



HAL
open science

Étude rétrospective multicentrique de néphropathies à dépôts d'immunoglobuline A associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Nizar Joher

► **To cite this version:**

Nizar Joher. Étude rétrospective multicentrique de néphropathies à dépôts d'immunoglobuline A associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03202232

HAL Id: dumas-03202232

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03202232v1>

Submitted on 6 May 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 125

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Étude rétrospective multicentrique de néphropathies
à dépôts d'immunoglobuline A associées aux
maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Présentée et soutenue publiquement
le 19 septembre 2019

Par

Nizar JOHER

Né le 24 avril 1990 à Abidjan (Côte-d'Ivoire)

Dirigée par M. Le Docteur Khalil El Karoui, PH

Jury :

M. Le Professeur Alexandre Karras, PU-PH..... Président

M. Le Professeur Vincent Audard, PU-PH

M. Le Docteur Xavier Belenfant

M. Le Professeur Aurélien Amiot, PU-PH

« Lundi 26 juillet 2010. 86 ans, 9 mois, 16 jours.
Nous sommes jusqu'au bout l'enfant de notre corps. Un enfant déconcerté. »

Extrait de *Journal d'un corps*, Daniel PENNAC

AVANT PROPOS

Je souhaite adresser mes sincères remerciements :

Au Professeur **Alexandre KARRAS**, d'avoir accepté de présider mon jury. Avoir été externe dans votre service et avoir bénéficié de votre pédagogie m'ont conduit à choisir la néphrologie.

Au Professeur **Vincent AUDARD**, d'avoir accepté d'examiner cette thèse. Je retiendrais cet intérêt pour tous les aspects de la médecine et la recherche transversale. Cette facilité enthousiasmante à nous le transmettre est très stimulante.

Au Docteur **Xavier BELENFANT**, d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Avoir été interne dans votre service m'a inculqué la rigueur de la démarche médicale et l'esprit critique nécessaire à l'abord de la littérature scientifique.

Au Professeur **Aurélien AMIOT**, d'avoir accepté d'évaluer cette thèse. Je suis honoré de bénéficier de votre expertise en tant que membre de ce jury.

A mon directeur de thèse, le Docteur **Khalil EL KAROUI**, pour ta disponibilité, ta patience et ton entrain pour la réalisation de ce travail. Ton point de vue novateur m'a permis d'aborder la spécialité autrement et j'espère continuer sur ce chemin formateur.

Aux docteurs **Clément GOSSET** et **Marion RABANT**, pour la relecture essentielle à l'étude des biopsies rénales.

Aux différents centres ayant participé à cette étude, notamment le Professeur **Dominique GUERROT** à Rouen, le Docteur **Naël LAPIDUS** à Paris.

Je souhaite adresser mes chaleureux remerciements :

A ma mère **Hayfa**, pour ton soutien sans limites. Ton abnégation est un exemple pour moi. Ton amour m'a toujours accompagné et je ne sais comment t'en remercier.

A mon frère **Gihade**, pour le rôle de père que tu as admirablement tenu avant même la venue de tes propres enfants. A **Natacha**, qui est devenu une sœur de cœur.

A ma sœur **Dina**, pour tes bons conseils malgré ton éloignement. Pour cette force à me reconforter et m'encourager malgré tes blessures, preuve de ta résilience.

A mon frère **Jamal**, pour m'avoir rassuré de mes nombreuses frayeurs d'enfant, pour avoir été mon premier ami, pour m'avoir fait rire quand le sort exigeait le contraire. Aujourd'hui, je ne peux qu'admirer ta stature de père.

A mes neveux, **Monzer, Shéryne, Hussein, Maher, Mahdi, Nizar, Elya** et **Neji** pour votre candeur et cette joie que vous me transmettez. Je vous aime tant.

A **Charlotte**, pour ta présence indéfectible et ton amitié.

A **Cindy**, pour ta gentillesse et tes conseils judicieux. Profite de ta petite famille.

A mes amis qui m'ont accompagné durant toutes ces années de médecine, à ces moments que je ne peux décrire ici. Particulièrement merci à **Nouria** pour ces fous rires inoubliables, que ta vie familiale soit belle et enrichissante. A **Amélie**, pour ton jus de goyave et ton rire communicatif. A **Aghiles, Walid, Walyd, Olivier, Stéphane, Pablo, Sami, Thierry, Sophie, Sinéad, Anne-Laure** sans qui l'externat aurait été bien morose.

A mes co-internes, pour ces moments d'amitiés, de rires, d'encouragements, de folies à l'hôpital comme à l'extérieur, notamment au **groupe M4** (LPZ, Marie, Pauline, Naëlle), **Tic et Tac**, et aux deux **Team Réa** qui m'ont vu en pyjamas vert ou bleu.

A **Marine B., Anne L., Marguerite V., Bertrand A., Anne-Sophie, Sousou, Élena F., Marie (Bénédicte) M., Frank P., Philippe G., Gabriela, Ambre, Escobar, Léa, Juliette, Étienne de M., Luis F., Vincent I., Laurent L., Wided T., Fanny B., Marion G., Alyette D., Maren B., Olivier L., Fanny L., Caroline C., Claire R., Marjolaine M., Karima A., Romain G., Solène, Élisabeth, Anne S., Rebecca S., Lucile A., Dany A., Christophe L., Charlotte L.** et aux autres membres des différentes équipes médicales et paramédicales de mon internat. Merci pour votre accueil et ces nombreux souvenirs d'affection et d'amitié.

A mon père **Adnan** qui me manque et que je regrette d'avoir si peu connu, et à mon beau-frère **Moufid** disparu trop tôt. Je vous dédie cette thèse en espérant que vos repos soient paisibles.

SERMENT D'HIPPOCRATE

“Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité. J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité. Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j’y manque.”

Selon le Conseil national de l’Ordre des médecins.

SOMMAIRE

ABBREVIATIONS.....	7
ILLUSTRATIONS.....	8
I. INTRODUCTION.....	9
1. Immunité de la muqueuse intestinale.....	9
a) Principes de la réponse immunitaire locale.....	9
b) Réponse humorale locale et immunoglobuline A.....	11
c) Symbiose.....	13
2. Néphropathie à dépôts d'immunoglobuline A.....	14
a) Physiopathologie.....	14
b) Clinique.....	16
c) Traitement.....	18
3. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	20
a) Physiopathologie.....	20
b) Clinique.....	22
c) Traitement.....	23
4. Association entre IgAN et MICI ?.....	24
a) À propos de données fondamentales.....	25
b) À propos de cas cliniques rapportés.....	26
II. OBJECTIFS.....	29
III. MÉTHODES.....	30
1. Populations étudiées.....	30
2. Analyses histologiques.....	31
3. Analyses statistiques.....	31
IV. RÉSULTATS.....	32
1. Analyse de la cohorte d'IgAN associées aux MICI.....	32
a) Données clinico-biologiques au diagnostic des IgAN associées aux MICI.....	32
b) Présentations histologiques des IgAN associées aux MICI.....	32
c) Traitement et évolution des IgAN associés aux MICI.....	33
d) Profil et traitement des MICI associées aux IgAN.....	35
e) Analyse des facteurs pronostiques.....	35
2. Comparaison entre les IgAN primitives et les IgAN associées aux MICI.....	36
V. DISCUSSION.....	39
VI. CONCLUSION.....	43
ANNEXES.....	44
BIBLIOGRAPHIE.....	47

ABBREVIATIONS

APRIL : A proliferation-inducing ligand

BAFF : B-cell activating factor

BCR : Récepteur des lymphocytes B - B cell receptor

CD : Maladie de Crohn

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine Equation

DC : Cellules dendritiques

eDFG-eGFR : Débit estimé de filtration glomérulaire

GdIgA1 : Immunoglobuline A1 hypogalactosylées

IgA/IgG/IgM : Immunoglobulines A, G, M.

IgAN : Néphropathies à dépôts d'IgA

IL : Interleukine

ILC : Innate Lymphoid Cell

IRC – CKD : Insuffisance rénale chronique

IRCT – ESRD : Insuffisance rénale chronique terminale

KDIGO : Kidney disease improving global outcome

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

MICI – IBD : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

NLR : NOD-like receptors

NOD : Nucleotid-binding Oligomerization Domain proteins

RCH – UC : rectocolite hémorragique

RPC – uPCR : rapport protéinurie sur créatininurie

TCR : Récepteur des lymphocytes T - T cell receptor

TGF- β : transforming growth factor β

TLR : Toll like récepteur

ILLUSTRATIONS

Figure 1. Structure et glycosylation de l'immunoglobuline A.....	13
Figure 2. Formation des complexes immuns circulants et leur dépôt mésangial dans la néphropathie à IgA.....	15
Figure 3. Courbes de survie rénale chez les patients atteints d'IgAN associées aux MICI et d'IgAN primitives.....	37
Tableau 1. Caractéristiques des cas d'IgAN associées aux MICI issus de la littérature.....	28
Tableau 2. Caractéristiques cliniques et histologiques des cas d'IgAN associées aux MICI au diagnostic.....	33
Tableau 3. Traitement et évolution des cas d'IgAN associées aux MICI.....	34
Tableau 4. Profil et traitement des MICI associées aux IgAN.....	36
Tableau 5. Phénotype au diagnostic et évolution des IgAN associées aux MICI selon l'administration d'anti-TNF α	38
Tableau 6. Analyse univariée des facteurs pronostiques dans les cas d'IgAN associés aux MICI.....	38

I. INTRODUCTION

1. Immunité de la muqueuse intestinale

a) Principes de la réponse immunitaire locale

La muqueuse intestinale constitue un organe immunitaire à part entière : par exemple, la moitié des lymphocytes totaux corporels y réside et la majeure partie des immunoglobulines y circule. Ceci s'explique par sa nature d'interface séparant de nombreux antigènes microbiens ou alimentaires avec l'organisme. En effet, l'épithélium intestinal reposant sur la lamina propria entretient une symbiose avec le microbiote composé de bactéries, virus et champignons, soit une source importante d'antigènes. La réponse immunitaire s'y organise sur deux axes : tolérer les germes commensaux et les antigènes alimentaires nécessaires à l'homéostasie tout en éliminant les pathogènes invasifs. Différentes cellules assurent ces fonctions au sein de la muqueuse intestinale réparties de façon éparses ou organisée en structures immunitaires¹. Les cellules dispersées à travers la muqueuse portent surtout des fonctions effectrices alors que les structures immunitaires organisées sont destinées à la présentation de l'antigène aux lymphocytes B (LB) et T (LT).

Immunité innée

L'épithélium est le premier acteur immunitaire par sa nature de barrière physique mais également chimique en synthétisant le mucus. Les entérocytes expriment de nombreux récepteurs aux signaux de dangers comme ceux des familles TLR, NOD et NLR. L'activation de ces récepteurs conduit à la formation de l'inflammasome et à l'induction de voies de signalisation telle que NF- κ B permettant la synthèse de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires. Aussi, NOD1 et 2 favorisent l'autophagie conduisant à la destruction des germes dans les autophagosomes². La lamina propria a également un rôle dans l'immunité innée via la présence des cellules lymphoïdes innées (ILC). Le sous type 3, ILC3, stimule par la synthèse d'IL-22 la production de peptides antimicrobiens par l'épithélium et joue également un rôle dans la structuration des plaques de Peyer. Enfin, les macrophages présents dans la lamina propria sont essentiellement dédiés à la phagocytose des débris épithéliaux et des germes. Ils sont, à l'inverse d'autres zones anatomiques, peu producteurs de médiateurs pro-inflammatoires mais sécrètent de grandes quantités d'IL-10 participant à un environnement tolérogène³.

Capture de l'antigène

L'antigène peut être capté par les cellules dendritiques (DC) depuis la lumière intestinale par plusieurs mécanismes. Les entérocytes peuvent recycler un complexe anticorps – antigène via le récepteur néonatal au fragment Fc, FcRn exprimé sur les cellules épithéliales, depuis la lumière jusqu'à la lamina propria. Les antigènes peuvent également être captés depuis la lumière par des

prolongements des macrophages ou par des DC intra-épithéliales. L'épithélium comporte également des cellules M qui sont spécialisées dans la transcytose de la lumière vers la lamina propria¹. Enfin, en cas d'altération de l'épithélium notamment par des germes pathogènes, les antigènes peuvent être en contact avec la lamina propria.

Présentation de l'antigène

Les compartiments anatomiques organisés en vue de présenter l'antigène aux LB et LT sont les plaques de Peyer et les follicules intestinaux isolés. Ils se situent dans la lamina propria au contact de l'épithélium qui à ce niveau est riche en cellules M spécialisées dans la transcytose. Ces plaques s'organisent comme des lymphonœuds périphériques avec des follicules composés de LB et des zones interfolliculaires composés de LT. Dans le dôme sous épithélial de la plaque, au contact des cellules M, on retrouve les DC captant l'antigène¹. En situation physiologique, le microenvironnement cytokinique est pro-tolérologène (IL-10, TGF- β , acide rétinoïque). Dans ce contexte, les DC polarisent la réponse vers une tolérance de l'antigène alimentaire ou provenant de germes commensaux. En situation d'agression, les médiateurs pro-inflammatoires libérés par les acteurs de l'immunité innée dont les entérocytes altérés favorisent essentiellement la production par les DC d'IL-23 polarisant une réponse pro-inflammatoire T_H17⁴.

Activation des lymphocytes et homing

L'activation des LB et LT au sein des plaques de Peyer ne présente pas de spécificité se faisant classiquement via le BCR et le TCR respectivement. En revanche, une faible partie des lymphocytes activés s'accumule directement dans la lamina propria. En effet, la majorité migre pour rejoindre la circulation systémique et les organes lymphoïdes secondaires où se termine le priming. En revanche, ayant perdu l'expression de CCR7 et de la L-selectin mais exprimant l'intégrin $\alpha_4\beta_7$ dont le ligand MadCAM-1 est exprimé par l'endothélium de la muqueuse intestinale, ces lymphocytes activés reviennent au site initial pour y réaliser leurs fonctions effectrices spécialisées⁵. Enfin, l'activation des lymphocytes peut avoir lieu en dehors de la muqueuse intestinale. En effet, les DC peuvent migrer et activer les LT au sein des lymphonœuds mésentériques. Ces LT sont majoritairement des LT régulateurs induits et migrent vers la muqueuse intestinale pour y maintenir un milieu pro-tolérologène³.

Mécanismes effecteurs

La lamina propria est donc peuplée de lymphocytes T activés après leur homing. Ces lymphocytes sont majoritairement CD4⁺. L'effecteur T_H17 est prédominant dans la muqueuse intestinale eu égard aux rôles importants de l'axe IL23-IL-17/22 dans les réponses inflammatoires locales et dans l'homéostasie de l'épithélium⁶. Cependant, ces réponses inflammatoires sont contrebalancées par la population T régulatrice via la production d'IL-10, maintenant un environnement pro-tolérologène envers les germes commensaux et les aliments, environnement

nécessaire à l'intégrité de la muqueuse intestinale. Si une agression épithéliale survient, notamment de nature infectieuse, les médiateurs pro-inflammatoires issus des réponses innées conduisent à une rupture de tolérance et favorisent les populations T effectrices cytotoxiques ou polarisées T_H1 , T_H17 afin de répondre spécifiquement au pathogène⁴. Dans l'épithélium, on retrouve les lymphocytes intra-épithéliaux. Majoritairement $CD8^+$, ils sont activés par stimulation de leur TCR ou leur récepteur NKG2D par les cellules épithéliales altérées engendrant des mécanismes cytotoxiques. Ces lymphocytes intra-épithéliaux sont aussi impliqués dans les mécanismes de résolution de l'inflammation et de reconstitution de l'épithélium par la synthèse de TGF- β notamment¹.

La réponse immunitaire au sein de la muqueuse intestinale diffère de la réponse systémique en plusieurs aspects : la juxtaposition immédiate de l'épithélium et des structures lymphoïdes, des mécanismes spécifiques de capture de l'antigène, le rôle immunosuppresseur des macrophages, la présence massive de lymphocytes effecteurs activés au sein de la muqueuse en l'absence d'infection, la tolérance des antigènes des germes commensaux et alimentaires. La balance primordiale pro-inflammatoire ou tolérogène dépend de la réaction des DC à l'environnement cytokinique⁴. Au-delà des aspects cellulaires, la réponse humorale est également spécifique notamment par la production et la sécrétion préférentielle d'immunoglobuline A (IgA).

b) Réponse humorale locale et immunoglobuline A

Les LB présents dans les follicules des plaques de Peyer reconnaissent spécifiquement les antigènes en provenance de l'épithélium. Selon un phénomène T-dépendant, les LB initient une commutation isotypique de l'isotype IgM à l'IgA préférentiellement. Ceci s'explique par un microenvironnement cytokinique local favorable à cette commutation : IL-10 en provenance des macrophages, DC et T-régulateurs; IL-6 en provenance des éosinophiles ; TGF- β et BAFF/APRIL en provenance des entérocytes. En revanche, la commutation isotypique se termine uniquement au sein des lymphonœuds mésentériques après migration des LB. Ces LB exprimant l'IgA exécutent un homing, vers la lamina propria, permis notamment par l'expression de l'intégrin $\alpha_4\beta_7$. Finalement dans le tissu sous épithélial, les LB se différencient en plasmocytes, sous l'influence du microenvironnement cytokinique suscitée, sécrétant localement l'IgA⁷. L'IgA est la principale classe d'immunoglobuline présente dans la muqueuse intestinale. L'IgA produite par les plasmocytes médullaires dérivant des LB activés dans les lymphonœuds périphériques et la rate est le plus souvent monomérique et de sous classe IgA1 alors que l'IgA produite par les plasmocytes de la lamina propria dérivant de LB activés dans les plaques de Peyer est surtout dimérique et de sous

classe IgA2. Les deux monomères sont liés par la chaîne J. Le ratio sanguin IgA1:IgA2 est 10:1 alors que le ratio intestinal IgA2:IgA1 est 3:2⁸.

L'immunoglobuline A est composée de 2 chaînes lourdes, comprenant chacune un domaine variable (V_H) et 3 domaines constants ($C_{\alpha 1}$, $C_{\alpha 2}$ et $C_{\alpha 3}$), et d'une chaîne légère λ ou κ . Le fragment constant Fc de l'IgA est constitué des domaines $C_{\alpha 2}$ et $C_{\alpha 3}$. La région charnière reliant le fragment Fc au fragment de reconnaissance de l'antigène Fab est nommée Hinge Region (HR). La différence principale entre IgA1 et IgA2 réside dans la HR avec plus d'acides aminés, notamment des résidus sérine et thréonine, pour le sous type IgA1. Alors que l'IgA2 subit uniquement des N-glycosylations post traductionnelles, l'IgA1 subit également des O-glycosylations au niveau de ces résidus serine et thréonine de la HR⁹. L'O-glycosylation consiste en l'adjonction d'un résidu N-acétylgalactosamine GalNAc à l'acide aminé serine ou thréonine par une enzyme nommée GalNAc-T2. Par la suite, la liaison d'un résidu galactose Gal au GalNAc est catalysée par une enzyme core-1 β 1,3-galactosyltransferase, nommée C1GalT1, constituant ainsi un disaccharide GalNAc-Gal. L'enzyme C1GalT1 est assistée par une protéine chaperonne Cosmc, essentielle à la stabilité de la réaction. L'O-glycosylation peut se terminer par l'ajout d'un acide sialique au résidu GalNAc et/ou au résidu Gal du disaccharide par une sialyltransférase ce qui empêche toute glycosylation ultérieure¹⁰. La sialylation directe du résidu GalNAc initial ou l'absence de glycosylation de ce dernier constitue ainsi une aberration de glycosylation générant des motifs antigéniques (Figure 1).

La production d'IgA dimérique est continue même en l'absence d'infection car stimulée par les germes commensaux. Cette IgA dimérique est principalement sécrétée dans la lumière intestinale par un phénomène de transcytose assurée par les entérocytes qui expriment le récepteur aux immunoglobulines polymériques (pIgR)⁸. En cas d'infection, les médiateurs pro-inflammatoires augmentent l'expression du pIgR majorant la sécrétion de l'IgA à la surface épithéliale¹¹. L'IgA agit essentiellement dans la lumière comme un anticorps neutralisant. En effet, en liant les pathogènes, l'IgA empêche la fixation de ces derniers à la couche épithéliale constituant une première ligne de défense spécifique contre une vaste variété de pathogènes. L'IgA sécrétée résiste au clivage protéolytique grâce au composant sécrétoire, reliquat du pIgR. Par ailleurs, phagocytes et complément étant absents de la lumière intestinale, l'IgA possède une capacité faible d'opsonisation et d'activation du complément. De plus, cette immunoglobuline semble avoir un rôle dans le maintien d'une symbiose avec le microbiote.

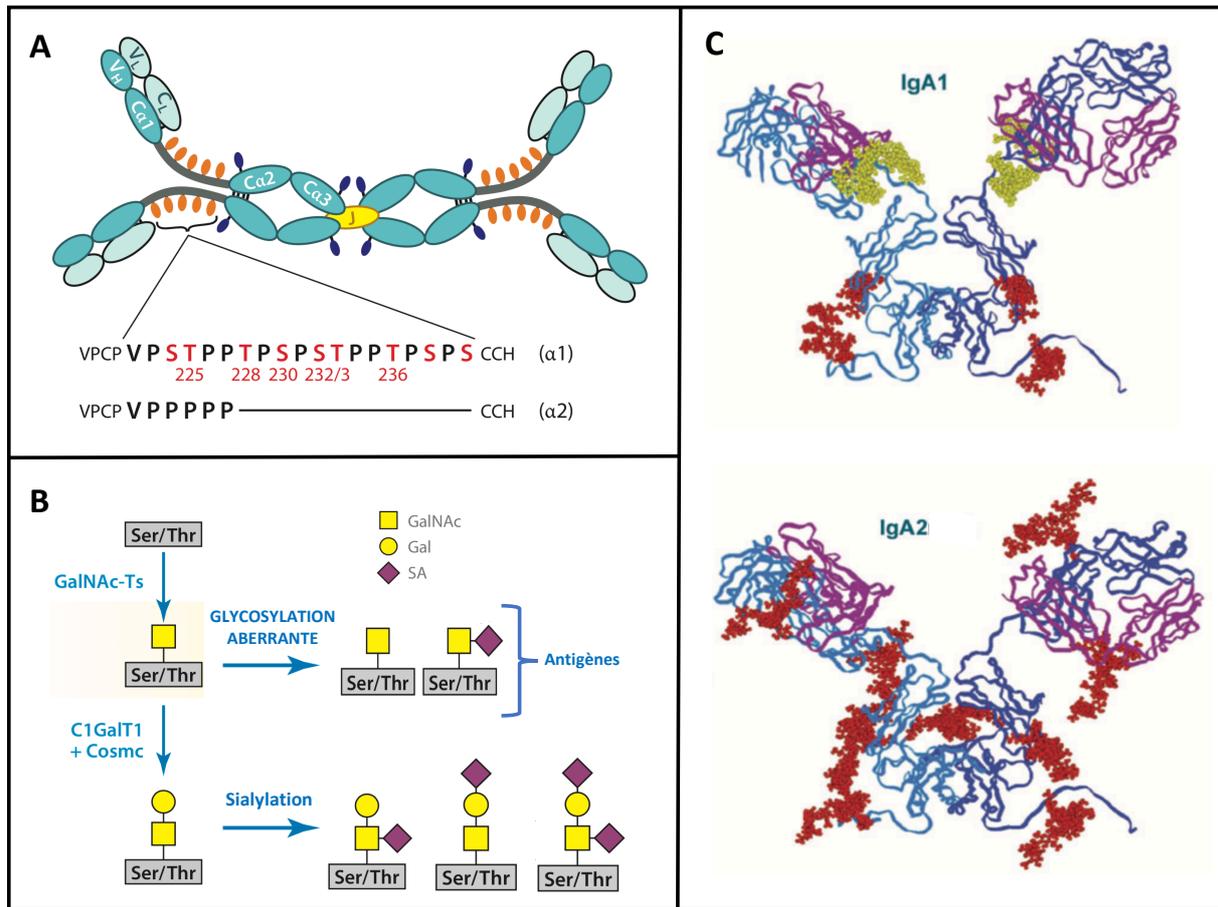


FIGURE 1. Structure et glycosylation de l'immunoglobuline A.

A. Schéma structurel d'un dimère d'IgA1 : les séquences peptidiques de la hinge region de l'IgA1 et 2 sont détaillées, en rouge les sites d'O-glycosylation.

B. Principes d'O-glycosylation au niveau d'un résidu serine ou thréonine de la hinge region.

C. Modélisation moléculaire de l'IgA1 et de l'IgA2. Chaines lourdes (bleu), Chaines légères (violet), N-glycosylation (rouge), O-glycosylation (jaune)

Adapté de Dwek et al, *Annu. Rev. Immunol* 2007⁹ et de Novak et al, *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2013¹⁰

c) Symbiose

Les germes commensaux constituant le microbiote assurent des fonctions, notamment métaboliques, primordiales à l'homéostasie. Il est aussi de plus en plus rapporté le rôle du microbiote dans de nombreuses pathologies de mécanismes variés¹². Il est donc nécessaire d'entretenir une symbiose avec le microbiote sans générer d'inflammation excessive. De nombreux acteurs veillent à cet équilibre dont l'IgA. Activant peu le complément et ne pouvant générer une importante opsonisation, l'IgA ne provoque pas d'inflammation au niveau de la muqueuse tout en neutralisant ces germes⁸. La capture par les DC des complexes IgA-Antigène conduit à la synthèse d'IL-10 ce qui contrebalancent les réponses pro-inflammatoires T_H17 contre ces germes⁴. Les DC en contact avec ces germes polarisent dans les lymphonœuds mésentériques des LT en population régulatrice. Cet équilibre implique également de nombreux acteurs de l'immunité innée dont les entérocytes².

En cas de déséquilibre dans la réponse immunitaire, la composition et les fonctions du microbiote s'altèrent conduisant à une dysbiose. Cette dysbiose peut influencer le développement ou le devenir de pathologies. Un microbiote altéré peut entretenir des réponses cellulaires inflammatoires excessives au niveau de la muqueuse et pourrait également influencer le devenir de pathologies extra-intestinales par un mécanisme dysimmunitaire¹².

2. Néphropathie à dépôts d'immunoglobuline A

a) Physiopathologie

La néphropathie à IgA (IgAN), décrite pour la première fois par Jean BERGER en 1968, se définit par la présence de dépôts mésangiaux d'IgA. Non totalement élucidée, la physiopathologie de l'IgAN est communément décrite par un processus multi-étape impliquant le système immunitaire¹³.

IgA1 hypogalactosylé

L'IgAN succède à un dysfonctionnement du système immunitaire plutôt qu'à un processus primitivement rénal : en effet, les cas de récurrence post transplantation rénale en témoignent¹⁴. Le dysfonctionnement primordial est la production d'IgA1 anormalement O-glycosylée au niveau de la Hinge region. Il a été retrouvé, dans plus de 90% des cas d'IgAN, des IgA1 polymériques anormalement galactosylés nommés GdIgA1 en circulation et au sein des dépôts mésangiaux¹³. L'étude de lignées B immortalisées provenant de patients IgAN a montré une diminution d'expression et d'activité de l'enzyme C1GalT1 et de sa protéine chaperonne Cosmc alors qu'il existe une surexpression d'une enzyme responsable de la sialylation¹⁰. L'origine de ces anomalies dans la machinerie de glycosylation au sein du LB/plasmocyte n'est pas connue. Par ailleurs, le site de production de ces GdIgA1 est débattu⁸.

Complexes immuns

La présence de ces GdIgA1 est nécessaire mais non suffisante au développement de l'IgAN : 25% des proches au premier degré d'un sujet atteint d'IgAN possède un excès sérique de GdIgA1 sans développer la pathologie¹⁵. En effet, il semble qu'une étape d'immunisation contre la région charnière hypogalactosylée des GdIgA1 soit nécessaire. Les patients IgAN développent des auto-anticorps IgG ou IgA anti-GdIgA1 formant des complexes immuns circulants. Le taux sérique des auto-anticorps IgG anti-GdIgA1 est d'ailleurs associé à la progression de l'IgAN¹⁶. Les GdIgA1 peuvent également se complexer avec la fraction soluble du récepteur au Fc α , sCD89. Le taux sérique de sCD89 est augmenté chez les patients IgAN et sCD89 a été retrouvé au sein des dépôts mésangiaux¹⁷. De plus, un modèle murin double transgénique exprimant à la fois sCD89 et l'IgA1 humaine développe une néphropathie similaire à l'IgAN¹⁸. Aussi, les cellules circulantes exprimant CD89 à leur

surface, comme les monocytes, peuvent lier les GdIgA1 circulantes engendrant leur activation et leur chimio-attraction vers le mésangium¹⁷.

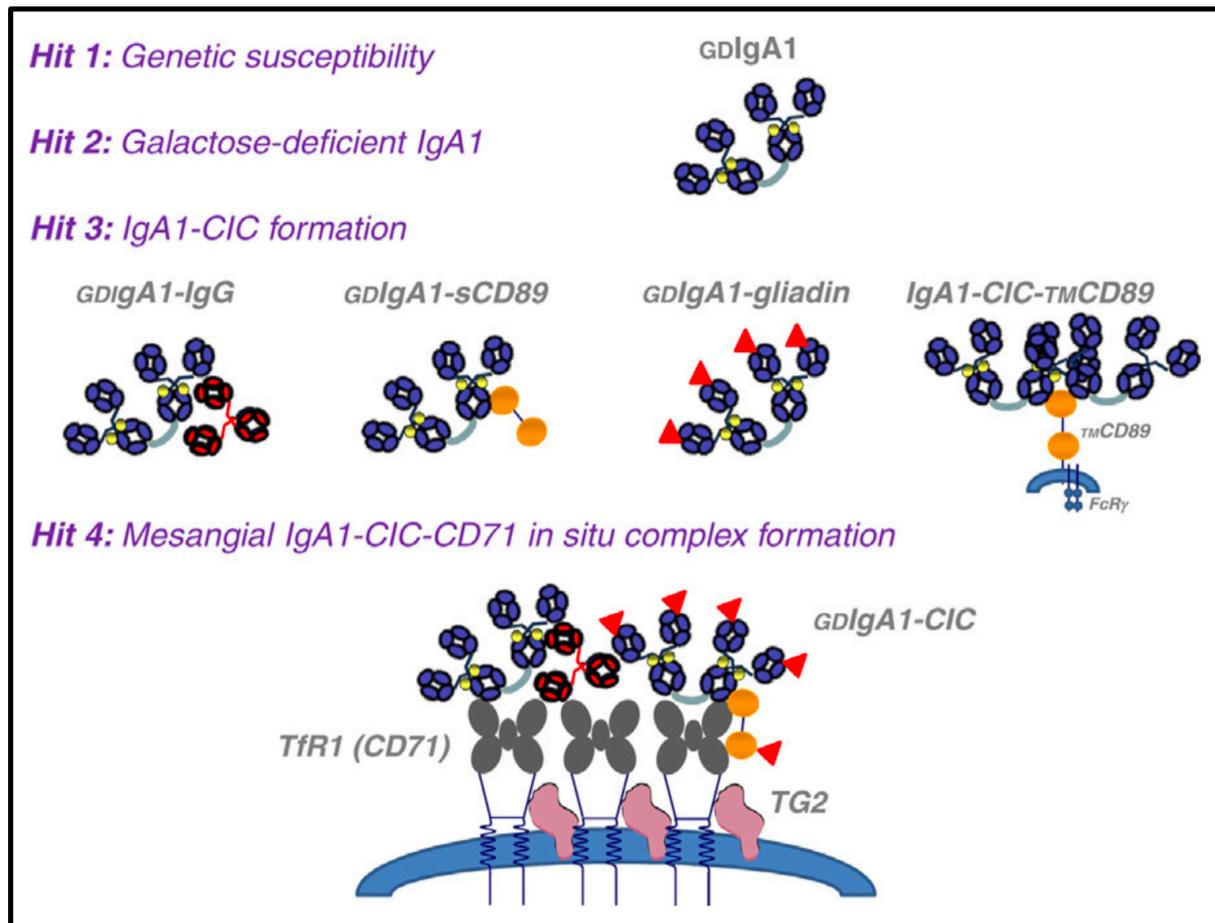


FIGURE 2. Formation des complexes immuns circulants et leur dépôt mésangial dans la néphropathie à IgA
 CIC : complexes immuns circulants, TMCD89 : expression transmembranaire de CD89 des monocytes circulants,
 TG2 : transglutaminase 2. Extrait de Monteiro R., *Nephrol. Ther.*, 2018¹⁷

Dépôts mésangiaux

Le dépôt des complexes contenant les GdIgA1 au niveau mésangial met en jeu la liaison avec un récepteur non classique aux IgA. Il s'agit du récepteur de type 1 à la transferrine ou CD71, exprimé par les cellules mésangiales, dont l'affinité pour la forme hypogalactosylée et polymérique permet la fixation aux GdIgA1¹⁹. De plus, sCD89 a également été décrit comme un ligand de CD71 favorisant d'autant plus les dépôts de complexes comportant les GdIgA1 au niveau du mésangium. Cette liaison des complexes comportant les GdIgA1 aux cellules mésangiales est stabilisée par la présence de Transglutaminase 2 à ce niveau¹⁸. Or il a été décrit une surexpression de Transglutaminase 2 dans les glomérules de patients IgAN corrélée à la sévérité clinique et histologique de l'IgAN¹⁷. Ces étapes sont résumées dans la figure 2. Cependant, ces éléments restent débattus. En effet, des données récentes dans plusieurs modèles murins suggèrent que l'hypogalactosylation et l'interaction avec CD89 ne soient pas indispensables au développement des

lésions induites par les dépôts d'IgA²⁰. L'importante élévation des IgA circulantes observée dans certains modèles murins pourrait être impliquée dans ces dépôts, alors que chez l'homme, une élévation modérée des IgA n'est retrouvée que chez environ 50% des patients atteints d'IgAN²¹.

Inflammation locale

La liaison des complexes immuns à la cellule mésangiale active cette dernière. En réponse, ces cellules prolifèrent et une surproduction de matrice extracellulaire est engagée. De plus, elles synthétisent localement des médiateurs pro-inflammatoires (TNF, IL-6) et pro-fibrosants (TGF- β). Ces cytokines pro-inflammatoires induisent des réponses podocytaires délétères avec altération du diaphragme de fente et survenue de protéinurie¹³. En plus de la protéinurie, l'angiotensine II libérée par les cellules mésangiales entraîne des lésions tubulaires¹³. Aussi, il y a une activation du complément majorant l'inflammation notamment par recrutement de leucocytes circulants¹⁷. Enfin, l'ensemble de ces processus conduit à la sclérose glomérulaire et l'atrophie tubulaire.

Il persiste de nombreuses inconnues dans la physiopathologie de la néphropathie à IgA et l'étude des formes particulières d'IgAN associées à d'autres pathologies pourrait apporter des réponses sur la pathogenèse et dégager de nouvelles pistes thérapeutiques.

b) Clinique

La néphropathie à IgA (IgAN) est une glomérulonéphrite avec une présentation clinique extrêmement variable dont le diagnostic repose uniquement sur la biopsie rénale, avec pour critère diagnostique indispensable la présence de dépôts mésangiaux d'IgA.

Épidémiologie

L'IgAN est la glomérulonéphrite primitive la plus fréquente dans l'ensemble des pays ayant accès à la biopsie rénale avec une incidence mondiale de 2.5 cas / 100 000 sujets / an²². La prévalence varie selon les politiques de santé publique en termes de dépistage d'hématurie ou de protéinurie et les indications centre-dépendantes de biopsie rénale. L'IgAN peut survenir à tout âge avec un pic d'incidence lors de la deuxième et troisième décennie. Elle est plus fréquente dans les populations caucasiennes et asiatiques (sexe ratio homme : femme à 2:1 et 1:1 respectivement) que chez les sujets noirs¹³. Elle se distribue de façon sporadique dans plus de 90% des cas. Concernant les cas familiaux rapportés, la transmission est le plus souvent autosomique dominante à pénétrance incomplète²³. Enfin, les dépôts d'IgA infra-cliniques sont retrouvés à une fréquence élevée comme le montre cette étude japonaise où 82 greffons rénaux sur un total de 510 greffons rénaux (16.1%) provenant de donneurs sains, dont 446 donneurs vivants, présentaient des dépôts mésangiaux d'IgA²⁴.

Présentation clinique

Aucune description sémiologique n'est pathognomonique de l'IgAN. La présentation classique, surtout retrouvée chez le sujet de moins de 40 ans¹³, se compose d'hématuries macroscopiques récidivantes dans les suites immédiates d'infections respiratoires ou digestives. Ces épisodes inauguraux de franche hématurie macroscopique sont peu nombreux et se tarissent dans le temps. Une insuffisance rénale aiguë par obstruction tubulaire par les hématies peut être concomitante de l'épisode. Cette sémiologie retrouvée à l'interrogatoire représente peu fréquemment le mode révélateur²⁵.

Dans la majorité des cas, il n'existe pas de signes fonctionnels. L'hématurie microscopique et/ou la protéinurie glomérulaire sont mises en évidence lors d'examens de dépistage. Cette présentation se retrouve à tout âge. Certains de ces patients développent une insuffisance rénale chronique qui peut être le mode révélateur, ils sont alors plus âgés (> 40 ans) et hypertendus²⁵.

Un débit de protéinurie de rang néphrotique n'est pas inhabituel dans l'IgAN mais s'associe rarement à un syndrome néphrotique constitué. Plus rarement, et surtout chez l'enfant, il peut se constituer un syndrome néphrotique en lien avec des lésions glomérulaires minime associées à l'IgAN²⁶. Enfin, dans 5% des cas, une insuffisance rénale aiguë est révélatrice de l'IgAN. Il s'agit le plus souvent d'une agression rénale intercurrente avec une insuffisance rénale chronique sous-jacente chez des sujets âgés (> 65 ans). Rarement, il existe une prolifération extra-capillaire sous forme de croissants > 30% des glomérules pouvant expliquer l'insuffisance rénale aiguë²⁵.

Diagnostic

Il repose sur la pratique de la biopsie rénale. L'IgAN est caractérisée par la présence de dépôts d'IgA diffus dans le mésangium. Ces dépôts sont polytypiques avec une prédominance λ . Il s'y associe dans la majorité des cas des dépôts en complément C3 et jusqu'à 40% des cas des dépôts d'immunoglobulines M et/ou G¹³. Les anomalies histologiques, retrouvées en microscopie optique, associées à ces dépôts sont variables du glomérule optiquement normal à la prolifération floride extracapillaire. L'anomalie la plus fréquente reste la prolifération mésangiale²⁵. Les principaux diagnostics différentiels à éliminer sont la gammopathie monoclonale à IgA de signification rénale, où les dépôts sont monotypiques, et la glomérulonéphrite post infectieuse à dépôts prédominant d'IgA. Cette dernière se présente le plus souvent chez un patient diabétique avec une insuffisance rénale aiguë dans un contexte d'infection staphylococcique et, histologiquement, la prolifération endocapillaire est abondante associée à des dépôts sous épithéliaux²⁷.

La présentation clinique et l'histologie de la néphropathie à IgA se distribuent donc sur un spectre phénotypique large. Ceci entraîne à considérer nosologiquement des patients aux profils évolutifs très différents dans le même cadre, compliquant la systématisation de la proposition thérapeutique.

c) Traitement

L'évolution naturelle de l'IgAN conduit à l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) dans environ 20% des cas au bout d'un suivi de 20-30 ans¹³. Les options thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale sont limitées et parfois accompagnées d'effets indésirables sévères. L'enjeu réside alors dans la stratification du risque et le développement de nouvelles thérapeutiques.

Risque évolutif

Le risque d'IRCT n'est pas uniforme. Au diagnostic, les facteurs cliniques associés à un mauvais pronostic sont principalement l'âge avancé, l'hypertension, l'insuffisance rénale, la protéinurie, le tabagisme et l'obésité. Cependant, le phénotype clinique initial n'est pas suffisant pour prédire l'évolution de cette pathologie extrêmement hétérogène¹³. En effet, l'évolution sur quelques années de l'hypertension artérielle, du débit de protéinurie et de la cinétique de décroissance du DFG permet de mieux caractériser le risque d'atteindre l'IRCT. Une étude prospective, incluant 332 patients, a montré que le contrôle tensionnel et la réduction de la protéinurie journalière en dessous de 1 gramme réduisaient le risque de survenue d'une IRCT²⁸. L'enjeu est de pouvoir raccourcir cette durée nécessaire d'observation clinique et d'améliorer les scores prédictifs au diagnostic afin d'adapter précocement la stratégie thérapeutique au risque ainsi estimé.

En dehors des données cliniques, l'histologie apporte des données pronostiques. La classification d'Oxford permet d'établir un score pronostique²⁹ basé sur les critères suivants : prolifération mésangiale (M), prolifération endocapillaire (E), glomérulosclérose segmentaire (S), retentissement tubulo-interstitiel (T), prolifération extra-capillaire (C) ; détaillée en annexe 1. Malgré la discordance entre la sévérité des lésions et le profil évolutif clinique pour certains patients, la relevance clinique et l'applicabilité de ce score ont été validées à travers de multiples études dont celles portant sur la cohorte VALIGA. Les facteurs pronostiques indépendants uniformément validés sont les critères S, T et C^{30,31}. Au-delà du score MEST-C, d'autres paramètres histologiques sont associés au pronostic (dépôts de C4d, podocytopathie), mais n'ont pas été systématiquement reproduits à grande échelle. À partir de la cohorte VALIGA, une étude récente a montré que la combinaison du score histopronostique MEST-C aux données cliniques au moment du diagnostic améliorait significativement la prédiction du risque en faisant aussi bien qu'un suivi clinique de deux ans²⁹. Identifier dès le diagnostic le risque d'évoluer vers l'IRCT permettra de mieux appréhender la balance bénéfice-risque des traitements immunosuppresseurs.

Stratégies thérapeutiques

Aucune thérapie ciblant un mécanisme physiopathologique spécifique n'est actuellement disponible pour traiter l'IgAN. Le contrôle de l'hypertension et du débit de protéinurie reste la thérapie primordiale : une méta-analyse portant sur 585 patients issus de 11 essais contrôlés randomisés a montré que le blocage du système rénine – angiotensine, en administrant un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou un antagoniste de l'angiotensine II, permettait une réduction de la protéinurie et une amélioration nette de la survie rénale par rapport au groupe contrôle³². D'ailleurs, les recommandations internationales du groupe KDIGO datant de 2012 considèrent cette approche comme la pierre angulaire du traitement²⁵. Cependant, malgré un traitement néphroprotecteur optimal, la néphropathie peut progresser motivant une autre ligne thérapeutique, représentée essentiellement à ce jour par la corticothérapie systémique. Les études testant la corticothérapie dans l'IgAN publiées avant 2012 ont fait l'objet d'une controverse étant donné la faible proportion de patients bénéficiant d'un traitement néphroprotecteur. Plus récemment, une étude rétrospective à partir de la cohorte VALIGA a montré l'intérêt de la corticothérapie en sus d'une néphroprotection optimale sur la pente de DFG et la survie rénale³³. Cependant, le protocole de corticothérapie n'était pas standardisé et une proportion non négligeable de patients recevait également un autre immunosuppresseur. C'est pourquoi les résultats des essais contrôlés randomisés (STOP-IgAN, TESTING) testant la corticothérapie en sus d'une néphroprotection optimale étaient attendus.

Dans l'essai STOP-IgAN³⁴, au bout de 6 mois d'un blocage optimal du système rénine – angiotensine, les patients ayant un DFG > 30ml/min/1.73m² et une protéinurie > 0.75 gr/jour étaient randomisés en groupe contrôle (poursuite du traitement néphroprotecteur) ou immunosuppression (ajout de corticoïdes si DFGe > 60ml/min/1.73m² ou ajout de cyclophosphamide + corticoïde relayé par azathioprine au 3^{ème} mois si DFGe entre 30 et 59ml/min/1.73m²) avec pour critère de jugement principal la « rémission » définie par une protéinurie < 0.2 gr / jour, l'absence d'hématurie et une diminution du DFGe de moins de 5ml/min/1.73m². Sur les 337 patients inclus, 162 répondaient finalement aux critères de randomisation après 6 mois de traitement néphroprotecteur. De façon statistiquement significative, 17% des patients du groupe immunosuppression atteignaient la rémission contre 5% dans le groupe contrôle. Cependant, cette différence en « rémission » n'était pas associée à une différence de déclin annuel du DFGe entre les groupes, or plus d'effets indésirables sévères étaient rapportés dans le groupe immunosuppression. Enfin, cet essai comportait certaines limites : l'arrêt du suivi à 3 ans étant donné l'évolution souvent indolente de l'IgAN, les différences de traitement immunosuppresseur selon le niveau de DFGe. L'essai TESTING³⁵, ayant randomisé 262 patients essentiellement asiatiques, comparait une corticothérapie à un placebo en sus d'une néphroprotection avec pour critère de jugement principal la perte de 40% du DFGe ou la survenue d'une IRCT ou la mort suite à l'insuffisance rénale. Un sur-risque d'effets

indésirables sévères, notamment infectieux, dans le groupe corticothérapie a été objectivé. Bien que les résultats fussent en faveur d'un effet bénéfique des corticoïdes sur la survie rénale, il est impossible de le confirmer au vu de l'arrêt prématuré de l'essai. Les études concernant d'autres immunosuppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil, anticorps monoclonal anti-CD20) concluent à une absence d'effet ou des effets mitigés selon les différents groupes ethniques, phénotypes clinico-histologiques et risques évolutifs, expliquant qu'aucun ne soit actuellement recommandé¹³.

La première ligne du traitement de l'IgAN est la néphroprotection incluant le blocage du système rénine – angiotensine. L'usage des corticoïdes nécessite une meilleure sélection des patients pouvant en bénéficier compte tenu du risque infectieux potentiel. Cette sélection réside possiblement dans l'utilisation des données histologiques, connaissant leur impact pronostique à long terme. Par ailleurs, mieux décrypter la physiopathologie de l'IgAN en étudiant notamment les formes secondaires pourrait conduire à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

3. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

a) Physiopathologie

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comprennent la maladie de Crohn (CD) et la rectocolite hémorragique (RCH). Bien que leur pathogenèse ne soit pas entièrement décryptée, il est accepté qu'au cours des MICI, l'association de facteurs de risques génétiques et environnementaux aux modifications du microbiote entraîne l'altération de la barrière intestinale et des réponses immunitaires dérégulées de la muqueuse³⁶.

Facteurs de risque

D'une part, plusieurs observations cliniques ont conduit à évoquer la susceptibilité génétique à développer une MICI : existence d'antécédents familiaux dans 8 à 14% des cas de MICI, risque 5 fois supérieur à la population générale de développer une MICI pour les proches au premier degré d'un patient atteint. Cette susceptibilité repose sur un mécanisme polygénique. Les études GWAS ont d'ailleurs permis d'identifier plus de 200 gènes dont certains polymorphismes sont associés à un risque de développer une MICI³⁷. Ces gènes sont notamment impliqués dans l'homéostasie de la barrière intestinale, les réponses symbiotiques avec le microbiote, ou encore les polarisations des réponses immunitaires. Cependant, pour plus de 80% des gènes, il s'agit de gènes non codants modulant l'expression d'autres gènes soulignant le rôle de l'épigénétique dans la pathogenèse des MICI. D'autre part, les études épidémiologiques ont suggéré la participation de l'environnement dans la pathogenèse³⁸ : incidence en augmentation dans les zones en cours d'urbanisation, risque élevé

chez les sujets en migration d'une zone à faible prévalence vers une zone à haute prévalence. Ces facteurs sont entre autres l'exposition au tabac, le régime riche en acides gras saturés et pauvre en fibre, l'exposition aux antibiotiques. Il semblerait que ces éléments environnementaux influencent la composition du microbiote en modifiant sa diversité conduisant à une dysbiose. Pour exemple, il a été montré une diminution en *Faecalibacterium prausnitzii* dans le microbiote de patients atteints de MICI³⁹, or cette bactérie participe à la régénération des cellules épithéliales et à l'expansion des populations T régulatrices.

Altération de la barrière intestinale

La barrière intestinale dans le contexte des MICI est anormale tant au niveau de ses fonctions physique et chimique que dans ses réponses immunitaires innées. Premièrement, il est décrit des altérations des jonctions serrées intercellulaires épithéliales associées à une augmentation de la perméabilité de la muqueuse³⁶. Deuxièmement, la composition du mucus tapissant l'épithélium intestinal est modifiée dans les MICI ce qui pourrait participer à leur pathogenèse. Pour exemple, la délétion du gène *Muc2* codant pour un sous type de mucin conduit au développement d'une colite dans un modèle murin⁴⁰. Ces défauts physique et chimique favorisent le passage de germes issus d'un microbiote altéré vers la lamina propria. Enfin, les réponses immunitaires innées primordiales dans le maintien de la symbiose sont altérées au niveau de la barrière. Plusieurs dysfonctions ont été décrites dont une anomalie dans la voie de l'autophagie présente chez les sujets atteints de CD. Cette voie, notamment initiée par le récepteur cytoplasmique NOD2, est défaillante au sein des cellules épithéliales intestinales entraînant la pénétration épithéliale par des pathogènes intracellulaires non éliminés par les autophagosomes⁴¹. Aussi, dans le contexte de MICI, les cellules immunitaires innées comme les macrophages, les DC et les ILC3 sécrètent des cytokines comme le TNF α entraînant une rupture de tolérance et polarisant la réponse adaptative vers des voies pro-inflammatoires³⁶.

Anomalies de la réponse immunitaire adaptative

Les populations lymphocytaires T infiltrant la muqueuse dans le cadre des MICI exhibent un profil pro-inflammatoire. Ceci provient des défauts de la barrière intestinale et de l'immunité innée sus-cités favorables à un microenvironnement polarisant la réponse tolérogène vers une réponse inflammatoire. Les polarisations lymphocytaires T diffèrent entre la CD et la RCH expliquant en partie les différences phénotypiques de ces deux entités. Dans la RCH, le profil cytokinique s'approche de la polarisation T_H2 avec une production d'IL-5 et d'IL-13 et également T_H9 avec la production d'IL-9⁴². Concernant la CD, l'axe IL23/IL17 semble un acteur déterminant dans la genèse de l'inflammation. Le déficit en IL-23 protège contre le développement de colites dans un modèle murin et le blocage de cet axe par des biothérapies comme l'Ustekinumab a fait la preuve de son efficacité dans l'induction

et le maintien de la rémission de CD⁴³. Les LT CD4⁺ ainsi polarisés stimulent les mécanismes effecteurs pro-inflammatoires pérennisant les boucles inflammatoires délétères pour la muqueuse.

Une barrière intestinale défectueuse, associée à un microbiote altéré, induit l'activation anormale du système immunitaire muqueux ce qui résulte dans l'activation de voies cytokiniques pro-inflammatoires rompant la tolérance nécessaire à l'homéostasie intestinale. Ces grands axes physiopathologiques sont cependant à nuancer notamment concernant la dualité de certaines cytokines pouvant expliquer les variabilités phénotypiques et rendant l'approche thérapeutique complexe.

b) Clinique

Les MICI se manifestent par des poussées inflammatoires alternant avec des périodes de rémission impactant la qualité de vie et majorant la morbi-mortalité.

Épidémiologie

L'incidence est élevée dans les pays développés, notamment en Europe et en Amérique du Nord, et en augmentation dans les pays en voie de développement, notamment en Asie, expliquée par l'urbanisation et l'occidentalisation des modes de vie. Pour exemple, l'incidence maximale annuelle en Amérique du nord est de 20 cas pour 100000 habitants alors qu'en Inde elle est à 9 pour 100000³⁸. Il existe un pic à la 3^{ème} décennie de vie sans prédominance sexuelle.

Présentation clinique

La RCH, se manifeste par un syndrome rectal associé à des rectorragies dans la majorité des cas. Lorsque l'inflammation s'étend à l'ensemble du côlon (20%), il peut exister de la diarrhée et des douleurs abdominales⁴⁴. La CD, pouvant concerner l'ensemble du tube digestif, présente des symptômes variés dont les atteintes périnéales dans un tiers des cas à type de fissure, fistule ou abcès⁴⁵. Comportant majoritairement une localisation iléale (80%), la symptomatologie classique reste la diarrhée et les douleurs abdominales. Les symptômes digestifs sont souvent accompagnés de fièvre, asthénie et anorexie dans les MICI. Il est observé, jusqu'à dans 50% des cas de CD et 30% des cas de RCH, une association avec des atteintes extra-intestinales variées. Les complications aiguës comme le mégacôlon toxique, les perforations digestives, les hémorragies abondantes et l'altération importante de l'état général avec dénutrition peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Les complications chroniques comportent les séquelles structurales et fonctionnelles et un risque de néoplasies.

Diagnostic

Dans les deux cas, le diagnostic est porté sur un faisceau d'arguments cliniques et endoscopiques^{44,45} après élimination des diagnostics différentiels notamment infectieux. L'endoscopie montre dans le cas de la RCH une inflammation large et continue superficielle se limitant au colon, alors que dans la CD il est retrouvé une inflammation discontinue transmurale pouvant concerner l'ensemble du tube digestif. L'histologie dans les deux cas montre les ulcérations, l'infiltration inflammatoire et concernant la CD la possible présence de granulomes épithélioïdes. L'histologie peut dépister également les signes de dysplasies. Les anomalies biologiques ne sont pas spécifiques. Enfin, la calprotectine fécale, très sensible pour révéler une inflammation intestinale, reste peu spécifique et trouverait sa place dans la surveillance des poussées⁴⁶.

Activité et sévérité

La prise en charge est conditionnée par l'activité et la sévérité de la MICI. L'activité clinique n'est pas constamment corrélée à l'activité endoscopique, or la résolution des lésions endoscopiques est associée à un meilleur pronostic et à la prévention des complications⁴⁷. La surveillance endoscopique est donc centrale pour monitorer la réponse thérapeutique. La sévérité est évaluée sur plusieurs paramètres : le retentissement sur la qualité de vie, l'intensité inflammatoire lors des poussées, l'évolution au long cours avec la survenue de complications, la réponse au traitement. Il existe de nombreux scores disponibles évaluant activité ou sévérité aidant le clinicien dans la stratification du risque évolutif et dans l'escalade thérapeutique⁴⁸. Par exemple, l'activité peut être évaluée par l'index d'Harvey-Bradshaw et le score Mayo partiel pour la CD et la RCH respectivement, détaillés en annexe.

Les MICI représentent un enjeu diagnostique car les complications peuvent mettre en jeu le pronostic vital. L'activité et la sévérité de la pathologie conditionnent l'attitude thérapeutique qui se doit d'être précoce pour limiter les séquelles et prévenir les complications graves comme les néoplasies.

c) Traitement

L'enjeu thérapeutique est l'induction d'une rémission clinique et endoscopique ainsi que son maintien pour prévenir les complications. Le schéma thérapeutique se compose d'un traitement d'attaque visant à juguler la poussée puis d'un traitement d'entretien pour prévenir les poussées ultérieures.

Rectocolite hémorragique

Dans les formes de sévérité légère à modérée, la rémission peut être induite par l'administration topique de 5-ASA. Il peut également être administré des corticoïdes locaux en cas de résistance. Le traitement de maintenance comprend essentiellement du 5-ASA. Dans les formes

modérées à sévères, l'induction nécessite des corticoïdes systémiques⁴⁹. En cas de corticorésistance ou dans le cadre du maintien de la rémission, il peut être administré des thiopurines ou des biothérapies. Les anti-TNF α ont fait leur preuve dans l'induction et la maintenance de la rémission des RCH et sont devenus un outil thérapeutique clé⁵⁰. Le Védolizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'intégrine $\alpha_4\beta_7$. Son effet réside donc dans le blocage du trafic des LT en empêchant leur homing vers la muqueuse intestinale. Ce traitement offre une nouvelle voie thérapeutique qui s'avère efficace et bien tolérée⁵¹. En cas d'échec de ces différentes ressources thérapeutiques ou de complications aiguës sévères, la chirurgie est un moyen thérapeutique radical pouvant impacter le pronostic et la qualité de vie des patients.

Maladie de Crohn

L'induction de la rémission nécessite généralement l'administration d'une corticothérapie⁴⁹. En cas de forme iléale isolée et peu sévère, le budésonide (corticoïde à libération entérale) peut entraîner la rémission en limitant les effets indésirables. En cas d'échec de la corticothérapie, les anti-TNF α restent la pierre angulaire du traitement actuel⁵². Le Védolizumab a également été validé dans le traitement de la CD. D'autres molécules émergentes comme l'Ustekinumab permettent d'induire et de maintenir la rémission⁴³. Tout comme la RCH, la chirurgie peut être un moyen de sauvetage thérapeutique exposant le patient à des problématiques nutritionnelles et une altération de la qualité de vie.

L'arsenal thérapeutique contre les MICI est varié. Cependant, l'immunogénicité des biothérapies peut être un obstacle à leur utilisation pérenne. L'enjeu actuel réside dans le monitoring pharmacologique des biothérapies et la prévention d'une immunité humorale dirigée contre ces dernières. Le développement de nouvelles molécules, comme les inhibiteurs de kinase JAK, demeure crucial.

4. Associations entre IgAN et MICI

La stratégie thérapeutique dans le cadre de l'IgAN, dont la place de l'immunosuppression, fait l'objet de débat. Une meilleure compréhension physiopathologique de l'IgAN est d'un intérêt majeur pour améliorer la gestion thérapeutique. Des avancées récentes mettent en évidence le rôle du système immunitaire intestinal dans la pathogenèse de l'IgAN. Ce rôle semble être étayé par l'existence d'associations entre les IgAN et les MICI tant sur le plan fondamental que clinique.

a) À propos de données fondamentales

Génétique

Il a été cité précédemment l'existence de facteurs de risques génétiques associées aux MICI. Or, les patients atteints de MICI et ceux atteints d'IgAN partagent des polymorphismes génétiques de susceptibilité⁵³. Ces gènes sont impliqués dans l'homéostasie de la barrière intestinale ou dans l'immunité de la muqueuse comme le gène codant CARD9. Cependant, ces données sont à nuancer comme concernant le gène codant pour HORMAD2: le polymorphisme à risque pour l'IgAN se révèle protecteur contre les MICI⁵³.

Glycosylation

Comme mentionné précédemment, l'IgAN est associée à des IgA1 anormalement galactosylées (GdIgA) qui seraient le résultat d'une baisse d'expression et d'activité de l'enzyme C1GalT1 et de sa protéine chaperonne Cosmc. Or, dans le sérum de patients atteints de MICI, il est retrouvé un taux élevé de glycoprotéines hypogalactosylées dont les IgA⁵⁴. De plus, dans un modèle murin de colite proche des MICI, il a été décrit des mutations somatiques dans le gène codant pour Cosmc au sein des cellules épithéliales intestinales⁵⁵. Aussi, certaines cytokines favorisent ces anomalies de glycosylation comme l'IL-6, l'IL-17 et le TNF α ⁵⁶. En effet, l'IL-17, interleukine clé dans la genèse des MICI, favorise la production par des lymphocytes B in vitro de GdIgA1, effet perdu par la co-culture avec du 5-ASA, traitement utilisé contre les MICI⁵⁷.

Activation lymphocytaire

L'origine de production des GdIgA1 dans l'IgAN reste débattue⁸ avec plusieurs données suggérant une origine intestinale¹⁷. Au sein de la muqueuse intestinale de patients atteints de MICI, il a été montré un excès de plasmocytes produisant anormalement plus d'IgA1 que d'IgA2⁵⁸. Plusieurs axes T-dépendants et T-indépendants en commun entre MICI et IgAN existent concernant l'activation des LB. D'une part, il a été montré que les LT polarisés T_H17 stimulent la commutation isotypique de l'Ig vers l'IgA au sein des plaques de Peyer⁵⁹. Aussi, il a été décrit grâce à un modèle murin que l'expression dérégulée de LIGHT, une cytokine de la famille TNF, favorise la polarisation T_H1 entraînant une inflammation intestinale proche des MICI et des dépôts mésangiaux d'IgA comme dans l'IgAN⁶⁰. Or, les polarisations pro-inflammatoires T_H1 et T_H17 sont associées à la genèse des MICI⁴². D'autre part, il existe des liens concernant l'activations des LB de façon T-indépendante. Par exemple, dans un modèle murin surexprimant BAFF, il a été observé un excès d'IgA anormalement galactosylées et la survenue d'IgAN⁶¹. Ceci résonne avec l'excès de BAFF retrouvé dans le sérum de patients ayant une IgAN⁶² et dans l'intestin des patients ayant une MICI⁶³.

Rôle du microbiote

L'hypothèse d'un rôle du microbiote dans l'IgAN provient d'abord de la constatation d'une perméabilité intestinale augmentée chez les patients atteints d'IgAN⁶⁴. Ce défaut pourrait conduire à

des translocations bactériennes favorisant des réponses inflammatoires rompant la tolérance conduisant à une dysbiose. Il a été mis en évidence des modifications du microbiote intestinal chez les patients avec une IgAN⁶⁵. Cette dysbiose pourrait avoir plusieurs rôles dans la genèse de l'IgAN. Il a été décrit notamment une diminution d'expression de Cosmc dans les LB issus de patients ayant une IgAN lorsqu'ils étaient soumis à du lipopolysaccharide bactérien⁶⁶ pouvant impliquer la dysbiose dans l'hypogalactosylation de l'IgA. De plus, dans le modèle murin avec surexpression de BAFF favorisant la survenue d'IgAN, la néphropathie ne se développait pas en condition axénique soulignant un mécanisme physiopathologique dépendant du microbiote⁶¹. De plus, la modification du microbiote par antibiothérapie semble également modifier le phénotype rénal d'un modèle murin humanisé d'IgAN⁶⁷. Ceci résonne avec les altérations du microbiote et leurs rôles dans la physiopathologie des MICI³⁹. Il a été montré que les bactéries issues du microbiote de patients atteints de MICI, sélectionnées sur la base d'une haute reconnaissance par les IgA, conféraient une susceptibilité importante de développer une inflammation colique à des souris axéniques⁶⁸. Cependant, le microbiote des patients ayant une MICI associée à une IgAN n'a jamais été étudié. De plus, il est important de noter qu'une perméabilité intestinale augmentée est constatée dans d'autres glomérulonéphrites⁶⁴ sans qu'il y ait de rôle décrit du microbiote. Enfin, il faut souligner que des altérations du microbiote peuvent également être rencontrées chez des patients insuffisants rénaux quelle que soit la nature de la néphropathie sous-jacente⁶⁹, cette dysbiose n'étant donc pas spécifique aux patients atteints d'IgAN⁶⁵.

b) À propos de cas cliniques rapportés

La néphropathie à IgA est classiquement associée aux MICI. Cependant, la seule série publiée est une étude rétrospective de 2014 de biopsies rénales pratiquées chez 83 sujets atteints de MICI, dont 45 cas de CD et 38 cas de RCH : la néphropathie à IgA était le diagnostic le plus fréquent (24%)⁷⁰. Il existe peu de données concernant la présentation clinique et l'évolution au long cours de ces formes d'IgAN associées aux MICI.

Une recherche a été réalisée dans MEDLINE via PubMed pour tous les articles publiés en français ou en anglais en utilisant les mots-clés ou les termes MeSH "Glomerulonephritis, IGA", "Inflammatory Bowel Diseases", "Crohn Disease", "Colitis, Ulcerative". Les données ont été relevées de façon standardisée. Dix-neuf cas⁷¹⁻⁸⁸ rapportés entre 1980 et 2018 concernant une association clinique entre MICI et IgAN ont été retrouvés. Les résultats principaux sont représentés dans le tableau 1 et les caractéristiques détaillées de chaque cas sont représentées en annexe 5. Au diagnostic de la néphropathie, les sujets étaient en moyenne âgés de 30 ans. La MICI, dont 66.7 % de CD, était considérée comme active par les auteurs, au moment du diagnostic de l'IgAN, dans 81.2% des cas.

Les anti-TNF α étaient utilisés dans seulement 2 cas. Aucun patient n'était hypertendu. La protéinurie au diagnostic était en moyenne à 1.34 gr/jour. Le DFGe était inférieur à 60 ml/min/1.73m² dans 8 cas. Le suivi moyen était de 22 mois. Douze cas ont reçu des corticoïdes dans le cadre du traitement de l'IgAN. Aucun patient n'a évolué vers l'IRCT ou n'a expérimenté un déclin de plus de 50% du DFGe initial sur la durée de suivi (moyenne : 22 mois).

Cette analyse systématique de cas rapportés souffre de plusieurs limites comme le détail des lésions histologiques, l'information concernant la néphroprotection, une durée courte de suivi.

Les manifestations extra-intestinales des MICI sont fréquentes touchant environ un tiers des cas⁸⁹. Les manifestations les plus fréquentes sont les atteintes articulaires, cutanées, oculaires et hépatiques. Certaines atteintes comme l'arthrite périphérique, l'épisclérite ou l'érythème noueux, sont souvent associées à l'activité de la MICI s'améliorant habituellement par un traitement de la pathologie intestinale⁹⁰. Cependant, d'autres manifestations comme l'uvéïte, la spondylarthrite ankylosante ou la cholangite sclérosante primitive surviennent indépendamment de l'activité inflammatoire intestinale⁹⁰. Bien que l'atteinte rénale ne soit pas rare (4-23%)⁸⁹, elle est surtout composée de pathologies lithiasiques. Concernant les processus intra-parenchymateux, l'IgAN est l'atteinte la plus fréquente⁷⁰. Ceci résonne avec les avancées récentes mettant en jeu l'axe intestin-rein dans la physiopathologie de l'IgAN¹⁷. Or, les caractéristiques de ces formes ne reposent que sur des cas rapportés⁷¹⁻⁸⁸ et aucune étude de cohorte évaluant le pronostic au long cours n'a été publiée à ce jour. De plus, aucune donnée n'est disponible concernant l'évolution de la néphropathie par rapport à l'activité de la MICI. Aussi, les similitudes ou les différences entre IgAN primitives et les IgAN associées aux MICI concernant la présentation clinico-biologique, histologique et l'évolution pronostique n'ont pas été décrites dans la littérature.

Characteristic	Literature review (n = 19)
Demographic data	
Age at kidney-biopsy (years), mean \pm SD	30 \pm 15
Female sex, n (%)	5 (26.3)
IBD pattern	
IBD preexisting to nephropathy, n (%)	11 (57.9)
Crohn's disease, n (%)	12 (66.7) ^x
Ulcerative Colitis, n (%)	6 (33.3) ^x
Other extraintestinal manifestation, n (%)	6 (37.5) ^x
Purpura, n	0
Arthritis, n	4
Other, n	3
Active IBD at IgAN onset, n (%)	13 (81.2) ^x
IBD treatment	
Steroid to treat IBD, n (%)	9 (60) ^x
Local administration, n	2
Systemic administration, n	7
Anti-TNF α , n (%)	2 (13.3) ^x
Anterior to IgAN, n	1
Adalimumab, n	0
Infliximab, n	2
5-aminosalicylic acid, n (%)	11 (73.3) ^x
Azathioprine or methotrexate, n (%)	1 (7.7) ^x
Kidney features at IgAN onset	
Hypertension, n (%)	0
Hematuria, n (%)	14 (87.5) ^x
Macroscopic hematuria, n	3
Proteinuria > 0,5 gr/day, n (%)	9 (52.9) ^x
Proteinuria (gr/day), mean \pm SD	1.34 gr/day \pm 1.6
Nephrotic syndrome, n (%)	0
eGFR (mL/min/1,73m ²), mean \pm SD	63 \pm 40
Kidney replacement therapy at onset IgA, n (%)	0
CKD stages, n	
I/II – III – IV – V	11 – 3 – 4 – 1
Management and outcome	
Follow-up (months), mean \pm SD	22 \pm 22
Steroid to treat IgAN, n (%)	12 (75) ^x
Composite outcome, n (%)	0
Similar course between IBD and IgAN, n (%)	13 (81.2) ^x
Proteinuria > 0,5 gr/day, n (%)	3 (18.7) ^x
Proteinuria (gr/day), mean \pm SD	0.75 gr/day \pm 0.7
eGFR (mL/min/1,73m ²), mean \pm SD	79 \pm 35
eGFR (mL/min/1,73m ²) variation per year, mean \pm SD	+ 32.5 \pm 48
CKD stages, n	
I/II – III – IV – V	12 – 3 – 1 – 0
Death, n	0

TABEAU 1. Caractéristiques des cas d'IgAN associées aux MICI issus de la littérature

(%)^x: % des données disponibles, CKD: stades d'IRC définis selon la classification KDIGO 2012 stages, eGFR: débit de filtration glomérulaire estimé selon CKD-EPI en ml/min/1,73m²; ESRD: insuffisance rénale chronique terminale; Hypertension définie par tension artérielle systolique > 140 mmHg or diastolique > 80 mmHg; IBD: maladies inflammatoires chroniques de l'intestin; IgAN: néphropathie à IgA; MEST-C comme décrit dans la classification d'Oxford (annexe 1); Nephrotic syndrome : syndrome défini par albuminémie < 30 g/L et une protéinurie > 3 gr/jour; uPCR: Rapport protéinurie / créatininurie

II. OBJECTIF

L'objectif de cette étude rétrospective a été d'étudier l'association entre IgAN et MICI. Nous avons évalué cette association en analysant les données cliniques, histologiques et thérapeutiques ainsi que le pronostic de 24 patients atteints d'une IgAN confirmée par biopsie dans un contexte de maladie de Crohn (CD) ou de rectocolite hémorragique (RCH). Nous avons comparé notre cohorte à une cohorte rétrospective de 134 patients présentant une IgAN primitive prouvée histologiquement ainsi qu'aux 19 cas suscités d'IgAN associées aux MICI issus de la littérature.

III. MÉTHODES

1. Population étudiée

Cette étude rétrospective a été menée dans 7 services français de néphrologie. Les patients ont été identifiés grâce aux bases de données hospitalières sur la période de 1985 à 2016. Les critères d'inclusion étaient la présence d'une IgAN prouvée histologiquement et l'existence d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite hémorragique. Les critères d'exclusion comprenaient l'absence de données clinicobiologiques suffisantes ou l'absence de preuve histologique de la néphropathie.

Les données ont été relevées pour chaque patient au moment du diagnostic d'IgAN (date de la biopsie rénale) et à la fin du suivi (date de la dernière visite ou du décès ou de la survenue de l'IRCT). L'hypertension artérielle a été définie par une tension artérielle systolique > 140 mmHg et/ou diastolique > 80 mmHg. L'administration des médicaments à visée néphrologique, comme les corticoïdes et les bloqueurs du système rénine-angiotensine, a été recueillie chez tous les patients. Le débit de filtration glomérulaire (DFGe) a été estimé à l'aide de l'équation CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine Equation) permettant de classer l'IRC selon la stadification KDIGO 2012⁹¹. Nous avons défini les patients avec un mauvais pronostic comme ceux respectant le critère composite suivant : survenue d'une IRCT, définie par le stade V ou le recours à la dialyse, ou déclin > 50 % du DFGe initial.

Les données relatives aux MICI comprenaient : le délai entre le diagnostic de MICI et celui de l'IgAN, le type de MICI, la localisation de l'atteinte, les manifestations extra-intestinales hors atteinte rénale, et les traitements spécifiques que les patients ont reçus (immunosuppresseurs, biothérapie, chirurgie). Le phénotype des MICI a été caractérisé à l'aide de la classification de Montréal (annexe 4). L'activité de la MICI au diagnostic de l'IgAN a été déterminée en utilisant l'indice de Harvey – Bradshaw (HBI) et le score Mayo partiel pour la CD et la RCH respectivement. Nous avons considéré les MICI comme étant actives avec un HBI > 4 pour les CD et un score Mayo partiel > 3 pour les UC. Le taux sérique de protéine C-réactive au moment de la biopsie rénale a également été relevé. L'apparition des deux maladies était considérée comme simultanée si un intervalle de moins de 6 mois séparait les deux diagnostics.

Les patients atteints d'IgAN et de MICI ont été comparés à un groupe témoin de 134 patients atteints d'IgAN primitives. Les données ont été recueillies selon la même méthode que pour le groupe IgAN associé aux MICI.

Cette étude a été réalisée conformément à la déclaration d'Helsinki et a été approuvée par notre comité de révision institutionnel local (IRB 412 Mondor N° 00003835) et par le comité de protection des personnes d'Ile de France IV (N° 2016/25NICB).

2. Analyses histologiques

Le diagnostic d'IgAN, défini par la présence de dépôts d'IgA dans les glomérules en immunofluorescence, était vérifié à partir des comptes rendus anatomopathologiques. Les biopsies rénales ayant permis le diagnostic ont été réévaluées de façon centralisée par un pathologiste n'ayant pas accès aux données cliniques. Ces biopsies ont été relues en microscopie optique afin de déterminer le score MEST-C selon la classification d'Oxford²⁹. La relecture anatomopathologique n'a pas été possible chez 12/158 patients : 5 cas possédaient alors une évaluation MEST-C dans le compte rendu anatomopathologique alors que pour les 7 autres cas restants le score n'était pas disponible. Nous avons défini une histologie sévère par la présence de plus d'un critère MEST-C.

3. Analyses statistiques

Les variables continues ont été analysées sur la base de la moyenne ou de la médiane alors que les variables catégorielles ont été analysées sur la base de la fréquence. Les données ont été comparées au moyen du test t de Student ou du test de Mann-Whitney pour les variables continues. Les analyses ont été effectuées à l'aide du test chi 2 ou du test exact de Fisher pour les variables catégorielles. La comparaison des courbes de survie en analyse univariée a été effectuée à l'aide du test Log-rank. Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été jugées significatives. Les données ont été analysés à l'aide du logiciel Graph Pad Prism.

IV. RÉSULTATS

1. Analyse de la cohorte d'IgAN associées aux MICI

Dans cette étude rétrospective, 27 patients répondant à priori aux critères d'inclusion, avec une néphropathie diagnostiquée entre 1985 et 2015, ont été analysés. Trois patients ont été exclus: un patient avec une suspicion de MICI non confirmée, un patient sans preuve histologique de l'IgAN et un patient présentant une glomérulonéphrite non classée. Ainsi, 24 cas (16 hommes et 8 femmes) ont été analysés. Les caractéristiques détaillées pour chaque patient sont présentées en annexe 6.

a) Données clinico-biologiques au diagnostic des IgAN associées aux MICI

Au moment de la biopsie rénale, l'âge moyen des patients IgAN + MICI était de 37 ans (± 15 ans allant de 13 à 73 ans), avec un seul cas pédiatrique (Tableau 2). Aucun patient n'était d'origine asiatique contre 22 d'origine caucasienne et 2 d'origine africaine. Aucun diagnostic simultané n'a été réalisé : un seul patient a été diagnostiqué porteur d'une MICI 9 mois après le diagnostic d'IgAN, alors que les IgAN ont succédées à la MICI avec un délai moyen de 9 ± 6 ans dans les 23 cas restants.

Vingt-trois patients (95,8%) ont présenté un rapport protéinurie / créatininurie (RPC) supérieur à 50 mg/mmol, avec un taux moyen de 254 mg/mmol. Trois patients présentaient un syndrome néphrotique. L'hématurie était surtout microscopique et présente chez 54,2% des patients, tandis que 2 patients présentaient une macrohématurie. L'hypertension était présente chez 41,7% des patients. Les stades d'IRC sont résumés dans le tableau 2. Au moment du diagnostic IgAN, 11 patients (45,8%) avaient un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73m² dont seulement deux avec un DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73m². L'épuration extra-rénale a été nécessaire chez un patient au moment du diagnostic dans le cadre d'une insuffisance rénale aigue ayant évolué favorablement au décours.

b) Présentations histologiques des IgAN associées aux MICI

Les données histologiques des IgAN associées aux MICI sont présentées dans le tableau 2. Le nombre moyen de glomérules analysés était de 18 ± 11 dont 21,5% de glomérulosclérose variant de 0 à 80%. Dans tous les cas, les dépôts mésangiaux d'IgA étaient associés aux dépôts de C3. Pour chaque critère de la classification d'Oxford, le score le plus fréquemment retrouvé lorsque les données étaient disponibles (21/24) était M1 (57%), E0 (52%), S1 (76%), T1 (48%) et C0 (62%). Un profil histologique sévère (> 1 critère MEST-C) a été retrouvé chez 14 patients sur 21 (66,7%). Il est à noter que parmi les 12 patients ayant un critère T1 ou T2, seulement 4 patients avaient reçus du 5-

ASA. Aucune lésion de microangiopathie thrombotique ou de hyalinose segmentaire focale avec podocytopathie n'a été observée.

Characteristic	IBD-IgAN n = 24	Primary IgAN n = 134	p *
Demographic data			
Age at kidney-biopsy (years), mean ±SD	37 ± 15	39 ± 12	0.46
Female sex, n (%)	8 (33.3)	35 (26.1)	0.46
Kidney features at IgAN onset			
Hypertension, n (%)	10 (41.7)	56 (41.8)	1.00
Systolic blood pressure (mmHg), mean ±SD	137 ± 16	136 ± 20	0.80
Diastolic blood pressure (mmHg), mean ±SD	78 ± 10	81 ± 13	0.55
Hematuria, n (%)	13 (54.2)	35 (37.2) ^x	0.16
Macroscopic hematuria, n	2	-	
uPCR > 50 mg/mmol, n (%)	23 (95.8)	103 (80.5) ^x	0.07
uPCR (mg/mmol), mean ±SD	254 ± 242	174 ± 165	0.14
Serum albumin (g/L), mean ±SD	35 ± 7	38 ± 6	0.04
Nephrotic syndrome, n (%)	3 (12.5)	5 (3.7)	0.10
eGFR (mL/min/1.73m ²), mean ±SD	70.4 ± 29	66.7 ± 31	0.61
Kidney replacement therapy at onset IgA, n (%)	1 (4.2) ^o	5 (5.3) ^x	1.00
CKD stages, n (%)			
I / II	13 (54.2)	73 (57.5) ^x	
III	9 (37.5)	38 (29.9) ^x	
IV	1 (4.15)	13 (10.2) ^x	
V	1 (4.15) ^o	3 (2.4) ^x	
Histopathologic characteristics			
	n = 21	n = 130	
Severe pattern (>1 MEST-C criteria), n (%)	14 (66.7) ^x	99 (73.8)	0.59
Glomeruli (n), mean ± SD	18 ± 11	15 ± 8	0.30
Sclerotic glomeruli (%), mean ± SD	21.5 ± 23	23.8 ± 22	0.52
M0/M1, n	9/12	94/36	0.03
E0/E1, n	11/10	91/39	0.13
S0/S1, n	5/16	24/106	0.56
T0/T1/T2, n	9/10/2	67/19/44	0.02
C0/C1/C2, n	13/8/0	84/37/9	0.36

TABLEAU 2. Caractéristiques cliniques et histologiques des cas d'IgAN associées aux MICI au diagnostic

CKD: Stade d'IRC définis selon les recommandations KDIGO 2012, eGFR: Débit de filtration glomérulaire estimé selon CKD-EPI exprimé en ml/min/1,73m²; IgAN: Néphropathie d'IgA; MEST-C issue de la classification Oxford comme décrit en annexe; Nephrotic syndrome : syndrome défini par albuminémie < 30 g/L et une protéinurie > 3 gr/jour; uPCR: Ratio protéinurie - créatininurie en mg/mmol

*Tests statistiques réalisés entre la cohorte d'IgAN associées aux MICI et celle d'IgAN primitives.

(%)^x: % des données disponibles

^o : patient ayant nécessité des séances d'hémodialyse au diagnostic d'IgAN avec récupération de la fonction rénale au décours

c) Traitement et évolution des IgAN associés aux MICI

Le suivi moyen était de 82 ± 73 mois. Au moment du diagnostic d'IgAN, le traitement par inhibiteur du système rénine-angiotensine a été initié chez 16/24 patients (66,7%) et 19/24 patients (79,2%) recevaient ce traitement à la fin du suivi (Tableau 3). La corticothérapie a été utilisée chez 50% des patients avec une durée moyenne de 14,3 ± 10 mois. Chez 6/12 patients, la corticothérapie a été initiée par voie intraveineuse. Les protocoles comportaient tous une dose initiale per os à 1

mg/kg avec un protocole de désescalade variable. Aucune autre classe d'immunosuppresseur n'a été introduite pour le traitement de la néphropathie.

La proportion de patients présentant un RPC > 50 mg/mmol est passée de 95,8% à 56,5% lors du suivi. Les stades d'IRC à la fin du suivi sont indiquées dans le tableau 2. Quatre patients (16,7%) ont montré une évolution péjorative sur le plan rénal avec IRCT ou un déclin de plus de 50% du DFGe initial. Parmi ces patients, 2 ont reçu une transplantation rénale, le troisième a débuté l'hémodialyse chronique, le dernier ayant connu une diminution de > 50% du DFGe initial. Aucune récurrence post-transplantation n'a été observée sur les biopsies de greffon au cours du suivi post-transplantation de 7,5 mois en moyenne. Deux décès sont survenus sur la période de suivi : un causé par une néoplasie vésicale, et l'autre d'endocardite à *Streptococcus bovis* après transplantation rénale.

Characteristic	IBD-IgAN n = 24	Primary IgAN n = 134	p *
Follow-up (months), mean ±SD	82 ± 73	61 ± 40	0.46
RAS inhibitors, n (%)	19 (79.2)	69 (78.4) ^x	1.00
Steroid to treat IgAN, n (%)	12 (50)	29 (35) ^x	0.23
Start with intravenous administration, n (%)	6 (50)	-	
Duration (months), mean ±SD	14.3 ± 10	-	
Composite Outcome, n (%)	4 (16.7)	21 (16.8) ^x	1.00
ESRD, n	3	17	
Decline > 50% of initial eGFR, n	1	4	
Hypertension, n (%)	9 (39.1) ^x	19 (21.8) ^x	0.10
uPCR > 50 mg/mmol, n (%)	13 (56.5) ^x	39 (39.4) ^x	0.16
uPCR (mg/mmol), mean ±SD	120 ± 158	88 ± 123	0.43
eGFR (mL/min/1,73m ²), mean ±SD	62.1 ± 35	63.7 ± 33	0.78
eGFR (mL/min/1,73m ²) variation per year, mean ±SD	+ 4.76 ± 44	- 2.97 ± 10	0.47
CKD stages, n (%)			
I/II	9 (40.9) ^x	53 (50.5) ^x	
III	9 (40.9) ^x	31 (29.5) ^x	
IV	1 (4.6) ^x	14 (13) ^x	
V	3 (13.6) ^x	7 (6) ^x	
Dialysis therapy, n (%)	1 (4.2)	13 (10.5) ^x	0.46
Kidney transplantation, n (%)	2 (8.4)	-	
Severe infections, n (%)	3 (12.5)	-	
Death, n (%)	2 (8.4)	-	

TABEAU 3. Traitement et évolution des cas d'IgAN associées aux MICI

CKD: Stade d'IRC définis selon les recommandations KDIGO 2012, eGFR: Débit de filtration glomérulaire estimé selon CKD-EPI exprimé en ml/min/1,73m²; ESRD: Insuffisance rénale chronique terminale; IgAN: néphropathie à IgA; MEST-C issue de la classification Oxford comme décrit en annexe; RAS: système rénine-angiotensine; uPCR: Ratio protéinurie - créatininurie en mg/mmol

*Tests statistiques réalisés entre la cohorte d'IgAN associées aux MICI et celle d'IgAN primitives.

(%)^x: % des données disponibles

d) Profil et traitement des MICI associées aux IgAN

L'âge médian au moment du diagnostic de MICI était de 22,2 ans [IQR 17,6-34,8], dont 4 cas pédiatriques. Les MICI se répartissaient comme suit : la maladie de Crohn (CD) chez 18/24 patients (75%) et recto-colite hémorragique (RCH) chez 6/24 patients (25%) (tableau 4). Parmi les patients ayant une CD, seulement 4 (22,2%) présentaient une atteinte iléale isolée, tandis que 14 présentaient une localisation colique, isolée dans 4 cas et associée à l'atteinte iléale dans 10 cas. Après un suivi médian de 16,6 ans [IQR 11,6-20,3], le phénotype des CD était majoritairement non sténosant et non fistulisant (11 cas, 61,1%). D'autres manifestations extra-intestinales épargnant les reins étaient présentes chez 11 patients (45,8%) comprenant 6 cas d'arthrites, 6 cas de purpura, 1 cas de dermatose bulleuse et 3 cas d'atteintes ophtalmologiques. Le diagnostic de MICI a été posé avant le diagnostic d'IgAN dans tous les cas sauf un avec un délai médian de 5,8 ans [IQR 4,4-11,9]. Au moment du diagnostic d'IgAN, les MICI étaient actives dans 5/19 (26,3%) des cas de CD, avec un indice de Harvey - Bradshaw > 4, et dans aucun cas de RCH. D'ailleurs, au diagnostic de l'IgAN, le taux médian de protéine C-réactive était de 2,15 mg/L [IQR 4,4-11,9]. Après le diagnostic d'IgAN, le ratio annuel de poussées de la MICI a diminué significativement ($0,6 \pm 0,5$ vs $0,1 \pm 0,2$ poussée/an, $p < 0,001$) et une tendance à la baisse du recours annuel en corticoïdes ($0,2 \pm 0,3$ vs $0,1 \pm 0,2$ corticothérapie/an, $p=0,06$) a été constatée.

Les anti-TNF α ont été utilisés dans 11 cas dans le traitement des MICI avec une initiation chez 9 patients avant le diagnostic d'IgAN. Dans 6/11 cas, les anti-TNF α constituaient une seconde ligne immunosuppressive alors qu'ils ont été initiés directement dans les 5 autres cas. Au moment du diagnostic d'IgAN, 5 patients recevaient de l'azathioprine ou du méthotrexate et 5 patients étaient traités par anti-TNF α . Le délai médian entre la première administration d'anti-TNF α et le diagnostic d'IgAN était de 7 ans [IQR 2-10]. Aucune modification ou interruption du traitement par anti-TNF α n'a été effectuée au moment du diagnostic d'IgAN. Aucune différence significative n'a été observée dans la présentation clinico-biologique au moment de la biopsie rénale et dans l'évolution entre les patients ayant reçu ou non un anti-TNF α (Tableau 5).

e) Analyse des facteurs pronostiques

Aucun facteur lié aux MICI n'a été identifié comme étant significativement associé au pronostic rénal en analyse univariée (Tableau 6). Seul un RPC > 150 mg/mmol au diagnostic de l'IgAN a été associé à un mauvais pronostic rénal (HR = 7,9 ; $95\%CI$: [1,12 - 57], $p=0,04$). Une présentation histologique sévère, définie par plus d'un critère MEST-C, n'est pas associée à la survenue d'une IRCT ou d'un déclin de DFGe de plus de 50% dans cette population (HR = 1,5 ; $95\%CI$: [0,2 - 12], $p=0,72$).

L'utilisation de stéroïdes est associée significativement à une meilleure survie rénale (HR = 0,12, 95%CI: [0,01 - 1], $p = 0,02$).

Characteristic	IBD-IgAN (n = 24)
Demographic data	
Age at IBD diagnosis (years), mean \pm SD	28 \pm 14
Female sex, n (%)	8 (33.3)
Smoker, n (%)	6 (25)
Body-mass index (Kg/m ²), mean \pm SD	24.8 \pm 5.5
IBD pattern	
Familial history of IBD, n (%)	8 (33.3)
IBD preexisting to nephropathy, n (%)	23 (95.8)
Crohn's disease, n (%)	18 (75)
Montreal classification	
A1/A2/A3, n	3/11/3
B1/B2/B3/+p, n	11/4/3/+9
L1/L2/L3/L4, n	4/4/10/3
Ulcerative Colitis, n (%)	6 (25)
Montreal classification	
A1/A2/A3, n	0/5/0
E1/E2/E3, n	1/4/1
Other extraintestinal manifestation, n (%)	11 (45.8)
Purpura, n	6
Arthritis, n	6
Other, n	4
Serum C - Reactive protein level at IgAN onset (mg/L), median	2.15
Active IBD at IgAN onset, n (%)	5 (26,3%)*
Harvey-Bradshaw index > 4, n	5
Partial Mayo score > 3, n	0
IBD treatment	
Steroid to treat IBD, n (%)	4 (16.7)
Local administration, n	1
Systemic administration, n	3
Anti-TNF α , n (%)	11 (45.8)
Anterior to IgAN, n	9
Still used at IgAN onset, n	5
Adalimumab, n	2
Infliximab, n	11
5-aminosalicylic acid, n (%)	5 (20.8)
Azathioprine or methotrexate, n (%)	11 (45.8)
Surgery, n (%)	10 (41.7)

TABLEAU 4. Profil et traitement des MICI associées aux IgAN

IBD: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin; IgAN: Néphropathies à IgA; Classification de Montréal détaillée en annexe; indice de Harvey-Bradshaw et score Mayo partiel détaillés en annexe, TNF α : Tumor necrosis factor α

(%)*: % des données disponibles

2. Comparaison entre les IgAN primitives et les IgAN associées aux MICI

Le tableau 2 présente une comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des patients avec IgAN associées aux MICI par rapport aux patients souffrant d'IgAN primitives au moment du diagnostic de la néphropathie. Un taux similaire de RPC > 50 mg/mmol est observé. Même si le RPC moyen était plus élevé dans le groupe IgAN associées aux MICI qui présentait

également un taux plus élevé d'hématurie, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Le DFGe initial moyen était de 70,4 et 66,7 ml/min/1,73m² dans les IgAN associés aux MICI et les IgAN primitives respectivement ($p=0,61$). Il est à noter que le profil histologique divergeait entre les 2 groupes concernant l'hypercellularité mésangiale et l'atteinte tubulointerstitielle : 57% de lésions M1 dans le groupe IgAN associé aux MICI contre 28% dans le groupe IgAN primitives ($p=0,03$) et 9% de lésions tubulaires T2 dans le groupe IgAN associées aux MICI contre 34% pour les IgAN primitives ($p=0,02$). Aucune différence n'a été observée dans le pourcentage de lésions E, S et C.

Concernant la comparaison des prises en charge thérapeutiques, près de 80 % des patients des deux cohortes ont été traités avec des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (tableau 3). Aucune différence n'a été observée concernant l'utilisation des corticoïdes ($p=0,23$). Une diminution similaire du taux de protéinurie a été observée dans les deux groupes ($p=0,16$). La survie rénale n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes, comme le montre la figure 3 (HR = 0,72 ; 95%CI : [0,3 - 2], $p =0,51$). La variation moyenne annuelle du DFGe (ml/min/1,73 m²) était de + 4,76 dans le groupe IgAN associé aux MICI et de - 2,97 dans le groupe IgAN primitives ($p=0,47$).

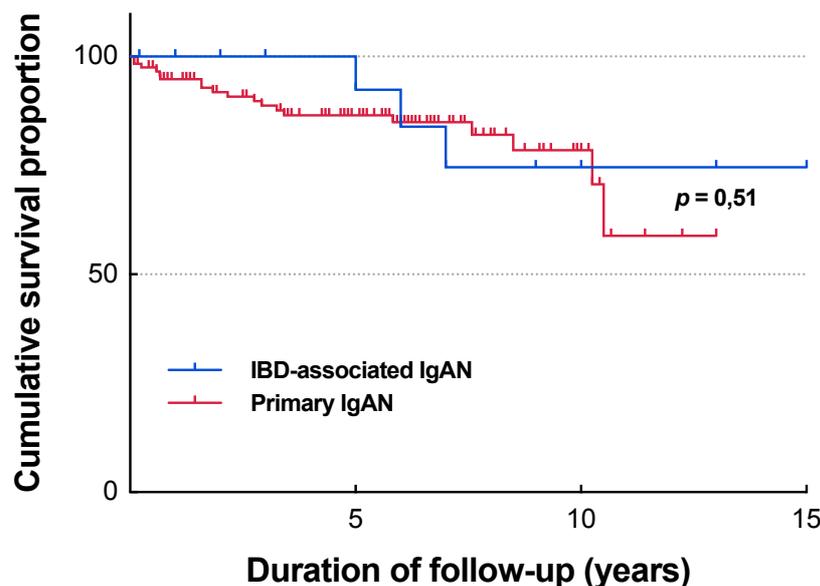


FIGURE 3. Courbes de survie rénale chez les patients atteints d'IgAN associées aux MICI et d'IgAN primitives
 La survie rénale étant définie comme absence d'IRCT ou déclin de plus de 50% du DFGe estimé initial. IBD: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin; IgAN: Néphropathies à IgA. Les barres représentent les données censurées. Les courbes de survie de Kaplan Meier ont été comparées via le test du Log-rank.

Characteristic	Anti-TNF α +	Anti-TNF α -	p *
	n = 11	n = 13	
Age (years), mean \pm SD	37 \pm 13	37 \pm 17	0.97
Female sex, n (%)	3 (27.3)	5 (38.5)	0.68
Crohn's disease, n (%)	10 (91)	8 (62)	0.16
Active IBD at IgAN onset, n (%)	5 (45)	0*	0.05
Extra-intestinal manifestation, n (%)	7 (63)	4 (31)	0.22
High blood pressure at IgAN diagnosis, n (%)	4 (36)	6 (46)	0.70
Hematuria at IgAN diagnosis, n (%)	5 (45)	8 (61)	0.68
uPCR (mg/mmol) at IgAN diagnosis, mean \pm SD	252 \pm 297	255 \pm 197	0.97
eGFR (mL/min/1,73m ²) at IgAN diagnosis, mean \pm SD	67 \pm 15	73 \pm 36	0.61
Severe histologic pattern (>1 MEST-C criteria), n (%)	6 (60)*	8 (73)*	0.66
M0/M1, n	5/5	4/7	
E0/E1, n	8/2	3/8	
S0/S1, n	3/7	2/9	
T0/T1/T2, n	6/4/0	3/6/2	
C0/C1/C2, n	8/2/0	8/2/0	
Composite outcome, n (%)	1 (9)	3 (23)*	0.60
Use of Anti-TNF α related Hazard ratio [95%CI]	0.45 [0.06 - 3.3]		0.45

TABLEAU 5. Phénotype au diagnostic et évolution des IgAN associées aux MICI selon l'administration d'anti-TNF α

eGFR: Débit de filtration glomérulaire estimé selon CKD-EPI exprimé en ml/min/1,73m²; IBD: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin; IgAN: néphropathie à IgA; MEST-C issue de la classification Oxford comme décrit en annexe; TNF α : Tumor necrosis factor α ; uPCR: Ratio protéinurie - créatininurie en mg/mmol. (%)*: % des données disponibles

*Tests statistiques réalisés entre la cohorte d'IgAN associées aux MICI avec celle d'IgAN primitives.

Analyzed factors	Hazard ratio [95%CI]	p *
Epidemiological factors		
Age > 60 years at IgAN onset	4.4 [0.1 - 208]	0.15
Male sex	3.4 [0.5 - 24]	0.18
Tobacco exposure	1.7 [0.2 - 13]	0.60
IBD related factors		
Crohn disease subtype	4 [0.3 - 51]	0.28
Active IBD at IgAN onset	6.6 [0.6 - 64]	0.10
Use of Anti-TNF α	0.45 [0.06 - 3.3]	0.45
History of surgery	4.9 [0.6 - 37]	0.12
Kidney related factors at IgAN onset		
Hypertension	0.45 [0.06 - 3]	0.48
uPCR > 150 mg/mmol	7.9 [1.12 - 57]	0.04
eGFR < 60 mL/min/1,73m ²	2.8 [0.4 - 20]	0.34
Severe pathologic pattern (> 1 MEST-C criteria)	1,5 [0.2 - 12]	0.72
Sclerotic glomeruli > 20 %	3.3 [0.3 - 33]	0.18
Management		
Use of steroid to treat IgAN	0.12 [0.01 - 1]	0.02

TABLEAU 6. Analyse univariée des facteurs pronostiques dans les cas d'IgAN associées aux MICI

eGFR: Débit de filtration glomérulaire estimé selon CKD-EPI exprimé en ml/min/1,73m²; IBD: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin; IgAN: néphropathie à IgA; MEST-C issue de la classification Oxford comme décrit en annexe; uPCR: Ratio protéinurie - créatininurie en mg/mmol; TNF α : Tumor necrosis factor α

V. DISCUSSION

Dans cette étude rétrospective multicentrique nationale, nous avons identifié 24 patients atteints d'IgAN associées aux MICI et analysé les données clinico-biologiques, histologiques, les stratégies thérapeutiques ainsi que le pronostic de cette association rare. Nous avons mis en évidence une sémiologie au diagnostic et un risque évolutif similaires entre la cohorte de patients atteints d'IgAN associées aux MICI et un groupe de 134 patients atteints d'IgAN primitives.

Il est généralement admis que les IgAN peuvent être observées dans le contexte de MICI. Néanmoins, jusqu'à présent, il n'y a pas eu d'études approfondies sur les caractéristiques de cette association. Nous avons identifié dans la littérature 19 cas d'IgAN associées aux MICI avec suffisamment de données permettant une analyse standardisée⁷¹⁻⁸⁸ (Tableau 1 et annexe 5). Trois cas pédiatriques sont rapportés sur 19 par rapport à un cas dans notre série. Dans notre étude et dans l'analyse des cas rapportés dans la littérature, il est objectivé une prépondérance masculine ce qui diffère avec les cohortes habituelles de MICI^{38,44,45}, possiblement expliquée par un biais de confusion lié à la prépondérance masculine dans les cohortes d'IgAN^{13,25}. La présentation néphrologique clinique au diagnostic, comprenant fréquemment une hématurie, une protéinurie et une insuffisance rénale chronique modérée, est globalement similaire entre les cas de la littérature et ceux étudiés ici. Il est intéressant de noter que 13/19 (81,2%) cas d'IgAN associées aux MICI rapportés dans la littérature sont diagnostiqués alors que les MICI étaient considérées en phase active par les auteurs alors que nous en avons identifié seulement 26,3 % dans le groupe actuel sur la base de scores d'activité. Il est probable qu'un biais de sélection provienne du choix du clinicien de ne rapporter dans la littérature qu'un cas où les deux pathologies présentent la même cinétique, biais atténué par notre démarche standardisée de recueil avec l'évaluation de l'activité par des scores. En revanche, le recours aux corticoïdes à visée néphrologique est de 75% des cas rapportés dans la littérature et de 50% dans la cohorte française. Sur une durée moyenne de suivi 22 mois, aucun cas rapporté dans la littérature n'expérimente une évolution défavorable rénale. Le phénotype des MICI était semblable dans les deux groupes concernant le type de MICI, les manifestations extra-intestinales et la nécessité de recourir à la chirurgie. Cependant, l'utilisation de corticoïdes et d'anti-TNF α atteignait 60% et 13,3% respectivement dans le groupe de la littérature alors qu'elle atteignait 16,7% et 45,8% respectivement dans la cohorte actuelle. Cette différence peut s'expliquer par la publication de 11 cas sur 19 avant 2005 avec un suivi moyen de 22 mois alors les anti-TNF α ont été validés précisément au début des années 2000^{49,50,52}. Il est intéressant de noter que le phénotype de la maladie de Crohn le plus observé dans notre cohorte est non sténosant et non fistulisant, ce qui est peu fréquent après un suivi de 10 ans d'une CD⁴⁵. Aussi, les MICI associées

aux IgAN se localisent à une fréquence élevée au niveau colique, ce qui diffère des localisations habituellement rapportées^{44,45}. Étant donné le nombre limité de patients, il faut cependant étudier ces données avec précautions (notamment l'impact des traitements ou encore le rôle d'une pathologie sur le phénotype et l'évolution de l'autre).

Le but de cette étude rétrospective était de décrire les IgAN associés aux MICI et de comparer ces données à un groupe témoin d'IgAN primitives. Les paramètres cliniques et biologiques des IgAN étaient assez semblables dans les 2 groupes. De plus, ces paramètres concordent avec ceux d'autres cohortes caucasiennes d'IgAN³⁰, caractérisées par une majorité de jeunes hommes adultes, souffrant d'hypertension artérielle dans 50% des cas, avec une protéinurie principalement autour de 200 mg/mmol, un DFGe initial < 60 ml/min/1,73m² dans 50% des cas et ayant pour 15% un mauvais pronostic rénal sur un suivi moyen de 6 ans. Cependant, nous avons constaté que les lésions histologiques étaient différentes entre les IgAN associées aux MICI et les IgAN primitives, avec une fréquence plus élevée de lésions M et une fréquence plus faible de lésions T2 dans le groupe MICI. En admettant que les critères de la classification d'Oxford ont un impact sur le pronostic d'IgAN primitives^{29,30,33}, notre étude a pourtant montré que les pronostics rénaux entre les deux groupes étaient similaires. Cette différence peut s'expliquer par un dépistage plus précoce, avant l'apparition de lésions tubulointerstitielles irréversibles, chez les patients déjà suivi médicalement pour une MICI. Aussi, il faut noter que les patients atteints de MICI, avant le diagnostic d'IgAN, recevaient plus fréquemment des corticoïdes et/ou des agents immunosuppresseurs que les patients du groupe témoin. Ces interventions thérapeutiques à visée digestive ont pu modifier les conditions d'apparition de la glomérulopathie, connaissant le rôle central de l'inflammation dans sa genèse^{13,17}. Fait intéressant, notre analyse univariée a montré que les corticoïdes semblaient limiter la progression de la maladie rénale. Bien que l'impact des corticoïdes demeure controversé chez les patients présentant des IgAN primitives³⁴, leur utilisation semble engendrer un bénéfice chez les patients présentant des lésions inflammatoires et une fibrose limitée³³, comme décrit avec cette série d'IgAN associées aux MICI.

Les anti-TNF α ont été associés au développement de vascularites systémiques et de manifestations auto-immunes⁹². Une revue de 233 cas de manifestations dysimmunitaires associées aux anti-TNF α rapportés dans la littérature jusqu'à 2006 objective 113 cas de vascularites dont 15 cas avec atteintes rénales⁹². La nature des lésions histologiques rénales est décrite dans 10 cas sans précision concernant l'immunofluorescence mais 2 cas sont considérés comme des vascularites à IgA. Une étude rétrospective multicentrique française en 2006 a identifiée 39 cas de vascularites associées aux anti-TNF α à visée rhumatologique, dont 7 avec atteintes rénales parmi lesquelles les

biopsies étaient disponibles dans 3/7 cas révélant des dépôts d'IgA dans 2/3 cas⁹³. Cependant, il a également été observé qu'un traitement par anti-TNF α pouvait être associé à l'induction d'une rémission d'IgAN⁹⁴. Dans notre étude, nous n'avons pas identifié de caractéristiques spécifiques chez les patients ayant déjà été traités par des agents anti-TNF α , comparativement aux patients n'ayant pas reçu ces traitements (Tableau 5). Au diagnostic de l'IgAN, la MICI était active dans 5 cas. Parmi ces derniers, les anti-TNF α ont été introduits après le diagnostic d'IgAN dans 2 cas avec une évolution favorable de la néphropathie et de la MICI (sujets 19 et 20, annexe 6). Concernant les 3 cas restants, 1 seul cas recevait encore des anti-TNF α au diagnostic de l'IgAN avec une évolution favorable de la néphropathie sous corticoïdes mais un contrôle partiel de la MICI (sujet 17, annexe 6). Pour autre exemple, un patient en rémission de la CD sous anti-TNF α a développé l'IgAN lors de l'espacement du traitement par anti-TNF α (sujet 6, annexe 6). D'autres études portant sur des cohortes plus importantes en effectif sont nécessaires pour déterminer le rôle du traitement par anti-TNF α dans l'apparition des IgAN associées aux MICI. En effet de nombreuses inconnues demeurent concernant l'association IgAN et anti-TNF α , comme l'évolution de l'IgAN par rapport à l'activité ou la rémission de la MICI, des données pharmacocinétiques relatives aux anti-TNF α et à la survenue de l'IgAN, ou le niveau d'immunisation contre les agents anti-TNF α chez les patients développant une IgAN associée à une MICI.

Notre étude comporte des limites inhérentes à toute étude rétrospective. La relecture centralisée des biopsies rénales n'a pu être effectuée que dans 146 cas sur 158. La collecte rétrospective des données a engendré des biais potentiels, notamment concernant le score d'activité de la MICI obtenu dans 19/24 cas ou le manque de certaines données cliniques au diagnostic. Enfin, le nombre relativement faible de patients inclus dans cette étude ne permet pas de tirer de conclusion définitive sur les stratégies thérapeutiques des IgAN associées aux MICI.

Notre étude montre qu'il existe une similitude clinique et pronostique entre l'IgAN primitive et l'IgAN associée aux MICI. Cette observation suggère que l'inflammation digestive, qu'elle soit patente jusqu'à générer une MICI^{44,45} ou qu'elle soit infra-clinique comme dans l'IgAN primitive⁸, est associée au même phénotype néphrologique en cas d'IgAN. Le rôle potentiel de l'inflammation digestive dans l'IgAN a justifié l'essai NEFIGAN. Celui-ci, basé sur l'administration de Budésonide, corticothérapie formulée pour se libérer au niveau iléal, a montré une réduction statistiquement significative de 24.4% de la protéinurie chez des patients souffrant d'IgAN primitive dans le groupe interventionnel par rapport au groupe contrôle⁹⁵. Cette diminution de protéinurie, passant de 0.8 gr/gr à 0.6 gr/gr, reste cependant modeste. De plus, les effets indésirables pouvant être corrélés à un passage systémique des corticoïdes (syndrome de cushing, acnée, hirsutisme, trouble de l'humeur)

étaient plus fréquents dans le groupe interventionnel, ce qui nuance l'effet anti-inflammatoire proprement intestinal dans la réduction de la protéinurie. Ainsi, l'impact thérapeutique de la modulation de l'inflammation intestinale sur l'évolution à long terme de la glomérulopathie reste à investiguer et fait l'objet d'un essai en cours (NCT03643965).

VI. CONCLUSION

Les MICI sont classiquement listées comme pathologies pouvant être associées aux néphropathies à IgA (IgAN), ce qui résonne avec l'émergence d'hypothèses impliquant la muqueuse intestinale dans la genèse de l'IgAN. Plusieurs liens peuvent être évoqués à partir des données de la littérature entre les IgAN et les MICI dont, entre autres, des gènes de susceptibilité partagés, un rôle des interactions hôte-microbiote, ou encore des anomalies de glycosylation des IgA. Cependant, aucun modèle physiopathologique reliant les deux pathologies n'a été clairement décrit. Il est par ailleurs évoqué le caractère fortuit de cette association étant donné la prévalence importante de dépôts mésangiaux à IgA infracliniques dans la population générale. En effet, l'incidence des MICI est en augmentation nette en Asie, où la démographie est importante, suggérant que dans les décennies à venir la prévalence y sera la plus élevée. Or, la prévalence de l'IgAN est élevée dans cette région ce qui pourrait conduire à constater cette association de plus en plus fréquemment. De plus, les caractéristiques cliniques des IgAN associées aux MICI ne reposent que sur des rapports de cas isolés et aucune analyse de cohorte n'a été publiée à ce jour. Il existe ainsi peu de données sur les similitudes ou les différences entre les IgAN primitives et les IgAN associés aux MICI.

Cette cohorte rétrospective multicentrique française est la première à décrire les cas d'IgAN associés aux MICI sur le plan clinique, histologique et évolutif. Elle montre que les patients se présentent fréquemment au diagnostic avec une hypertension, une protéinurie de l'ordre de 2 gr/j, une insuffisance rénale chronique modérée et une inflammation glomérulaire. L'évolution est indolente dans la majorité des cas avec un mauvais pronostic rénal dans seulement 16% des cas au bout d'un suivi d'environ 6 ans. L'IgAN associée aux MICI est similaire à l'IgAN primitive au niveau de la présentation clinico-histologique et au plan évolutif.

Ces résultats suggèrent que l'IgAN n'est pas impactée par le niveau d'inflammation digestive, sous réserve des limites de l'étude rétrospective. Des approches prospectives sont nécessaires pour identifier un rôle pronostique des MICI sur la survie rénale en cas d'IgAN. Cela permettrait également d'analyser l'impact de l'administration des biothérapies, notamment des anti-TNF α , sur le devenir rénal. En caractérisant plus précisément ces phénotypes d'IgAN associées aux MICI, il sera possible d'identifier des mécanismes physiopathologiques pouvant impliquer de nouvelles cibles thérapeutiques comme le microbiote intestinal.

ANNEXES

Annexe 1. Classification histologique d'Oxford dans la néphropathie à dépôt d'immunoglobuline A

Adapté de Barbour, S. J. et al, « The MEST score ... in IgA nephropathy », *Kidney Int*, 2016²⁹.

Variable	Definition	Score	
M	Mesangial hypercellularity	M0	Absent to ≤50% of glomeruli
		M1	>50% of glomeruli
E	Endocapillary hypercellularity	E0	Absent
		E1	Present
S	Segmental sclerosis/adhesions/synechia	S0	Absent
		S1	Present
T	Tubular atrophy and interstitial fibrosis	T0	Absent to ≤25% of the cortex
		T1	25%-50% of the cortex
		T2	>50% of the cortex
C	Crescents	C0	Absent
		C1	1%-24% of the glomeruli
		C2	≥25% of glomeruli

Annexe 2. Index d'activité d'Harvey-Bradshaw

Adapté de Harvey RF, Bradshaw JM. *A simple index of Crohn's-disease activity*, *Lancet* 1980.

Bien être général	Bon = 0 Moyen = 1 Médiocre = 2 Mauvais = 3 Très mauvais = 4
Douleurs abdominales	Absentes = 0 Faibles = 1 Moyennes = 2 Intenses = 3
Selles liquides	Nombre/jour
Masse abdominale	Absente = 0 Douteuse = 1 Certaine = 2 Certaine avec défense
Signes extra-digestifs, fistule, fissure anale	1 point par item présent
Score (= somme)	
Score < 4 : maladie inactive	
Score compris entre 4 et 12 : maladie active	
Score supérieur à 12 : maladie active très sévère	

Annexe 3. Score partiel de Mayo

Adapté de Lewis JD et al, *Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis, Inflamm Bowel Dis.* 2008.

Fréquence des selles	0 : normale 1 : 1 à 2 selles en plus du nombre habituel 2 : 3 à 4 selles en plus du nombre habituel 3 : >5 selles en plus du nombre habituel
Présence de sang dans les selles	0 : absent 1 : < 50% des émissions 2 : > 50% des émissions 3 : sang pur par l'anus
Appréciation globale de la gravité	0 : quiescente 1 : activité légère 2 : activité modérée 3 : maladie sévère
Score (= somme) Score ≤ 1 : rémission Score entre 2 et 4 : activité faible Score entre 5 et 6 : activité modérée Score entre 7 et 9 : activité sévère	

Annexe 4. Classification de Montréal

Adapté de Ungaro R et al, *Ulcerative Colitis, Lancet* 2017⁴⁴ et de Torres J et al, *Crohn's disease, Lancet* 2017⁴⁵.

CRITÈRES	MICI	Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
Âge		A1 : < 16 ans A2 : 17-40 ans A3 : > 40 ans	A1 : < 16 ans A2 : 17-40 ans A3 : > 40 ans
Localisation		L1 : iléale L2 : colique L3 : iléo-colique L4 : Oro-œso-gastrique	E1 : Rectum E2 : Extension au colon gauche E3 : Pancolite
Phénotype		B1 : Pas de sténose ni de fistule B2 : Sténose B3 : Fistule +p : atteinte périnéale	X

Annexe 5. Principales caractéristiques des patients IgAN + MICI issus de la littérature

Ref.	Publication date	Epidemiological data			First diagnosis	IBD pattern			Kidney features at IgA onset					Management and outcome				
		Age	Sex	Origin		Type	Other EIM	AntiTNF α	HBP	Hematuria	Proteinuria	eGFR	Histology	Duration of follow up	Steroid for IgAN	Proteinuria	eDFG	Outcome
71	1984	22	♀	-	IBD	CD	-	-	-	-	1,5	90	-	-	Bolus first	-	-	+
71	1984	43	♂	-	IBD	UC	-	-	-	-	7	85	-	-	Bolus first	3	-	+
72	1989	21	♂	Asian	IgAN	UC	No	No	No	Micro	0,3	100	-	24	No	<0,5	100	+
73	1990	35	♂	-	IBD	-	Arthritis	No	No	Micro	0,6	90	-	-	-	0,5	90	+
74	1992	31	♂	-	IBD	CD	No	-	-	No	-	5	-	3	Bolus first	-	40	+
75	1994	21	♂	-	IBD	CD	-	-	-	-	1,1	'Normal'	-	24	Bolus first	0,25	'Normal'	+
76	1996	12	♀	Caucasian	IBD	CD	Eye	No	No	Macro	2,0	15	-	2	No	<0,5	'Normal'	+
77	1997	11	♀	Caucasian	IgAN	CD	Arthritis	No	-	Micro	0,3	'Normal'	Segmental sclerosis	84	Bolus first	<0,5	'Normal'	+
78	2001	26	♀	-	Concomitant	UC	No	No	No	Micro	0,3	'Normal'	-	4	No	<0,5	'Normal'	+
79	2002	13	♂	Asian	IgAN	CD	No	No	No	Macro	1,2	55	Crescent	24	Yes	<0,5	95	+
80	2005	29	♂	-	IgAN	CD	No	No	-	Macro	-	'Normal'	-	60	Bolus first	-	'Normal'	+
81	2006	72	♂	-	IBD	UC	Arthritis	No	-	Micro	0,5	20	-	35	-	<0,5	30	+
82	2006	25	♂	-	IBD	UC	Arthritis	Eye	No	Micro	0,6	125	-	24	-	<0,5	125	+
83	2010	31	♂	Caucasian	IBD	CD	No	No	No	No	0,5	50	TI damage	20	Bolus first	0,5	70	+
84	2012	18	♂	Asian	Concomitant	CD	No	No	No	Micro	-	25	Crescent/Segmental sclerosis/ TI damage	10	Bolus first	<0,5	40	+
85	2012	38	♀	Hispanic	IBD	UC	Eye	No	No	Micro	1,5	70	Crescent	3	Bolus first	1,5	95	+
86	2012	62	♀	Caucasian	Concomitant	CD	No	No	No	Micro	2,5	25	-	12	Yes	1,5	50	+
87	2015	22	♂	Asian	IBD	CD	No	Infliximab	No	Micro	0,2	130	-	9	No	<0,5	135	+
88	2016	46	♂	Asian	IgAN	CD	No	Infliximab	No	Micro	1,4	60	Crescent/ TI damage	12	Yes	0,3	-	+

Âge en années; Protéinurie en gr/jour; Durée de suivi en mois; CD: Maladie de Crohn; eGFR: Débit de filtration glomérulaire estimé selon CKD-EPI exprimé en ml/min/1,73m²; EIM: manifestation extraintestinale; HBP: Hypertension artérielle; IBD: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin; IgAN: Néphropathie à IgA; TI: Tubulo-interstitiel; TNF α : Tumor necrosis factor α ; UC: Recto-colite hémorragique

Annexe 6. Principales caractéristiques des patients avec IgAN et MICI de la cohorte française

Subject	Epidemiological data			First diagnosis	IBD pattern			Kidney features at IgA onset					Management and outcome				
	Age	Gender	Origin		Type	Other EIM	AntiTNF α	HBP	Hematuria	uPCR	eGFR	Histology	Duration of follow up	Steroid for IgAN	uPCR	eGFR	Outcome
1	47	♂	Caucasian	IBD	UC	No	No	Yes	Micro	472	37	MOS0E0T2C0	-	No	-	-	+
2	27	♂	African	IBD	CD	No	No	No	Micro	174	95	MOS1E1T1C1	72	No	432	5	ESRD - Dialysis
3*	36	♀	Caucasian	IBD	UC	No	No	Yes	No	200	93	MOS1E0T0C0	12	No	160	50	+
4*	42	♂	Caucasian	IBD	CD	No	Infliximab	No	Micro	71	58	M1S1E0T0C0	36	No	62	53	+
5	45	♂	Caucasian	IBD	CD	No	Infliximab	No	Micro	161	54	MOS1E0T0C0	60	No	221	9	ESRD - KT
6	23	♀	Caucasian	IBD	CD	No	Infliximab	Yes	No	72	69	M1S1E0T1C0	12	No	33,9	46	+
7	35	♀	Caucasian	IBD	UC	No	No	No	Micro	184	116	M1S0E0T0C0	156	No	80	95	+
8	64	♂	Caucasian	IBD	CD	No	No	Yes	No	466	30	M1S1E1T1C1	84	No	300	14	Decline eGFR > 50%
9	46	♂	Caucasian	IBD	CD	Arthritis	Infliximab	Yes	No	760	78	MOS0E0T0C0	36	No	90	80	+
10	51	♂	Caucasian	IBD	CD	No	Infliximab	Yes	No	260	52	MOS1E0T1C0	60	No	0	30	+
11*	25	♂	Caucasian	IBD	CD	No	No	No	No	79	97	-	72	No	0	105	+
12	61	♂	Caucasian	IBD	CD	Arthritis / Uveitis	Adalimumab / Infliximab	No	Macro	12	98	MOS0E0T0C0	24	No	0	91	+
13	27	♀	Caucasian	IBD	CD	Purpura / Keratitis	Infliximab	Yes	Micro	250	63	M1S1E0T1C0	12	Bolus first	92	58	+
14	13	♀	African	IBD	CD	Arthritis / Episcleritis	No	No	No	304	123	M1S1E1T1C1	24	Bolus first	20	150	+
15*	36	♂	Caucasian	IBD	UC	No	No	Yes	No	134	94	M1S1E1T0C1	192	Bolus first	637	57	+
16*	27	♀	Caucasian	IBD	CD	Arthritis/ Purpura	No	No	Macro	760	35	M1S1E1T1C1	216	Yes	15	-	ESRD - KT
17	32	♀	Caucasian	IBD	CD	Purpura	Adalimumab / Infliximab	No	Micro	900	59	M1S1E1T0C1	84	Yes	6	94	+
18	73	♂	Caucasian	IBD	CD	Purpura	No	No	No	120	17	M1S1E1T1C0	2,4	Bolus first	100	57	+
19	21	♀	Caucasian	IBD	CD	Arthritis	Infliximab	Yes	Micro	80	81	MOS0E0T0C0	264	Yes	60	44	+
20*	38	♂	Caucasian	IBD	CD	Arthritis	Infliximab	Yes	No	90	77	-	180	Yes	50	69	+
21	48	♀	Caucasian	IBD	CD	No	No	No	Micro	183	111	MOS1E1T1C0	36	Yes	0	81	+
22*	21	♂	Caucasian	IBD	CD	No	No	No	No	140	47	-	120	Yes	117	47	+
23	22	♂	Caucasian	IBD	UC	Bullous dermatoses	Infliximab	No	Micro	118	48	M1S1E1T1C1	36	Bolus first	260	97	+
24*	27	♂	Caucasian	IgAN	UC	Purpura	No	No	Micro	100	57	M1S1E1T2C1	108	Bolus first	16	35	+

*: Biopsie rénale sans relecture centralisée; Âge en années; Durée de suivi en mois; CD: Maladie de Crohn; eGFR: Débit de filtration glomérulaire estimé selon CKD-EPI exprimé en ml/min/1,73m²; EIM: manifestation extraintestinale; ESRD: Insuffisance rénale chronique terminale; HBP: Hypertension artérielle IBD: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin; IgAN: Néphropathie à IgA; KT: transplantation rénale; MEST-C issue de la classification Oxford comme décrit en annexe; UC: Recto-colite hémorragique; TNF α : Tumor necrosis factor α ; uPCR: Ratio protéinurie - créatininurie en mg/mmol

BIBLIOGRAPHIE

1. Mowat, A. M. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat. Rev. Immunol.* **3**, 331–341 (2003).
2. Prescott, D., Lee, J. & Philpott, D. J. An epithelial armamentarium to sense the microbiota. *Semin. Immunol.* **25**, 323–333 (2013).
3. Cerovic, V., Bain, C. C., Mowat, A. M. & Milling, S. W. F. Intestinal macrophages and dendritic cells: what's the difference? *Trends Immunol.* **35**, 270–277 (2014).
4. MacDonald, T. T., Monteleone, I., Fantini, M. C. & Monteleone, G. Regulation of homeostasis and inflammation in the intestine. *Gastroenterology* **140**, 1768–1775 (2011).
5. Johansson-Lindbom, B. & Agace, W. W. Generation of gut-homing T cells and their localization to the small intestinal mucosa. *Immunol. Rev.* **215**, 226–242 (2007).
6. Cao, A. T., Yao, S., Gong, B., Elson, C. O. & Cong, Y. Th17 cells upregulate polymeric Ig receptor and intestinal IgA and contribute to intestinal homeostasis. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **189**, 4666–4673 (2012).
7. Lin, M., Du, L., Brandtzaeg, P. & Pan-Hammarström, Q. IgA subclass switch recombination in human mucosal and systemic immune compartments. *Mucosal Immunol.* **7**, 511–520 (2014).
8. Floege, J. & Feehally, J. The mucosa-kidney axis in IgA nephropathy. *Nat. Rev. Nephrol.* **12**, 147–156 (2016).
9. Arnold, J. N., Wormald, M. R., Sim, R. B., Rudd, P. M. & Dwek, R. A. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Annu. Rev. Immunol.* **25**, 21–50 (2007).
10. Mestecky, J. *et al.* IgA nephropathy: molecular mechanisms of the disease. *Annu. Rev. Pathol.* **8**, 217–240 (2013).
11. Johansen, F.-E. & Kaetzel, C. S. Regulation of the polymeric immunoglobulin receptor and IgA transport: new advances in environmental factors that stimulate pIgR expression and its role in mucosal immunity. *Mucosal Immunol.* **4**, 598–602 (2011).
12. Alexander, K. L., Targan, S. R. & Elson, C. O. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Immunol. Rev.* **260**, 206–220 (2014).
13. Lai, K. N. *et al.* IgA nephropathy. *Nat. Rev. Dis. Primer* **2**, 16001 (2016).
14. Canaud, G. *et al.* Recurrence from primary and secondary glomerulopathy after renal transplant. *Transpl. Int. Off. J. Eur. Soc. Organ Transplant.* **25**, 812–824 (2012).
15. Gharavi, A. G. *et al.* Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **19**, 1008–1014 (2008).
16. Berthoux, F. *et al.* Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **23**, 1579–1587 (2012).
17. Monteiro, R. C. Recent advances in the physiopathology of IgA nephropathy. *Nephrol. Ther.* **14 Suppl 1**, S1–S8 (2018).
18. Berthelot, L. *et al.* Transglutaminase is essential for IgA nephropathy development acting through IgA receptors. *J. Exp. Med.* **209**, 793–806 (2012).
19. Moura, I. C. *et al.* 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. JASN* **16**, 2667–2676 (2005).
20. Wehbi, B. *et al.* Mesangial Deposition Can Strongly Involve Innate-Like IgA Molecules Lacking Affinity Maturation. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **30**, 1238–1249 (2019).
21. Floege, J. Fatal Attraction: Immunoglobulin A and the Glomerular Mesangium. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **30**, 1139–1141 (2019).
22. McGrogan, A., Franssen, C. F. M., Vries, D. & S, C. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol. Dial. Transplant.* **26**, 414–430 (2011).
23. Kiryluk, K. *et al.* Genetic studies of IgA nephropathy: past, present, and future. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* **25**, 2257–2268 (2010).
24. Suzuki, K. *et al.* Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int.* **63**, 2286–2294 (2003).
25. Rodrigues, J. C., Haas, M. & Reich, H. N. IgA Nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **12**, 677–686 (2017).
26. Li, X.-W. *et al.* Long-term outcome of IgA nephropathy with minimal change disease: a comparison between patients with and without minimal change disease. *J. Nephrol.* **29**, 567–573 (2016).
27. Nasr, S. H. & D'Agati, V. D. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a new twist on an old disease. *Nephron Clin. Pract.* **119**, c18-25; discussion c26 (2011).
28. Berthoux, F. *et al.* Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **22**, 752–761 (2011).
29. Barbour, S. J. *et al.* The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int.* **89**, 167–175 (2016).
30. Coppo, R. *et al.* Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int.* **86**, 828–836 (2014).
31. Haas, M. *et al.* A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **28**, 691–701 (2017).
32. Cheng, J. *et al.* ACEI/ARB therapy for IgA nephropathy: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int. J. Clin. Pract.* **63**, 880–888 (2009).
33. Tesar, V. *et al.* Corticosteroids in IgA Nephropathy: A Retrospective Analysis from the VALIGA Study. *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* **26**, 2248–2258 (2015).
34. Rauen, T. *et al.* Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **373**, 2225–2236 (2015).
35. Lv, J. *et al.* Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA* **318**, 432–442 (2017).
36. Ramos, G. P. & Papadakis, K. A. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin. Proc.* **94**, 155–165 (2019).
37. Liu, J. Z. *et al.* Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat. Genet.* **47**, 979–986 (2015).
38. Ng, S. C. *et al.* Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet Lond. Engl.* **390**, 2769–2778 (2018).
39. Sartor, R. B. & Wu, G. D. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology* **152**, 327–339.e4 (2017).
40. Van der Sluis, M. *et al.* Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology* **131**, 117–129 (2006).
41. Fritz, T., Niederreiter, L., Adolph, T., Blumberg, R. S. & Kaser, A. Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge. *Gut* **60**, 1580–1588 (2011).

42. Neurath, M. F. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. *Nat. Immunol.* **20**, 970–979 (2019).
43. Feagan, B. G. *et al.* Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1946–1960 (2016).
44. Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L. & Colombel, J.-F. Ulcerative colitis. *Lancet Lond. Engl.* **389**, 1756–1770 (2017).
45. Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J.-F. & Peyrin-Biroulet, L. Crohn's disease. *Lancet Lond. Engl.* **389**, 1741–1755 (2017).
46. Wright, E. K. *et al.* Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* **148**, 938–947.e1 (2015).
47. Shah, S. C., Colombel, J.-F., Sands, B. E. & Narula, N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long-term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **14**, 1245–1255.e8 (2016).
48. Siegel, C. A. *et al.* Development of an index to define overall disease severity in IBD. *Gut* **67**, 244 (2018).
49. Mowat, C. *et al.* Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* **60**, 571–607 (2011).
50. Rutgeerts, P. *et al.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* **353**, 2462–2476 (2005).
51. Amiot, A. *et al.* Three-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multi-centre cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **50**, 40–53 (2019).
52. Colombel, J. F. *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* **362**, 1383–1395 (2010).
53. Kyrilyuk, K. *et al.* Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat. Genet.* **46**, 1187–1196 (2014).
54. Inoue, T. *et al.* Deficiency of N-acetylgalactosamine in O-linked oligosaccharides of IgA is a novel biologic marker for Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **18**, 1723–1734 (2012).
55. Fu, J. *et al.* Loss of intestinal core 1-derived O-glycans causes spontaneous colitis in mice. *J. Clin. Invest.* **121**, 1657–1666 (2011).
56. Theodoratou, E. *et al.* The role of glycosylation in IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **11**, 588–600 (2014).
57. Lin, J.-R. *et al.* Interleukin-17 promotes the production of underglycosylated IgA1 in DAKIKI cells. *Ren. Fail.* **40**, 60–67 (2018).
58. Brandtzaeg, P., Carlsen, H. S. & Halstensen, T. S. The B-cell system in inflammatory bowel disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* **579**, 149–167 (2006).
59. Hirota, K. *et al.* Plasticity of Th17 cells in Peyer's patches is responsible for the induction of T cell-dependent IgA responses. *Nat. Immunol.* **14**, 372–379 (2013).
60. Wang, J. *et al.* Dysregulated LIGHT expression on T cells mediates intestinal inflammation and contributes to IgA nephropathy. *J. Clin. Invest.* **113**, 826–835 (2004).
61. McCarthy, D. D. *et al.* Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J. Clin. Invest.* **121**, 3991–4002 (2011).
62. Xin, G. *et al.* Serum BAFF is elevated in patients with IgA nephropathy and associated with clinical and histopathological features. *J. Nephrol.* **26**, 683–690 (2013).
63. Zhang, P. *et al.* B Cell-Activating Factor as a New Potential Marker in Inflammatory Bowel Disease. *Dig. Dis. Sci.* **61**, 2608–2618 (2016).
64. Rostoker, G. *et al.* Mucosal immunity in primary glomerulonephritis. III. Study of intestinal permeability. *Nephron* **63**, 286–290 (1993).
65. De Angelis, M. *et al.* Microbiota and metabolome associated with immunoglobulin A nephropathy (IgAN). *PLoS One* **9**, e99006 (2014).
66. Qin, W. *et al.* External suppression causes the low expression of the Cosmc gene in IgA nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **23**, 1608–1614 (2008).
67. Chemouny, J. M. *et al.* Modulation of the microbiota by oral antibiotics treats immunoglobulin A nephropathy in humanized mice. *Nephrol. Dial. Transplant. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.* **34**, 1135–1144 (2019).
68. Palm, N. W. *et al.* Immunoglobulin A coating identifies colitogenic bacteria in inflammatory bowel disease. *Cell* **158**, 1000–1010 (2014).
69. Nigam, S. K. & Bush, K. T. Uraemic syndrome of chronic kidney disease: altered remote sensing and signalling. *Nat. Rev. Nephrol.* **15**, 301–316 (2019).
70. Ambruzs, J. M., Walker, P. D. & Larsen, C. P. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. CJASN* **9**, 265–270 (2014).
71. Hubert, D., Beaufile, M. & Meyrier, A. [Immunoglobulin A glomerular nephropathy associated with inflammatory colitis. Apropos of 2 cases]. *Presse Medicale Paris Fr.* **1983** **13**, 1083–1085 (1984).
72. Iida, H. *et al.* IgA nephropathy complicated by ulcerative colitis. *Nephron* **53**, 285–286 (1989).
73. Peeters, A. J., van den Wall Bake, A. W., Daha, M. R. & Breeveld, F. C. Inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis associated with cutaneous vasculitis, glomerulonephritis, and circulating IgA immune complexes. *Ann. Rheum. Dis.* **49**, 638–640 (1990).
74. Hirsch, D. J., Jindal, K. K., Trillo, A. & Cohen, A. D. Acute renal failure in Crohn's disease due to IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis. Off. J. Natl. Kidney Found.* **20**, 189–190 (1992).
75. Kammerer, J., Genin, I., Michel, P. & Gassmann-Cosme, H. [Glomerulonephritis caused by mesangial deposits of immunoglobulins A associated with Crohn disease]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **18**, 293 (1994).
76. Dabadie, A., Gié, S., Taque, S., Babut, J. M. & Roussey, M. [Glomerular nephropathy with IgA mesangium deposits and Crohn disease]. *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.* **3**, 884–887 (1996).
77. McCallum, D., Smith, L., Harley, F. & Yiu, V. IgA nephropathy and thin basement membrane disease in association with Crohn disease. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* **11**, 637–640 (1997).
78. Trimarchi, H. M., Iotti, A., Iotti, R., Freixas, E. A. & Peters, R. Immunoglobulin A nephropathy and ulcerative colitis. A focus on their pathogenesis. *Am. J. Nephrol.* **21**, 400–405 (2001).
79. Takemura, T., Okada, M., Yagi, K., Kuwajima, H. & Yanagida, H. An adolescent with IgA nephropathy and Crohn disease: pathogenetic implications. *Pediatr. Nephrol. Berl. Ger.* **17**, 863–866 (2002).
80. Forshaw, M. J., Guirguis, O. & Hennigan, T. W. IgA nephropathy in association with Crohn's disease. *Int. J. Colorectal Dis.* **20**, 463–465 (2005).
81. Onime, A. *et al.* Immunoglobulin A nephropathy complicating ulcerative colitis. *Int. Urol. Nephrol.* **38**, 349–353 (2006).
82. de Moura, C. G., de Moura, T. G. G., de Souza, S. P. & Testagrossa, L. Inflammatory bowel disease, ankylosing spondylitis, and IgA

- nephropathy. *J. Clin. Rheumatol. Pract. Rep. Rheum. Musculoskelet. Dis.* **12**, 106–107 (2006).
83. Filiopoulos, V. *et al.* IgA nephropathy in association with Crohn's disease: a case report and brief review of the literature. *Ren. Fail.* **32**, 523–527 (2010).
 84. Choi, J.-Y. *et al.* A case of rapidly progressive IgA nephropathy in a patient with exacerbation of Crohn's disease. *BMC Nephrol.* **13**, 84 (2012).
 85. Ku, E., Ananthapanyasut, W. & Campese, V. M. IgA nephropathy in a patient with ulcerative colitis, Graves' disease and positive myeloperoxidase ANCA. *Clin. Nephrol.* **77**, 146–150 (2012).
 86. Pipili, C., Michopoulos, S., Sotiropoulou, M., Mpakirtzi, T. & Grapsa, E. Is there any association between IgA nephropathy, Crohn's disease and Helicobacter pylori infection? *Ren. Fail.* **34**, 506–509 (2012).
 87. Kang, G. H. *et al.* IgA Nephropathy may be a Disease Related to Crohn's Disease. *Br. J. Med. Med. Res.* **9**, 1–6 (2015).
 88. Terasaka, T. *et al.* The possible involvement of intestine-derived IgA1: a case of IgA nephropathy associated with Crohn's disease. *BMC Nephrol.* **17**, 122 (2016).
 89. Ott, C. & Schölmerich, J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **10**, 585–595 (2013).
 90. Vavricka, S. R. *et al.* Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **21**, 1982–1992 (2015).
 91. Stevens PE, Levin A & for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members*. Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann. Intern. Med.* **158**, 825–830 (2013).
 92. Ramos-Casals, M. *et al.* Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* **86**, 242–251 (2007).
 93. Saint Marcoux, B., De Bandt, M. & CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Vasculitides induced by TNFalpha antagonists: a study in 39 patients in France. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* **73**, 710–713 (2006).
 94. Bhagat Singh, A. K., Jeyaruban, A. S., Wilson, G. J. & Ranganathan, D. Adalimumab-induced IgA nephropathy. *BMJ Case Rep.* **12**, (2019).
 95. Fellström, B. C. *et al.* Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Lond. Engl.* **389**, 2117–2127 (2017).

Étude rétrospective multicentrique de néphropathies à dépôts d'immunoglobuline A associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Contexte : Les caractéristiques sémiologiques et le pronostic rénal des patients atteints de néphropathie à immunoglobuline A (IgAN) survenant dans un contexte de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) (IgAN+MICI) ont été peu étudiés. Cette étude a analysé le phénotype des MICI, la présentation néphrologique, la prise en charge thérapeutique et le pronostic des IgAN+MICI.

Méthode : Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique avec analyse histologique centralisée d'IgAN associées aux MICI. Nous avons comparé leurs principales caractéristiques cliniques et histologiques et leur survie rénale avec une cohorte de 134 patients atteints d'IgAN primitives.

Résultats : La maladie de Crohn représentait 75 % des MICI dans cette cohorte d'IgAN+MICI. La néphropathie est apparue dans 23/24 cas après le diagnostic de MICI (9±6 ans en moyenne). Les MICI étaient en phase active au moment de l'apparition de la néphropathie chez 23,6 % des sujets. L'hypertension était présente chez 41,7 % des patients. Le rapport protéine/créatinine urinaire était supérieur à 50 mg/mmol chez 95,8 % des patients (254 mg/mmol en moyenne). Au moment de la biopsie rénale, 13/24 patients présentaient un DFGe supérieur à 60 ml/min/1,73 m² et un seul patient a nécessité une épuration extra-rénale. La relecture centralisée des biopsies rénales a révélé des lésions M1, E1, S1, T1+T2 et C1+C2 dans 57%, 48%, 76%, 57% et 38% des cas respectivement selon la classification MEST-C d'Oxford. Une corticothérapie a été administrée dans 50 % des cas avec une initiation intraveineuse dans la moitié des cas. Après un suivi moyen de 6,8 ans, 4 patients (16,7 %) ont évolué défavorablement en développant une insuffisance rénale chronique terminale (n = 3) ou une diminution > 50 % du DFGe initial (n = 1). Les MICI n'ont pas été associées à un mauvais pronostic rénal comparativement aux IgAN primitives (HR = 0,72, 95 % IC : [0.3 - 2], p = 0,51).

Conclusions : Cette première cohorte suggère que les IgAN associées aux MICI et les IgAN primitives possèdent une présentation clinique et une évolution rénale similaires.

Mots-clés : Néphropathie à IgA ; maladie inflammatoire de l'intestin ; maladie de Crohn ; rectocolite hémorragique; glomérulonéphrite.

IgA nephropathy in association with inflammatory bowel disease: results from a retrospective nationwide study

Background: Clinical, pathological characteristics and kidney outcome of patients with immunoglobulin A nephropathy (IgAN) occurring in a context of inflammatory bowel disease (IBD) (IBD-associated IgAN) have been poorly investigated. This study analyzed IBD pattern, kidney features at IgAN onset, therapeutic management and outcome of these patients .

Method: We conducted a multicentric retrospective study with centralized histological review to identify patients with IBD-associated IgAN. We compared their main clinical pathological characteristics and renal survival with a cohort of 134 patients with primary IgAN without IBD.

Results: Crohn's disease accounted for 75% of IBD in this IBD-associated IgAN cohort. IgAN occurred in 23/24 cases after the diagnosis of IBD (median 9±6 years). IBD was considered as active at IgAN onset in 23.6%. Hypertension was present in 41.7% of patients. Urinary protein-to-creatinine ratio was higher than 50 mg/mmol in 95.8% of patients (mean 254 mg/mmol). At the time of renal biopsy, 13/24 patients have eGFR higher than 60 ml/min/1.73m² and only one patient required renal replacement therapy. Centralized review of kidney biopsies, according to Oxford MEST-C classification, found M1, E1, S1, T1+T2 and C1+C2 lesions in 57%, 48%, 76%, 57% and 38% of cases, respectively. Steroids were used in 50% cases, started intravenously in half of the cases. After an average follow-up of 6.8 years, 4 patients (16.7%) reached a poor kidney outcome defined as end-stage-renal-disease (n=3) or a decline > 50% of initial eGFR (n=1). IBD was not associated with a poor kidney outcome in comparison with IgAN without IBD group (HR = 0.72, 95%CI: [0.3 - 2], p = 0.51).

Conclusions: This first case series suggests that IBD-associated IgAN and primary IgAN have similar clinic-biological presentation and evolution.

Keywords: IgA nephropathy; inflammatory bowel disease; Crohn's disease; ulcerative colitis; glomerulonephritis.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15 rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06