



**HAL**  
open science

# Évaluation de la prévention de la récurrence de hyalinose segmentaire et focale par échanges plasmatiques pré- et post-opératoires en transplantation rénale

David Dbruley@gmail.Com Bruley

## ► To cite this version:

David Dbruley@gmail.Com Bruley. Évaluation de la prévention de la récurrence de hyalinose segmentaire et focale par échanges plasmatiques pré- et post-opératoires en transplantation rénale. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00748275

**HAL Id: dumas-00748275**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00748275>**

Submitted on 7 Nov 2012

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : [thesebum@ujf-grenoble.fr](mailto:thesebum@ujf-grenoble.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2012

N°

**Évaluation de la prévention de la récurrence de hyalinose  
segmentaire et focale par échanges plasmatiques pré- et  
post-opératoires en transplantation rénale.**

THESE

Présentée pour l'obtention du DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble

Le 25 octobre 2012

Par **David BRULEY,**

Né le 6 février 1983 à Clermont-Ferrand

Devant le jury composé de :

Président de jury :	P. ZAOUI	Professeur universitaire
Directeur de thèse :	P. MALVEZZI	Praticien hospitalier
Membres du jury :	C. POUTEIL-NOBLE	Professeur universitaire
	L. ROSTAING	Professeur universitaire
	F. BAYLE	Praticien hospitalier

# Remerciements

## **Au Professeur Philippe Zaoui,**

pour avoir accepté mes précédentes expériences dans d'autres spécialités, pour m'avoir soutenu et encouragé par la suite. Merci pour votre humour sarcastique et vos pointes d'esprit inépuisables. Je vous adresse toute ma considération.

## **Au Professeur Claire Pouteil-Noble et au Professeur Lionel Rostaing,**

pour avoir accepté de juger mon travail et me faire l'honneur de siéger en tant que membres du jury de ma thèse. Je vous présente tout mon respect.

## **Au Docteur Paolo Malvezzi,**

pour avoir su trouver la bonne distance pour m'encadrer et me stimuler. Pour ta façon et ta générosité méridionales qui me font traverser les Alpes. Pour tes prises de position énergiques, tu nous mets face à nos responsabilités et réveilles le meilleur de nous-mêmes. Reçois ainsi toute mon estime.

## **Au Docteur François Bayle,**

pour conserver intacte la passion de la Médecine et de l'Homme. Pour ta finesse et ta vivacité d'esprit, toujours au service de ton intelligence du cœur. Tu resteras un modèle pour moi.

Je remercie également **Nicole Pinel** et **Barbara Burroni** pour leur "oeil" perspicace, ainsi que **Jeanne Feillée** et **Thomas Jouve** pour leur tête pleine de "X" et de "p" !

Plus largement, un grand merci et une reconnaissance sans faille pour tous les médecins qui m'ont transmis leur savoir et m'ont permis de grandir au cours de cet internat. **Jeannot** et **Michelangelo**, votre intégrité et votre perspicacité nous illuminent, vous m'êtes essentiels. **Emilie** et **Laure**, vous m'avez encadré avec patience, compétence et dévouement. J'espère être digne de votre enseignement et de votre amitié précieuse.

Sans eux, je ne serai pas là :

**mes co-internes** qui me soutiennent et me dérident tout au long de ces journées, les **infirmiers** et **infirmières**, les **aide-soignants** et **aide-soignantes**, les **agents des services hospitaliers** qui n'ont jamais été avares en coups de pouce divers et encouragements variés, les **patients** qui me permettent d'apprendre et qui donnent sens à notre métier.

Je dédie cette thèse à Caroline, ma tante, en écho à la sienne, bien rangée dans les fameuses boiseries Rue des Écoles. Elle sait particulièrement que les thèses ne traitent pas seulement des entrailles mais parfois aussi, en proviennent.

Présents et constants, depuis le début comme à l'heure de boucler cette thèse, mes parents et leur amour indéfectible ne me quitteront pas. Vive les Tupperware et les batteries automobiles !

Mathieu et Noémie, votre confiance et votre compréhension de mes manques m'a toujours étonné et ému. Pourquoi encore, puisque nous sommes si proches ?

Vous tous qui avez fait le déplacement, physiquement ou en pensée, famille ou amis. Ces kilomètres parcourus sont pour moi un témoignage touchant que je n'oublierai pas.

The Mind lives on the Heart  
Like any Parasite –  
If that is full of Meat  
The Mind is fat –

But if the Heart omit –  
Emaciate the Wit –  
The Aliment of it  
So absolute. (1384\*)

Du Cœur, l'Esprit se nourrit  
Comme tout Parasite –  
Si le Cœur est Riche  
L'Esprit profite –

Mais si le Coeur faiblit –  
L'Esprit s'émacie –  
Si absolu Ce qu'il  
Y puise.

**Emily DICKINSON**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jean-Paul ROMANET**

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**

ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER Pierre	Biostatistiques et informatique médicale
BAGUET Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO Jacques	Radiothérapie
BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI Jean-Claude	Dermato-vénérologie
BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER François	Biologie cellulaire
BLIN Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA Michel	Cancérologie, radiothérapie
BONAZ Bruno	Hépatologie, entérologie, hépatologie, addictologie
BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques et informatique médicale
BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA Christian	Pneumologie
BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et Cytologie Pathologiques
BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX Muriel Clinique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
CARPENTIER Françoise	Thérapeutique ; médecine d'urgence
CESBRON Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES Stéphane	Neurochirurgie
CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON Philippe	Anatomie
CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
CHIROSEL Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN Philippe	Biostatistiques et informatique médicale
COHEN Olivier	Biostatistiques et informatique médicale
COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique
DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS Maurice	Addictologie
DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques et informatique médicale
DESCOTES Jean-Luc	Urologie
ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale

FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN Claude	Physiologie
FONTAINE Éric	Nutrition
FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN Frédéric	Hématologie ; transfusion
GAUDIN Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET Jacques	Chirurgie Infantile
HALIMI Serge	Nutrition
HOMMEL Marc	Neurologie
JOUK Pierre-Simon	Génétique
JUVIN Robert	Rhumatologie
KAHANE Philippe	Physiologie
KRACK Paul	Neurologie
KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOU Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LE BAS Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX Dominique	Génétique
LEROY Vincent	Gastro-entérologie ; hépatologie ; addictologie
LETOUBLON Christian	Chirurgie générale
LEVY Patrick	Physiologie
LUNARDI Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT Jacques	Cardiologie
MAGNE Jean-Luc	Chirurgie Vasculaire
MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlogie
PALOMBI Olivier	Anatomie
PASSAGIA Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PISON Christophe	Pneumologie
PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
POLACK Benoît	Hématologie
PONS Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE Bernard	Biologie du développement et de la reproduction
SERGENT Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA Carmine	Chirurgie vasculaire

STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT Jean-François	Réanimation
TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO Gérald	Cardiologie
VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL Georges	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI Philippe Clinique	Néphrologie
ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie ; hépatologie ; addictologie

## Maîtres de Conférence Universitaires – Praticiens Hospitaliers

BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI Serge	Biologie Cellulaire
BOUTONNAT Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT Raphaëlle	Thérapeutique ; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie ; transfusion
CROIZE Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART Colin	Physiologie
DETANTE Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS Pierre	Information et informatique médicale
GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ Sylviane	Biologie du développement et de la reproduction
HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
MALLARET Marie-Reine	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
Mc LEER (FLORIN) Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques et informatique médicale
MOUCHET Patrick	Physiologie
PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
RAY Pierre	Génétique
RIALLE Vincent	Biostatistiques et informatique médicale
SATRE Véronique	Génétique
STASIA Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER Renaud	Physiologie



# Sommaire

<b>1 – Introduction</b> .....	p. 9
<b>2 - Rappels bibliographiques</b> .....	p. 12
2.1 – Présentation clinique.....	p. 12
2.2 – Étiologies génétiques.....	p. 14
2.3 – Histologie.....	p. 16
2.3.1 – Microscopie optique.....	p. 16
2.3.2 – Immunofluorescence.....	p. 16
2.3.3 – Microscopie électronique.....	p. 17
2.3.4 – Classification de Columbia.....	p. 17
2.4 – Physiopathologie.....	p. 19
2.4.1 – Perturbations des signaux intra-cellulaires.....	p. 20
2.4.2 – Perturbations immunologiques.....	p. 21
2.4.3 – Facteurs de perméabilité glomérulaire.....	p. 23
2.4.4 – HSF viro-induite.....	p. 24
2.4.5 – HSF iatrogène.....	p. 24
2.4.6 – HSF secondaire aux adaptations hémodynamiques.....	p. 24
2.5 – Pronostic.....	p. 26
2.6 – Traitement.....	p. 27
<b>3 – Matériels et méthode</b> .....	p. 29
3.1 – Patients.....	p. 29
3.2 – Protocole d'immunosuppression.....	p. 29
3.3 – Échanges plasmatiques.....	p. 30
3.4 – Facteurs de risque.....	p. 30
3.4 – Suivi des patients.....	p. 31
3.5 – Analyses statistiques.....	p. 31
<b>4 – Résultats</b> .....	p. 32
4.1 – Population.....	p. 32
4.2 – Transplantations antérieures.....	p. 33
4.3 – Facteurs de risque.....	p. 33
4.4 – Transplantation.....	p. 34
4.5 – Patients non-récidivants.....	p. 35
4.6 – Récidives.....	p. 35
4.7 – Survie rénale.....	p. 40

<b>5 – Discussion</b> .....	p. 41
5.1 – Efficacité des échanges plasmatiques préventifs.....	p. 41
5.2 – Influence des facteurs de risque de récurrence.....	p. 42
5.3 – Nombre d'échanges plasmatiques pré-opératoires.....	p. 42
5.4 – Don vivant versus don cadavérique.....	p. 43
5.5 – Nombre total d'échanges plasmatiques.....	p. 43
5.6 – Mutations génétiques.....	p. 44
5.7 – Traitement de la récurrence.....	p. 44
<b>6 – Conclusion</b> .....	p. 46
<b>7 – Bibliographie</b> .....	p. 48
<b>8 – Serment d'Hippocrate</b> .....	p. 55

# 1 - Introduction

---

Initialement considérée comme une glomérulopathie uniforme lors de sa description en 1954, la hyalinose segmentaire et focale (HSF) est maintenant abordée comme un ensemble hétérogène d'affections, appelées « podocytopathies » (1). Ce syndrome clinico-pathologique est défini par une protéinurie glomérulaire associée à des lésions histologiques glomérulaires peu spécifiques mais de topographie particulière, dite segmentaire, car seule une partie du glomérule est atteinte, et focale, parce qu'elle ne touche que certains glomérules. La lésion initiale est représentée par un effacement des pédicelles podocytaires et une perte de contact entre la membrane basale glomérulaire et les podocytes.

La hyalinose est la conséquence de l'accumulation de matériel hyalin acellulaire dans l'espace ainsi créé et la glomérulosclérose, la conséquence du collapsus des anses capillaires par perte du soutien architectural des podocytes. Cinq variants histologiques permettent de mieux caractériser la maladie selon la classification de Columbia (2).

Généralement, la maladie se révèle par un syndrome néphrotique impur qui évolue dans les 15 ans vers l'insuffisance rénale chronique, terminale dans la moitié des cas (3). L'incidence, en augmentation, est estimée à 7 par million, ce qui représente environ 30% des causes de syndrome néphrotique chez l'adulte et la première cause glomérulaire d'insuffisance rénale terminale aux États-Unis (4).

Le pronostic est principalement conditionné par la réponse à la corticothérapie : les formes cortico-sensibles sont associées à un bon pronostic rénal tandis que l'autre moitié des formes, cortico-dépendantes et cortico-résistantes, évoluent vers l'insuffisance rénale terminale (5). D'autres facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés : la race noire, le niveau de protéinurie et d'insuffisance rénale au début de la maladie, la sévérité de la fibrose interstitielle et de l'atrophie tubulaire, le variant histologique avec collapsus (6).

Grâce à la génétique, le podocyte a été récemment identifié comme la cellule cible de la maladie : une anomalie structurale du diaphragme de fente (par exemple une mutation de la néphrine (7)) ou une altération des signaux cellulaires (8) induit une désorganisation du cytosquelette et une rétraction des pédicelles. L'affaissement des podocytes entraîne une glomérulosclérose et une perte de l'intégrité de la barrière de filtration, soit une protéinurie.

L'étiologie de la HSF primitive reste cependant une énigme. Savin et al. ont montré que le sérum de patients atteints augmentait la perméabilité glomérulaire à l'albumine (Palb) sur un modèle in vitro (9). La rapidité de la récurrence sur les transplants et l'étude des sérums grâce à ce modèle ont permis de supposer l'existence d'un facteur plasmatique circulant de perméabilité glomérulaire. L'hypothèse admise postule que ce facteur altérant le podocyte est relargué à la suite d'une dysrégulation de lymphocytes T (10). La molécule n'a pas encore été identifiée et les mécanismes moléculaires sont inconnus.

La récurrence de hyalinose segmentaire et focale après transplantation se produit dans 20 à 50 % des cas et réduit la survie du greffon (11). Elle intervient habituellement dans les heures ou jours après transplantation. Les facteurs de risque sont représentés par l'âge des patients entre 6 et 15 ans, l'origine caucasienne, la progression rapide en moins de trois ans vers l'insuffisance rénale terminale sur les reins natifs, une hypercellularité mésangiale sur la biopsie des reins natifs et la récurrence de la maladie sur un précédent greffon. Malheureusement aucun de ces facteurs ne peut prédire spécifiquement l'évolution après transplantation (12).

La physiopathologie de la récurrence souffre de données limitées : comme pour la forme primitive, il est admis que le facteur circulant agresse les podocytes rapidement après le déclantage. Les échanges plasmatiques (EP) enlèvent ce facteur de perméabilité ; leur efficacité dans le traitement de la récurrence a été démontré avec 50% de rémission (13).

En raison du mauvais pronostic de la récurrence, les échanges plasmatiques ont été aussi proposés comme traitement préventif. Même s'ils sont largement utilisés par les différentes équipes, leur bénéfice est encore mal évalué. Seules trois publications de petit effectif font état de leur intérêt préventif en période pré- et post-opératoire (14–16).

Au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, un protocole d'échanges plasmatiques préventifs est proposé aux patients transplantés rénaux, atteints de HSF primitive. Il comprend spécifiquement un échange avant la greffe, en plus des séances post-opératoires. L'organisation d'un échange plasmatique dans les heures précédant une transplantation représente parfois un challenge logistique dans le cadre de l'urgence. Néanmoins, ce protocole est en place depuis plus de 10 ans et réalisé systématiquement.

L'objectif principal de notre étude rétrospective est d'évaluer le bénéfice de ce traitement sur la prévention de la récurrence. Nous espérons ainsi valider le protocole contraignant utilisé à Grenoble.

Les objectifs secondaires sont :

- d'identifier certains facteurs majorant ou diminuant l'effet des plasmaphèreses.
- de recenser les traitements employés chez les patients récidivants et de connaître le pronostic de ces patients.

## 2 - Rappels bibliographiques sur la hyalinose segmentaire et focale

---

### 2.1 – Présentation clinique :

La HSF s'exprime par un syndrome néphrotique, souvent impur avec hématurie, chez environ 75 à 90% des enfants et 50 à 60 % des adultes atteints. L'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale peuvent survenir à tout âge et sont plus fréquentes chez les patients noirs. Dans les autres cas, une protéinurie glomérulaire non sélective ou une insuffisance rénale font découvrir la maladie.

Cette glomérulopathie représente environ 10 à 20% des syndromes néphrotiques de l'enfant et 12 à 35% des syndromes néphrotiques de l'adulte (17,18) avec une incidence estimée à 7 par million (4). C'est la plus fréquente glomérulopathie primitive responsable d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) aux États-Unis, avec une prévalence de 4%.

Outre les formes primitives ou idiopathiques de syndrome néphrotique par HSF, il existe des formes secondaires suspectées devant les antécédents (antécédents familiaux, maladies générales, infections, prises médicamenteuses, expositions aux toxiques) et le contexte clinique (âge de début, signes extra-rénaux) qui vont orienter le choix des investigations para-cliniques (enquête génétique, sérologies, imagerie...).

Le caractère idiopathique n'est confirmé que lorsque l'enquête étiologique demeure négative. Les principales causes de HSF sont résumées ci-dessous.

## **CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DES HYALINOSES SEGMENTAIRES ET FOCALES**

### **Lésion podocytaire de cause inconnue**

HSF primitive ou idiopathique

### **Lésions podocytaires secondaires à une mutation génétique**

Atteinte rénale isolée

Atteinte syndromique

### **Lésions podocytaires secondaires à une cause connue**

#### 1) Virales

- Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)
- Parvovirus B19
- Cytomégalovirus

#### 2) Toxiques

- Héroïne
- Anabolisants
- Interféron alpha
- Pamidronate
- Lithium
- Sirolimus

#### 3) Tumorales

- Hémopathies, notamment lymphomes
- Thymome
- Syndrome d'activation macrophagique

### **Lésions podocytaires secondaires à une adaptation fonctionnelle et/ou structurelle**

#### 1) Avec réduction néphronique :

- Agénésie rénale unilatérale
- Dysplasie / hypoplasie segmentaire
- Néphropathie du reflux vésico-urétéral
- Néphrectomie
- Glomérulopathies primitives
- Séquelle de nécrose corticale ou papillaire
- Embols de cholestérol
- Hypertension artérielle

#### 2) Avec un nombre initial normal de néphrons :

- Obésité
- Cardiopathie congénitale cyanogène
- Néphropathie diabétique
- Drépanocytose
- Glycogénose
- Syndrome de dysautonomie familiale

## 2.2 – Etiologies génétiques :

En l'état actuel de nos connaissances, une cause génétique à un syndrome néphrotique cortico-résistant est retrouvée dans 34% des cas, soit :

- 100% des formes congénitales,
- 57% des formes entre 4 et 12 mois,
- 36% des formes de 1 à 5 ans,
- 25% des formes de l'adolescent,
- 14% des formes de l'adulte).

Dans les formes familiales, une mutation est retrouvée dans 67% des cas contre 25% dans les formes sporadiques (19).

Les mutations de la néphrine (NPHS1) et de la podocine (NPHS2) sont les plus fréquentes (19). Les mutations de NPHS1 sont responsables au niveau phénotypique du syndrome néphrotique finlandais de transmission autosomique récessif. Il se révèle par un gros placenta, un syndrome néphrotique néonatal sévère évoluant rapidement vers l'IRCT.

Parmi les 138 mutations publiées en 2010 (20), seules trois (une délétion, un décalage du cadre de lecture, un codon stop) atteignent plus de 50% des malades (21).

Plus de 50 mutations de NPHS2 de transmission autosomique récessive ont été décrites responsables d'un phénotype proche du syndrome néphrotique finlandais. Le syndrome néphrotique apparaît dans les premières semaines de vie voire jusqu'à 12 mois. Mais il existe des formes tardives adultes chez les hétérozygotes avec le variant R229Q (22).

D'autres gènes et protéines identifiés sont classés dans le tableau ci dessous :



**PRINCIPAUX GENES RESPONSABLES  
DE HYALINOSE SEGMENTAIRE ET FOCALE**

<b>Gènes</b>	<b>Protéine</b>	<b>Localisation</b>	<b>Locus</b>	<b>Phénotype</b>
<b>Récessif</b>				
<b>NPHS1</b>	Néphrine	diaphragme	19q13	SN finlandais
<b>NPHS2</b>	Podocine	trans-membranaire	1q25-q31	SN précoce enfant
<b>NPHS3 ou PLCE1</b>	Phospholipase Cε1	cytosol	10q23	
<b>LAMB2</b>	Laminine β2	MBG	3p21	Syndrome de Pierson
<b>MYO1E</b>	Myosine 1E	cytosquelette	15q21	
<b>SMARCA1</b>	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a-like 1	noyau	2q35	Dysplasie immuno-osséuse de Schimke
<b>SCARB2</b>	Scavenger receptor class B, member 2	lysosome	4q21	Myoclonies d'action et glomérulosclérose
<b>MYH9 (transmission complexe)</b>	Myosine non-musculaire IIA	cytosquelette	22p	Syndrome de Fechtner
<b>PTPRO</b>	protein tyrosine phosphatase receptor type O	membrane	12p13	
<b>ITGB4</b>	Intégrine β4	membrane	17q25	
<b>Dominant</b>				
<b>INF2</b>	Formine inversée 2	cytosquelette	14q32	Protéinurie isolée
<b>TRPC6</b>	Transient Receptor Potential Cation channel 6	trans-membranaire	11q21	
<b>ACTN4</b>	α-Actinine 4	cytosquelette	19q13	
<b>WT1</b>	Wilms tumor suppressor gene 1	noyau	11p13	Syndromes de Denys-Drash et Frasier
<b>Lmx1B</b>		noyau	9q34	Syndrome nail-patella
<b>Maternelle</b>				
<b>COQ2</b>	coenzyme Q2 homolog, prenyltransferase	mitochondrie		
<b>tRNA</b>		mitochondrie		MELAS syndrome
<b>PDSS2</b>	prenyl (decaprenyl) diphosphate synthase, subunit	mitochondrie		

MBG : membrane basale glomérulaire

## **2.3 – Histologie :**

### **2.3.1 – Microscopie optique :**

Dans la forme classique, la plus fréquente, la hyalinose segmentaire et focale associe trois types de lésions glomérulaires : des altérations cellulaires initialement podocytaires, des dépôts hyalins et de la sclérose. La répartition hétérogène segmentaire et focale prédomine sur les glomérules juxta-médullaires, ceux-ci correspondant aux glomérules les plus volumineux à capacité d'autorégulation hémodynamique réduite.

Les podocytes de la zone altérée sont hypertrophiés avec un noyau vésiculeux et un cytoplasme turgescent et vacuolisé. Ils sont parfois détachés de la membrane basale glomérulaire et l'espace ainsi créé est rempli d'un matériel hyalin acellulaire formant un halo clair (vert d'eau à la coloration trichromique).

En raison de la perte du soutien architectural des podocytes et de l'hypertrophie de la matrice mésangiale, les anses capillaires sont collabées donnant un aspect compact, scléreux et hyalin, aux lobules atteints. L'agglutination des anses capillaires enferme parfois des cellules spumeuses ou des dépôts hyalins homogènes, éosinophiles (correspondant à des protéines plasmatiques piégées) oblitérant les lumières capillaires. La zone lésée est généralement infiltrée de cellules spumeuses (monocytes ou macrophages) et de débris cellulaires donnant l'impression d'une prolifération cellulaire focale. La lésion évolue vers la formation d'une synéchie floculo-capsulaire et d'une zone de sclérose dont les faces latérales sont bordées de cellules épithéliales pariétales (23). En dehors de ces zones, les glomérules sont optiquement normaux.

L'atteinte évolue vers une glomérulosclérose globale et diffuse de tout le cortex.

Les lésions tubulo-interstitielles et vasculaires sont proportionnelles au nombre et à l'étendue des lésions glomérulaires. La fibrose interstitielle accompagne l'atrophie tubulaire. Les lésions vasculaires sont liées à l'hypertension fréquente, entraînant une néphro-angiosclérose artérielle et artériolaire.

### **2.3.2 – Immunofluorescence :**

Des dépôts d'IgM et de C3 (et inconstamment de C1q et de C4) sont retrouvés en flaques dans les lésions segmentaires exclusivement. Leur présence en immunofluorescence en l'absence de lésions en microscopie optique doit faire évoquer le diagnostic.

### **2.3.3 – Microscopie électronique :**

La principale anomalie est l'effacement diffus des pédicelles podocytaires. De plus, des altérations podocytaires caractéristiques sont retrouvées : vacuolisation, microvillosités apicales, détachement de la membrane basale glomérulaire, agrégation de microfilaments du cytosquelette dans les pieds podocytaires. Dans les zones de HSF, la membrane basale est épaissie, plissée, rétractée entourant les capillaires oblitérés.

Les dépôts endocapillaires hyalins sont denses aux électrons alors que le halo clair néo-matriciel est peu dense, finement granuleux et riche en débris cellulaires.

### **2.3.4 – Classification de Columbia :**

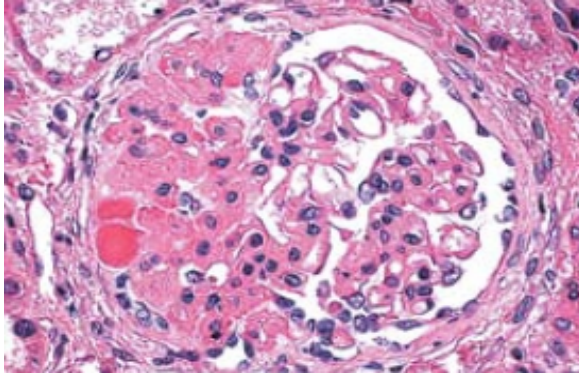
Cette classification de Columbia, formalisée sous l'égide de D'Agati en 2004, définit cinq variants histologiques hiérarchisés (2) :

1. forme avec collapsus du floculus. Les podocytes ont un phénotype dérégulé (24).
2. forme cellulaire avec hypercellularité endo-capillaire (cellules spumeuses, macrophages, lymphocytes).
3. forme du pôle urinaire ou « tip lesion » avec parfois hernie dans la lumière tubulaire.
4. forme péri-hilaire avec atteinte du pôle vasculaire du floculus, souvent rencontrée dans les étiologies secondaires.
5. forme classique ou « Not-otherwise-specified »

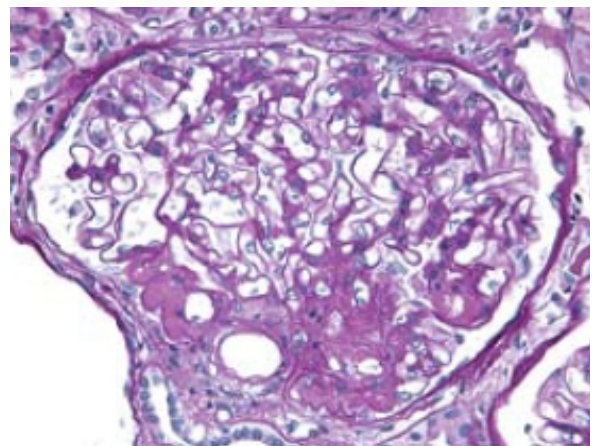
Lorsque plusieurs lésions sont associées, les formes avec collapsus, cellulaire, « tip », péri-hilaire et classique sont d'importance décroissante pour le diagnostic. Ainsi, la forme classique nécessite l'exclusion des quatre autres formes.

**VARIANTS HISTOLOGIQUES  
CLASSIFICATION DE COLUMBIA**

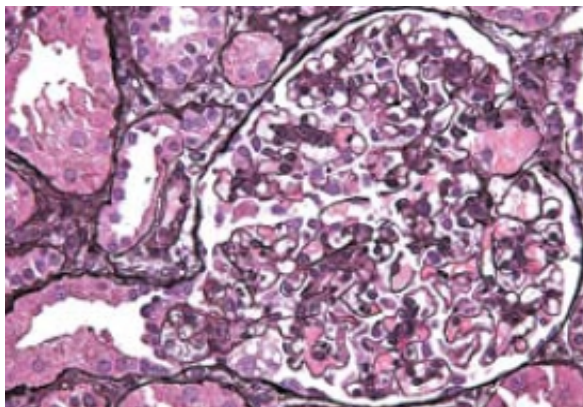
**Forme classique ou NOS**



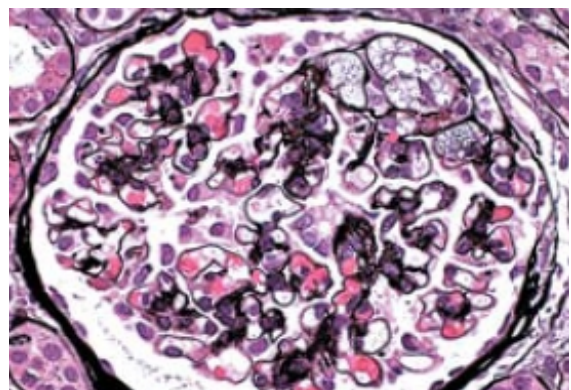
**Forme péri-hilaire**



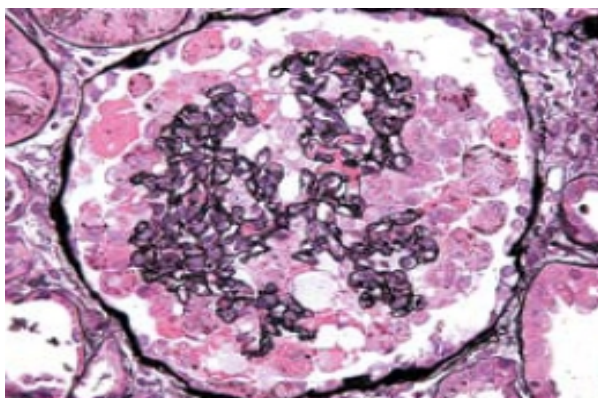
**Forme du pôle urinaire ou "tip lesion"**



**Forme cellulaire**



**Forme avec collapsus**



Images provenant de (6)

## 2.4 – Physiopathologie :

La protéinurie massive résulte d'une hyperperméabilité de la barrière de filtration glomérulaire qui est composée de trois éléments : l'endothélium fenêtré du capillaire, la membrane basale glomérulaire et les cellules épithéliales viscérales ou podocytes. Ces dernières cellules hautement différenciées et polarisées sont ancrées sur le versant externe urinaire de la membrane basale glomérulaire par des ramifications membrano-cytoplasmiques appelées pieds et pédicelles, stabilisées par un cytosquelette central d'actine (25). Une série de pédicelles issus d'un pied s'ajuste avec une autre comme une fermeture éclair pour couvrir toute la surface urinaire de la membrane basale glomérulaire. L'espace entre deux pédicelles forme une fente de 40 nm qui est occupée par une structure membranoïde appelée diaphragme de fente.

Les podocytes assurent le support structural aux anses capillaires glomérulaires et synthétisent les protéines du diaphragme de fente et bien d'autres composants de la matrice extracellulaire de la membrane basale glomérulaire. Ces cellules de différenciation terminale ne peuvent se réparer par division cellulaire ; la glomérulosclérose est donc une conséquence de la perte (déplétion) de podocyte par détachement, apoptose ou nécrose (1).

Les modèles animaux avec déplétion podocytaire ciblée spécifique, mettent en évidence que le degré de déplétion podocytaire est corrélé avec la sévérité de la maladie (26). La perte de plus de 40% des podocytes entraîne une protéinurie néphrotique avec insuffisance rénale, semblant indiquer un seuil pour la déclaration de la maladie (27). Les podocytes sont desquamés pendant des mois dans les urines après une exposition unique et courte à une toxine, suggérant une phase tardive autonome de perte podocytaire (28).

Dans un modèle chimérique avec seulement une partie des podocytes ciblés par la toxine, l'atteinte s'étend aux podocytes adjacents n'exprimant pas le récepteur et indemnes lors de l'atteinte initiale (27), par un effet domino qui peut expliquer le caractère segmentaire des lésions. Bien que les médiateurs soient inconnus, il semble exister des facteurs protecteurs podocytaires soit par l'intermédiaire des récepteurs à la néphrine et au glutamate (29), soit par les mécanismes de réparation de l'ADN (30), ou des facteurs nocifs comme le stress oxydant, l'angiotensine II ou le TGFβ (27).

Trois structures complexes et hautement dynamiques contrôlent schématiquement l'intégrité de la barrière de filtration :

- le diaphragme de fente qui est une jonction adhérente unique, formée par des homodimères de néphrine sur lesquels s'agencent d'autres molécules telles que FAT et nephl, P-cadhérine et densine ;
- le domaine basal qui permet l'ancrage du podocyte dans la membrane basale par l'intermédiaire de molécules d'adhésion telles que les intégrines  $\alpha3\beta1$  ou les dextrglycans ;
- le cytosquelette d'actine et myosine des pédicelles qui interagit avec ces structures par l'intermédiaire de molécules de liaison et de signalisation telles que la podocine, CD2AP et l'ILK (integrin-linked kinase).

Les modèles expérimentaux et les découvertes génétiques des vingt dernières années ont permis de concevoir une approche fonctionnelle du podocyte : le cytosquelette y tient un rôle central de par ses interactions avec le diaphragme de fente et le domaine basal. Une anomalie structurale ou une altération des signaux cellulaires induit une désorganisation du cytosquelette, ce qui entraîne une rétraction des pédicelles, un affaissement des podocytes et une disparition des diaphragmes de fente, soit une perte de l'intégrité de la barrière de filtration.

### **2.4.1 – Perturbations des signaux intra-cellulaires**

La néphrine est le premier composant structural identifié du diaphragme de fente. Elle est codée par le gène NPHS1 qui a été découvert en 1998 par clonage positionnel, à partir de familles atteintes du syndrome néphrotique congénital de type finlandais (7). Cette protéine de 150 kDa et de 1241 acides aminés est caractérisée par un court domaine intracellulaire avec des résidus thyrosine, un domaine trans-membranaire de type fibronectine et un long domaine extracellulaire N-ter composé de huit boucles « immunoglobuline » analogues des fragments Fc. Six domaines « immunoglobuline » de deux molécules de néphrine sont assemblés tête-bêche dans le diaphragme de fente par des ponts disulfures. Cette construction lie les pédicelles et fixe la distance entre eux (39 nm) (31,32).

La podocine est une protéine trans-membranaire cavéolaire de 42 kDa et de 383 acides aminés, en épingle à cheveu avec ses deux extrémités intra-cytoplasmiques. Elle s'accumule en oligomères au niveau de micro-domaines lipidiques de la membrane cytoplasmique formant des invaginations permettant le recrutement de la néphrine et de CD2AP (8,33).

La néphrine aurait le rôle d'un récepteur trans-membranaire qui, suite à sa liaison avec son ligand, non encore identifié, va initier une cascade d'activations via le regroupement de complexes dans des micro-domaines lipidiques et l'activation de Fyn. La protéine Fyn, un membre de la famille des Src kinases, phosphoryle plusieurs résidus tyrosines situés à l'extrémité C-terminale de la néphrine, ce qui a deux conséquences essentielles :

- l'activation de la sérine-thréonine kinase Akt, jouant un rôle clé dans les processus de survie du podocyte, via l'activation de PI3 K (phosphatidyl inositol 3 kinase) et de CD2AP.
- La stabilisation du complexe néphrine-podocine et la liaison au cytosquelette via l'activation N-Wasp et le recrutement de Nck et Arp2/3.

En cas de mutation de NPHS1, soit la néphrine est tronquée, soit un des résidus cystine extra-cellulaire, indispensables pour la liaison covalente et la dimérisation dans le diaphragme de fente, manque (31).

En cas de mutation R138Q de NPHS2, la podocine reste dans le réticulum endoplasmique et n'est pas adressée à la membrane cytoplasmique. Pour la mutation R138X, la podocine est correctement adressée mais ne peut recruter la néphrine dans les micro-domaines lipidiques et la transduction du signal ne se fait donc pas.

D'autres protéines localisées au niveau de la membrane cellulaire, du cytosol, du cytosquelette d'actine, du noyau, des mitochondries, et des lysosomes ont été identifiées comme jouant un rôle dans la régulation de la signalisation podocytaire et sont impliquées dans les formes génétiques d'HSF (tableau page 15). Mais nos connaissances restent parcellaires.

### **2.4.2 – Perturbations immunologiques :**

Outre les formes génétiques, une origine extra-rénale dysimmunitaire à la hyalinose segmentaire et focale est suspectée en raison de l'association lymphome de Hodgkin et HSF, de l'extinction définitive de la maladie après une infection par le virus de la rougeole, de la rémission de la protéinurie après traitement immunosuppresseur (corticoïdes, ciclosporine) ou cytotoxique pour les cellules thymodépendantes (cyclophosphamide, chlorambucil).

Depuis Shalhoub en 1974 (10), l'hypothèse actuellement admise postule que la HSF primitive résulte d'une anomalie d'une ou de plusieurs populations de cellules immunes (lymphocytes, cellules dendritiques ou monocytes), entraînant le relargage dans le sang d'un facteur inconnu qui altère le fonctionnement de la barrière de filtration glomérulaire.

En effet ont été mis en évidence un déficit fonctionnel des lymphocytes T au cours des poussées de protéinurie telles qu'une diminution de l'immunité à médiation cellulaire appréciée par les tests cutanés d'hypersensibilité retardée et une réduction de la capacité des lymphocytes T à proliférer en présence de mitogènes (34). Les anomalies discrètes mais significatives de la numération des sous-populations lymphocytaires T circulantes (35) et intra-glomérulaires (36) traduisent une polarisation T *helper* « contrariée » caractérisée par un profil cytokinique Th1 (interféron, interleukine 8) et Th2 (interleukines 13 et 10). Ces résultats s'expliquent par l'activation concomitante et inappropriée au sein des mêmes cellules de voies transcriptionnelles antagonistes (NF- $\kappa$ B versus cmaf par exemple). On observe également une baisse de certaines fractions d'IgG suggérant des anomalies de coopération T/B au cours du syndrome néphrotique idiopathique.

L'hypothèse de facteurs circulants de perméabilité repose sur les faits suivants :

- le syndrome néphrotique récidive dans les heures suivant le déclampage quand un rein est transplanté à un patient atteint de HSF.
- réciproquement, il disparaît en moins d'une semaine après la transplantation d'un rein de donneur atteint chez un receveur indemne.
- De même, une récidive précoce sur un greffon s'est guérie après « transfert » du rein du 1er receveur atteint vers un 2e receveur indemne de HSF.
- Le syndrome néphrotique persiste transitoirement pendant 3 semaines chez les nouveaux-nés de mère atteintes.
- Les échanges plasmatiques ou immunoadsorption chez les patients en poussée peuvent conduire à des rémissions.
- Une protéinurie se déclare après l'injection de sérum ou de surnageants de lymphocytes T périphériques de malades à des animaux de laboratoire, alors que l'injection de sérums mélangés (malades+indemnes dans une proportion de 1/1) protège de l'apparition de la maladie.



### 2.4.3 Facteurs de perméabilité glomérulaire

Pour identifier la ou les molécules en cause, un modèle fonctionnel *in vitro* de perméabilité glomérulaire a été développé par l'équipe de VJ Savin (37). Des glomérules isolés de rats sont incubés brièvement avec du plasma de patients. Un gradient oncotique à travers la barrière glomérulaire est établi en remplaçant le liquide de conservation par un autre liquide de plus faible pression oncotique. Lorsque la barrière de filtration est intacte, l'eau s'écoule vers les capillaires, aboutissant à une augmentation de taille du glomérule. L'incubation avec des substances nocives comme le sérum de patients atteint de HSF entraîne une diminution du gradient oncotique efficace et une plus faible augmentation du volume glomérulaire. La perméabilité convectionnelle à l'albumine,  $P_{alb}$ , est ainsi calculée en fonction de la variation de volume glomérulaire et de la différence de pression oncotique des solvants.  $P_{alb}$  varie de 0 pour un glomérule normal où il n'y a que transfert d'eau à 1 pour des lésions maximales. Cela permet d'étudier la fonction glomérulaire en l'absence des forces hémodynamiques et rhéologiques.

Après divers traitements/purification du plasma, il semblerait que le facteur de perméabilité soit une petite molécule inférieure à 50kDa, qu'il possède des sites de glycosylation, un domaine hydrophobe, des charges anioniques et une haute affinité pour la protéine A et le galactose, qu'il inhibe, entre autres, la synthèse de monoxyde d'azote et qu'il agit par l'intermédiaire de sérine-protéases (38,39).

Plusieurs candidats ont été proposés : le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), l'hémopexine, la cytokine 1 cardiotrophine-like (CLC-1) ou le récepteur soluble de l'urokinase (suPAR).

La cytokine 1 cardiotrophine-like, un membre de la famille des interleukines 6, augmente la perméabilité glomérulaire sur la fraction protéique sérique de moins de 30 kDa, diminue l'expression de néphrine et son action est antagonisée par des anticorps anti-CLC-1 (40). Le récepteur soluble de l'urokinase provoque un effacement des pédicelles par l'activation de l'intégrine  $\alpha 5\beta 3$  et ses effets sont bloqués par des anticorps ciblés sur ce récepteur. (41). De plus, des taux sériques élevés de cette molécule ont été trouvés chez plus de deux tiers des patients atteints d'HSF primaire (mais pas chez ceux atteints de lésions glomérulaires minimales) et sont associés à un risque de récurrence augmenté sur le transplant (41)

Mais pour l'instant, les résultats de ces molécules ne sont pas confirmés et ce facteur de perméabilité reste une énigme quant à sa nature, son origine exacte et son mécanisme d'action.

#### **2.4.4 – HSF viro-induite :**

Les virus peuvent léser les podocytes soit par infection directe soit par production de cytokines pro-inflammatoires interagissant avec les récepteurs podocytaires.

Le virus de l'immunodéficience de type 1 (VIH 1), le plus étudié, est transféré directement des lymphocytes T infectés vers les podocytes et les cellules tubulaires épithéliales, indépendamment du CD4 (42) et peut persister dans le rein en dépit de la réponse virologique sous antirétroviraux. Les formes d'HSF associées à l'infection VIH1 non traitée, appelées HIVAN (HIV-associated nephropathy), progressent rapidement et sont associées à des collapsus glomérulaires (43). Le facteur de virulence viral nef, cause une dédifférenciation et une prolifération podocytaire par l'activation en cascade de kinases, ainsi que la désorganisation du cytosquelette d'actine par son interaction avec des protéines du diaphragme (44)

D'autres virus sont associés à cette maladie, tels que le parvovirus B19, le virus simien 40, le cytomégalovirus et le virus d'Epstein-Baar, mais sont moins bien caractérisés.

#### **2.4.5 – HSF iatrogène :**

Historiquement, la première drogue associée à la HSF était l'héroïne, bien que l'incidence de la maladie (appelée néphropathie à l'héroïne) ait diminué drastiquement avec l'augmentation de la pureté de l'héroïne moderne (45)

Le pamidronate, biphosphonate utilisé comme inhibiteur ostéoclastique dans le myélome et les cancers métastatiques, a été imputé dans des formes d'HSF avec « tip lesion » (46). Il a des effets toxiques directs sur les ostéoclastes, tel la disruption du cytosquelette d'actine, suggérant un effet similaire sur le cytosquelette podocytaire.

Le podocyte a des récepteurs pour l'interféron alpha et bêta, et exprime les antigènes classe II du complexe majeur d'histocompatibilité en réponse à l'interféron gamma, suggérant des effets directs potentiels. Tous les interférons ont été signalés comme inducteurs d'HSF (47).

#### **2.4.6 – HSF secondaire aux adaptations hémodynamiques :**

Une autre forme d'HSF, appelée HSF adaptative, semble résulter des adaptations structurales et fonctionnelles secondaires à la vasodilatation intra-rénale, à l'augmentation des pressions capillaires glomérulaires et du débit sanguin (48). De telles réponses adaptatives en

excès peuvent arriver en raison de la réduction du nombre des néphrons fonctionnels (par ex : dans l'agénésie rénale unilatérale) ou par l'intermédiaire d'un stress hémodynamique intervenant sur des néphrons normaux (par ex : dans l'obésité morbide). Au contraire de l'HSF primitive, cette maladie adaptative est souvent associée à une albuminémie normale, en dépit de la protéinurie néphrotique. Les biopsies montrent des glomérules élargis, une sclérose péri-hilaire et un effacement des pédicelles modéré (49).

Les modèles animaux avec masse rénale significativement réduite ont permis d'élucider les mécanismes de cette HSF (50). La vasodilatation réflexe de l'artériole afférente et efférente évolue inversement à la diminution de la masse rénale pour augmenter le débit sanguin dans les capillaires glomérulaires restants. En raison de la réduction de résistance vasculaire plus importante dans l'artériole afférente que dans l'efférente, la pression hydrostatique glomérulaire et le débit de filtration glomérulaire augmentent, entraînant une hypertension glomérulaire, corrélée à la réduction de la masse rénale (50).

Les contraintes mécaniques sur les podocytes qui doivent couvrir un flocculus élargi, sont accrues et certains podocytes hypertrophiés se détachent en laissant des zones de membrane basale glomérulaire dénudées. Ces zones sont ensuite recouvertes par des cellules pariétales établissant des synéchies vers la capsule de Bowman et un début de sclérose segmentaire.

Ce scénario peut intervenir dans les phases tardives d'autres néphropathies. La perte d'un nombre critique de néphrons promeut l'activation du système rénine-angiotensine, en accélérant la protéinurie et la progression de la glomérulosclérose quelle que soit la cause de la néphropathie. L'angiotensine II a des effets pro-apoptotiques directs sur le podocyte (51). De plus, la résorption de protéines par les podocytes induit du TGF $\beta$ , pro-apoptotique, et conduit à un stress réticulo-endothélial, une réorganisation du cytosquelette et une dédifférenciation (52).

## 2.5 - Pronostic :

De nombreux facteurs cliniques et histologiques conditionnent l'évolution sur les reins natifs. L'origine africaine, le niveau de protéinurie et d'insuffisance rénale au moment du diagnostic, la sévérité de la fibrose interstitielle et de l'atrophie tubulaire sont associés à un mauvais pronostic. Mais le facteur pronostique le plus marqué reste la cortico-sensibilité : les patients ayant une rémission partielle ou complète de la protéinurie sous corticoïdes ont un bien meilleur pronostic (5).

Les variants histologiques de la classification de Columbia sont aussi corrélés au taux de rémission et à l'évolution : les taux de rémission partielle et complète sont les plus élevées pour le variant tubulaire « tip lesion », intermédiaires pour les variants péri-hilaire, cellulaire et non-spécifique et les plus faibles pour le variant avec collapsus. La survie rénale est inversement proportionnelle au taux de rémission, prolongée pour le variant « tip lesion » et réduite pour le variant avec collapsus (53,54).

Le pronostic des formes secondaires est typiquement meilleur que dans les formes primitives, possiblement expliqué par l'efficacité de l'inhibition du système rénine-angiotensive dans les formes adaptatives.

<b>Variant histologique</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Rémission sous traitement</b>	<b>Évolution vers l'IRC terminale à 2 ans</b>
<b><u>Stokes, Kidney International, 2006</u></b>			
Avec collapsus	24,9 % (56)	13,0 % (7/53)	65,3 %
Cellulaire	9,8 % (22)	44,4 % (8/18)	27,8 %
Pôle urinaire	26,7 % (60)	75,8 % (25/33)	5,7 %
Péri-hilaire	Non déterminé	Non déterminé	Non déterminé
Classique	38,6 % (87)	38,6 % (32/83)	34,5 %
Total	100,0 % (225)	38,5 % (72/187)	30,7 %
<b><u>Thomas, Kidney International, 2006</u></b>			
Avec collapsus	11,2 % (22)	18,0 %	33,0 %
Cellulaire	3,0 % (6)	33,0 %	Non déterminé
Pôle urinaire	17,3 % (34)	53,0 %	76,0 %
Péri-hilaire	26,4 % (52)	19,0 %	25,0 %
Classique	42,1 % (83)	16,0 %	65,0 %
Total	100,0 % (197)	24,0 %	67,0 %

## 2.6 – Traitement :

Le but du traitement est d'induire une rémission complète ou partielle de la protéinurie et de préserver la fonction rénale. Même une rémission que partielle permet d'améliorer la survie rénale (55). Le traitement de l'HSF primitive est empirique mais certains traitements comme les inhibiteurs des calcineurines ont un effet bénéfique direct sur les podocytes par l'activation des voies de survie et la stabilisation du cytosquelette (56).

Les patients reçoivent un traitement symptomatique du syndrome néphrotique par bloqueur du système rénine - angiotensine - aldostérone, restriction hydro-sodée, hypolipémiants voire anti-hypertenseurs. En effet, même une protéinurie non néphrotique est associée à un risque de décès et de complications cardio-vasculaires (bien que le risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale soit diminué) (57). Dans la forme adaptative, la protéinurie diminue à moins de 1g par jour avec ce traitement. Il n'y a pas de preuve pour les glucocorticoïdes dans les formes adaptatives ou génétiques. Certaines formes génétiques répondent à un traitement probabiliste par inhibiteur des calcineurines.

Pour le syndrome néphrotique de l'adulte par HSF primitive, la corticothérapie est le traitement de première intention avec une rémission dans 40 à 80% des cas. La réponse aux corticoïdes peut être différée jusque 16 semaines sous haute dose : 1 mg/kg/j (max 80 mg/j) ou 2mg/kg tous les 2 jours (58).

En cas de rémission complète, la décroissance progressive doit se faire sur 3 mois et en cas de rémission partielle, sur 6 mois. Pour les formes cortico-résistantes, les corticoïdes doivent être arrêtés au bout de 16 semaines. Il y a que peu de preuves pour recommander les glucocorticoïdes chez les patients atteints de forme primitive mais sans syndrome néphrotique.

Chez certains patients avec un diabète, des antécédents psychiatriques ou une ostéoporose sévère, peut être préféré à la place des corticoïdes en première intention, un inhibiteur des calcineurines.

En cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance, le traitement repose sur la ciclosporine (4 mg/kg/j en deux prises), associée à de faibles doses de corticoïdes (0,15 mg/kg/j, au maximum 15 mg/j). Dans un essai contrôlé, le taux de rémission à 26 semaines était d'environ 70% avec cette combinaison (59). La rémission est le plus souvent obtenue dans un délai de deux semaines à deux mois. Le traitement doit être poursuivi pour une durée d'au moins six mois après

obtention d'une rémission complète puis suivi d'une décroissance progressive sur six mois. Dans tous les cas, il est recommandé d'éviter l'utilisation de la ciclosporine à plus de 5 mg/kg/j en raison des risques de néphrotoxicité majorés.

L'utilisation du tacrolimus dans les formes résistantes aux corticoïdes et à la ciclosporine a permis dans une étude d'obtenir des rémissions complètes et partielles (60). Mais il n'y a pas eu d'essai contrôlé à large échelle avec ce médicament.

En dernier recours, compte tenu des données encourageantes mais non contrôlées, la prescription du mycophénolate mofétil à la dose de 1 g x 2/j pour une durée de six mois (61) ou une dose de rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) à la dose de 375mg/m<sup>2</sup> tous les six à neuf mois pour maintenir les lymphocytes B inférieur à 1%, peut se discuter.

Les glucocorticoïdes et les inhibiteurs des calcineurines sont efficaces dans environ 50% des cas. D'autres thérapies ont été essayées, comme les agents alkylants, les plasmaphérèses, et le sirolimus, mais aucun n'a démontré son efficacité.

## 3 – Matériels et méthode

---

### 3.1 – Patients :

Cette étude rétrospective descriptive a été réalisée à partir du registre national de l'Agence de la Biomédecine. A partir de cette base de données, tous les patients transplantés rénaux au Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble dont la néphropathie initiale était renseignée comme syndrome néphrotique sévère avec sclérose focale (code 711) ont été systématiquement revus.

Les critères d'inclusion étaient :

- patients de plus de 15 ans,
- hyalinose segmentaire et focale prouvée par biopsie sur reins natifs,
- étiologie primitive de la HSF retenue après élimination de toutes les causes secondaires et de cas groupés familiaux,
- transplantation rénale réalisée entre le 1er janvier 2001 et le 31 décembre 2011,
- traitement préventif de la récurrence sur le greffon par échanges plasmatiques, débuté avant la greffe.

Avant transplantation, tous les patients avaient une diurèse négligeable et une protéinurie non significative.

### 3.2 – Protocole d'immunosuppression :

Tous les patients ont reçus le même **traitement d'induction** par :

- basiliximab, deux doses intra-veineuses de 20 mg, à J0 et J4,
- corticoïdes en bolus intra-veineux à la dose de 10 mg/kg (maximum 500 mg) à J0 avant le bloc opératoire, puis 6 mg/kg à J1, 4 mg/kg à J2, 2 mg/kg à J3, 1 mg/kg à J4 et enfin 0,5 mg/kg à J5.

Le triple **traitement de maintenance** a été débuté à J0 avec :

- mycophénolate mofétil per os 1 g matin et soir, puis 500 mg matin et soir à partir de J90.
- tacrolimus en intra-veineux pendant 10 jours puis relais oral avec des doses adaptées au taux résiduel. Le taux résiduel cible était de 10 à 15 ng/ml jusqu'à la fin du premier mois pour les patients non-immunisés ou jusqu'à la fin du deuxième mois pour les hyper-immunisés, puis 5 à 10 ng/ml ensuite
- corticoïdes per os à partir de J6 à 10 mg/j.

### 3.3 – Echanges plasmatiques :

Tous les patients ont bénéficié d'échanges plasmatiques selon le même protocole, consistant à la substitution d'un volume plasmatique par séance,

- par 30 mg/kg d'albumine 4% puis 20 mg/kg de plasma frais viro atténué pour limiter les troubles de coagulation avant le bloc opératoire pour la première séance.
- Par 50 mg/kg d'albumine 4% pour les autres échanges post-opératoires.

Le premier échange était réalisé dans les 12 heures précédant le geste opératoire.

Les échanges suivants étaient réalisés au rythme de trois par semaine pendant deux semaines, puis deux par semaine pendant six semaines (soit jusqu'à la fin du deuxième mois), puis un par semaine pendant quatre semaines (soit jusqu'à la fin du troisième mois) et enfin un par quinzaine pendant trois mois. Le total est donc de 29 échanges en six mois. Ce protocole de décroissance a été adapté pour chaque patient après concertation des néphrologues transplantateurs et dialyseurs, en fonction de l'état clinique du patient et du risque de récurrence.

L'anticoagulation du circuit était assurée par du citrate. Une supplémentation par gluconate de calcium était fournie au cours de chaque séance, à la dose de base de 1 gramme par heure, augmentée en cas d'hypocalcémie en fin de séance.

### 3.4 – Facteurs de risque :

Les facteurs de risque de récurrence retenus sont ceux identifiés dans la littérature (13) : âge inférieur à 6 ans au moment du diagnostic, âge inférieur à 15 ans au moment de la transplantation, délai d'évolution vers l'IRCT inférieur à 3 ans sur les reins natifs, perte d'un greffon antérieur par récurrence, hypercellularité mésangiale ou variant avec collapsus sur la biopsie rénale.



### **3.5 – Suivi des patients :**

La fonction rénale était surveillée par la créatininémie et la protéinurie des 24 heures au cours de l'hospitalisation initiale puis sur échantillon lors du suivi ambulatoire. Le prélèvement était réalisé de manière quotidienne lors des premiers jours post-opératoires en hospitalisation puis 2 fois par semaine en ambulatoire. Si l'état clinique du patient le permettait, la surveillance biologique était progressivement espacée jusqu'à une fois par mois puis une fois par trimestre.

Le débit de filtration glomérulaire était estimée par l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study (62))

La récurrence sur le greffon était définie par une réascension de la protéinurie supérieure à 2 grammes par litre, soit 3 grammes par jour, en l'absence de rejet ou d'autres causes de protéinurie. Une biopsie montrant spécifiquement une hyalinose n'était pas indispensable pour affirmer le diagnostic.

### **3.6 – Analyses statistiques :**

Les valeurs dans le texte représentent les moyennes +/- l'écart-type. Les comparaisons entre les groupes ont été faites en utilisant le test de Wilcoxon pour les valeurs continues et le Chi2 pour les valeurs discrètes. Une valeur de « p » inférieure à 0,05 est retenue comme significative.

## 4 – Résultats

---

De 2001 à 2011, sur 944 patients transplantés au CHU de Grenoble, douze receveurs dont la néphropathie initiale était une HSF primitive et qui ont reçu des échanges plasmatiques soit 1,2%, ont été inclus dans l'étude. Six d'entre eux (50%) ont récidivé sur leur greffon.

### 4.1 – Population :

Tous les patients étaient d'origine caucasienne et trois sur douze étaient des femmes.

La maladie était révélée dans 8 cas (67%) par un syndrome néphrotique pur, dans 3 cas (25%) par un syndrome néphrotique impur et dans 1 cas (8%) par une protéinurie isolée. Aucun cas dans la famille n'était noté au moment du diagnostic et au cours du suivi. L'âge moyen au moment du premier symptôme était de 18,8 +/- 13,3 ans. Toutes les biopsies sur les reins natifs montraient des lésions typiques de HSF. Un seul patient présentait un variant avec collapsus tandis que les 11 autres présentaient une forme classique (Not-Otherwise-Specified) selon la classification de Columbia. Aucun n'a bénéficié de recherche de mutation génétique.

Toutes ces protéinuries néphrotiques se sont révélées résistantes à au moins 6 mois de corticothérapie et de ciclosporine (1 patient n'a pas été traité par de la ciclosporine). Les autres thérapeutiques ont été tout aussi inefficaces : 3 patients ont reçu de l'Endoxan et 3 du Cellcept. La maladie a évolué vers le stade terminal en 6,2 +/- 7,4 ans. Les patients ont passé 5,3 +/- 5,7 ans (médiane 3,6 ans) en dialyse avant d'être transplantés.

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes avec et sans récidive.

## 4.2 – Transplantations antérieures :

Cinq patients (42%) avaient été transplantés antérieurement : quatre avaient reçu un transplant et un deux transplants. Aucun receveur n'avait reçu d'échanges plasmatiques prophylactiques.

Sur ces 6 greffons, la HSF avait récidivé de manière précoce dans les trois premiers mois avec une confirmation histologique. Une patiente a développé en plus un rejet aigu.

Pour le traitement de cette récidive antérieure, 4 patients sur 6 ont reçu  $9 \pm 3$  échanges plasmatiques, 6 sur 6 des bolus de corticoïdes, 2 sur 6 de la ciclosporine à haute dose et 2 sur 6 du cyclophosphamide. Ces traitements n'ont pas permis d'obtenir une rémission durable et le retour en dialyse s'est effectué en  $3,3 \pm 4,4$  ans.

## 4.3 – Transplantation :

L'âge moyen des donneurs était de  $38,2 \pm 14,7$  ans, la créatinine au prélèvement de  $85 \pm 20$   $\mu\text{mol/l}$  et l'ischémie froide de  $18\text{h}28 \pm 9\text{h}03$ . Un seul greffon provenait d'un donneur vivant apparenté (mère) et un patient a bénéficié d'une greffe pré-emptive.

L'âge moyen des receveurs au moment de la greffe était de  $33,2 \pm 11,9$  ans. Le nombre moyen de mismatch HLA classe I était de  $2,42 \pm 0,67$  et classe II de  $1,75 \pm 1,06$ .

Tous les patients ont eu la première séance d'échange plasmatique à l'albumine et au plasma avant la greffe et la deuxième à l'albumine dans les 24 heures suivant la greffe.

Ils ont tous reçu la même immunosuppression d'induction puis de maintenance décrite ci-dessus, par basiliximab, tacrolimus, mycophénolate mofétil et corticoïdes.

Tous les greffons ont eu une reprise immédiate de fonction, aucun patient n'a dialysé en post-opératoire immédiat. La tolérance des plasmaphèreses est globalement très bonne que ce soit pendant les séances ou au décours : aucune hypocalcémie symptomatique, ni hémorragie ou infection n'a été relevée.

	<b>Total (n = 12)</b>	<b>Récidive (n=6)</b>	<b>Indemne (n=6)</b>	
<b>Population</b>				
Femmes/hommes	3/9	2/4	1/5	<b>p = 0,17</b>
SN pur/SN impur/protU	8/3/1	5/1/0	3/2/1	<b>p = 0,26</b>
Age du 1er symptôme (années)	18,8±13,3	15,9±13,2	21,8±13,9	<b>p = 0,39</b>
Délai 1er symptôme/1er EER	6,5±7,11	8,2±9,8	4,8±2,8	<b>p = 0,59</b>
1ere greffe	7	5	2	<b>p = 0,24</b>
2e greffe	4	1	3	<b>p = 0,62</b>
3e greffe	1	0	1	<b>p = 0,46</b>
Temps passé en EER (mois)	64,5±67,4	33,3±14,6	95,7±86,2	<b>p = 0,14</b>
<b>Facteurs de risque</b>				
Prolifération mésangiale	2	1	1	<b>p = 0,99</b>
IRCT inférieure à 3 ans	5	3	2	<b>p = 0,84</b>
DVA	1	1	0	<b>p = 0,42</b>
Perte du greffon antérieur sur récidive	5	1	4	<b>p = 0,11</b>
<b>Transplantation</b>				
Age à la tx (années)	33,21±11,9	27,9±10,6	38,5±11,8	<b>p = 0,13</b>
Nb mismatch classe 1 (A et B)	2,42±0,67	2,33±0,52	2,50±0,84	<b>p = 0,37</b>
Nb mismatch classe 2 (DR et DQ)	1,75±1,06	1,67±0,82	1,83±1,33	<b>p = 0,54</b>
Age du donneur (années)	38,2±14,7	33,3±14,2	44,0±14,7	<b>p = 0,27</b>
Créatinine du donneur (µmol/l)	85,6±20,7	79,5±14,4	92,8±26,4	<b>p = 0,20</b>
Durée d'ischémie froide (heures)	18h28 ± 9h03	16h36 ± 8h24	20h20 ± 10h03	<b>p = 0,93</b>
Nb total d'EP	48±57	66±80	30±6	<b>p = 0,68</b>
Délai dernierEP/tx (mois)	15,6 ± 33,3	25,3 ± 46,9	5,9 ± 3,4	<b>p = 0,03</b>

SN : syndrome néphrotique - EER : épuration extra-rénale - tx : transplantation - IRCT : insuffisance rénale chronique terminale - DVA : donneur vivant apparenté - EP : échanges plasmatiques.

#### 4.4 – Facteurs de risque :

Sept patients étaient considérés comme à haut-risque de récidive : 4 avaient 1 facteur de risque, 1 en avait 2 et 2 en avaient 3.

- 2 présentaient une prolifération mésangiale sur les reins natifs.
- 5 ont eu une évolution vers l'IRCT en moins de 3 ans.
- 5 ont présenté une récidive précoce sur une greffe antérieure.

Trois patients sur sept ont récidivé sur leur greffon : deux présentaient une évolution rapide et un présentait les trois facteurs de risque.

Les quatre autres patients avec antécédent de récurrence n'ont pas récidivé.

L'analyse statistique de ce groupe de 7 patients n'a pas relevé de différence significative.

#### **4.5 – Patients non-récidivants :**

Six patients (50%) ont reçu 29 +/- 6 échanges plasmatiques (pré-greffe inclus) en 8,0 +/- 4,7 mois selon le protocole de décroissance du service et n'ont pas récidivé au cours du suivi.

Les cinq biopsies systématiques réalisées à 3 mois (un greffon étant transpéritonéal n'a pas été biopsié), ne montraient pas de signe de récurrence ni de rejet.

A 33,3 +/- 26,1 mois de suivi, la créatinine était à 118,3 +/- 43,6  $\mu\text{mol/l}$  et la protéinurie à 0,15 +/- 0,09 g/l.

#### **4.6 – Récurrences :**

Six patients (50%) ont récidivé, dont cinq dans les 5 jours suivant la greffe (extrêmes 2 à 11 jours), le dernier à 4 ans de la transplantation.

Deux patients ont été biopsiés précocement à 8 jours et 18 jours du diagnostic de récurrence (soit à J+13 et J+29 de la transplantation) avec respectivement une protéinurie de 5 g/j et 7,2 g/j et une créatininémie de 420  $\mu\text{mol/l}$  et 120  $\mu\text{mol/l}$ . Les biopsies ne montraient que des glomérules optiquement normaux (patients n°6 et 5).

Deux patients ont été biopsiés de manière systématique à 3 mois.

Le patient n°1 présentait une biopsie normale avec une fonction rénale normale (protéinurie de 0,28 g/l et créatininémie de 88  $\mu\text{mol/l}$ ). Une injection de rituximab à J+4 avait entraîné une rémission complète.

Le patient n°4 présentait un épaissement mésangial modéré sur 1 glomérule sur 10, ce qui était retrouvé sur une nouvelle biopsie à 6 mois. Le patient présentait une fonction rénale altérée en rapport avec une récurrence très partiellement contrôlée par des EP au long cours (protéinurie de 0,9 g/j et créatininémie de 155  $\mu\text{mol/l}$  à 3 mois).

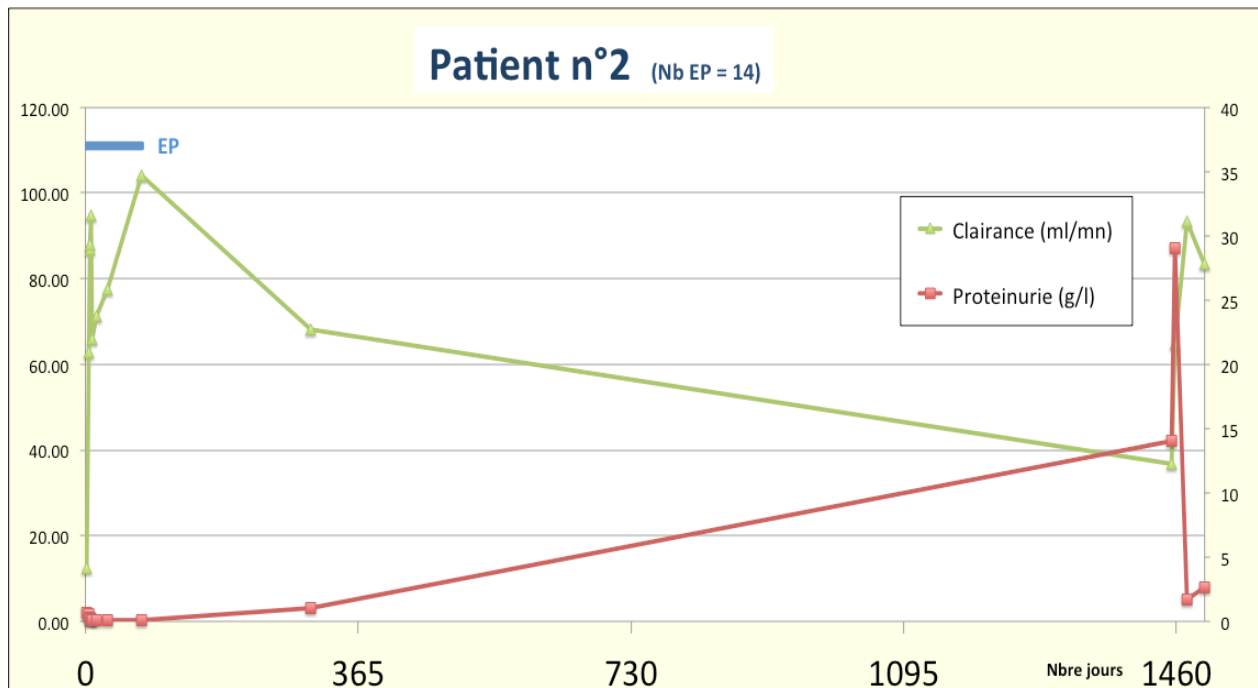
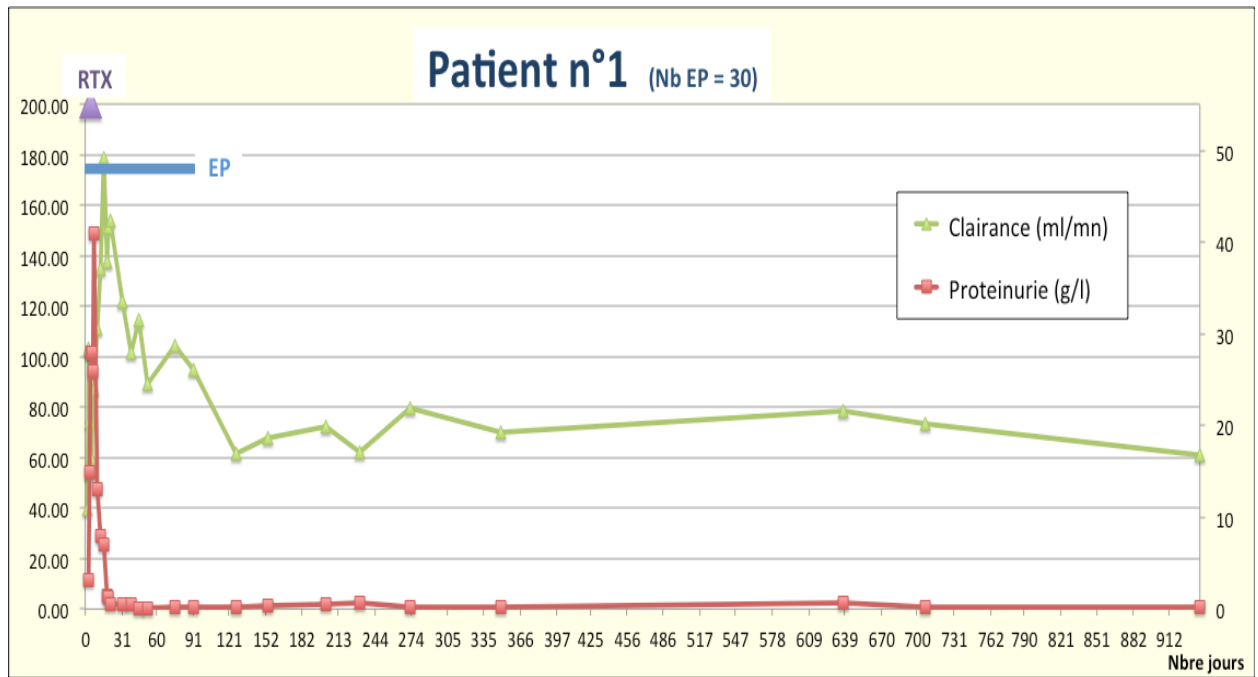
La récurrence tardive à 4 ans du patient n°2 s'est révélée par un syndrome néphrotique impur (protéinurie de 14 g/j et une créatininémie de 198 µmol/l). Les lésions histologiques sont en rapport : une hyalinose segmentaire avec synéchie floculo-capsulaire sur un glomérule et une sclérose segmentaire avec podocytose sur un autre glomérule sont mises en évidence.

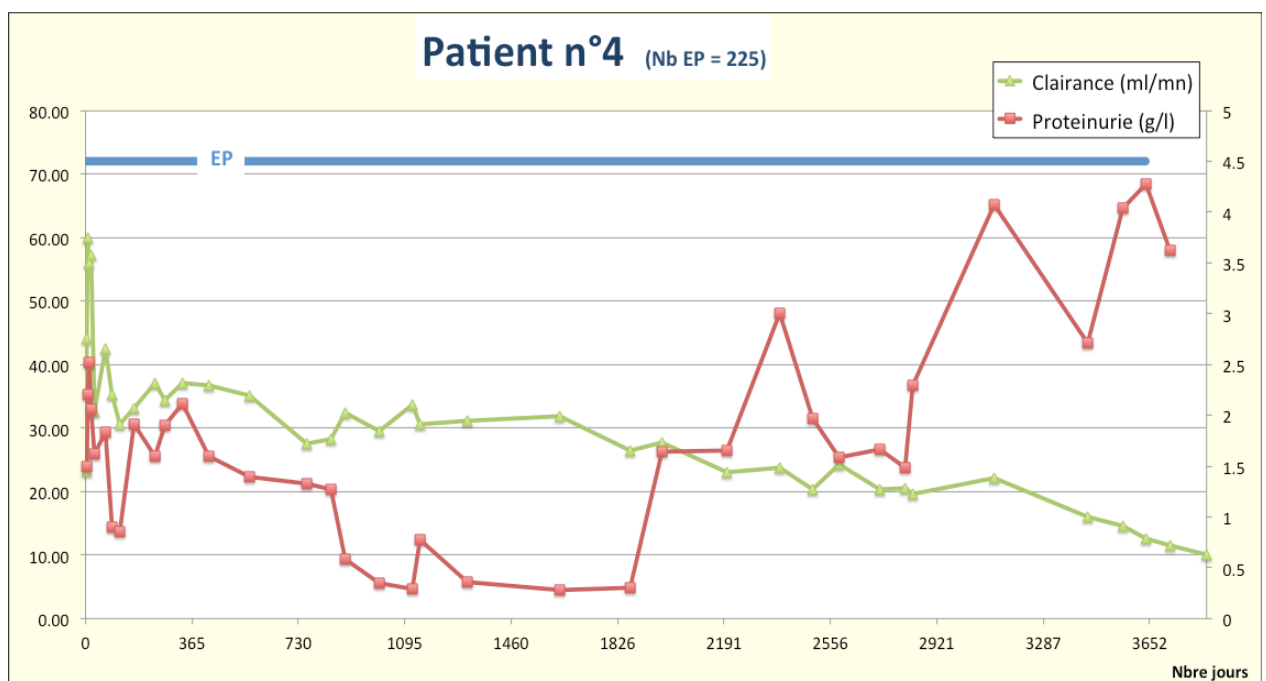
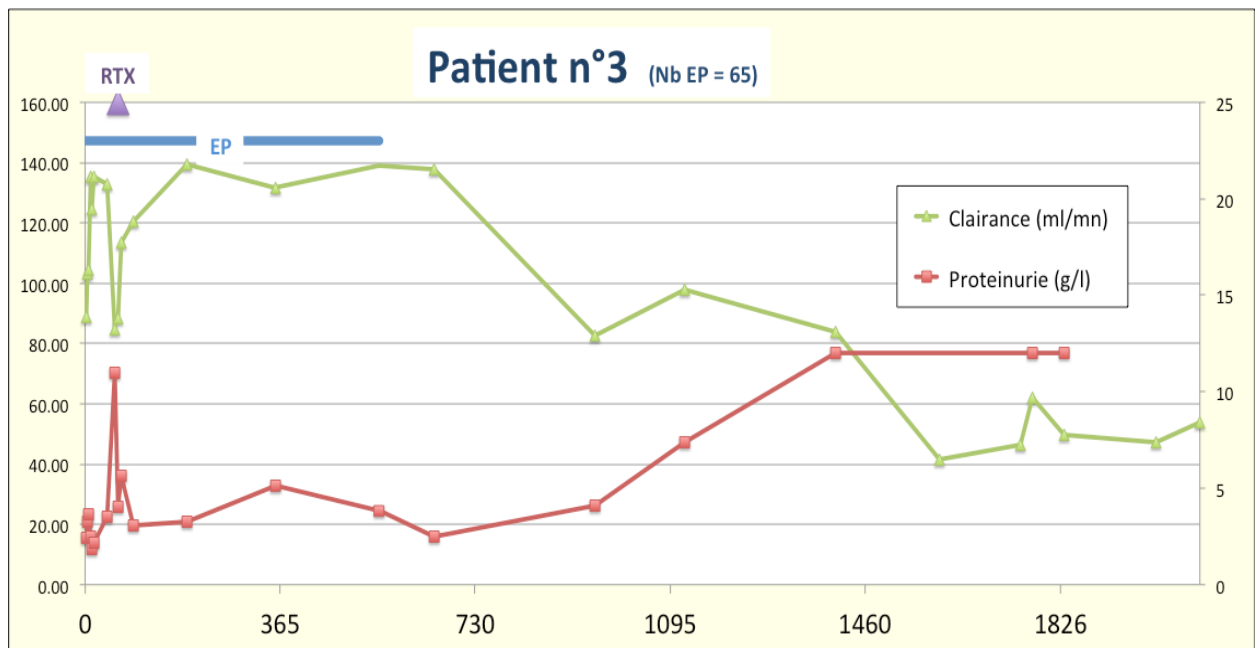
Le patient n°3 présentait sur ses reins natifs un variant avec collapsus. Il n'a pas été biopsié lors de la récurrence sur greffon en raison d'un traitement anti-coagulant.

Le traitement de la récurrence a consisté à la poursuite des échanges plasmatiques, à l'augmentation de la corticothérapie (bolus ou augmentation de la dose journalière à 1 mg/kg/j) et à l'injection de rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) pour 4 patients (3 ont reçu 1 dose, 1 a reçu 2 doses à 1 an d'intervalle). La réponse au traitement est très variable : rémission totale pour 1 patient, rémission partielle pour 3 patients avec dépendance aux échanges plasmatiques pour 1 patient, échec pour 2 patients.

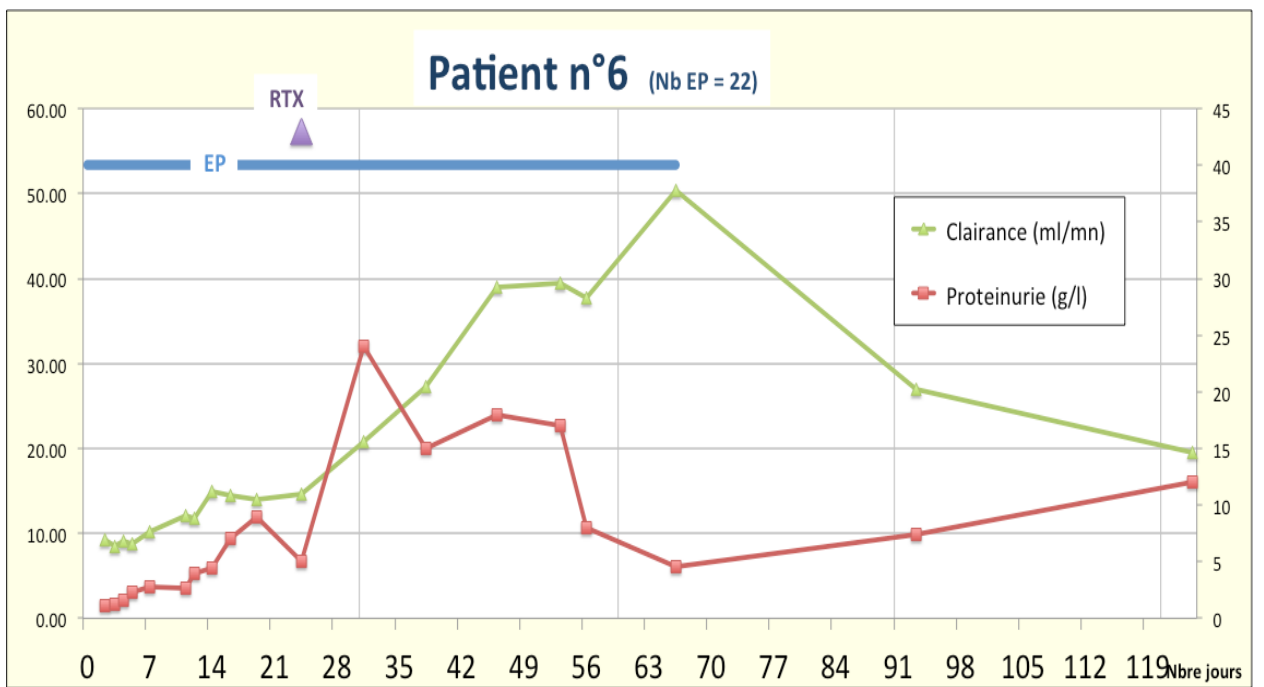
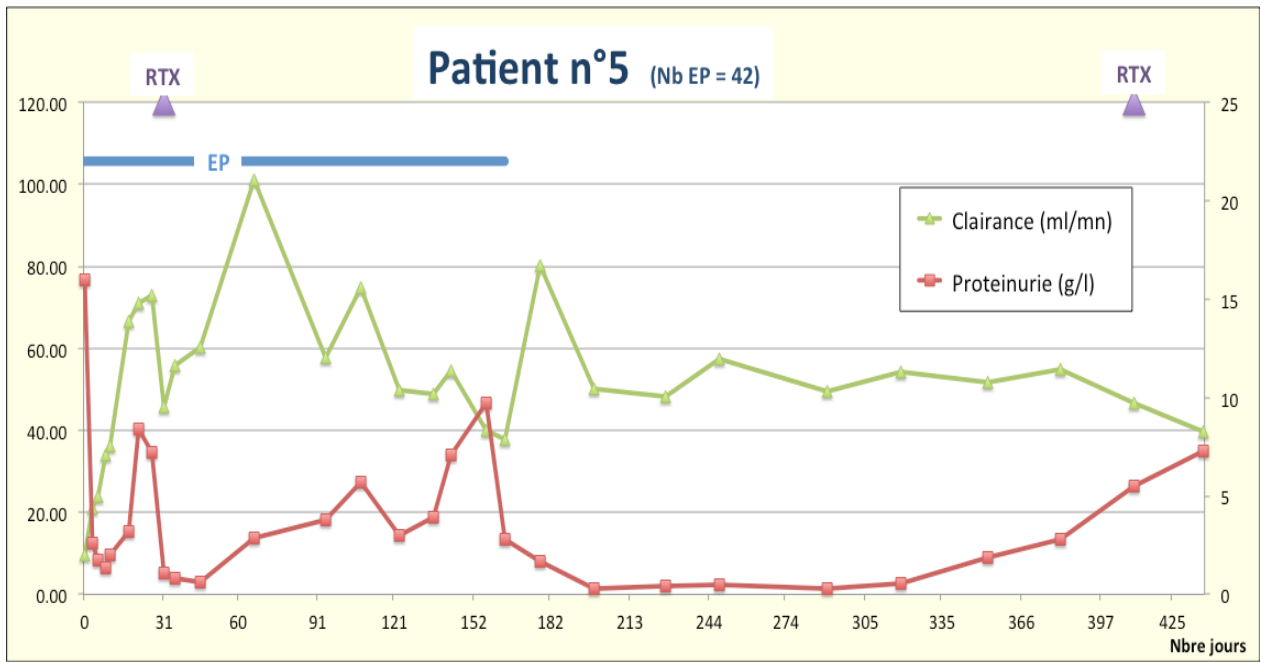
Patient	Récurrence	Nb d'EP	Délai dernier EP/tx	Nb de doses de RTX	Corticoides	Protéinurie maximale	Dernier suivi	Protéinurie au dernier suivi	Créatininémie au dernier suivi
			jours		mg/kg/j	g/l	mois	g/l	µmol/l
1	précoce	30	103	1	1	28	31,2	0,18	127
2	tardive	0		0	bolus	29	50,0	2,7	97
3	précoce	65	550	1	1	11	69,6	?	145
4	précoce	225	3607	0	0	2,52	128,1	3,62	442
5	précoce	41	161	2	1	9,7	16,8	1	111
6	précoce	21	61	1	1	24	4,2	12	319

EP : échanges plasmatiques - tx : transplantation - RTX : rituximab.









#### 4.7 – Survie rénale :

La survie rénale globale à 1 et 3 ans est de 91%. Aucun rejet ne s'est développé sur ces douze transplants.

La récurrence a entraîné deux insuffisances rénales terminales, rapidement en 4,2 mois pour le greffon n°6 et lentement en 10,8 ans pour le greffon n°4. De plus, le patient n°6 a subi une transplantectomie pour éviter la perte protidique.

Les greffons indemnes de récurrence sont toujours fonctionnels à une médiane de 36 mois (extrêmes : 21 – 75 mois). Le greffon n°5 souffre néanmoins de néphropathie d'allogreffe et a une clairance abaissée à 37,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup>SC à 15 mois de la transplantation.

## 5 – Discussion

---

La récurrence de HSF primitive sur le greffon se singularise par sa fréquence et surtout par la gravité de son pronostic. En effet, elle entraîne la perte du transplant dans la moitié des cas et son incidence s'élève de 20 à 50% sur un premier greffon (11). Il est donc légitime de proposer un traitement préventif.

### 5.1 – Efficacité des échanges plasmatiques préventifs :

Dans les séries pédiatriques comprenant entre 3 et 21 enfants, les EP préventifs diminuent l'incidence de la récurrence de 50-67% à 15-33% (14). Une série ne confirme pas ces résultats avec un taux de récurrence de 50% avec ou sans EP (16).

Une seule étude a évalué ce traitement chez des adultes : Gohh et al. rapportent 30% de récurrence chez 10 patients (15).

Dans notre étude, le taux de récurrence est de 50%. En raison des faibles effectifs et des disparités de population, ce résultat est comparable à celui des autres publications.

La définition non consensuelle de la récurrence de HSF sur le greffon conduit à des différences d'incidence. Certains la définissent comme la réascension de la protéinurie dans les jours ou mois suivant la transplantation en l'absence d'infection ou de rejet ; d'autres, plus stricts, comme l'association d'un syndrome néphrotique avec une histologie en faveur (en microscopie électronique ou optique). Nous nous sommes basés sur la définition choisie par les deux principales études (14,15) pour ne pas créer de biais.

En revanche, le délai de la récurrence, soit précoce dans les jours ou mois, soit tardif dans les années suivant la transplantation, peut constituer un biais de sélection. Aucune étude ci-dessus ne mentionne de récurrence tardive, probablement en rapport avec des suivis relativement courts d'environ deux ans. Dans notre étude, si on ne considère que les récurrences précoces, l'incidence diminue à 41% (5/12) ce qui se rapproche de celle des autres études.

## 5.2 – Influence des facteurs de risque de récurrence :

Le principal facteur de risque de récurrence de HSF est la perte d'un précédent greffon par récurrence de la maladie : l'incidence augmente de 30% sur le premier transplant (11) à 80-100% sur le deuxième si le premier a été perdu par récurrence (87).

Seul un patient de notre étude, parmi les cinq ayant perdu un greffon antérieur par récurrence, a de nouveau récidivé après sa deuxième greffe malgré les EP. Ce traitement préventif confère donc un bénéfice majoré dans ce sous-groupe puis qu'il diminue l'incidence de la récurrence de 80 à 20%. Ce résultat intéressant est confirmé par d'autres auteurs (diminution de 53% à 40% (16) par exemple).

On peut alors se demander si ce traitement préventif lourd et coûteux ne serait pas à réserver à ces patients à risque, pour lesquels le bénéfice est net. Pour les premières greffes ou les deuxièmes n'ayant pas récidivé, l'intérêt des EP peut se discuter.

Parmi les facteurs de risque identifiés dans la littérature (13), trois autres sont retrouvés dans notre série :

- délai d'évolution vers l'IRCT inférieur à 3 ans,
- hypercellularité mésangiale diffuse sur les reins natifs,
- variant histologique avec collapsus.

Notre série compte ainsi 58% de patients à risque tandis que celle de Gohh, 100%. Ces différences ne permettent pas d'expliquer les variations de récurrence dans les 2 études.

## 5.3 – Nombre d'échanges plasmatiques pré-opératoires :

Fine et al. a rapporté 100% de récurrence (3/3 receveurs) avec un seul EP pré-opératoire, 57% (4/7) avec moins de 5 EP pré-opératoires et 0% (0/3) avec plus de 5 EP (67). Dans l'étude de Gonzalez, l'incidence de la récurrence s'améliore de 71% (5/7) à 40% (4/10) si les enfants avaient bénéficié de plus de 5 EP pré-opératoires (16).

Pratiquement tous les patients bénéficiant de plus d'un EP pré-opératoire, ont reçu un greffon de donneur vivant. Un nombre élevé d'EP pré-opératoires est possible dans le cadre d'une activité réglée (don vivant) ou de délais d'attente courts (transplantation pédiatrique).

Dans notre étude, les patients n'ont reçu qu'un seul échange avant la greffe. Notre incidence de 42% de récurrence précoce est ainsi finalement comparable à celle de 40% (2/5) du sous-groupe donneurs cadavériques de Gohh n'ayant reçu qu'un seul échange pré-opératoire.

D'autres études incluant un plus grand nombre de patients seraient nécessaires pour déterminer le nombre optimal d'EP pré-opératoires en cas de don vivant. Pour les greffons provenant de donneurs décédés, organiser plus d'une séance avant le bloc opératoire pour les receveurs semble difficile en raison du caractère imprévisible inhérent à ce don.

#### **5.4 – Don vivant versus don cadavérique :**

Dès lors, la diminution de la récurrence ne pourrait-elle pas être due au don vivant plutôt qu'au nombre supérieur d'EP ? Cela ne semble pas le cas puisqu'il a été évoqué que le risque était, au contraire, majoré en cas de donneur vivant (18,7% versus 7,8%) (68,69). Il était postulé qu'un greffon provenant de donneur apparenté avait une susceptibilité augmentée au facteur circulant de perméabilité, notamment à cause de mutations hétérozygotes.

Mais ce lien n'a finalement pas été statistiquement confirmé après correction des autres facteurs. De plus, comme pour tout transplant provenant de donneur vivant, la survie rénale globale reste meilleure comparativement aux greffons provenant de donneurs décédés (70).

#### **5.5 – Nombre total d'échanges plasmatiques :**

Le nombre total optimal d'EP préventifs reste aussi à déterminer. Comme la plupart des auteurs constatent les récurrences dans les jours suivant la transplantation, ils ne réalisent que 8 à 12 EP dans la période péri-opératoire (14,15). Le protocole du service présenté dans cette étude comprend 29 EP en 6 mois.

La question demeure de la fréquence ainsi que de la durée du traitement préventif par plasmaphérese. Aucun marqueur clinique ou biologique n'a été identifié pour guider l'espacement ou l'arrêt des séances.

## 5.6 – Mutations génétiques :

Dans notre étude, tous les cas de HSF étaient sporadiques. Huit patients ont débuté leur maladie avant 18 ans. Selon les référentiels actuels, une recherche génétique aurait été indiquée et une mutation aurait été identifiée chez 25 à 57% des patients. Mais à l'époque, aucune enquête génétique n'a été réalisée puisque les mutations n'étaient pas encore connues.

Les formes génétiques ne semblent pas récidiver, ainsi que l'a récemment montré Jungraithmayr pour NPHS2 comprenant 11 patients porteurs de mutations (78). Dépister ces patients serait intéressant afin de ne pas les traiter inutilement par EP.

Mais le débat n'est pas clos puisque des récurrences chez des patients homozygotes NPHS2 ont été rapportées (79) et que des auto-anticorps anti-néphrine peuvent être responsables de récurrence chez les patients homozygotes NPHS1 (80). La place des EP préventifs chez ces patients n'est pas évaluée.

## 5.7 – Traitement de la récurrence :

Une fois la récurrence établie malgré le traitement préventif par EP, aucune étude contrôlée randomisée ni de consensus n'existe pour guider le traitement curatif de la récurrence de HSF. La plasmaphérese demeure la thérapie la plus employée et la plus efficace. Elle permet une rémission complète ou partielle chez 70% (49/70) des enfants et chez 63% (49/77) des adultes quand ils sont démarrés précocement (13). Huit à douze EP suffisent pour induire une rémission.

Dans notre étude, une rémission partielle sous EP a été obtenue chez 2/4 patients, ce qui est plus faible que les 88% dans la série de Gonzalez ou les 66% de Gohh, bien que nos patients aient reçu en moyenne plus d'échanges.

Le rituximab, un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, entraîne une lyse des lymphocytes B. Il agit directement sur l'immunité humorale par diminution de la production d'anticorps mais aussi sur l'immunité cellulaire par interférence avec la présentation de l'antigène activant les lymphocytes T. Il est validé dans le traitement des lymphomes B et de la polyarthrite rhumatoïde, et utilisé avec succès dans de nombreuses maladies auto-immunes, dont certaines glomérulopathies. Comme les patients atteints de syndrome néphrotique idiopathique ont une diminution de l'activité des lymphocytes T régulateurs sécréteurs d'interleukine-10, on peut

spéculer que l'effet bénéfique du rituximab sur la protéinurie peut être aussi dû au rétablissement du pool de cellules T régulatrices.

Une revue récente de 39 cas de récurrence de HSF sur greffon, traités par rituximab, fait état de 64% de réponse complète ou partielle (84). Dans notre étude, les résultats sont plus mesurés : le patient n°1 a répondu spectaculairement et le patient n°5 a répondu transitoirement. Pour les patients n°3 et 6, les échanges plasmatiques prolongés et le rituximab n'ont eu aucune influence sur l'évolution de la protéinurie et de la fonction rénale.

Le tacrolimus, au contraire de la ciclosporine, est encore mal évalué dans le traitement de la HSF. Une seule étude prospective chinoise retrouve une bonne efficacité sur les reins natifs puisque 6 patients sur 7 atteints d'HSF ont été mis en rémission complète ou partielle grâce au tacrolimus (85). Il n'y a en revanche aucune donnée sur le traitement de la récurrence de HSF par le tacrolimus.

En raison du mécanisme d'action identique de ces inhibiteurs de la calcineurine et de la facilité d'utilisation du tacrolimus, l'immunosuppression de maintenance par tacrolimus a été préférée au long cours pour les patients récidivants.

## 6 – Conclusion

---

Malgré des progrès en génétique ces quinze dernières années, la physiopathologie de la hyalinose segmentaire et focale primitive demeure incomplètement comprise. L'existence d'un facteur plasmatique circulant de perméabilité glomérulaire, résultant d'une dysrégulation des lymphocytes T, évoquée dès 1974, reste hypothétique. Le podocyte est néanmoins identifié comme la cellule cible bien que les mécanismes cellulaires, semblant mettre en jeu une interaction dynamique entre des récepteurs membranaires et le cytosquelette d'actine, restent à préciser. Par conséquent, en l'absence de cible(s) moléculaire(s) clairement identifiée(s), les traitements n'ont pas beaucoup évolué et leur efficacité est toujours incertaine dans les formes de HSF primitive.

Notre étude rétrospective a été menée sur 12 patients atteints de HSF primitive corticorésistante prouvée par biopsie. Ils ont été transplantés au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble entre 2001 et 2011 après avoir reçu une première séance d'échange plasmatique pré-opératoire. Les échanges ont été poursuivis à titre préventif trois fois par semaine avec une décroissance progressive sur 6 mois avec un total de séances de 30. Le protocole immunosuppresseur était identique pour les 12 patients : induction par basiliximab et bolus de corticoïdes, maintenance par tacrolimus, mycophénolate mofétil et corticoïdes. La récurrence de HSF sur le greffon était diagnostiquée par la réapparition de la protéinurie plus ou moins associée à une insuffisance rénale et des signes histologiques.

Sur les douze receveurs âgés de 33 +/- 12 ans, six ont récidivé dont cinq précocement dans les 2 à 11 jours post-opératoires avec des protéinuries maximales entre 2,5 et 29 g/l. Les biopsies à 3 mois montraient des signes modérés d'HSF tandis que les biopsies précoces étaient normales. Malgré la poursuite des échanges plasmatiques, les bolus de corticoïdes et l'injection de rituximab chez 4 patients, l'évolution a été imprévisible : perte du greffon à 4 mois et 10 ans, rémission partielle chez 3 patients, rémission complète chez 1 patients. L'étude des facteurs de risque : prolifération mésangiale sur les reins natifs, évolution vers l'IRCT en moins de 3 ans et



antécédent de récurrence sur le(s) greffon(s) antérieur(s), n'a pas permis de prédire la récurrence ni la réponse au traitement.

Bien que trois études aient précédemment conclu en l'efficacité des échanges plasmatiques pré- et post-opératoires pour prévenir la récurrence de HSF sur le greffon, les résultats de l'équipe de Grenoble rapportés dans ce travail sont plus mesurés. L'incidence de la récurrence précoce atteint 41% malgré les EP versus 30% dans les autres équipes. Toutefois, les petits effectifs, la diversité des populations, le mélange de patients pédiatriques et adultes dans certaines cohortes, et le caractère rétrospectif des études rendent difficiles la comparaison et l'extrapolation des résultats.

Il demeure que le bénéfice des EP prophylactiques apparaît plus nettement chez les patients ayant antérieurement récidivé sur leur premier greffon. L'utilisation des EP permet une survie rénale prolongée. Des récurrences à plusieurs années de la transplantation existent et justifient un suivi rigoureux des patients atteints de HSF et plus rapproché que les autres patients. Les EP sont parfois complètement inefficaces, que ce soit en préventif ou en curatif, suggérant un mécanisme physiopathologique différent des facteurs circulants de perméabilité évoqués.

En raison de la gravité de la récurrence en terme de survie rénale, cette pathologie reste d'actualité. La meilleure compréhension de la physiopathologie et l'apport de la génétique devraient permettre de mieux caractériser les patients et de proposer des prises en charge plus adaptées et plus efficaces. Des études prospectives de plus grande envergure sont nécessaires pour confirmer le rôle préventif des EP chez l'adulte.

**Vu et permis d'imprimer**

**Grenoble, le 28 septembre 2012**



**Le Doyen**  
**Professeur Jean-Paul ROMANET**



**Le Président de Thèse**  
**Professeur Philippe ZAOUÏ**

**Pr Philippe ZAOUÏ**  
Néphrologie - Dialyse - Transplantation  
**CHU GRENOBLE**  
Tel 04 76 76 55 23

## 7 – Bibliographie

---

1. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: A unifying view of glomerular diseases. *Kidney International*. 2007 Apr 4;71(12):1205–14.
2. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am. J. Kidney Dis*. 2004 Feb;43(2):368–82.
3. Niaudet P, Nivet H. [Idiopathic nephrosis (minimal glomerular lesions, segmental and focal hyalinosis)]. *Rev Prat*. 1991 Nov 15;41(24):2446–51.
4. Kitiyakara C, Kopp JB, Eggers P. Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Seminars in Nephrology*. 2003 Mar;23(2):172–82.
5. Chun MJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis in Nephrotic Adults: Presentation, Prognosis, and Response to Therapy of the Histologic Variants. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004 Aug 1;15(8):2169–77.
6. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(25):2398–411.
7. Kestilä M, Lenkkeri U, Männikkö M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein--nephrin--is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol. Cell*. 1998 Mar;1(4):575–82.
8. Huber TB, Kottgen M, Schilling B, Walz G, Benzing T. Interaction with podocin facilitates nephrin signaling. *J. Biol. Chem*. 2001 Nov 9;276(45):41543–6.
9. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N. Engl. J. Med*. 1996 Apr 4;334(14):878–83.
10. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet*. 1974 Sep 7;2(7880):556–60.
11. Couser W. Recurrent glomerulonephritis in the renal allograft: an update of selected areas. *Exp Clin Transplant*. 2005 Jun;3(1):283–8.
12. Vinai M, Waber P, Seikaly MG. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: An in-depth review. *Pediatric Transplantation*. 2010 May;14(3):314–25.
13. Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010 Jan;25(1):25–31.

14. Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Komatsu Y, Akioka Y, Nagata M, et al. Effect of pre-and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. *Transplantation*. 2001 Mar 15;71(5):628–33.
15. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. *Am. J. Transplant*. 2005 Dec;5(12):2907–12.
16. Gonzalez E, Ettenger R, Rianthavorn P, Tsai E, Malekzadeh M. Preemptive plasmapheresis and recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2011 Aug;15(5):495–501.
17. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney Int*. 2004 Sep;66(3):898–904.
18. Haas M, Spargo BH, Coventry S. Increasing incidence of focal-segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: a 20-year renal biopsy study. *Am. J. Kidney Dis*. 1995 Nov;26(5):740–50.
19. Santin S, Bullich G, Tazon-Vega B, Garcia-Maset R, Gimenez I, Silva I, et al. Clinical Utility of Genetic Testing in Children and Adults with Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 Mar 17;6(5):1139–48.
20. Schoeb DS, Chernin G, Heeringa SF, Matejas V, Held S, Vega-Warner V, et al. Nineteen novel NPHS1 mutations in a worldwide cohort of patients with congenital nephrotic syndrome (CNS). *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010 Sep;25(9):2970–6.
21. Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN, Gbadegesin R, Liu J, Hasselbacher K, et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics*. 2007 Apr;119(4):e907–919.
22. Niaudet P. Podocin and nephrotic syndrome: implications for the clinician. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2004 Mar;15(3):832–4.
23. Smeets B, Kuppe C, Sicking E-M, Fuss A, Jirak P, van Kuppevelt TH, et al. Parietal Epithelial Cells Participate in the Formation of Sclerotic Lesions in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 Jun 30;22(7):1262–74.
24. Barisoni L, Kriz W, Mundel P, D'Agati V. The dysregulated podocyte phenotype: a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol*. 1999 Jan;10(1):51–61.
25. Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary Proteinuria Syndromes and Mechanisms of Proteinuria. *New England Journal of Medicine*. 2006 Mar 30;354(13):1387–401.
26. Wharram BL. Podocyte Depletion Causes Glomerulosclerosis: Diphtheria Toxin-Induced Podocyte Depletion in Rats Expressing Human Diphtheria Toxin Receptor Transgene. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005 Aug 24;16(10):2941–52.

27. Matsusaka T, Sandgren E, Shintani A, Kon V, Pastan I, Fogo AB, et al. Podocyte Injury Damages Other Podocytes. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011 Jun 30;22(7):1275–85.
28. Sato Y, Wharram BL, Lee SK, Wickman L, Goyal M, Venkatarreddy M, et al. Urine Podocyte mRNAs Mark Progression of Renal Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009 Apr 23;20(5):1041–52.
29. Puliti A, Rossi PIA, Caridi G, Corbelli A, Ikehata M, Armelloni S, et al. Albuminuria and Glomerular Damage in Mice Lacking the Metabotropic Glutamate Receptor 1. *The American Journal of Pathology*. 2011 Mar;178(3):1257–69.
30. Papeta N, Zheng Z, Schon EA, Brosel S, Altintas MM, Nasr SH, et al. Prkdc participates in mitochondrial genome maintenance and prevents Adriamycin-induced nephropathy in mice. *Journal of Clinical Investigation*. 2010 Nov 1;120(11):4055–64.
31. Tryggvason K. Unraveling the mechanisms of glomerular ultrafiltration: nephrin, a key component of the slit diaphragm. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999 Nov;10(11):2440–5.
32. Pavenstädt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol. Rev.* 2003 Jan;83(1):253–307.
33. Schwarz K, Simons M, Reiser J, Saleem MA, Faul C, Kriz W, et al. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J. Clin. Invest.* 2001 Dec;108(11):1621–9.
34. Fodor P, Saitúa MT, Rodriguez E, González B, Schlesinger L. T-cell dysfunction in minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Am. J. Dis. Child.* 1982 Aug;136(8):713–7.
35. Fiser RT, Arnold WC, Charlton RK, Steele RW, Childress SH, Shirkey B. T-lymphocyte subsets in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1991 Nov;40(5):913–6.
36. Díaz-Tejeiro R, García Díaz E, Fernández G, González E, García MA, Ahijado F, et al. Irreversible acute renal failure after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *Nephron.* 1993;63(2):242–3.
37. Savin VJ, Sharma R, Lovell HB, Welling DJ. Measurement of albumin reflection coefficient with isolated rat glomeruli. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992 Dec;3(6):1260–9.
38. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma M. Permeability factors in focal segmental glomerulosclerosis. *Semin. Nephrol.* 2003 Mar;23(2):147–60.
39. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma R, Charba D, Sharma M. Galactose binds to focal segmental glomerulosclerosis permeability factor and inhibits its activity. *Transl Res.* 2008 Jun;151(6):288–92.
40. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating Permeability Factors in Idiopathic Nephrotic Syndrome and Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Oct 21;5(11):2115–21.
41. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase

- receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Medicine*. 2011 Jul 31;17(8):952–60.
42. Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N, Cara A, Dikman S, Gordon RE, et al. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2000 Nov;11(11):2079–87.
  43. Wyatt CM, Klotman PE, D'Agati VD. HIV-Associated Nephropathy: Clinical Presentation, Pathology, and Epidemiology in the Era of Antiretroviral Therapy. *Seminars in Nephrology*. 2008 Nov;28(6):513–22.
  44. He JC, Husain M, Sunamoto M, D'Agati VD, Klotman ME, Iyengar R, et al. Nef stimulates proliferation of glomerular podocytes through activation of Src-dependent Stat3 and MAPK1,2 pathways. *Journal of Clinical Investigation*. 2004 Sep 1;114(5):643–51.
  45. Friedman EA, Rao TKS. Disappearance of Uremia due to heroin-associated nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*. 1995 May;25(5):689–93.
  46. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2001 Jun;12(6):1164–72.
  47. Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, D'Agati VD. Treatment with IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , or - $\gamma$  Is Associated with Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Mar 4;5(4):607–15.
  48. Rennke HG, Klein PS. Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am. J. Kidney Dis*. 1989 Jun;13(6):443–56.
  49. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *American Journal of Kidney Diseases*. 2004 Feb;43(2):368–82.
  50. Epstein FH, Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary Protein Intake and the Progressive Nature of Kidney Disease: *New England Journal of Medicine*. 1982 Sep 9;307(11):652–9.
  51. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney international*. 2006;69(12):2131–47.
  52. Inagi R, Nangaku M, Onogi H, Ueyama H, Kitao Y, Nakazato K, et al. Involvement of endoplasmic reticulum (ER) stress in podocyte injury induced by excessive protein accumulation. *Kidney International*. 2005 Dec;68(6):2639–50.
  53. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL, Ten Holder S, Jennette CE, Falk RJ, et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int*. 2006 Mar;69(5):920–6.
  54. Stokes MB, Valeri AM, Markowitz GS, D'Agati VD. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: clinical and pathologic features. *Kidney international*. 2006;70(10):1783–92.

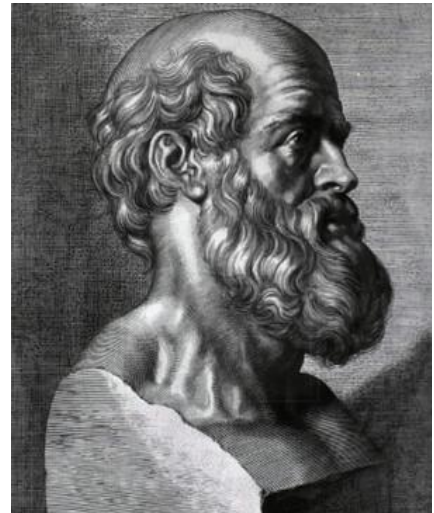
55. Troyanov S. Focal and Segmental Glomerulosclerosis: Definition and Relevance of a Partial Remission. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005 Feb 16;16(4):1061–8.
56. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nature Medicine*. 2008 Aug 24;14(9):931–8.
57. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001 Jul 25;286(4):421–6.
58. Banfi G, Moriggi M, Sabadini E, Fellin G, D'Amico G, Ponticelli C. The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study. *Clin. Nephrol*. 1991 Aug;36(2):53–9.
59. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, Hunsicker LG, Pohl MA, Hoy WE, et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney International*. 1999 Dec;56(6):2220–6.
60. Segarra A, Vila J, Pou L, Majó J, Arbós A, Quiles T, et al. Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2002 Apr;17(4):655–62.
61. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. *Kidney international*. 2011;80(8):868–78.
62. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med*. 1999 Mar 16;130(6):461–70.
63. Hoyer JR, Vernier RL, Najarian JS, Raji L, Simmons RL, Michael AF. Recurrence of idiopathic nephrotic syndrome after renal transplantation. *Lancet*. 1972 Aug 19;2(7773):343–8.
64. Laufer J, Ettenger RB, Ho WG, Cohen AH, Marik JL, Fine RN. Plasma exchange for recurrent nephrotic syndrome following renal transplantation. *Transplantation*. 1988 Oct;46(4):540–2.
65. Iguchi Y, Tanabe K, Yagisawa T, Fuchinoue S, Kawai T, Kawaguchi H, et al. Plasmapheresis for prevention of recurrent focal segmental glomerulosclerosis of kidney allograft in adult recipients. *Ther Apher*. 1997 May;1(2):191–4.
66. Abstracts of the 3rd Congress of the International Pediatric Transplant Association, Innsbruck, Austria, 6-9 August 2005. *Pediatr Transplant*. 2005;9 Suppl(6):47–121.
67. Fine RN. Recurrence of nephrotic syndrome/focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation in children. *Pediatric Nephrology*. 2006 Dec 21;22(4):496–502.

68. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD 3rd, Ko CW, Kirk AD, Welch PG, et al. Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* 2001 Feb;37(2):366–73.
69. Baum MA, Stablein DM, Panzarino VM, Tejani A, Harmon WE, Alexander SR. Loss of living donor renal allograft survival advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2001 Jan;59(1):328–33.
70. Cibrik DM, Kaplan B, Campbell DA, Meier-Kriesche H-U, Kriesche H-UM. Renal allograft survival in transplant recipients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am. J. Transplant.* 2003 Jan;3(1):64–7.
71. Zimmerman SW. Increased urinary protein excretion in the rat produced by serum from a patient with recurrent focal glomerular sclerosis after renal transplantation. *Clin. Nephrol.* 1984 Jul;22(1):32–8.
72. Artero ML, Sharma R, Savin VJ, Vincenti F. Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis. *Am. J. Kidney Dis.* 1994 Apr;23(4):574–81.
73. Ghiggeri GM, Artero M, Carraro M, Candiano G, Musante L, Bruschi M, et al. Glomerular albumin permeability as an in vitro model for characterizing the mechanism of focal glomerulosclerosis and predicting post-transplant recurrence. *Pediatr Transplant.* 2004 Aug;8(4):339–43.
74. Carraro M, Zennaro C, Candiano G, Musante L, Bruschi M, Ghiggeri GM, et al. Nephrotic urine prevents increased rat glomerular albumin permeability induced by serum from the same patient with idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003 Apr;18(4):689–93.
75. Myslak M, Amer H, Morales P, Fidler ME, Gloor JM, Larson TS, et al. Interpreting post-transplant proteinuria in patients with proteinuria pre-transplant. *Am. J. Transplant.* 2006 Jul;6(7):1660–5.
76. Carraro M, Caridi G, Bruschi M, Artero M, Bertelli R, Zennaro C, et al. Serum glomerular permeability activity in patients with podocin mutations (NPHS2) and steroid-resistant nephrotic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002 Jul;13(7):1946–52.
77. Caridi G, Dagnino M, Sanna-Cherchi S, Perfumo F, Ghiggeri GM. Podocin-related mechanisms in posttransplant [corrected] recurrence of focal segmental glomerulosclerosis [corrected]. *Transplant. Proc.* 2006 Dec;38(10):3486–90.
78. Jungraithmayr TC, Hofer K, Cochat P, Chernin G, Cortina G, Fargue S, et al. Screening for NPHS2 mutations may help predict FSGS recurrence after transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011 Mar;22(3):579–85.
79. Bertelli R, Ginevri F, Caridi G, Dagnino M, Sandrini S, Di Duca M, et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin. *Am. J. Kidney Dis.* 2003 Jun;41(6):1314–21.
80. Patrakka J, Ruotsalainen V, Reponen P, Qvist E, Laine J, Holmberg C, et al. Recurrence of nephrotic syndrome in kidney grafts of patients with congenital nephrotic syndrome of the

- Finnish type: role of nephrin. *Transplantation*. 2002 Feb 15;73(3):394–403.
81. Ijpelaar DHT, Farris AB, Goemaere N, Amann K, Goldschmeding R, Nguyen TQ, et al. Fidelity and Evolution of Recurrent FSGS in Renal Allografts. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008 Oct 8;19(11):2219–24.
  82. Canaud G, Audard V, Kofman T, Lang P, Legendre C, Grimbert P. Recurrence from primary and secondary glomerulopathy after renal transplant. *Transpl. Int*. 2012 Aug;25(8):812–24.
  83. Swaminathan S, Lager DJ, Qian X, Stegall MD, Larson TS, Griffin MD. Collapsing and non-collapsing focal segmental glomerulosclerosis in kidney transplants. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006 Sep;21(9):2607–14.
  84. Araya CE, Dharnidharka VR. The factors that may predict response to rituximab therapy in recurrent focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. *J Transplant*. 2011;2011:374213.
  85. Fan L, Liu Q, Liao Y, Li Z, Ji Y, Yang Z, et al. Tacrolimus is an alternative therapy option for the treatment of adult steroid-resistant nephrotic syndrome: a prospective, multicenter clinical trial. *International urology and nephrology* [Internet]. 2012 Jun 9 [cited 2012 Sep 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22684795>
  86. Pardon A, Audard V, Caillard S, Moulin B, Desvaux D, Bentaarit B, et al. Risk factors and outcome of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult renal transplant recipients. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006 Apr;21(4):1053–9.
  87. Newstead CG. Recurrent disease in renal transplants. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2003 Aug;18 Suppl 6:vi68–74.



## 8 – Serment d'Hippocrate



En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans  
l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire  
au dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y  
passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira  
pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de  
parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon  
patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes  
connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.