

Néphropathie à IgA: récidive post-transplantation

Colloque de Néphrologie, mai 2010

Dr.Karine Hadaya

Service de Néphrologie

Service de Transplantation

Hôpitaux Universitaires de Genève

Historique

- Récidive dépôts IgA:
 - 58%
 - 6-48 mois post-transplantation
 - fonction rénale stable

Int, 1975

Berger et al, Kidney

- D'autres séries:
 - 60% récurrence
 - rare dysfonction du greffon
 - mais suivi à court terme

Diagnostic clinique et histologique

- Récidive néphropathie
- Néphropathie *de novo*

} Sédiment urinaire actif

- Dépôts latents

Sédiment urinaire calme

- Origine donneur: 16%

Suzuki et al Kidney Int 2003

Dès 3 mois post transplantation

Récidive IgA post-transplantation rénale

- Pas d'étude prospective avec biopsies de protocole pour:
 - Incidence de la récurrence
 - Facteurs de risque de récurrence
 - Perte de fonction du greffon rénale
 - Différence DV-DC

Etudes rétrospectives

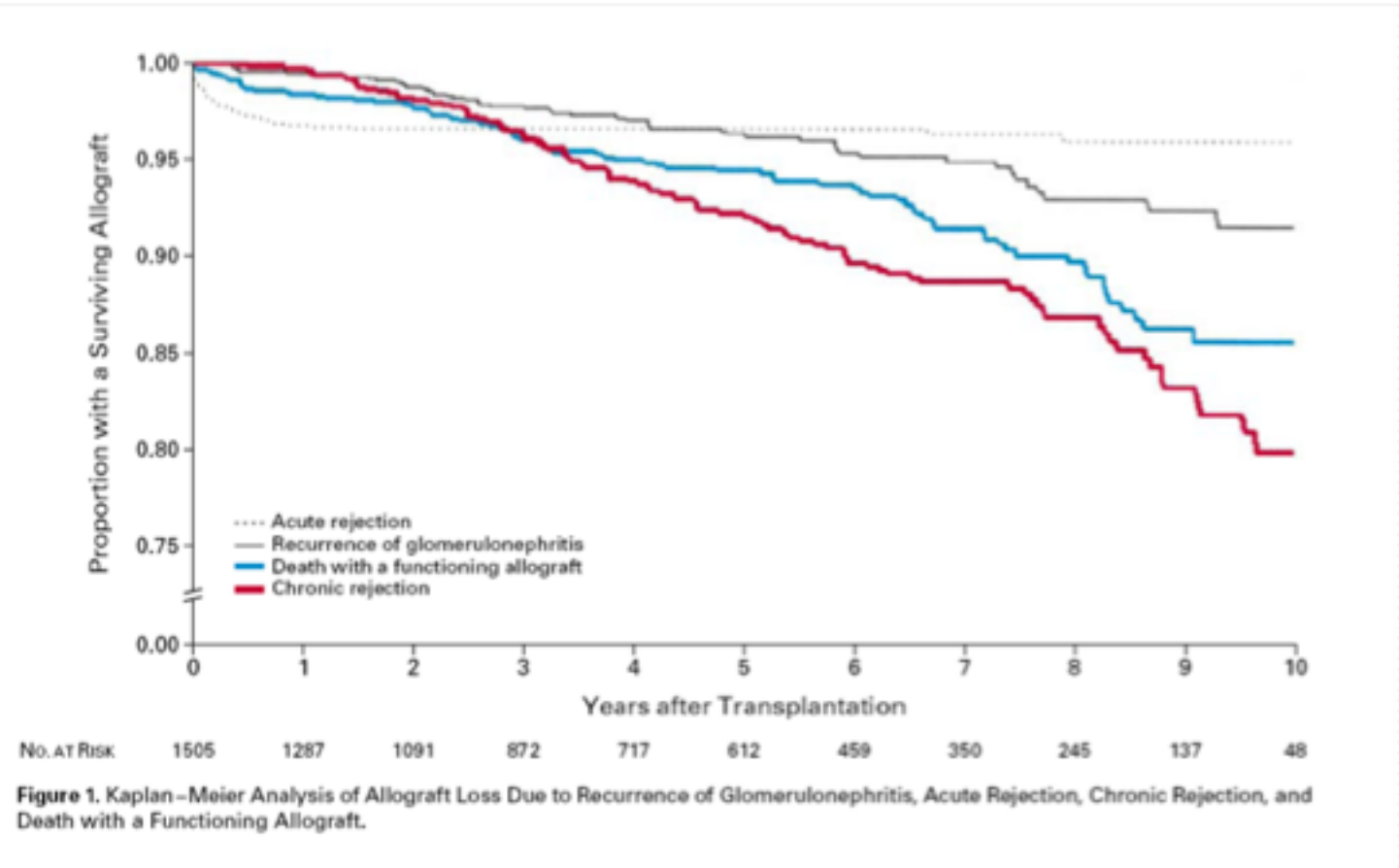
- Histologie, IF, mé:
 - 50-60% si biopsies de protocole
 - 13-50% si biopsies pour signes cliniques
 - Hématurie, protéinurie

RISK OF RENAL ALLOGRAFT LOSS FROM RECURRENT GLOMERULONEPHRITIS

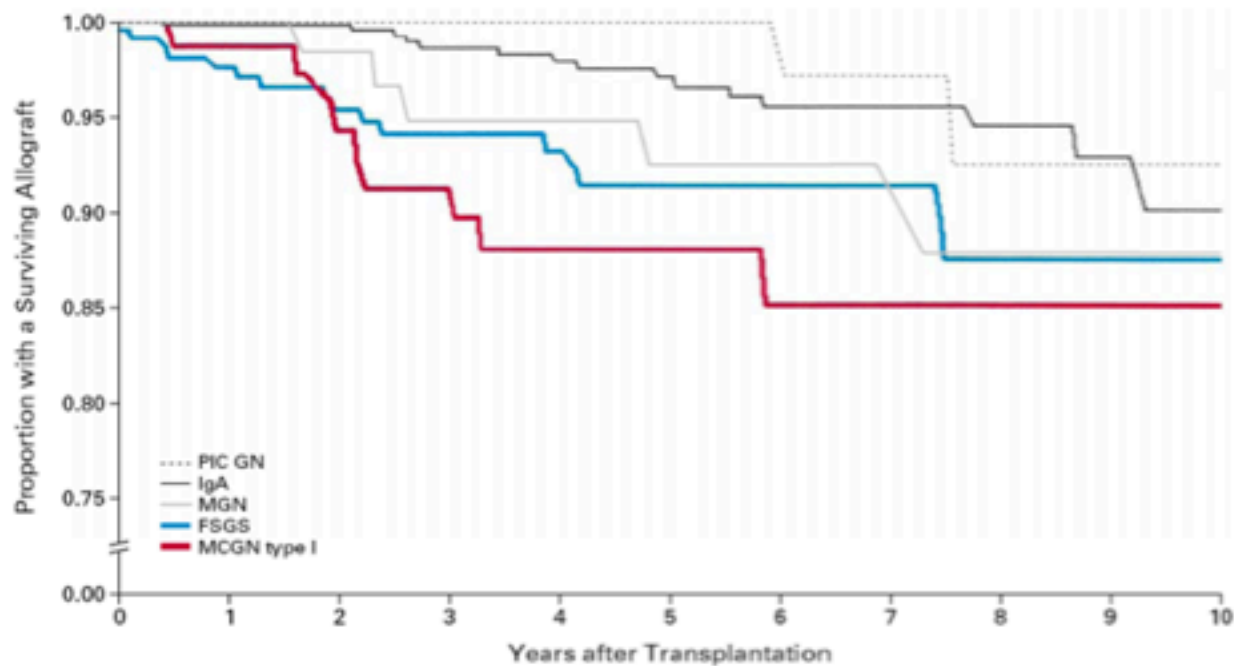
ESTHER M. BRIGANTI, M.B., B.S., M.CLIN.EPI., GRAEME R. RUSS, M.B., B.S., PH.D., JOHN J. McNEIL, M.B., B.S., PH.D.,
ROBERT C. ATKINS, M.B., B.S., D.Sc., AND STEVEN J. CHADBAN, M.B., B.S., PH.D.

- La plus importante étude rétrospective:
 - N=532
 - À 10 ans incidence estimée de perte du greffon due à la récurrence IgA
 - 9.7% (IC 4.7-19.5%)
 - Survie greffon à 10 ans
 - idem si récurrence IgA ou autre cause
 - 3^{ème} cause perte du greffon

Causes perte du greffon rénal



Perte du greffon rénal sur récurrence glomérulonéphrite



No. AT Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
PIC GN	102	90	74	62	56	48	36	26	16	5	2
IgA	532	462	398	312	253	217	153	119	87	47	15
MGN	81	70	60	49	44	40	31	20	15	9	5
FSGS	221	189	156	124	103	91	65	54	36	19	5
MCGN type I	88	75	64	57	48	40	28	25	16	12	4

Figure 2. Kaplan-Meier Analysis of Allograft Loss Due to Recurrence of Glomerulonephritis, According to the Type of Glomerulonephritis.

PIC GN denotes pauci-immune crescentic glomerulonephritis, IgA IgA nephropathy, MGN membranous glomerulonephropathy, FSGS focal segmental glomerulosclerosis, and MCGN mesangiocapillary glomerulonephritis.

ORIGINAL ARTICLE

Impact of recurrent disease and chronic allograft nephropathy on the long-term allograft outcome in patients with IgA nephropathy

Seung Seok Han,¹ Wooseong Huh,² Su Kil Park,³ Curie Ahn,¹ Jin Suk Han,¹ Suhnggwon Kim¹
and Yon Su Kim^{1,4}

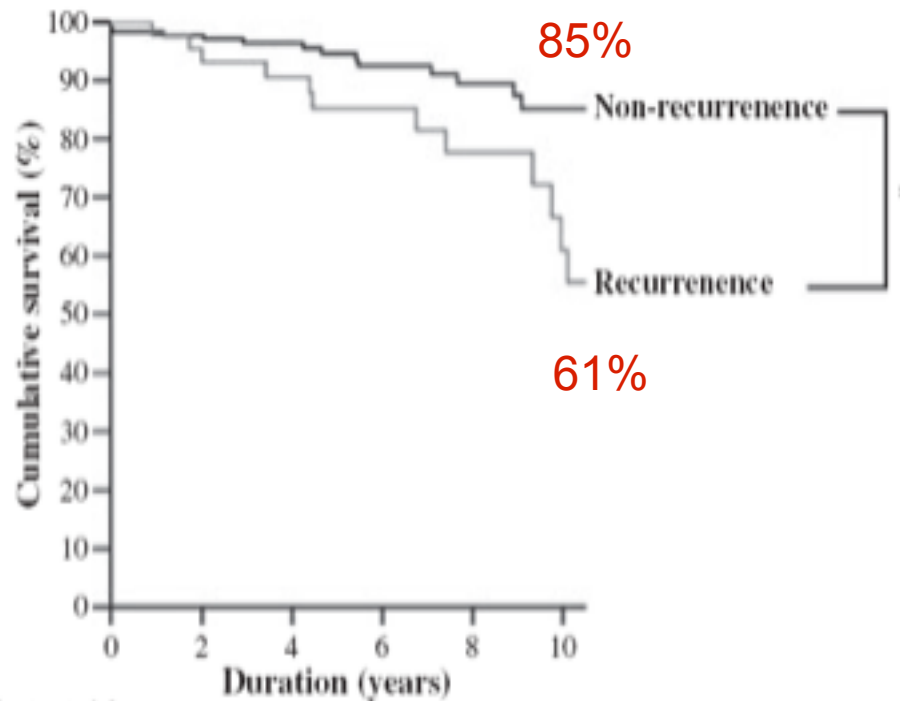
-
- N=221 patients transplantés rénaux
IRT sur néphropathie IgA
induction et triple IS variables
Suivi médian 70.7 mois
 - N=44 récurrence histologique IgA (19.9%)
 - À 5 ans risque 15%
 - A 10 ans risque 30.8%
 - Risque supérieur si receveur jeune et donneur vivant apparenté
 - Pas de biopsies de protocole

Facteurs de risque de récurrence IgA

	Univariate analysis		Multivariate analysis*	
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Tertiles in recipient age				
<29 years old	1 (Referent)		1 (Referent)	
<u>29–37 years old</u>	0.40 (0.20–0.79)	0.009	0.41 (0.20–0.85)	0.017
>37 years old	0.18 (0.07–0.46)	<0.001	0.21 (0.08–0.55)	0.002
Tertiles in donor age				
<31 years old	1 (Referent)		1 (Referent)	
31–45 years old	0.54 (0.23–1.28)	0.159	0.62 (0.24–1.57)	0.615
>45 years old	1.56 (0.79–3.09)	0.203	1.44 (0.66–3.17)	0.363
Male recipient (versus female)	1.36 (0.73–2.56)	0.337	1.40 (0.72–2.72)	0.316
Time to develop ESRD ≥40 months (vs. <40)	0.94 (0.86–1.02)	0.151	0.76 (0.39–1.49)	0.421
Dialysis duration before TPL ≥6 months (vs. <6)	1.07 (0.58–1.98)	0.818	0.75 (0.38–1.48)	0.401
Degree of HLA match				
HLA mismatch ≥3 (vs. <3)	0.84 (0.43–1.64)	0.611	1.49 (0.51–4.38)	0.468
Full HLA match (versus not)	0.94 (0.37–2.41)	0.896	0.99 (0.25–3.91)	0.983
HLA A2	1.70 (0.89–3.24)	0.109	1.96 (0.98–3.90)	0.056
HLA B35	0.45 (0.06–3.31)	0.432	0.55 (0.07–4.15)	0.559
HLA DR4	0.87 (0.46–1.62)	0.651	0.84 (0.44–1.62)	0.608
Use of immunosuppressive agent				
Azathioprine	1.32 (0.71–2.45)	0.389	1.35 (0.69–2.61)	0.381
Mycophenolate mofetil	0.77 (0.41–1.43)	0.399	0.56 (0.28–1.09)	0.089
Cyclosporine	0.93 (0.41–2.12)	0.858	0.79 (0.31–1.96)	0.605
Tacrolimus	1.55 (0.83–2.91)	0.171	1.35 (0.68–2.68)	0.392
Donor type				
<u>Living related donor</u>	3.16 (1.40–7.12)	0.005	2.44 (1.01–5.87)	0.047
Living unrelated donor	0.12 (0.02–0.87)	0.036	0.14 (0.02–1.06)	0.056
Deceased donor	0.59 (0.25–1.42)	0.240	0.88 (0.35–2.20)	0.788

*Adjusted for following variables: recipient age, gender, donor type, and degree of HLA class mismatch.

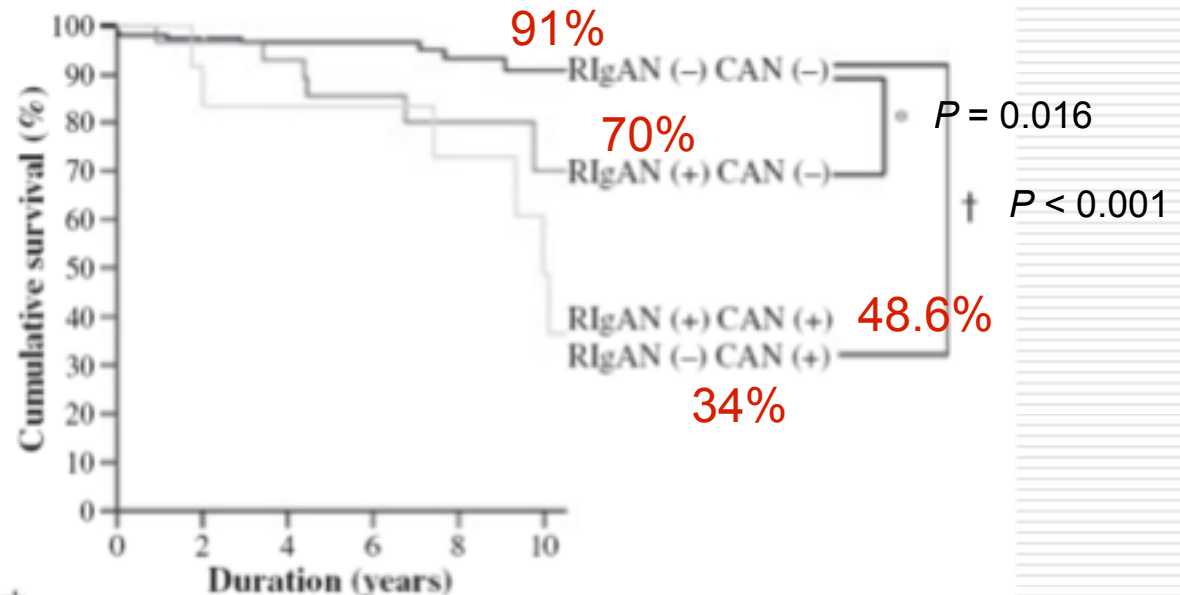
Effet IgA sur survie greffon



Subjects at risk		0	2	4	6	8	10
Recur (-)	177	160	117	78	54	31	
Recur (+)	44	41	35	25	17	11	

Han et al, Transplant Int, 2009

Effets IgA et CAN sur survie greffon



Subjects at risk	0	2	4	6	8	10
RIgAN (-) CAN (-)	165	148	108	73	50	30
RIgAN (+) CAN (-)	32	31	25	17	11	7
RIgAN (+) CAN (+)	12	12	9	5	3	1
RIgAN (-) CAN (+)	12	11	10	8	6	4

Han et al, Transplant Int, 2009

Facteurs de risque récidive IgA

- Temps depuis la transplantation
 - Donneurs vivants

 - Ag HLA B35, DR4?
 - Augmentation IgA sériques?
 - Rapidité de progression sur reins natifs?
 - Effet additif de la toxicité artériolaire des inhibiteurs de la calcineurine?
-

Facteurs de risque progression vers IRT

- HTA
- Degré de protéinurie et sévérité de l'atteinte histologique
 - Si protéinurie > 1g/j et glomérulosclérose > 30%:
 - 100% perte du greffon en 6 ans
 - Microhématurie isolée
 - Non prédicteur de mauvaise progression

Evolution des dépôts latents

- N=6
- Détection des dépôts:
 - moyenne 8.2 ans post-greffe
- Biopsies effectuées à 5-7 ans d'intervalle:
 - IF:
 - IgA et C3 diminuent

GN IgA à croissants

□ N=15

- Échec bolus SM, échanges plasmatiques
- Perte du greffon en 2-27 mois
- Pas de relation avec histologie reins natifs

Jeong et al, Pathol Int 2004

Kowalewska et al, Am J Kidney Dis 2005

Mousson et al, Transplant Proc 2007

Récidive néphropathie IgA

- 5 et 10 ans: meilleure survie du greffon p/r autres maladies primaires
 - IgA anti HLA bloquent l'effet IgG et IgM anti HLA
- Risque de récidive sur 2^{ème} transplant:
 - 20-100%
 - Éviter DV

Immunosuppression

- Contribue à la rémission clinique si récidive
- Diminue les dépôts latents
- Mais récidive quand même...
- Existe d'autres facteurs en cause

Immunosuppression

- Prévention de la récurrence:
 - Pas de différence avant-après CsA
 - Pas de différence entre AZA vs MMF
 - Pas de différence entre MMF vs placebo
 - Pas de différence thymoglobulines vs anti IL2R
- Traitement:
 - Échec bolus solumédrol
 - Échec sirolimus
 - Protéinurie d'ordre néphrotique post switch inhibiteurs de la calcineurine

Traitement

- ACE-I, ARB:
 - polymères IgA1 stimulent directement système RAA
 - production TGF- β
 - production matrice extracellulaire
- Huile de poisson?
- Amygdalectomie

Amygdalectomie

- Polymères IgA1 originaires des amygdales
 - Diminution de leur production
- Associée aux bolus de SM (Japon):
 - 50% efficacité clinique, mais idem histologie
- Amgdalectomie isolée:
 - N=8; 50% rémission clinique; 100% progression histologique

Récidive IgA post-transplantation

- Connue
- Incidence proportionnelle au suivi post-transplantation
- Physiopathologie et traitement de la maladie de base peu connues
- Priorité
 - Perte du greffon
 - IRC avec □ morbi-mortalité cardio-vasculaire

Que dire aux patients avant la transplantation...

- Récidive histologique 50-60%
- Cliniquement significative 13-46%
- Perte du greffon ≥ 10 ans 10%
- Pas de traitement préventif
- Pas de traitement de la récurrence