

JAMA | Original Investigation

Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy The TESTING Randomized Clinical Trial

Jicheng Lv, MD; Muh Geot Wong, PhD; Michelle A. Hladunewich, MD; Vivekanand Jha, MD; Lal Seong Hooi, MB, BChir; Helen Monaghan, BSc; Minghui Zhao, MD; Sean Barbour, MD, PhD; Meg J. Jardine, PhD; Heather N. Reich, MD; Daniel Cattran, MD; Richard Glassock, MD; Adeera Levin, MD; David C. Wheeler, MD; Mark Woodward, PhD; Laurent Billot, MSc, MRes; Sandrine Stepien, MSc; Kris Rogers, PhD; Tak Mao Chan, MD; Zhi-Hong Liu, MD; David W. Johnson, MBBS, PhD; Alan Cass, PhD; John Feehally, MD; Jürgen Floege, MD; Giuseppe Remuzzi, MD; Yangfeng Wu, MD; Rajiv Agarwal, MD; Hong Zhang, MD, PhD; Vlado Perkovic, MBBS, PhD; for the TESTING Study Group

Publication : JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION

JAMA, 2022; 327 (19):1888-1898 ; Doi 10.1001/jama.2022.5368

Mots-clés : IgA nephropathy - Corticosteroids - Kidney outcomes - Adverse events

Introduction

A ce jour la place de la corticothérapie chez les patients atteints de néphropathie à IgA (IgAN) fait l'objet de controverse

L'étude TESTING est une étude multicentrique, internationale, en double aveugle, randomisée, comparant un groupe de patients atteints d'IgAN de traités par corticoïdes pendant 6 à 9 mois versus placebo.

Dans cette étude, 503 patients atteints d'IgAN avec eGFR > 20 ml/min/1.73m² qui gardaient une protéinurie >1gr/24h après 3 mois d'inhibiteurs du SRA étaient randomisés entre groupe traité par méthylprednisolone et groupe placebo. La posologie était de 0.6-0.8 mg/kg/jr de méthylprednisolone max 48 mg/jr avec décroissance mensuelle après les 2 premiers mois, sur 6 à 9 mois.

A la moitié du recrutement (262 patients) et devant la survenue d'un taux plus élevé d'effets secondaires graves notamment infectieux dans le groupe corticothérapie, le protocole a été modifié et la posologie diminuée à 0.4 mg/kg/jour, max 32 mg/jr (NDLR : équivalent prednisone 40 mg/jour). Ces patients recevaient alors en sus un traitement anti-pneumocystose par sulfamethoxazole-triméthoprime.

Le critère principal de jugement était basé sur un critère composite incluant une baisse de 40% du eGFR, l'insuffisance rénale requérant la dialyse ou la greffe, et le décès secondaire à l'insuffisance rénale.

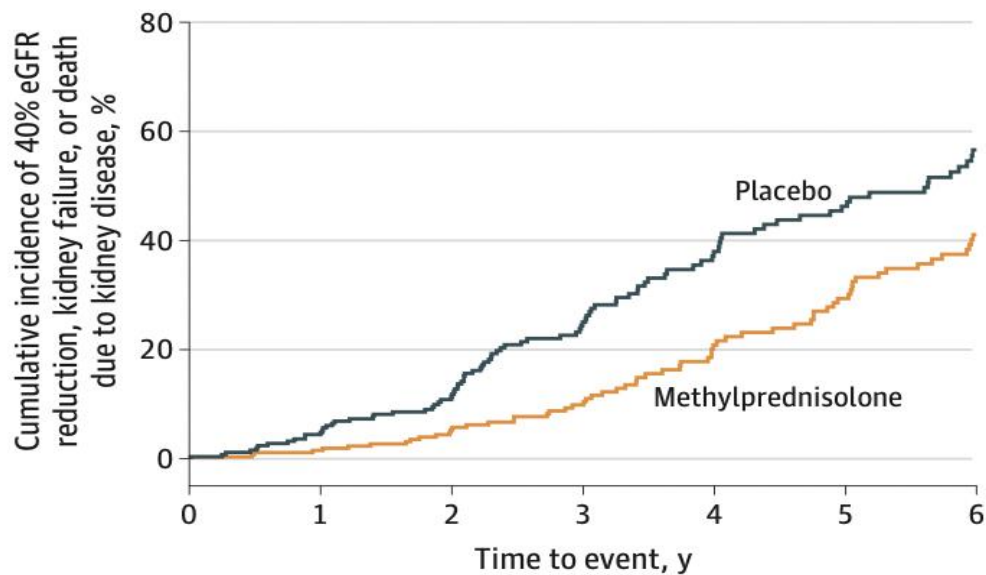
Résultats

Après un suivi moyen de 4 ans, le critère d'évaluation principal est survenu chez 28.8 % des patients du groupe traité vs 43.1% dans le groupe placebo (HR 0.53, IC95% 0.39-0.72, p<0.001). Le bénéfice était constaté quel que soit la posologie de corticoïde utilisée. En dose pleine, HR 0.58 (IC95% 0.41-0.81) et en dose réduite HR 0.27 (IC95% 0.11-0.65).

La protéinurie des 24h était significativement plus basse au cours du suivi précoce dans le groupe traité 1.7 gr/jr vs placebo 2.4 gr/jr, mais il n'y avait plus de différence après 3 ans de suivi.

Les effets secondaires graves étaient plus fréquents dans le groupe traité avec une survenue chez 10.9% des patients contre 2.8% dans le groupe placebo. Leur survenue concerne surtout les patients du groupe traités à forte dose, 16.2% vs 3.2% pour le groupe placebo.

A Primary outcome in all patients



No. of patients at risk	0	1	2	3	4	5	6
Methylprednisolone	257	250	215	161	105	92	66
Placebo	246	234	188	127	76	66	44

Points forts

Etude puissante, internationale, multiethnique, randomisée et contrôlée.

Efficacité démontrée du traitement par corticoïdes sur les paramètres néphrologiques

Appariement sur l'histologie (M-S-E)

Bénéfice rénal démontré alors que la moitié des participants du groupe traité reçoit du sulfaméthoxazole-triméthoprime connu pour diminuer le eGFR

Points faibles

Modification du protocole thérapeutique en cours d'étude suite à la survenue d'effets indésirables graves dans le groupe traité

Perte progressive des bénéfices rénaux des corticoïdes à long terme

Majorité de patients asiatiques, reproductibilité chez les autres ethnies ?

Conclusion

D'après les résultats de TESTING study, la corticothérapie est un traitement efficace de l'IgAN mais augmente le risque infectieux, ce qui justifie des posologies modérées. L'arrivée de nouveaux traitements devrait permettre de réduire la corticothérapie systémique en agissant sur le hit 1 ou 4 (hypothèse pathogénique des 4 hits). Des essais de phase 2/3 sont en cours avec les inhibiteurs du C5aR et des corticoïdes reformulés agissant sur l'iléon distal entre autres.

Dr Thomas Lamy pour la *commission Néphrologie clinique* de la SFNDT

10 juin 2022