

Pronostic de la néphropathie à IgA Les atouts de la classification d'Oxford

La classification d'Oxford permet un réel progrès, répondant de manière rigoureuse aux exigences nécessaires au consensus et donc à son utilisation généralisée (simplicité, reproductibilité, caractère prédictif indépendant). Toutefois, ses performances sont variables lors des études de validation et elle ne prend pas en compte les patients les plus sévères. Elle reste donc encore un outil de travail, destiné à être amélioré.

PAR LE Dr NICOLAS MAILLARD
ET LES Prs ERIC ALAMARTINE
ET CHRISTOPHE MARIAT*

DÉVELOPPÉE SOUS l'impulsion du groupement international « IgA Nephropathy Network », la classification d'Oxford se distingue par sa robustesse méthodologique (1). La cohorte de patients concernait plusieurs types de population (62 Asiatiques, 94 Européens et 109 Américains), présentant une néphropathie à IgA primitive de sévérité moyenne (protéinurie de 1,7 g/j, pression artérielle moyenne 98 mmHg, stades 1, 2 et 3 de maladie rénale chronique), avec une évolution vers le stade 5 dans 13 % après un suivi médian de 69 mois. Les lésions histologiques constitutives de la classification ont été retenues sur plusieurs critères : la reproductibilité (par le degré de

concordance entre pathologistes), l'indépendance des lésions histologiques entre elles et enfin leur rôle prédictif. Ce dernier était évalué de façon uni- puis multivariée, en intégrant les critères cliniques « durs » (protéinurie, hypertension artérielle et fonction rénale) pour la prédiction de l'évolution vers le stade 5, de la perte de plus de 50 % du débit de filtration glomérulaire (DFG) et d'une pente forte de décroissance du DFG.

Les variables répondant à l'ensemble de ces critères étaient l'hypercellularité mésangiale (notée M), la sclérose glomérulaire segmentaire (notée S), et l'atrophie tubulaire/fibrose interstitielle (notée T). La présence d'une prolifération endocapillaire n'était pas associée à une évolution clinique péjorative. En revanche, elle était fortement associée au fait que les patients aient reçu un traitement immunosuppresseur, ce qui a été interprété comme un biais potentiel. Au final, la prolifération endocapillaire, notée E, a été retenue en raison de son caractère prédictif, après censure des patients traités par immunosuppresseurs. La prolifération extracapillaire n'a pas été conservée dans la classification.

Plusieurs études ont évalué la validité de cette classification pour prédire le pronostic néphrologique de la néphropathie à IgA primitive. La plus importante est une étude japonaise (Katafuchi R) (n = 702). La

Classification d'Oxford

Variable histopathologique	Définition	Score
Hypercellularité mésangiale	< 4 cellules mésangiales par axe mésangial (moyenne) > 5 cellules mésangiales par axe mésangial (moyenne)	M0 M1
Glomérulosclérose segmentaire	Sclérose d'une partie du flocculus ou synéchie flocculocapsulaire	S0 (absent) S1 (présent)
Hypercellularité endocapillaire	Présence de cellules dans la lumière des capillaires glomérulaires réduisant cette lumière	E0 (absent) E1 (présent)
Atrophie tubulaire/Fibrose interstitielle (pourcentage de la surface corticale atteinte)	0-25% 26-50% > 50%	T0 T1 T2

sévérité était comparable à l'étude princeps. Les auteurs retrouvent le rôle pronostic indépendant des critères S et T alors que le critère M atteignait la limite de significativité et le critère E n'était pas associé au pronostic. La présence d'une prolifération extracapillaire était un critère prédictif indépendant dans cette étude. Cette différence peut être expliquée par le fait que des patients évoluant vers le stade 5 lors de la première année après le diagnostic ont été inclus, ce qui n'était pas le cas lors de l'étude princeps. Une étude chinoise (Shi SF) concernant 410 patients retrouvait le rôle pronostic indépendant des critères S et T. Parallèlement, notre équipe a montré dans une population française (183 patients) l'absence de pouvoir pronostic indépendant des critères de la classification (Alamartine E), en raison

de caractéristiques initiales différentes de l'étude princeps (14 % des patients avaient un DFG initial < 30 ml/min/1,73m², avec un niveau moyen de protéinurie initial plus faible). Enfin, une étude américaine multicentrique (Herzenberg AM) portant sur 187 individus, retrouvait un rôle prédictif sur la pente de décroissance du DFG des seules variables S et T. En somme, les critères S et T semblent les critères les plus robustes.

Des limites. Cette classification résulte d'une démarche rigoureuse sur le plan méthodologique, mais plusieurs limites peuvent être objectées. La première critique est liée au fait qu'un certain nombre de patients avaient fait l'objet d'un traitement par corticostéroïdes, modifiant leur évolution de manière non maîtrisée sur le plan statistique. Cet écueil a

été identifié et contourné par la réévaluation du critère E, mais pourrait diminuer les performances de cette classification à définir des groupes de patients relevant d'un traitement spécifique. Il est possible que d'autres lésions (la prolifération extracapillaire, par exemple) aient perdu leur pouvoir prédictif par l'effet du traitement immunosuppresseur, laissant les critères de lésions cicatricielles seuls ou presque à prédire la sévérité. La deuxième critique est l'absence de patient arrivant au stade 5 avant la première année de suivi. Là encore, les formes histologiques inflammatoires les plus graves pourraient être moins représentées et constituer finalement un biais, peut-être identifié par l'étude de Katafuchi. Par ailleurs, les lésions de microangiopathie thrombotique pouvaient être fréquentes dans la néphropathie à IgA et associées à un pronostic péjoratif indépendant. Ces lésions ne sont peu ou pas représentées dans la cohorte de la classification d'Oxford. De la même manière, le sous-type de lésion de glomérulosclérose segmentaire (hyalinose segmentaire et focale, lésions « collapsantes », *tip lesion*, etc.), qui n'est pas pris en compte par la classification d'Oxford, pourrait avoir un rôle pronostic.

*Service de néphrologie, CHU de Saint-Étienne, université Jean Monnet, Saint-Étienne.

(1) Catran DC, et al. *Kidney Int.* 2009 sept;76(5):534-45.

Estimation du débit de filtration glomérulaire Quel compromis à l'heure des créatinines IDMS traçables ?

Aujourd'hui, aucune des équations utilisées pour évaluer le débit de filtration glomérulaire, MDRD ou CKD-EPI, n'est complètement satisfaisante. Un compromis apparaît nécessaire, comme l'explique le Pr Jean-Paul Cristol à l'occasion de la publication dans « *Annals of Internal Medicine* » d'une métaanalyse de l'équipe de A. Levey (1).



Les marqueurs alternatifs se heurtent à un problème de coût

LA MALADIE RÉNALE est classée en cinq stades de sévérité, définis par le débit de filtration glomérulaire (DFG) et non pas par la clairance de la créatinine qui, étant filtrée, mais aussi sécrétée, n'en est que le reflet imparfait. Sa mesure par des marqueurs exogènes, méthodes de référence lourdes et coûteuses, n'est pas applicable à la routine clinique. En pratique courante, le DFG est estimé à partir de la créatininémie, à l'aide d'équations, dont la première historiquement a été la formule de Cockcroft et Gault. « Elle nous a rendu de grands services, mais a montré ses limites et doit aujourd'hui être abandonnée. En effet, elle a été établie sur une petite population de sujets sains, en se fondant sur le dosage de la créatininémie par la technique de Jaffé non corrigée », précise le Pr Jean-Paul Cristol, avant de rappeler que c'est encore sur la base de cette équation que sont spécifiées les adaptations de posologie dans les notices de certains médicaments. Ce problème est souligné par la Haute Autorité de santé (HAS) dans son rapport d'évaluation technologique de décembre 2011 (disponible sur www.has.fr).

d'avoir une évaluation plus précise du DFG jusqu'à la valeur de 90 ml/min/1,73 m², ce qui correspond à un stade 2.

Cela n'est pas sans conséquence en pratique, tant au niveau des études épidémiologiques qu'au niveau de la prévention en population : la formule MDRD tend à sous-estimer la fonction rénale aux stades précoces et à faire considérer comme un stade 3, qui justifie un avis spécialisé, certaines maladies rénales de stade 2. « Le risque est d'encombrer inutilement les filières de soins spécialisées en néphrologie », souligne le Pr Cristol.

MDRD, CKD-EPI et facteurs de correction. Aucune de ces deux équations n'est parfaite. Elles sont validées à tous les âges, sauf chez les plus de 75 ans, en l'absence d'étude *versus* méthode de référence. Le débat sur les variations en fonction de l'origine ethnique – probablement liée à des différences dans la génération de la créatinine –, et l'application de facteurs de correction n'est pas clos. Cela pose en pratique un problème éthique pour les laboratoires qui ne peuvent pas intégrer de facteur de correction dans leurs logiciels de calcul, sous peine d'enfreindre la loi. En outre, les facteurs de 1,21 et 1,16, admis pour les sujets noirs, respectivement pour la MDRD et la CKD-EPI, ne sont validés que chez les Afro-Américains. Comme le souligne l'équipe de A. Levey dans l'article publié par A. Earley (1), les formules CKD-EPI et MDRD ne sont validées qu'en Europe, aux États-Unis et en Australie, ce qui pose

bien sûr des problèmes en pratique quotidienne du fait du flux migratoire et du métissage de la population. Ainsi, le facteur décrit pour les Afro-Américains ne s'applique pas aux populations noires d'Afrique du Sud. De même, dans une population multiraciale asiatique comprenant des Chinois, des Malaisiens et des Indiens, les coefficients décrits pour les populations asiatiques n'améliorent pas la valeur prédictive des équations. La HAS précise, concernant la formule MDRD, que « le facteur de correction ethnique de l'équation n'est pas applicable en France » et que « le facteur correctif ethnique de l'équation CKD-EPI n'est pas validé en France, des facteurs correctifs spécifiques sont en cours de validation ».

« À l'heure actuelle, bien que l'équation CKD-EPI apparaisse un peu supérieure à la MDRD, il n'y a pas de formule idéale et il y a sans doute un compromis à trouver entre la MDRD, peut-être plus précise aux stades 3 et 4, et la CKD-EPI, plus performante pour le dépistage de la maladie rénale. Quelle que soit l'équation, sa précision dépend de la qualité analytique de la mesure de la créatininémie », rappelle le Pr Cristol. Toutes les recommandations (SN, SFBC, AFSSAPS et HAS) convergent pour exiger les techniques de dosage traçables à l'IDMS, et seules les méthodes enzymatiques permettent de satisfaire, voire de dépasser, les critères exigés dans les recommandations du NKEP de 2006 (2). Enfin, toutes les équations sont dépendantes de la génération de créatinine, dont les deux princi-

pales sources sont la masse musculaire et les apports carnés alimentaires. De ce fait, aucune d'entre elles n'est validée en cas de poids extrêmes et de variations de la masse musculaire, ainsi que chez les patients dénutris ou ayant une alimentation pauvre en protéines animales, ce qui est notamment le cas des végétariens.

« Parmi les moyens alternatifs proposés pour mesurer le DFG lorsque la créatinine est disqualifiée, Levey souligne les atouts de la cystatine C, marqueur de la filtration glomérulaire indépendant de la masse musculaire et de l'origine ethnique. Mais le recours à ce marqueur se heurte pour l'instant au problème de son coût et de la standardisation initiée en juillet 2010. Ce marqueur doit trouver sa place dans les situations où la créatinine est prise en défaut (pédiatrie, âge extrême, altération de la masse musculaire...) et n'est pour l'instant préconisé ni par la HAS, ni par la Société française de néphrologie, ni par la Société de biologie clinique », conclut le Pr Cristol.

> Dr ISABELLE HOPPENOT

D'après un entretien avec le Pr Jean-Paul Cristol, CHU de Montpellier.

(1) Earley A, et coll. *Estimating Equations for Glomerular Filtration Rate in the Era of Creatinine Standardization: A Systematic Review.* *Annals of Internal Medicine* 2012 Feb 6. [Epub ahead of print].
(2) Piéroni L, Delanaye P, Boutten A, Bargnoux AS, Rozet E, Delatour V, Cartier MC, Hanser AM, Cavalier E, Froissart M, Cristol JP. *Société française de biologie Clinique. A multicentric evaluation of IDMS-traceable creatinine enzymatic assays.* *Clin Chim Acta.* 2011 Nov 20;412(23-24):2070-5.