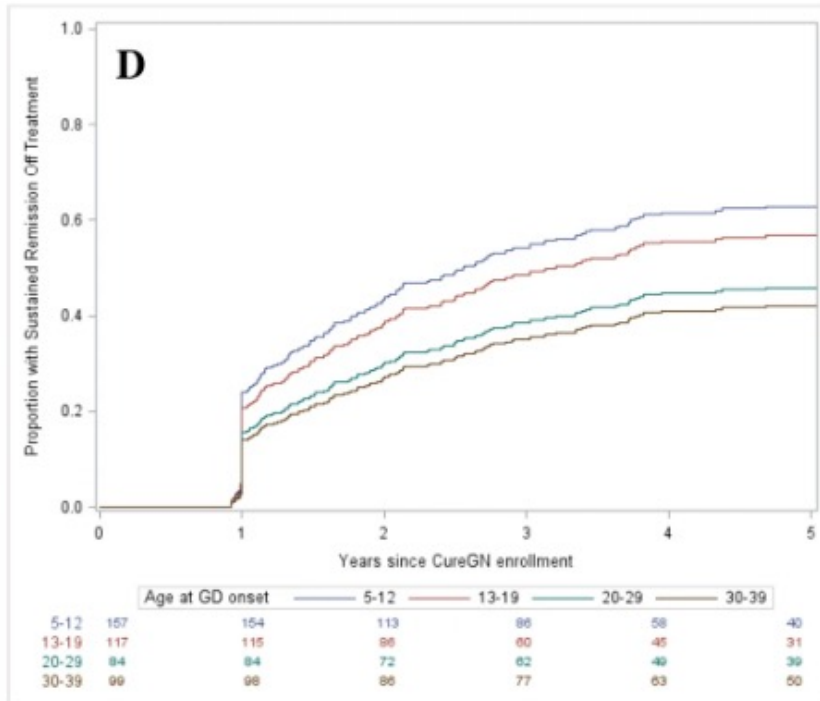
⇒ Critère de jugement

- Chez l'adulte : déclin du DFG
- Chez l'enfant : **Protéinurie**

- Les enfants ont **plus de lésions inflammatoires et moins des lésions chroniques**
- **+ de M1 et E1 chez les enfants/adultes :**
 - M1 [80,7 % contre 27,9 %, p = 0,0001] ;
 - E1 [71,3 % contre 30 %, p = 0,0001]

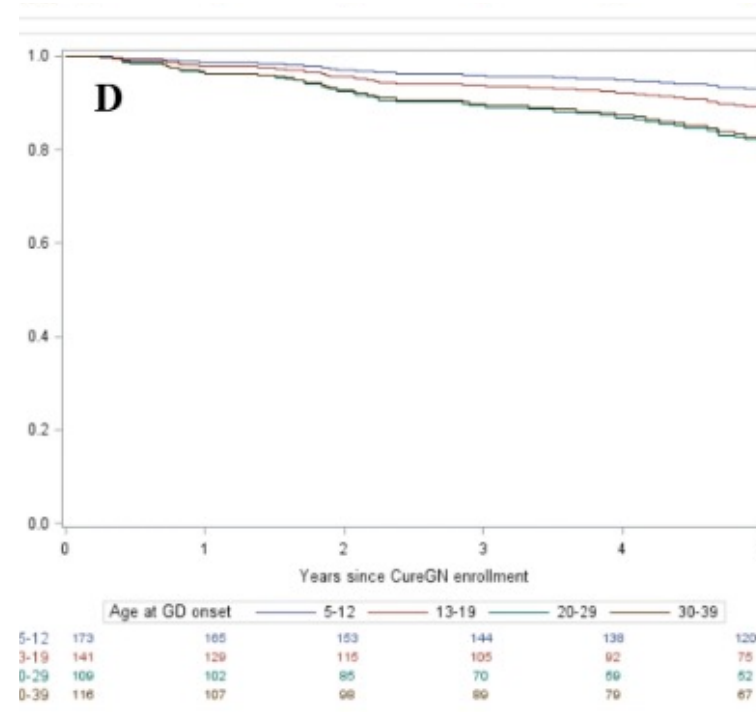
⇒ **Protéinurie associée à M1, E1, et C1 chez l'enfant mais S1, P1, et T1 chez l'adulte: répond mieux au ttt.**

Rémission



UPCR < 0,3g/g pendant au moins 1 an sans traitement immunosuppresseur, avec une préservation ≥ 75 % du DFGe

Progression



MRC stade 5 et/ou MRC stades 3-4 + réduction de 40 % du DFGe depuis la biopsie

Trajectoires similaires : taux comparables de rémission et de déclin du DFGe.

Tendance vers plus de rémission complète et moins de déclin du DFGe chez les sujets plus jeunes (ns).



What is the relationship between proteinuria, eGFR slope, and long-term risk of kidney failure in patients with IgA nephropathy?

CJASN[®]
Clinical Journal of the American Society of Nephrology

Materials & Methods

- Retrospective cohort study
- RaDaR UK National Registry of Rare Kidney Diseases
- 2,299 adults & 140 children with biopsy-proven IgA nephropathy
- Proteinuria >0.5 g/day or eGFR <60 ml/min

Results

- 5.9 years Median follow-up
- 45.3 years Median age at diagnosis (in 2020)
- 48 years Median age at kidney failure/death
- 50% Percentage of patients who reached kidney failure or died

Estimated kidney survival rates within 10 years based on time-averaged proteinuria (95% CI)

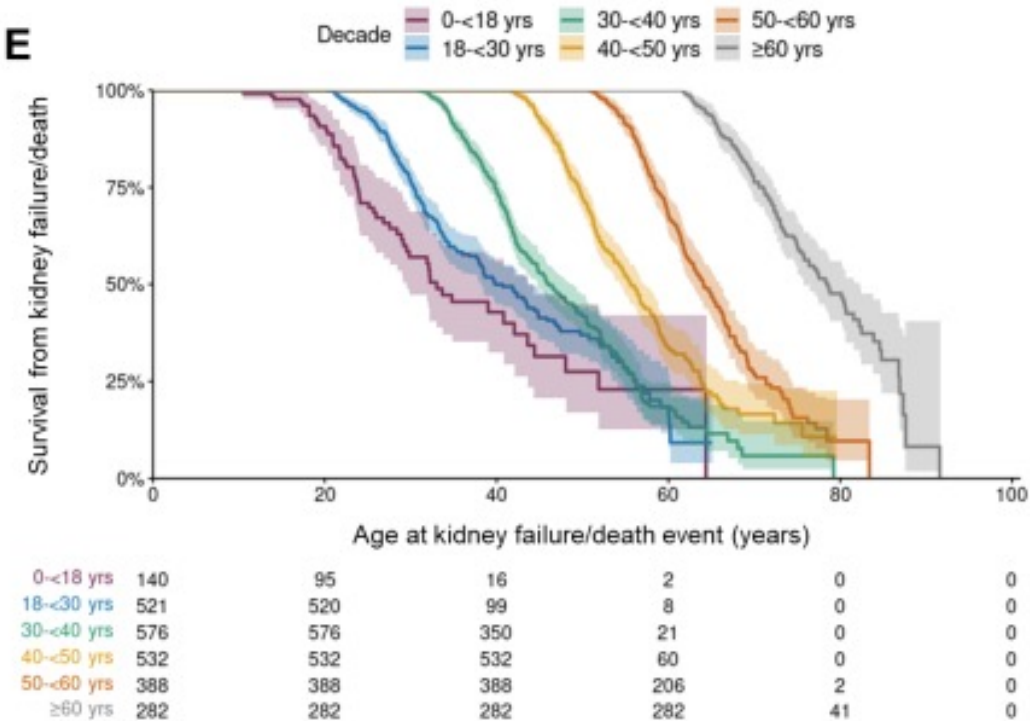
<0.44 g/g	0.78 (0.68-0.85)
0.44 – 0.88 g/g	0.69 (0.56-0.79)
0.88 – 1.76 g/g	0.40 (0.31-0.48)
≥1.76 g/g	0.15 (0.09-0.22)

At a 1 ml/min/year decline in eGFR, ~40% of adult patients aged <50 years at diagnosis reach kidney failure within lifetime

Conclusions: Outcomes with IgA nephropathy in this cohort were poor, with few patients avoiding kidney failure in their lifetime. Significantly, patients traditionally regarded as being "low risk," with proteinuria <880 mg/mg, also had high rates of kidney failure within 10 years.

David Pitcher, Fiona Braddon, Bruce Hendry, et al. **Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy.** CJASN doi: 10.2215/CJN.0000000000000135.
Visual Abstract by Corina-Gabriela Teodosiu, MD

E





- Evidence derived mostly from retrospective studies suggests that treatment with glucocorticoids (plus second-line immunosuppression) leads to improved kidney survival.^{126,133}
- In children with proteinuria >1 g/d or PCR >1 g/g (100 mg/mmol) and/or mesangial hypercellularity, most pediatric nephrologists will treat with glucocorticoids in addition to RAS blockade from time of diagnosis. Duration of treatment is not established, but usually 4 weeks of 1–2 mg/kg/d of oral prednisolone (or equivalent) followed by alternate-day tapering over 4–6 months is employed. Regimens including intravenous methylprednisolone are also used.^{127,128,130,134}
- Evidence for the use of non-glucocorticoid immunosuppressants in addition to glucocorticoids is scarce, but this approach may be considered in more severe cases.
- As for adults, IgAN with MCD may be found, and it should be treated as steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS; Chapter 4).
- As in adults, children with rapidly progressive IgAN have a poor outcome, and despite limited evidence, this subgroup should be offered treatment with glucocorticoids (usually as methylprednisolone pulses) and cyclophosphamide.^{128,130,135}

Follow-up

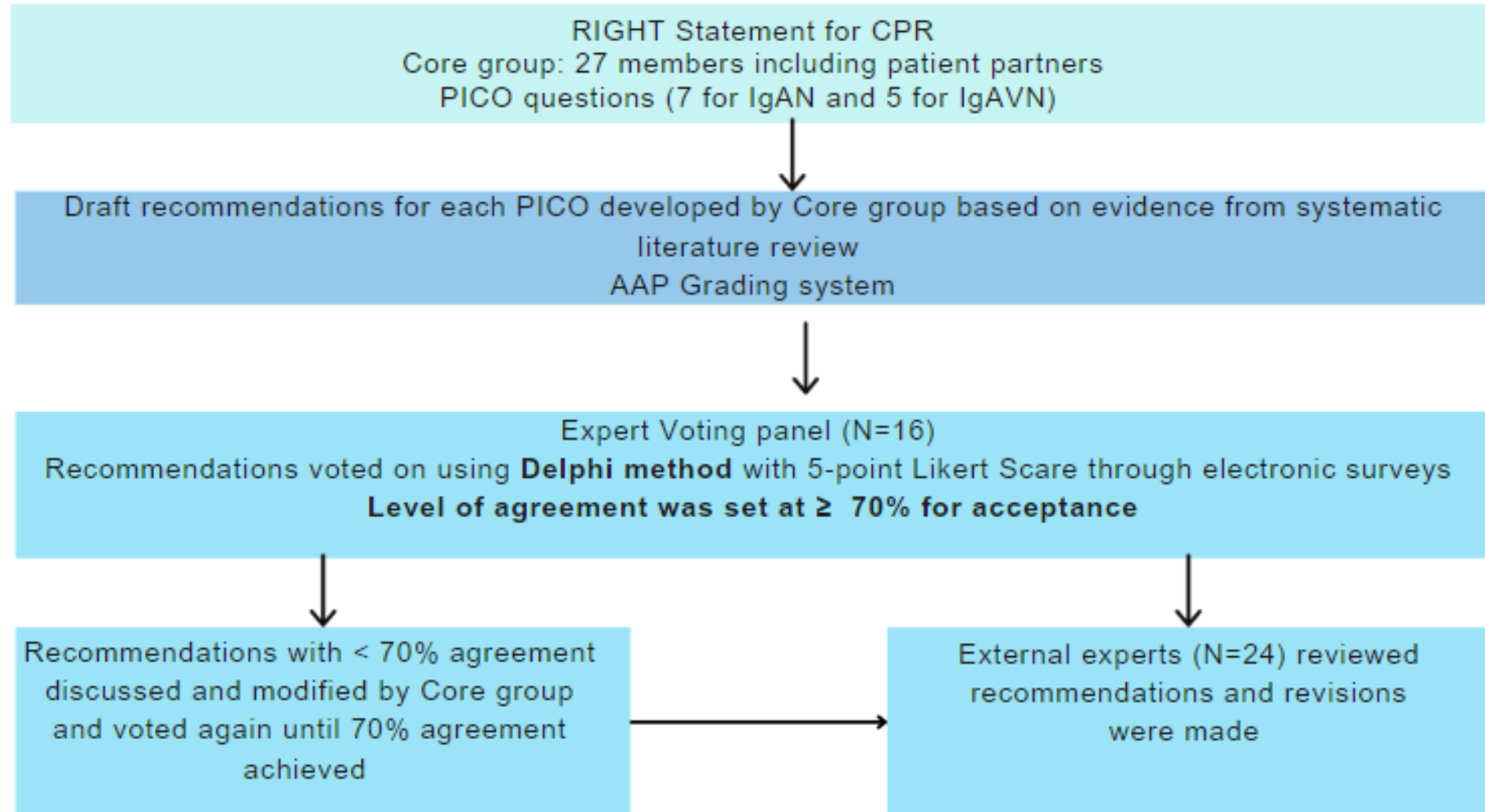
- Aim for proteinuria ≤ 200 mg/d (≤ 400 mg/1.73 m²/d) or PCR ≤ 200 mg/g (≤ 0.2 g/g [≤ 20 mg/mmol]).
- Aim for blood pressure at SBP < 90 th percentile for age, sex, and height.
- Continue to follow patients even after complete remission, as they can relapse even after many years.¹³⁶

IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with IgA nephropathy and IgA vasculitis nephritis

Marina Vivarelli¹  · Susan Samuel² · Rosanna Coppo³ · Jonathan Barratt⁴ · Melvin Bonilla-Felix⁵ · Dieter Haffner⁶ · Keisha Gibson⁷ · Mark Haas⁸ · Maher Ahmed Abdel-Hafez⁹ · Marta Adragna¹⁰ · Paul Brogan¹¹ · Siah Kim¹² · Isaac Liu¹³ · Zhi-Hong Liu¹⁴ · Mukta Mantan¹⁵ · Yuko Shima¹⁶ · Masaki Shimuzu¹⁷ · Qian Shen¹⁸ · Hernan Trimarchi¹⁹ · Deirdre Hahn¹² · Elisabeth Hodson²⁰ · Ken Pfister²¹ · Areefa Alladin^{21,22} · Olivia Boyer²³ · Koichi Nakanishi²⁴ on behalf of the International Pediatric Nephrology Association

Received: 1 February 2024 / Revised: 8 August 2024 / Accepted: 8 August 2024

Méthodologie



Méthodologie: AAP grading system

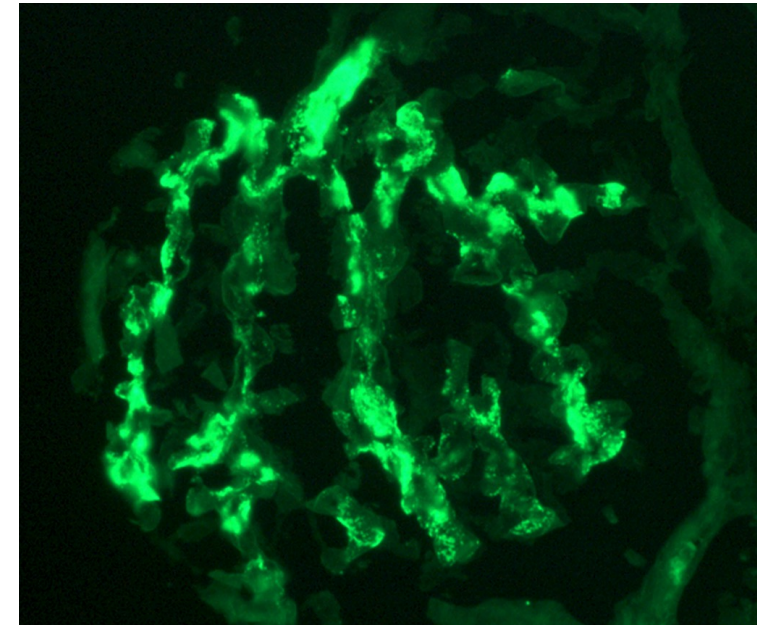
Aggregate evidence quality	Benefit or harm predominates	Benefit and harm balanced
Level A • Intervention: well-designed and conducted trials, meta-analyses on applicable populations • Diagnosis: independent gold-standard studies of applicable populations	Strong recommendation	Weak recommendation (based on balance of benefit and harm)
Level B Trials or diagnostic studies with minor limitations; consistent findings from multiple observational studies	Moderate recommendation	
Level C Single or few observational studies or multiple studies with inconsistent findings or major limitations		
Level D Expert opinion, case reports, reasoning from first principles	Weak recommendation (based on low-quality evidence)	No recommendation may be made
Level X Exceptional situations where validating studies cannot be performed and benefit or harm clearly predominates	Moderate recommendation Strong recommendation	

Définitions: IgAN

1. Biopsie rénale : **dépôts glomérulaires dominants ou co-dominants d'IgA**
(mésangiaux ou $\pm$ paroi capillaire)

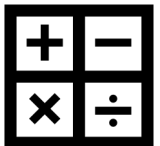
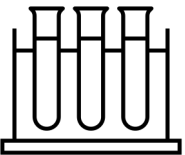


2. **Exclusion des diagnostics différentiels**
sur des critères cliniques ou
anatomopathologiques



IgAN: Évaluation initiale

Grade A
Fort



1a. Nous recommandons de recueillir **les antécédents médicaux** détaillés du **patient** concernant les manifestations **rénales** et **systémiques**, de procéder à un **examen physique** approfondi et **d'effectuer des analyses de sang et d'urine** (tableau 2) chez les enfants chez lesquels on soupçonne une IgAN.

Exclure :

- IgAV**
- Causes secondaires de l'IgAN : maladie hépatique, maladies virales et MICI**
- GN infectieuse et post-infectieuse**

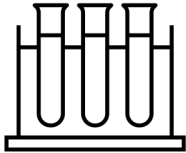
Analyses d'urine : quantifier la protéinurie et documenter l'hématurie
Exclure **la protéinurie orthostatique chez les enfants**

Calculer le DFG : formule de adaptée pour les enfants

Initial clinical assessment

- History of recent infections (upper respiratory), gross hematuria, family history of kidney disease
- Systemic symptoms: rash, abdominal pain, joint swelling, oral ulcers (to differentiate from IGAVN and other vasculitis), hearing loss (Alport), edema
- Hypertension (> 95th percentile for age, gender and height)
- Labstix: proteinuria, hematuria

IgAN: Évaluation initiale



Grade X
Fort

Laboratoires

Taux d'immunoglobuline A, taux circulants de C3

Taux d'immunoglobuline G

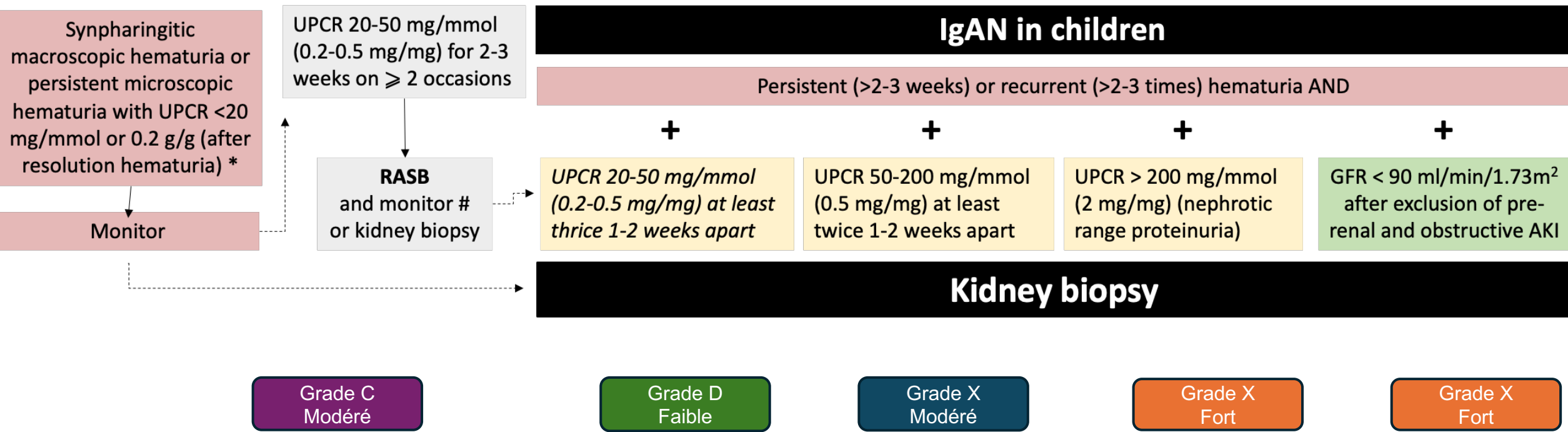
Anticorps antinucléaires, ADN double brin, ENA, ANCA

HBs-Ag, anti-HCV-IgG, syphilis, tests VIH, tests tuberculine

Principaux diagnostics différentiels

- **Purpura rhumatoïde**
- **GNA PI**
- **Lupus, ANCA**
- **Maladies du collagène 4**

IgAN: indications de la biopsie



IgAN: indications de la biopsie

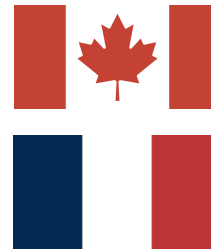
Pediatric Nephrology
https://doi.org/10.1007/s00467-023-06121-7

ORIGINAL ARTICLE

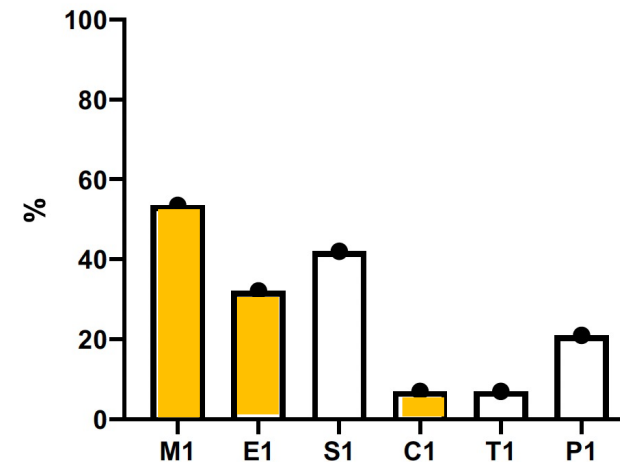
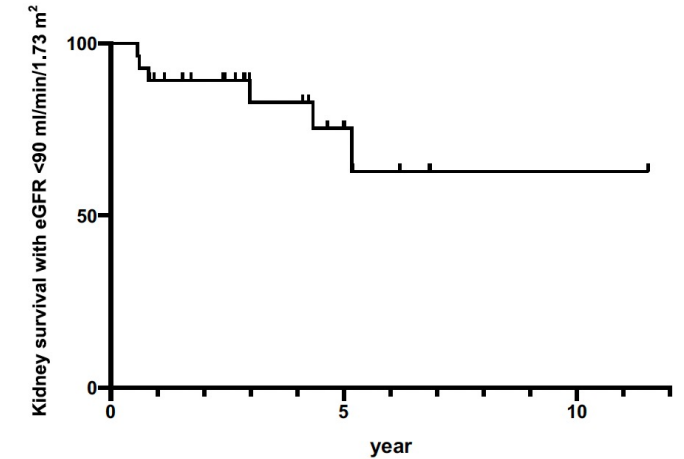
IgA nephropathy in children with minimal proteinuria: to biopsy or not to biopsy?

Alexandra Cambier^{1,2} · Jean-Philippe Roy¹ · Claire Dossier³ · Natacha Patey⁴ · Marion Rabant⁵ · Olivia Boyer⁶ · Jean Daniel Delbet⁷ · Anne-Laure Lapeyraque¹ · Julien Hogan³

Received: 2 March 2023 / Revised: 27 July 2023 / Accepted: 28 July 2023



- 28 enfants - 12 (9–13) ans
- 4 centres Paris-Montréal
- **Pu minime: UPCr ≤ 30 mg/mmol**
- et DFGe > 90 ml/min/1.73 m²
- **PBR: 4.2 (1.9–10.7) mois après 1^{er} signes**
- **6/28: 21.4%: corticoïdes et IEC + 1 EDX IV**
- **Les autres IEC seuls (43%) ou pas de ttt (36%)**



Pathological findings	N=28
M1	15 (53.5%)
E1	9 (32.1%)
C1	2 (7.1%)
S1	12 (42.8%)
T1	2 (7.1%)
P1	6 (21.4%)

IgAN : indications de la biopsie

Grade A
Fort

1b. Une **biopsie rénale** est nécessaire pour diagnostiquer une IgAN primaire

1c. Nous **recommandons d'envisager une** biopsie pour IgAN :

- En présence d'**une hématurie** (macroscopique et/ou microscopique) avec **protéinurie** (UPCR $\geq 0,2$ mg/mg ou 20 **mg/mmol**) **persistant pendant plus de 2 à 3 semaines sur** au moins 2 mesures d'urines claires à 1-2 semaines d'intervalle
- En l'**absence** de cause vésicale ou de signes de maladie systémique
- **Taux sérique normal de C3**

Grade X
Fort

Grade C
Modéré

1d. Nous **suggérons d'envisager une biopsie pour IgAN primaire** en cas de :

- **Hématurie macroscopique persistante (> 2 à 3 semaines) ou récurrente (> 2 à 3 fois) avec infection respiratoire supérieure (hématurie synpharyngitique)**



IgAN : indications de la biopsie

Grade X
Fort

1e. Nous **recommandons** une **biopsie rénale rapide** en cas d'**hématurie** persistante (>2-3 semaines) ou récurrente (>2-3 fois) associée à **une protéinurie de rang néphrotique** (UPCR >2 mg/mg ou 200 mg/mmol) et/ou **à une diminution du DFG** (<90).

Grade X
Modéré

1e. Nous **recommandons** une **biopsie rénale** en cas d'**hématurie persistante** (>2-3 semaines) ou **récurrente** (>2-3 fois) associée à **une protéinurie (UPCR >0,5 mg/mg ou 50 mg/mmol)** lors d'au moins **2** mesures sur des échantillons d'urine claire **prélevés à 1-2 semaines d'intervalle**.

Grade D
Faible

1e. Nous **suggérons** une **biopsie rénale** en cas d'**hématurie** persistante (>2-3 semaines) ou récurrente (>2-3 fois) avec **protéinurie (UPCR entre 0,2-0,5 mg/mg ou 20-50 mg/mmol)** lors d'au moins **3 mesures** sur des échantillons d'urine claire **prélevés à 1-2 semaines d'intervalle**



3a. Chez les patients **protéinuriques**, nous recommandons d'optimiser les **traitements symptomatiques** :

Grade X
Strong

Grade C
Moderate

Grade A
Strong

Grade B
Moderate

- Conseils diététiques pour limiter **l'apport en sel à < 3–5 g/jour**.
- **IEC ou ARA2** à la dose maximale tolérée, avec pour objectif un UPCR < 0,2 mg/mg (20 mg/mmol).
- **Pression artérielle** dans les valeurs **normales** (TAS < 90^e p pour l'âge, le sexe et la taille) chez les patients atteints d'IgAN et CKD1.
- À partir du **stade CKD 2**, viser une **pression artérielle moyenne sur 24 h ≤ 50^e p** chez ceux présentant une protéinurie (UPCR > 0,5 mg/mg ou 50 mg/mmol) ou **≤ 75^e p en absence de protéinurie**.

IgAN: traitements symptomatiques

3a. Chez les patients avec un **UPCR $\geq 0,2$ mg/mg (20 mg/mmol)**, nous recommandons d'optimiser les traitements symptomatiques par :

Grade X
Strong

(5) une **activité physique** régulière, en visant le poids corporel idéal et en évitant toute consommation de **tabac** ou de vapotage.

Grade X
Moderate

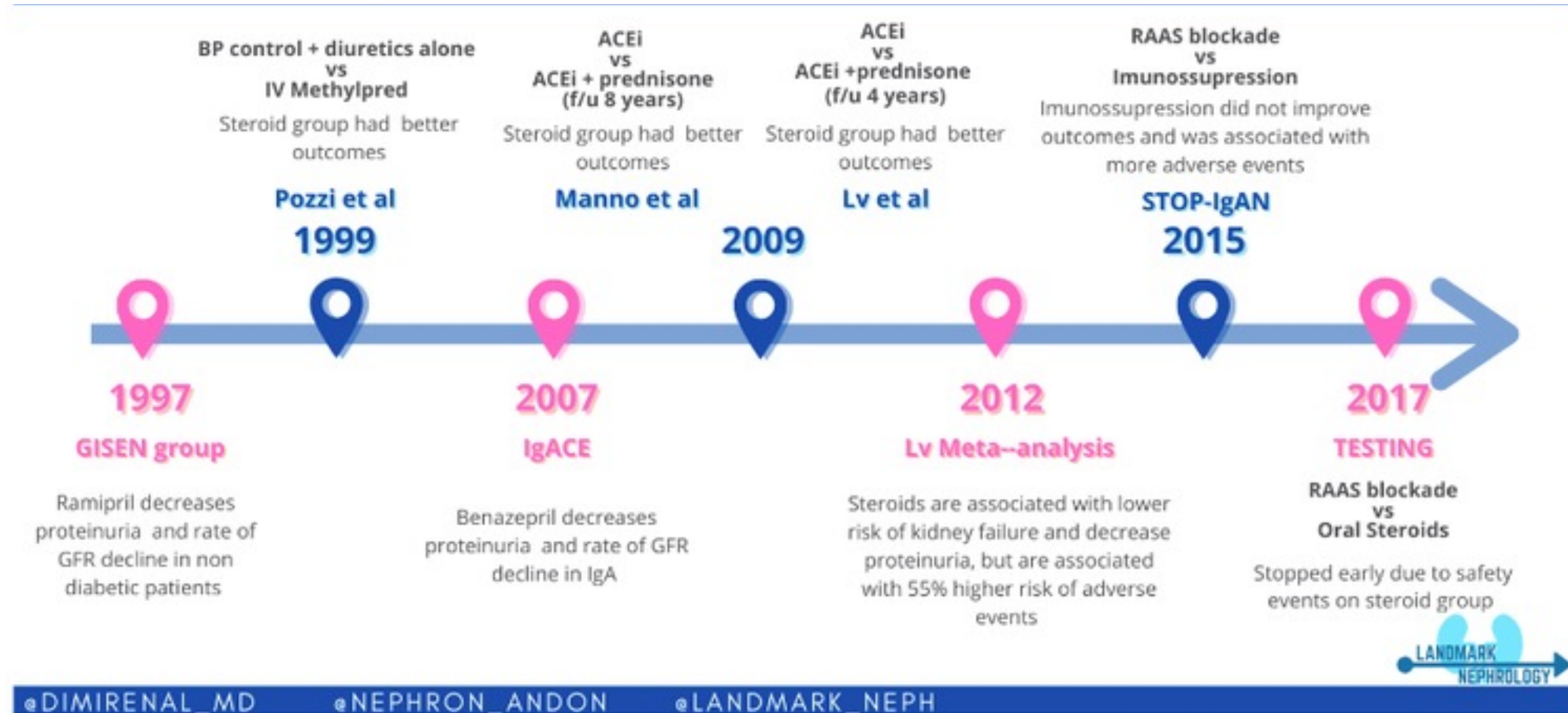
(6) En informant les enfants et leurs parents du risque de progression de la maladie rénale en cas de surpoids ou d'obésité, + accompagnement **diététique** si disponible.

Grade B
Moderate

- Nous ne recommandons **pas l'introduction d'un traitement spécifique chez les enfants sans risque de progression.**
- Nous recommandons une réévaluation régulière, car le risque peut évoluer au cours du suivi.

Grade X
Strong

IgAN: corticoïdes – données adultes



IgAN: corticoïdes – données adultes

- L'essai **STOP-IgAN** : **pas de bénéfice** des immunosuppresseurs (bolus de méthylprednisolone, prednisone + cyclophosphamide → azathioprine) comparé aux traitements symptomatiques à 3 ans, ni à 10 ans.



Inclusion

- 18–70 ans
- Protéinurie > 0,75 g/j
- HTA et/ou DFGe < 90 mL/min/1,73 m²

Exclusion

- DFGe < 30 mL/min/1,73 m²
- GNRP

Traitement IS antérieur

Phase de « run-in » (6 mois)

Traitement optimisé par IEC / ARA2

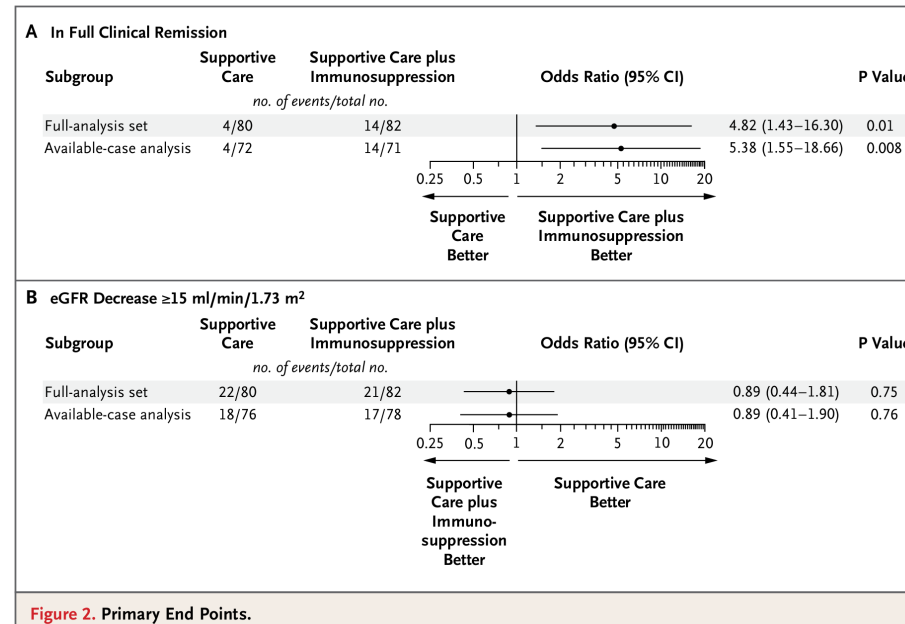


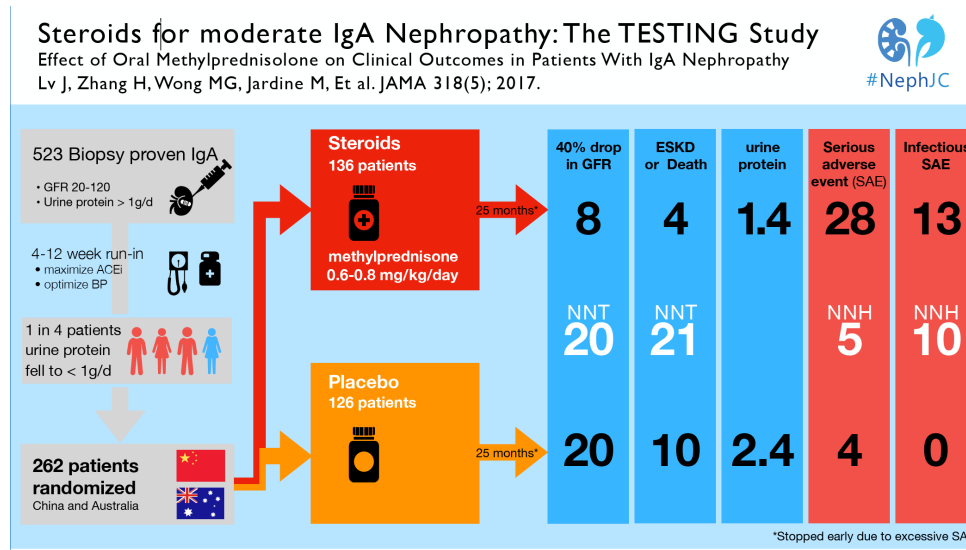
Figure 2. Primary End Points.

CR: UPCR < 0.2 g/g (20 mg/mmol)
DFGe stable

Perte ≥ 15 mL/min de fonction rénale (eGFR)

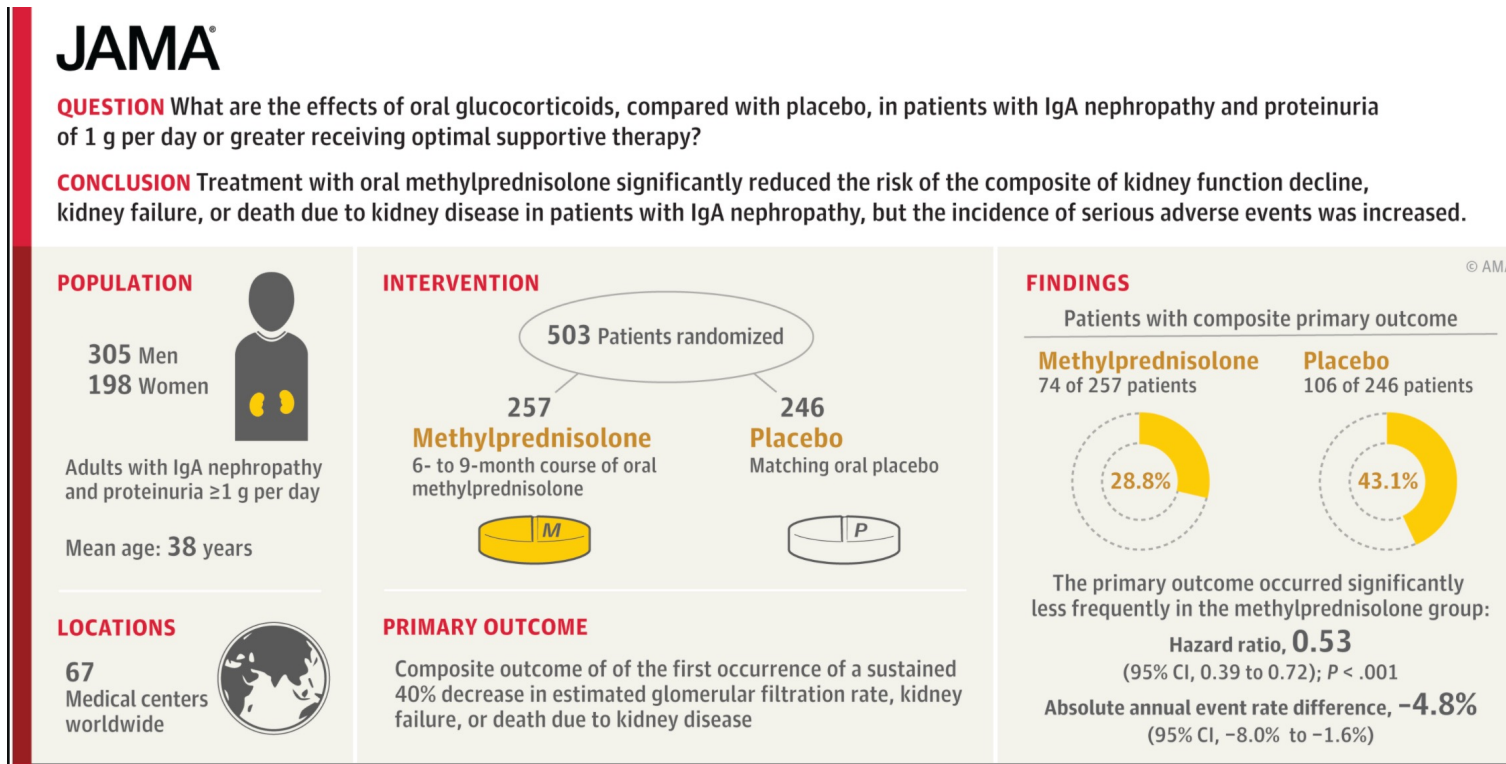
IgAN: corticoïdes – données adultes

- L'essai **STOP-IgAN** : **pas de bénéfice** des immunosuppresseurs (bolus de méthylprednisolone, prednisone + cyclophosphamide → azathioprine) comparé aux soins de support à 3 ans, ni à 10 ans.
- Dans l'essai **TESTING**, le bras corticoïdes a été interrompu à cause **d'événements indésirables sévères** (infections, dont deux décès).



IgAN: corticoïdes – données adultes

- **TESTING-2 (2022)**, utilisant une **dose réduite (0,4 mg/kg/j** + prophylaxie PCP), a montré des **bénéfices sur tous les critères**, mais encore des **effets indésirables** majeurs.



IgAN: corticoïdes – données adultes

- L'essai **STOP-IgAN** : **pas de bénéfice** des immunosuppresseurs (bolus de méthylprednisolone, prednisone + cyclophosphamide → azathioprine) comparé aux soins de support à 3 ans, ni à 10 ans.
 - Dans l'essai **TESTING**, le bras corticoïdes a été interrompu à cause **d'événements indésirables sévères** (infections, dont deux décès).
 - 2^e essai TESTING (2022), utilisant une **dose réduite (0,4 mg/kg/j** + prophylaxie PCP), a montré des **bénéfices sur tous les critères**, mais encore des **effets indésirables** majeurs.
- ➔ KDIGO 2021 recommande d'utiliser les glucocorticoïdes **uniquement après évaluation soigneuse du rapport bénéfice–risque**, et idéalement dans un essai clinique.

IgAN: corticoïdes – données adultes



Nephrol Dial Transplant (2022) 37: 1195–1197
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfac025>
 Advance Access publication date 2 February 2022



Indication for corticosteroids in IgA nephropathy: validation in the European VALIGA cohort of a treatment score based on the Oxford classification

Alexandra Cambier^{1,2}, Stéphan Troyanov³, Vladimir Tesar⁴ and Rosanna Coppo^{5,6}; for the Validation Study of Oxford Classification (VALIGA) Group

- 184 patients traités par **corticoïdes** et IEC/ARA2,
- matchés avec 184 patients traités par IEC/ARA2 seuls.
- Même score de risque notamment MEST-C score

⇒ **Si T0** : moins de baisse du DFGe de 50% (ou IRT):
hazard ratio: 0.24, 95% CI 0.07–0.84; P = 0.02

⇒ Si T1-T2: effet non significatif

⇒ Si **lésions actives** quelque soit T: **hazard ratio: 0.17**, 95% CI 0.02–1.44; P=0.10

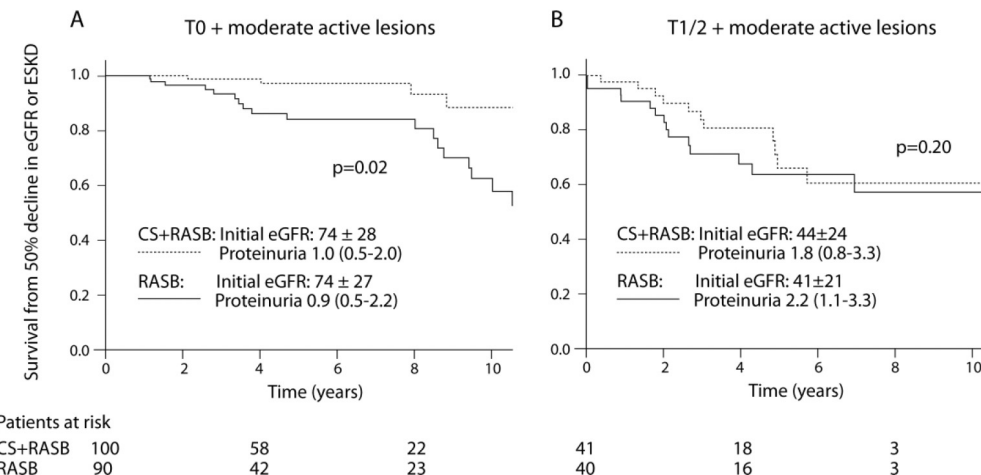


FIGURE 1: Response to CS and RASBs treatment compared with RASB alone in propensity matched individuals in (A) T0 and moderate active lesions and (B) T1–2 and moderate active lesions. In the CS + RASB group, the eGFR and proteinuria shown were at the time of initiation of CS.

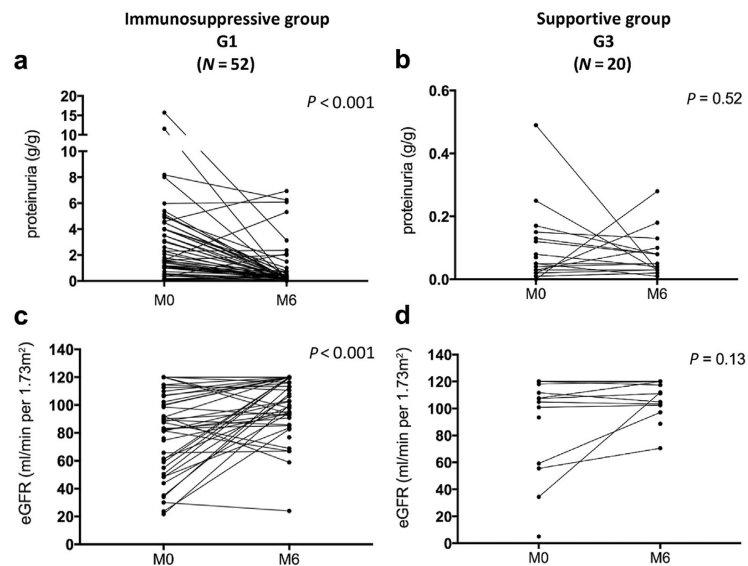
- Chez l'enfant, les preuves sont limitées et hétérogènes
- Les résultats les plus robustes concernent des **IgAN extracapillaires sévères**, traitées avec succès par **bolus de méthylprednisolone** [Niaudet P, 1993].
 - **12 enfants traités par :**
 - Bolus IV de méthylprednisolone (**1 g / 1,73 m²**)
 - Puis prednisone orale **1 mg/kg/j pendant 1 mois** puis **21 mois** en jours alternés
 - ± échanges plasmatiques et/ou cyclophosphamide
 - 3 patients : **2^e cure** de bolus
 - **Résultats (suivi 1–9 ans)**
 - **0 cas d'insuffisance rénale terminale**
 - **9/12 : amélioration histologique**
 - **6/12 : rémission complète**
- Deux petites études n'utilisaient pas de RASB et n'ont qu'un suivi court (Welch J Pediatr 1992, Waldo Pediatr Nephrol 1993).
- **Aucun essai contrôlé prospectif ne compare glucocorticoïdes vs IEC/ARA2 chez l'enfant.**



- Un ERC aux USA comparant **prednisone vs huiles de poisson** n'a pas montré de bénéfice clair de la prednisone, avec plusieurs limites méthodologiques [Hogg CJASN 2006].
 - Prednisone 60 mg/m² un jour sur deux pendant 3 mois, puis 40 mg/m² un jour sur deux pendant 9 mois, puis 30 mg/m² un jour sur deux pendant 12 mois
 - Pas de bénéfice par rapport au groupe placebo concernant le délai avant DFG < 60 % de la valeur initiale.
 - Mais: suivi court, protéinurie initiale variable et petit échantillon
- Une étude japonaise (amygdalectomie + **bolus de corticoïdes**) a montré une **amélioration du sédiment urinaire et des lésions inflammatoires** glomérulaires (M1, E1, C1) [Kawasaki, *Pediatr Int* 2017].

IgAN: corticoïdes – données pédiatriques

- France: étude rétrospective chez 82 enfants (âge moyen 10.6 ans) avec IgAN sévère :
 - réduction de la protéinurie
 - amélioration significative de l'eGFR
 chez enfants traités par **immunosuppression** (corticoïdes $\pm$ EDX IV (11%) + RASB, vs. groupe RASB seul.



Cambier A et al., Kidney Int Rep 2018

- Conclusion :** Les données pédiatriques sont limitées, souvent hétérogènes, et les essais contrôlés manquent. Les résultats restent difficiles à généraliser.

IgAN: corticoïdes

Grade X
Strong

3b. Nous ne recommandons pas l'utilisation systématique des glucocorticoïdes.

Grade C
Moderate

Nous suggérons d'envisager un traitement par **stéroïdes chez les enfants à risque de progression :**

a) UPCR 0,5–1 mg/mg (**50-100 mg/mmol**) malgré 3–6 mois de RASB

b) UPCR > 1 mg/mg (**100 mg/mmol**) malgré 4 semaines de RASB

c) **Lésions actives** au score MEST-C (**M1, E1, S1 avec lésion podocytaire, ou C1**)

Et/ou UPCR > 1 mg/mg (**100 mg/mmol**) confirmé sur 2 mesures espacées 1–2 semaines

Grade X
Strong

➔ Envisager un traitement 4–6 mois de glucocorticoïdes :

prednisone 2 mg/kg/j (max 60 mg/m²/j) 4 semaines → diminution 1j/2 sur 5–6 mois

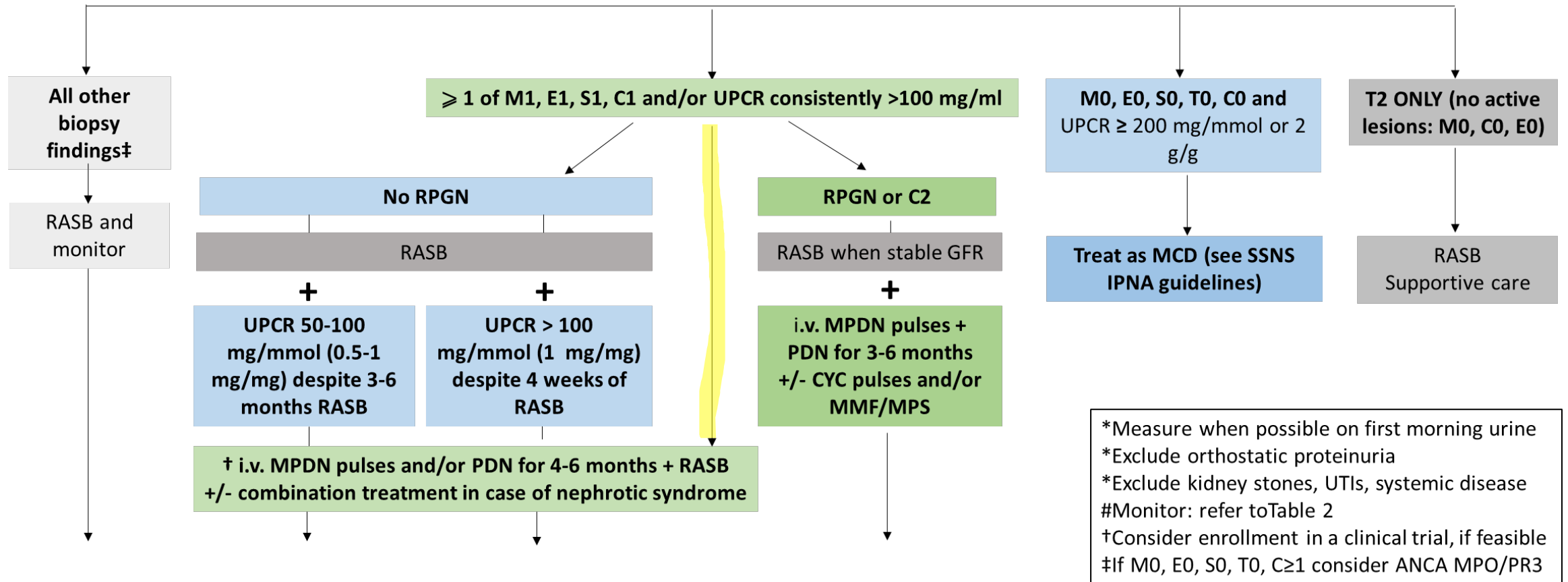
ou doses plus faibles (0,4 mg/kg/j) d'après TESTING

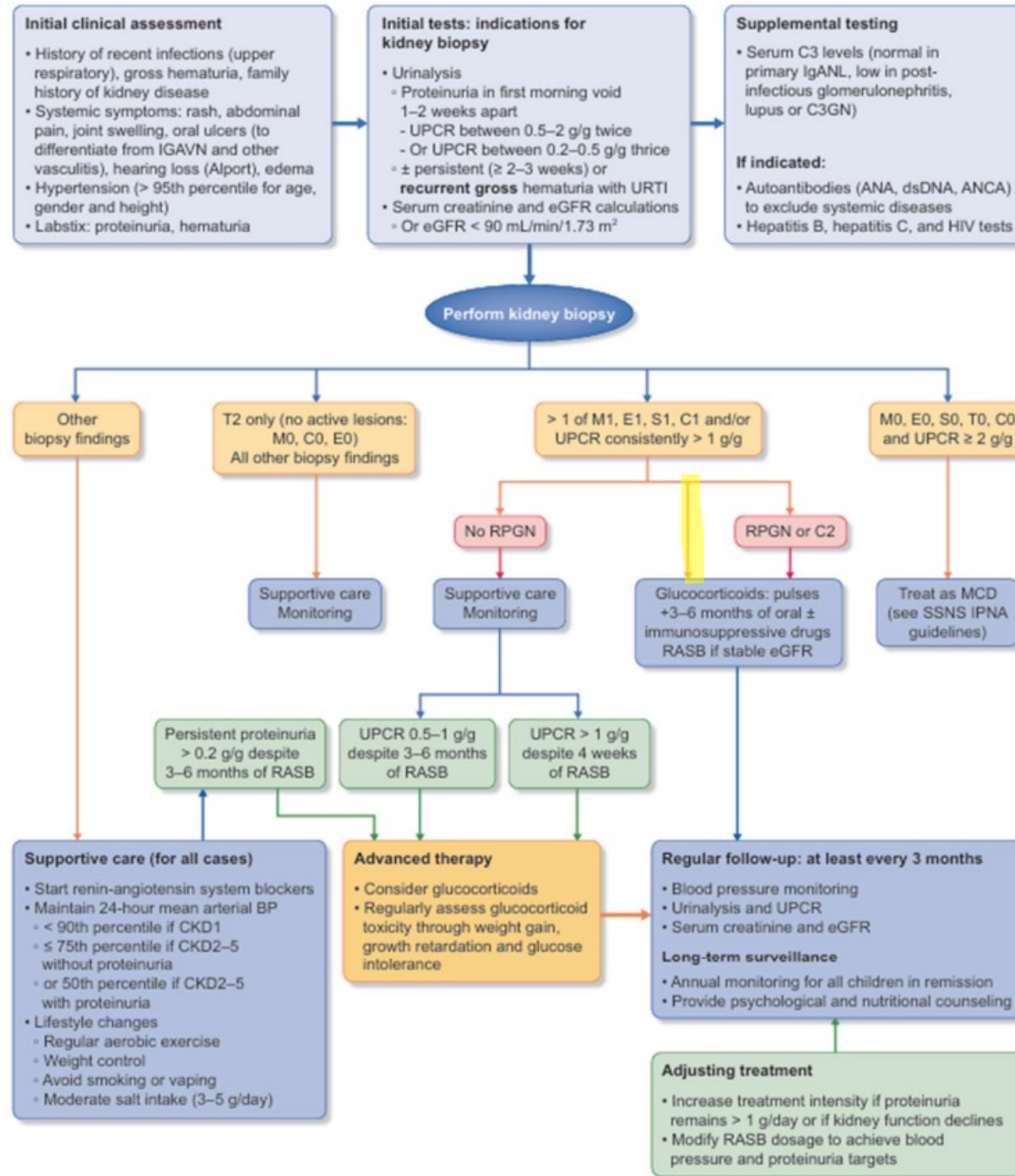
Grade C
Moderate

ou **bolus i.v. de méthylprednisolone** (15 mg/kg/j (max 500)) × 3 j puis relai oral

IgAN: traitements

Kidney biopsy





IgAN : avantages et risques liés aux corticoïdes

Grade C
Modéré



Evaluer le rapport bénéfice/risque des corticoïdes

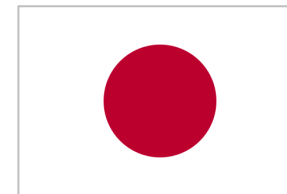
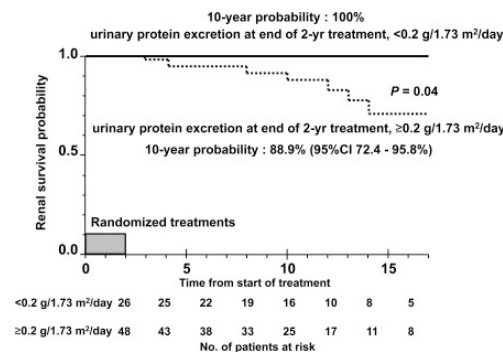
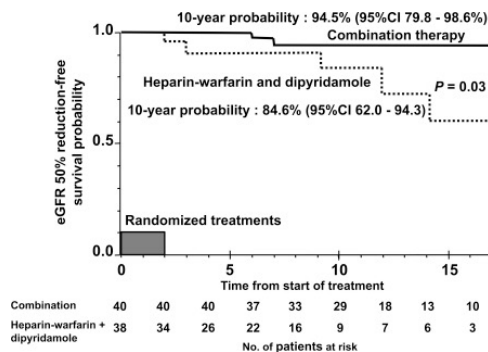
- Dans certains cas, l'utilisation de **corticoïdes peut être envisagée en association avec un IEC/ARA2**, en particulier en présence d'une **protéinurie de rang néphrotique**, d'une diminution du DFG et d'une **histologie activement inflammatoire ou à croissants**
- Eviter les glucocorticoïdes lorsque la **fibrose tubulo-interstitielle dépasse 50 % du cortex (T2)** en l'absence de lésions actives
- L'objectif du traitement est de **réduire la protéinurie à < 0,2 mg/mg (20 mg/mmol)**
- **En l'absence de réponse dans les 3 à 6 mois, envisager une nouvelle biopsie et modifier le traitement.**

Grade C
Faible

3c. Nous suggérons d'envisager l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs supplémentaires **en association avec des glucocorticoïdes** dans certains cas particuliers.

- **IgAN rapidement progressive avec diminution aiguë du DFG** à l'aide des guidelines KDIGO GN 2021 pour la vascularite associée **aux ANCA**
- IgAN avec **syndrome néphrotique et échec des glucocorticoïdes**
- Inclusions dans des essais cliniques des enfants ne s'améliorant pas avec IEC/ARA2 et corticoïdes

- heparine–warfarine + dipyridamole +/- prednisone + azathioprine
 - baisse de la **protéinurie** et des taux d'IgA sériques,
 - réduction des **dépôts mésangiaux d'IgA**,
 - prévention de la **glomérulosclérose**
- Le suivi à 10 ans montre une meilleure **survie rénale** (97,1 % vs 84,8 %) [Kamei K, JASN 2011].



- Une autre étude similaire (124 enfants, prolif mésangiale diffuse: **disparition des dépôts mésangiaux d'IgA après 2 ans de traitement** [Shima Y, NDT 2011].

IgAN: IS – données pédiatriques

- Un ERC aux USA comparant **MMF seul vs. placebo chez 44 enfants avec persistance d'une protéinurie sous IEC** n'a pas montré de bénéfice clair et a dû être interrompu avant la fin [Hogg AJKD 2015].

- Pas de rémission complète.
- Mais: pas de corticoïdes

- NB: ERC chinois: efficace en épargne cortisonique chez des adultes mais pas d'effet sur la rémission

Grade C
Faible

4a. Nous recommandons de traiter les enfants présentant **un syndrome néphrotique et une MCD** à la biopsie avec dépôt d'IgA associé, conformément aux recommandations de l'IPNA sur le **syndrome néphrotique cortico-sensible de l'IPNA**.

Trautmann et al. ped Nephrol 2023



Chine: 58 enfants

Prednisone 2 mg/kg/j × 8 semaines

Si résistance : MMF (20–30 mg/kg/j)

+ prednisone 6–12 mois

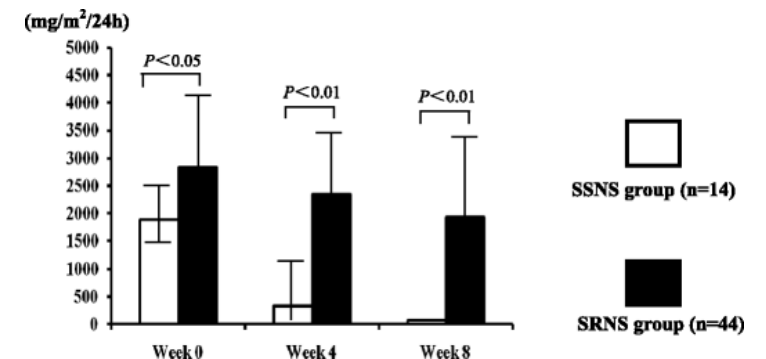
=> 14/58 : cortico-sensibles (M0, S0 et T0)

44/58 : cortico-résistants (lésions sévères)

Après MMF (33): Rémission complète : 21/33; Rémission partielle : 6/33

Aucune réponse : 6

Le DFGe était significativement meilleur en cas de rémission



Kang et al. ped Nephrol 2015

Grade C
Faible

4a. Nous recommandons de traiter les enfants présentant **un syndrome néphrotique et une MCD** à la biopsie avec dépôt d'IgA associé, conformément aux recommandations de l'IPNA sur le **syndrome néphrotique cortico-sensible de l'IPNA**.

Grade A
Modéré

GNRP

4b. Nous recommandons une **biopsie** rénale en cas de signes d'IgAN et de GNRP, définis comme une baisse inexpliquée > 50 % du DFG en ≤ 3 mois

Grade X
Modéré

4c. Nous recommandons de définir l'IgAN avec RPGN comme une IgAN présentant une **baisse > 50 % du DFG en ≤ 3 mois** et des signes de prolifération endocapillaire (au moins **E1**) et de **croissants dans au moins 25 %** des glomérules (C2)

Grade C
Modéré

4d. Nous recommandons de traiter l'IgAN avec RPGN par des **glucocorticoïdes intraveineux +/- d'autres traitements immunosuppresseurs tels que le cyclophosphamide ou le mycophénolate**

Grade X
Modéré

3d.

Vitamine D : Suivre les recommandations internationales en matière de supplémentation en vitamine D pour les enfants en bonne santé

Grade X
Fort

Vaccinations :

- Suivre les directives nationales de vaccination en fonction de l'âge
- Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux enfants recevant quotidiennement des glucocorticoïdes et/ou des médicaments immunosuppresseurs

Grade C
Modéré

Huile de poisson : non recommandée

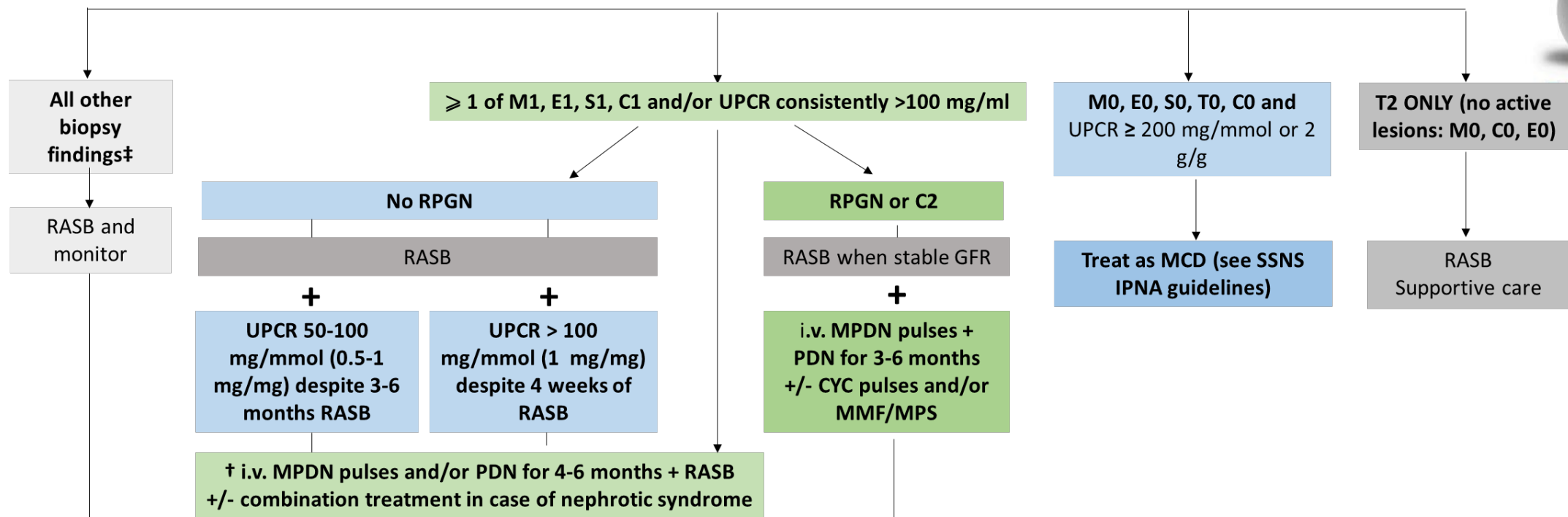
Grade C
Modéré

3e. **Amygdalectomie** : non recommandée

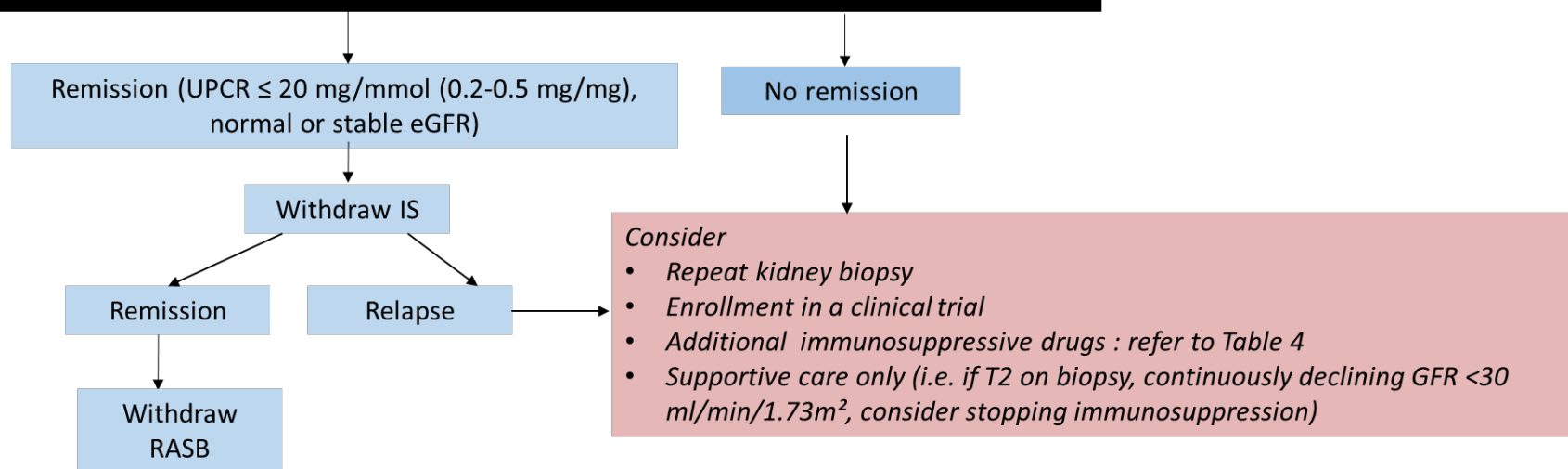
Kidney biopsy



IPNA



Re-evaluate every 3-6 months



IgAN : rémission/rechute

Rémission

Grade X
Modéré

1. **Résolution de la protéinurie pendant ≥ 1 mois** : protéinurie normale sur 2 échantillons d'urine prélevés à au moins 1 mois d'intervalle (UPCR $< 0,2$ mg/mg ou **20 mg/mmol** dans la première miction ou $< 0,2$ g/j)

+

2. DFG normal ou stable (≥ 90 ml/min/1,73 m²)

3. **Rémission complète** : 1, 2 et **résolution de l'hématurie** (< 5 globules rouges/champ de vision ou bandelette réactive négative)

Grade X
Modéré

Rechute

1. **Rémission obtenue**

2. **Réapparition de la protéinurie** sur 2 échantillons d'urine prélevés **à 1-2 semaines d'intervalle**)

3. **Hématurie** et/ou réduction **du DFG < 90 ml/min/1,73 m² ou réduction > 25 %** par rapport à la valeur de référence

Récidive

Biopsie du rein transplanté montrant des dépôts glomérulaires d'IgA chez un patient ayant des antécédents d'IgAN
Vivarelli M et al. Ped Nephrol 2024

5a.

Grade X
Fort

- Nous recommandons de **poursuivre à vie le suivi** par analyses d'urines, mesure de la pression artérielle et évaluation clinique périodique afin de détecter les rechutes.

Grade C
Faible

- Nous suggérons la mise en œuvre d'**un traitement conservateur optimal**, comprenant un **régime** modéré en sodium (< 3-5 g/jour) et des **IEC/ARA2 pour tous les patients présentant une rechute**
- Traiter selon le **traitement initial de l'IgAN**

6a.

Grade C
Faible

- Nous suggérons d'arrêter le traitement immunosuppresseur chez les enfants qui ont obtenu une **rémission complète (UPCR < 0,2 g/g ou 20 mg/mmol) pendant au moins 12 mois**

Grade C
Faible

- Nous suggérons de poursuivre le **traitement néphroprotecteur (IEC/ARA2) et une surveillance à vie**, individualisée en fonction de la gravité et de la réponse au traitement

Classe X
Modéré

- Transition



Grade X
Modéré

7a. Nous recommandons que le diagnostic d'IgAN récidivante après transplantation nécessite la mise en évidence de **dépôts glomérulaires IgA dominants/codominants** dans une biopsie rénale post-transplantation chez un patient dont la maladie rénale **native** était une IgAN.

Grade X
Modéré

7b. Nous recommandons d'optimiser les soins de soutien par des **conseils diététiques** visant à réduire la consommation de **sel**, la pratique régulière **d'exercices** d'aérobic, l'atteinte du poids idéal et l'arrêt du tabac/du vapotage.

Grade C
Faible

7c. Nous suggérons des IEC/ARA2 au maximum toléré.

Grade X
Modéré

Nous recommandons de **NE PAS arrêter les glucocorticoïdes**.

Grade X
Modéré

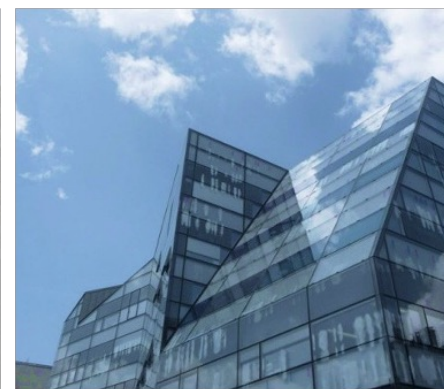
Inclure les enfants dans des essais cliniques si la protéinurie persiste malgré le traitement immunosuppresseur post-transplantation et d'un traitement conservateur optimal.

Options thérapeutiques similaires au traitement initial de l'IgAN

Remerciements

- Comité des bonnes pratiques de l'IPNA
- Auteurs, experts, et relecteurs
- Sociétés régionales de l'IPNA

Néphrologie pédiatrique – Hôpital Necker – Paris - France

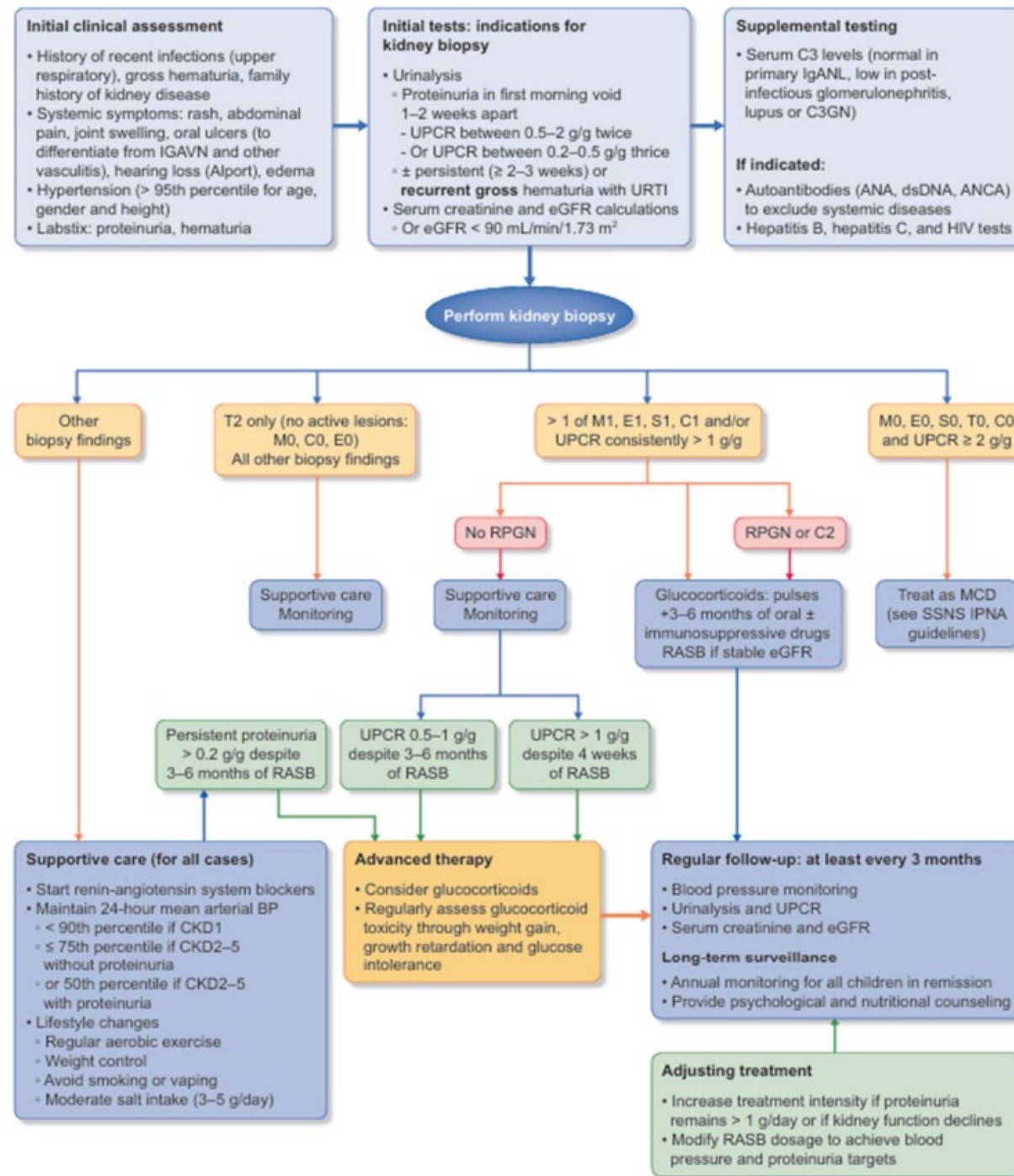


 @NeckerNephroPed


 olivia.boyer@aphp.fr

 **AVIS**
<https://direct.aphp.fr/service-page/332>





IgAN : principaux diagnostics différentiels (tableau 3)



Grade X
Fort

Condition	Présentation clinique	Diagnostic
Maladie de la membrane basale mince	Hématurie glomérulaire persistante (microscopique <u>±</u> macroscopique), protéinurie minime	La biopsie rénale (EM) montre des membranes basales glomérulaires différemment fines pour l'âge du patient
Syndrome d'Alport (autosomique récessif ou lié au chromosome X)	Hématurie macroscopique récurrente, hématurie microscopique persistante avec ou sans protéinurie et/ou perte auditive neurosensorielle et/ou anomalies oculaires (c'est-à-dire lenticonus), le plus souvent chez les garçons	Tests génétiques (mutations des gènes COL4A5, COL4A3 ou COL4A4), biopsie cutanée pour vérifier l'absence de chaîne alpha-5(IV) du collagène dans la membrane basale épidermique (lié au chromosome X), biopsie rénale (microscopie électronique) montrant une membrane basale glomérulaire lamellaire
Glomérulonéphrite post-infectieuse	Hématurie microscopique <u>±</u> macroscopique apparaissant 1 à 3 semaines après une infection des voies respiratoires supérieures, généralement accompagnée de protéinurie, souvent d'hypertension, d'une diminution de la fonction rénale et d'œdèmes	Faible taux sérique de C3, titre anti-streptococcique élevé (ASOT), biopsie rénale montrant une glomérulonéphrite diffuse, dépôts de C3 + IgG, « bosses » sous-épithéliales à la microscopie électronique
Néphrite lupique	Éruption cutanée photosensible, douleurs articulaires, hématurie, protéinurie, fonction rénale normale ou réduite, <u>±</u> hypertension	ANA, anti-ADN double brin positif, faibles taux sériques de C3 et C4, biopsie rénale avec des résultats histologiques variables mais dépôts immunitaires « complets » (IgG, IgA, IgM, C1q, C3)
Néphrite vasculitique à IgA	Éruption cutanée purpurique principalement sur les membres inférieurs et le tronc, <u>±</u> douleurs abdominales et articulaires, hématurie souvent accompagnée de protéinurie, fonction rénale normale ou réduite	Critères cliniques de l'EULAR/PRES, taux sériques normaux de C3, biopsie des lésions cutanées avec vascularite leucocytoclasique + IgA dans les vaisseaux dermiques, impossible à distinguer de la néphropathie à IgA lors de la biopsie rénale
Vascularite associée aux ANCA	Diminution de la fonction rénale, souvent à progression rapide avec sédiment urinaire actif et protéinurie variable, pouvant être des caractéristiques d'une vascularite systémique	Sérologie positive pour les anticorps anti-MPO ou anti-PR3, C3 sérique normal, biopsie rénale montrant une GN nécrosante/crescentique avec peu ou pas de dépôts immunitaires par IF et EM