



**HAL**  
open science

**Y a-t-il un intérêt au traitement prophylactique de la récidive post transplantation de la hyalinose segmentaire et focale ? Étude rétrospective multicentrique chez les patients ayant présenté une récidive lors d'une précédente transplantation.**

Charlotte Uro-Coste

► **To cite this version:**

Charlotte Uro-Coste. Y a-t-il un intérêt au traitement prophylactique de la récidive post transplantation de la hyalinose segmentaire et focale ? Étude rétrospective multicentrique chez les patients ayant présenté une récidive lors d'une précédente transplantation.. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03957923

**HAL Id: dumas-03957923**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03957923>**

Submitted on 26 Jan 2023

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
par

URO-COSTE, Charlotte

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2022

**Y a-t-il un intérêt au traitement prophylactique de la récurrence post transplantation de la  
hyalinose segmentaire et focale ? Etude rétrospective multicentrique chez les patients  
ayant présenté une récurrence lors d'une précédente transplantation.**

Directeur de thèse : Monsieur GARROUSTE Cyril, Professeur associé, UFR de  
Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Présidente du jury : Madame HENG Anne-Elisabeth, Professeur, UFR de Médecine  
et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur ANGLICHEAU Dany, Professeur, UFR de Médecine Paris Descartes  
Monsieur MAYET Valentin, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, service de  
néphrologie



## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE  
PREMIERE VICE-PRESIDENTE  
CHARGEE DU PILOTAGE ET DES MOYENS  
VICE PRESIDENTE CHARGEE DE LA FORMATION  
VICE-PRESIDENTE CHARGEE DE LA RECHERCHE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
  
: **FOGLI** Anne  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PREVOT** Vanessa  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOIRE Jean-Yves - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAMOIX Alain - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - CLEMENT Gilles - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - M. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM. IRTMUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MICHEL Jean-Luc - MONDIE Jean-Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mme VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. AUMAITRE Olivier - AVAN Paul - BAZIN Jean-Etienne - CAILLAUD Denis - DAPOIGNY Michel - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - POULY Jean-Luc

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### **CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLOORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. LLOORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme DUCLOS Martine	Physiologie

M.	SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
Mme	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne

***1ère CLASSE***

M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M.	CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M.	DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme	HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M.	POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale

**2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréi	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. GAGNIERE Johan	Chirurgie Viscérale et Digestive
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. MOISSET Xavier	Neurologie
M. SAMALIN Ludovic	Psychiatrie d'Adultes
M. THAVEAU Fabien	Chirurgie Vasculaire

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**1ère CLASSE**

M. VORILHON Philippe	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES

### *2ème CLASSE*

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne

Nutrition Humaine

## PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne

Médecine Générale

M. CAMBON Benoît

Médecine Générale

M. TANGUY Gilles

Médecine Générale

M. BERNARD Pierre

Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### *HORS CLASSE*

Mme CHAMBON Martine

Bactériologie Virologie

Mme BOUTELOUP Corinne

Nutrition

Mme FOGLI Anne

Biochimie Biologie Moléculaire

Mme GOUAS Laetitia

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

### *1ère CLASSE*

M. MORVAN Daniel

Biophysique et Traitement de l'Image

Mme GOUMY Carole

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. MARCEAU Geoffroy

Biochimie Biologie Moléculaire

Mme MINET-QUINARD Régine

Biochimie Biologie Moléculaire

M. ROBIN Frédéric

Bactériologie

Mme VERONESE Lauren

Cytologie et Histologie, Cytogénétique

M. DELMAS Julien

Bactériologie

Mme MIRAND Audrey

Bactériologie Virologie

M. OUCHCHANE Lemlih

Biostatistiques, Informatique Médicale  
et Technologies de Communication

M. LIBERT Frédéric

Pharmacologie Médicale

Mme COSTE Karen

Pédiatrie

Mme AUMERAN Claire

Hygiène Hospitalière

Mme NOURRISSON Céline

Parasitologie - Mycologie

Mme PONS Hanaë

Biologie et Médecine du Développement  
et de la Reproduction

**2ème CLASSE**

M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence
M. CHENAF Chouki	Pharmacologie Clinique

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES  
DE MEDECINE GENERALE**

**1ère CLASSE**

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----------------------------	-------------------

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

**HORS CLASSE**

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire

**CLASSE NORMALE**

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mme AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mme GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme ESCHALIER Bénédicte

Mme RICHARD Amélie

M. TESSIERES Frédéric

Mme ROUGE Laure

Mme BERTRAND-JARROUSSE Véronique

Mme VICARD-OLAGNE Mathilde

Médecine Générale

Médecine Générale

Médecine Générale

Médecine Générale

Médecine Générale

Médecine Générale

## A MON JURY DE THESE

A Madame le Professeur Anne-Elisabeth HENG,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Je vous remercie de m'avoir accompagnée avec bienveillance dans mon apprentissage de la néphrologie et de m'avoir permis de dédier une année à développer mon goût pour la recherche.

A Monsieur le Professeur Dany ANGLICHEAU,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Je vous suis très reconnaissante de m'avoir accueillie dans votre service lors de mon semestre Parisien. Vos ne comptez pas votre temps dès qu'il s'agit de transmettre vos connaissances dans le domaine passionnant qu'est la transplantation rénale. Votre disponibilité et votre pédagogie ont rendu ces 6 mois très précieux.

A Monsieur le Professeur Cyril GARROUSTE,

Tu me fais l'honneur de diriger ce travail.

J'admire ton dynamisme et ta capacité à toujours lancer de nouveaux projets et je te remercie de m'avoir fait confiance sur plusieurs d'entre eux. Tu m'encourages depuis le début de cet internat à devenir le meilleur médecin possible. Je suis contente d'avoir l'opportunité de continuer à travailler avec toi les prochaines années.

A Monsieur le Docteur Valentin MAYET,

Tu me fais l'honneur de juger mon travail.

Tes connaissances et ta rigueur m'ont toujours impressionnées. Je suis ravie de te voir siéger dans mon jury de thèse mais encore plus de te compter parmi mes amis.

**LISTE DES ABREVIATIONS :**

APHP : assistance publique des hôpitaux de Paris

DSA : anticorps anti-HLA dirigé contre le greffon

EP : échange plasmatique

G : gramme

GP : groupe avec prophylaxie

GSP : groupe sans prophylaxie

HLA : antigènes des leucocytes humains

HSF : hyalinose segmentaire et focale

IRct : insuffisance rénale chronique terminale

IVSE : intra-veineuse à la seringue électrique

RTX : rituximab

suPAR : récepteur plasmatique soluble à l'urokinase

## TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION .....	Page 1
II. MATERIEL ET METHODES .....	Page 2
<b>1. Population et données générale</b>	
<b>2. Définition des groupes et des évènements</b>	
a. Définition des groupes	
b. Définition de la récurrence d'HSF	
c. Définition de la réponse au traitement	
<b>3. Analyses statistiques</b>	
III. RESULTATS .....	Page 5
<b>1. Caractéristiques générales</b>	
<b>2. Survenue d'une récurrence</b>	
<b>3. Réponse au traitement</b>	
<b>4. Survie du greffon</b>	
<b>5. Survie des patients</b>	
IV. DISCUSSION .....	Page 7
V. CONCLUSION .....	Page 10
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	Page 11
VII. TABLEAUX ET FIGURES .....	Page 14

## I. Introduction

La récurrence de la hyalinose segmentaire et focale (HSF) primitive est fréquente sur le greffon rénal. Elle est évaluée entre 10 et 60% selon les séries (1-6). En pratique courante, il reste difficile de distinguer les HSF primitives à risque de récurrence, des HSF génétiques ou secondaires (virales, adaptatives, médicamenteuses...) pour lesquelles la récurrence est beaucoup plus rare (7). Les facteurs de risque identifiés de récurrence de l'HSF en post-greffon sont : un âge jeune au diagnostic, une évolution rapide vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) et un antécédent de récurrence d'HSF sur un greffon antérieur. Dans ce dernier cas, le risque de récurrence atteint 80 à 100% selon les études (5, 8, 9).

La physiopathologie de l'HSF primitive reste mal comprise. L'existence d'un facteur circulant augmentant la perméabilité des capillaires glomérulaires et menant à une désorganisation du cytosquelette podocytaire responsable de la protéinurie est désormais admise (10-13). Plusieurs candidats ont été proposés, notamment le suPAR (14) mais à ce jour, son identification reste incertaine (15, 16). Le traitement de la récurrence post-greffon repose sur les échanges plasmatiques qui élimineraient ce facteur circulant, associés aux corticoïdes et à la ciclosporine à forte dose (2,17-19). Le Rituximab (RTX) est parfois utilisé en traitement d'attaque en association aux traitements précédemment cités (20-24), ou dans un 2<sup>ème</sup> temps afin d'espacer ou d'arrêter les échanges plasmatiques (EP) (21) ou encore en traitement de sauvetage après échec du traitement standard (25).

Malgré les différentes thérapeutiques disponibles, la survenue d'une récurrence d'HSF a un impact important sur le devenir rénal puisque l'on observe que la survie du greffon à 5 ans se situe entre 50 et 65% (5, 6, 26). Le risque de perte de greffon est multiplié par 5 en comparaison aux patients non-rechuteurs (2).

En conséquence, de nombreuses équipes mettent en place un traitement prophylactique de la récurrence d'HSF en post-greffon chez les patients identifiés comme « à risque » bien que les données de la littérature concernant son efficacité soient discordantes. Elles reposent en majeure

partie sur des cas rapportés ou des études rétrospectives de faibles effectifs (9, 27-31, 39-44). Les stratégies thérapeutiques les plus fréquemment utilisées dans cette indication sont les mêmes que celles utilisées en cas de rechute à savoir les échanges plasmatiques (EP), le RTX et la ciclosporine per os ou par voie intraveineuse (9, 27-31, 39-44).

L'objectif de notre étude rétrospective multicentrique est d'évaluer sur une large cohorte française l'intérêt des traitements prophylactiques de la récurrence d'HSF dans une population de patients transplantés rénaux ayant déjà présenté une récurrence sur une greffe antérieure.

## II. Matériel et méthodes

### **1. Population et données générales**

Cette étude observationnelle rétrospective multicentrique a été réalisée dans 25 centres de transplantation rénale adulte français : Amiens, Angers, Besançon, Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Limoges, Marseille, Montpellier, Nantes, Nice, Poitiers, Reims, Rennes, Rouen, Saint-Etienne, Strasbourg, Toulouse, Tours, l'hôpital Foch de Suresnes, l'hôpital Henri Mondor (APHP), l'hôpital Necker (APHP), l'hôpital Saint-Louis (APHP) et l'hôpital Tenon (APHP). Nous avons inclus les patients de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une transplantation rénale entre le 1<sup>er</sup> janvier 2005 et le 31 décembre 2020 et ayant un antécédent de récurrence d'HSF lors d'une précédente transplantation.

Les données démographiques, cliniques et biologiques suivantes ont été collectées : âge, sexe, origine ethnique, histoire de l'HSF sur le rein natif, histoire de la récurrence d'HSF sur la ou les greffes antérieures et délai de retour en dialyse, date de transplantation, traitement immunosuppresseur initial, survenue d'une récurrence d'HSF, traitement de la récurrence et réponse au traitement, suivi biologique, survie du greffon et survie des patients. La durée médiane de suivi était de 4.0 ans [2.2 ;7.0].

Le registre français ORYHATRE dont sont issues nos données a été approuvé le 25/06/2018 par notre comité éthique local (IRB 00008526) et par le comité consultatif sur l'utilisation des données médicales dans le domaine de la recherche (14.510).

## 2. Définition des groupes et des évènements

### a. Définition des groupes

Notre étude inclut 66 patients qui ont été divisés en 2 groupes : un groupe ayant reçu un traitement prophylactique de la récurrence d'HSF en post-transplantation (**GP**) qui compte 40 patients (60.6%) et un groupe sans traitement prophylactique (**GSP**) incluant 26 patients (39.4%) (Figure 1). La présence d'un traitement prophylactique était définie par l'administration de ciclosporine intraveineuse à la seringue électrique (IVSE) à forte dose en pré et post-transplantation, et/ou l'administration de RTX dans les jours précédents la greffe ou à J0 et/ou la réalisation d'échanges plasmatiques dans les jours précédents la transplantation ou dans les premiers jours suivant la transplantation, dans tous les cas avant la survenue d'une éventuelle récurrence. Pour ces 2 dernières thérapeutiques, l'indication pouvait être la prévention de la récurrence d'HSF mais aussi la désimmunisation de patients ayant un anticorps anti-HLA dirigé contre le greffon (DSA) préformé ou étant transplantés avec des reins de donneurs vivants avec une incompatibilité dans le groupe ABO (32, 33). Ces 3 différents traitements pouvaient être utilisés en association (2 à 3 traitements) ou de manière isolée. Les détails des traitements sont présentés en Figure 1.

Nous avons par ailleurs étudié 4 sous-groupes en fonction des traitements prophylactiques reçus :

- Patients ayant reçu du RTX en association ou non aux autres traitements (n=17)
- Patients ayant reçu des EP en association ou non aux autres traitements (n=19)
- Patients ayant reçu du RTX et des EP en association ou non à la ciclosporine IVSE forte dose (n=8)
- Patients avec traitement prophylactique à l'exception des 12 patients ayant reçus uniquement de la ciclosporine IVSE forte dose (n=28)

b. Définition de la récurrence d'HSF

La récurrence d'HSF était retenue devant l'apparition ou la majoration de la protéinurie à plus de 2 g/g de créatinine ou 2 g/24 heures, en l'absence d'argument histologique pour un rejet aigu ou pour une néphropathie d'allogreffe (lorsqu'une biopsie était réalisée). Les patients dont la protéinurie régressait à l'arrêt d'un traitement par inhibiteur de mTOR n'étaient pas considérés comme ayant récidivé.

c. Définition de la réponse au traitement

La réponse partielle était définie par une protéinurie inférieure à 2 g/g de créatinine ou 2 g par 24h et une réduction de plus de 50% par rapport à la protéinurie au moment du diagnostic. La réponse complète était définie par une protéinurie inférieure à 0.3 g/g ou 0.3 g par 24h (34).

### **3. Analyses statistiques**

Les analyses statistiques sont réalisées à l'aide du logiciel Stata software (version 15, StataCorp, College Station, USA) et R 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche). Les descriptions sont données en nombre (N) et pourcentage (%) pour les variables qualitatives, en médiane et intervalle interquartile pour les variables quantitatives car leurs distributions ne sont pas gaussiennes.

Les associations entre deux critères qualitatifs sont testées à l'aide du test du Chi2 ou du test exact de Fisher (selon l'effectif). De par la distribution non gaussienne des variables quantitatives, des tests non paramétriques sont utilisés pour les comparer aux critères qualitatifs. Les critères d'intérêts ayant deux modalités (GSP/GP par exemple), le test de Wilcoxon est utilisé.

Les survies de la récurrence et de la dialyse sont analysées à partir des chiffres de survie qui permettent de prendre en compte les patients censurés, c'est-à-dire ceux n'ayant pas encore récidivé (ou n'étant pas encore dialysés) à la date des dernières nouvelles. La date d'origine est la date de transplantation.

Les modèles à risques compétitifs selon la méthode de Fine and Gray sont utilisés dans le cadre de ces analyses car les évènements autres, comme le décès et la dialyse, modifient la probabilité d'observer la survenue de la récurrence (seulement le décès pour l'observation de la survenue de la dialyse).

La courbe d'incidence cumulée permet de représenter le pourcentage de patients qui récidivent, dialysent ou décèdent au cours du temps.

Tous les tests statistiques sont bilatéraux pour un risque d'erreur de première espèce de 5%. Aucune analyse intermédiaire n'a été réalisée.

### III. Résultats

#### **1. Caractéristiques générales**

Au total, nous avons inclus 66 patients dont les caractéristiques sont présentées dans le Tableau 1. On observe une prédominance masculine avec 56.7% d'hommes. L'âge médian au moment du diagnostic d'HSF était de  $17.6 \pm 13$  ans :  $22.2 \pm 15.7$  ans dans le GSP et  $14.8 \pm 10,2$  ans dans le GP ( $p=0.06$ ). Le délai d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) était similaire entre les 2 groupes avec une médiane à 55 mois [36 ; 84]. Avant la transplantation d'intérêt, cinquante patients (75.8%) avaient déjà bénéficié d'une transplantation rénale et seize patients (24.2%) de deux. La survie du premier greffon est plus brève dans le GP avec une médiane de 37 mois [17 ; 73] vs 72 mois [21 ; 158] dans le GSP ( $p=0.08$ ).

Les patients du GP étaient plus jeunes au moment de la transplantation avec un âge médian de  $36.2 \pm 10.5$  ans vs  $46.5 \pm 13.2$  ans dans le GSP ( $p=0.002$ ). Tous les patients ayant reçu une greffe à partir d'un donneur vivant (N=9) appartiennent au GP. Le traitement d'induction était similaire entre les 2 groupes, 78.8 % des patients ayant reçu une induction par sérum anti-lymphocytaire.

En ce qui concerne le traitement prophylactique, les patients ayant reçu du RTX ont une médiane de nombre d'injections à 1 [1 ;2] et ceux ayant bénéficié d'EP ont reçu 5.5 [1.25 ;10] échanges par patient.

## **2. Survenue d'une récurrence**

Au total, 72.7% des patients ont présenté une récurrence d'HSF. Les taux de récurrence sur le nouveau greffon étaient similaires dans le GP et le GSP, respectivement de 70.0% et de 76.9% ( $p=0.54$ ) (Tableau 2). Le délai médian de survenue de la rechute était de 4 jours [1 ; 120] post-transplantation dans le GP vs 32 jours [4 ; 150] dans le GSP ( $p=0.059$ ). La survie sans récurrence n'était pas différente entre les 2 groupes (Figure 2). On note que tous les patients ayant reçu un rein de donneur vivant ont récidivé.

Les taux de récurrence et les délais de récurrence dans les différents sous-groupes de GP, constitués en fonction du traitement prophylactique reçu, sont similaires au GSP (Tableau 3-6). On note cependant que la courbe de survie sans récurrence du sous-groupe ayant reçu du RTX en prophylaxie montre une tendance à des récurrences plus tardives avec une incidence de 52.9 % à 1 an vs 65.4 dans le GSP (figure 3).

## **3. Réponse au traitement**

Parmi les patients ayant présenté une récurrence d'HSF, 87.5% ont répondu au moins partiellement au traitement curatif de la récurrence avec un délai de 19.5 jours [5.5; 61] après initiation du traitement. Ils sont 95.0% dans le GSP avec un délai de 21 jours [11; 29] et 82.1% dans le GP avec un délai de 15 jours [3; 132], sans différence significative pour ces 2 paramètres.

Une réponse complète a été obtenue chez 54.2% des patients de notre cohorte (50.0% dans le GSP et 57.1% dans le GP,  $p=0.62$ ) avec un délai médian de 36 jours [14; 137] (33 jours [11.5; 52.5] dans le GSP et 43 jours [14; 183] dans le GP,  $p=0.53$ ).

Dans l'analyse en sous-groupe, les meilleurs taux de rémission dans le GP sont observés dans le groupe des patients ayant reçu du RTX avec une rémission partielle de 83.3% (vs 95.0% dans le GSP,  $p=0.3$ ) et une rémission complète de 66.7% (vs 50.0% dans le GSP,  $p=0.41$ ).

#### **4. Survie du greffon**

La survie du greffon est similaire à 1 an dans le GP et le GSP. A 5 ans, elle est aussi similaire dans les 2 groupes, avec une survie à 74.2% dans le GP et 72.1% dans le GSP (Figure 4).

Entre les patients ayant présenté une récurrence et ceux n'ayant pas récidivé, la survie du greffon à 1 et 5 ans est également similaire, avec des taux respectifs à 5 ans de 72.2% et 77.2% (Figure 5).

Sur la période de suivi, 20 patients (30.3%) sont retournés en dialyse : 8 dans le GSP et 12 dans le GP, ce qui représente respectivement 30.8% et 30.0% des patients de chaque groupe ( $p=0.86$ ). Les causes de perte du greffon étaient la récurrence d'HSF chez 13 patients (5/8 dans le GSP, 8/12 dans le GP,  $p=0.3$ ). Les autres causes de perte de greffon sont : la néphropathie d'allogreffe (3 patients), l'infarctus du greffon (1 patient), le rejet (1 patient), la glomérulonéphrite membrano-proliférative secondaire à une infection au virus de l'hépatite E (1 patient) et une cause indéterminée chez un patient n'ayant pas présenté de récurrence d'HSF.

#### **5. Survie des patients**

Cinq patients (7.6%) sont décédés au cours du suivi : 3 dans le GSP (choc hémorragique, infection covid et lymphome) et 2 dans le GP (néoplasie mammaire et une cause indéterminée).

### IV. Discussion

Il s'agit, à notre connaissance, de la 1<sup>ère</sup> cohorte évaluant l'intérêt d'un traitement prophylactique en post-transplantation chez des patients ayant présenté une récurrence d'HSF sur un précédent greffon. Nous avons choisi de sélectionner ces patients parmi les 350 patients de notre registre national en raison de leur haut risque de récurrence. Cela permet d'éviter un biais fréquemment

rencontré dans ce type d'étude, à savoir la sélection de patients avec des HSF génétiques ou secondaires, qui ne récidivent que très rarement (7).

L'utilisation d'un traitement prophylactique de la récurrence est relativement répandue dans notre cohorte avec 60.6% des patients qui ont reçu au moins un des 3 traitements (EP, RTX ou ciclosporine IVSE) même si parfois l'indication du traitement était une désimmunisation HLA ou une greffe ABO incompatible (32, 33). Il s'agit d'un nombre relativement important compte-tenu des données très contradictoires de la littérature. L'absence de recommandations ou d'avis d'expert résulte en des pratiques très hétérogènes, dans le type de traitement (EP, RTX, ciclosporine), le schéma d'administration et la posologie. Nous avons retrouvé cette hétérogénéité dans notre étude (Figure 1). Ceci est accentué par le grand nombre de centre de transplantation ayant participé à l'étude et le peu de patients par centre (médiane de 2 [1 ;5] patient/centre). Dans notre cohorte, la médiane d'injection du RTX était de 1 [1 ;2] et le nombre médian d'EP était de 5.5 [1.25 ;10].

Plusieurs traitements prophylactiques ont été évalués dans la littérature (9, 27-31, 39-44), le RTX est le mieux documenté. Ainsi Fornoni et coll. ont rapporté une cohorte de 41 patients adultes transplantés rénaux à risque de récurrence, parmi lesquels 27 patients avaient reçu du RTX. Ils ont observé une réduction du taux de récurrence, passant de 64% dans le groupe sans prophylaxie à 26% pour les patients ayant reçu du RTX,  $p < 0.05$  (27). De la même manière, Audard et coll. ont présenté une série de 4 patients à haut risque de récurrence du fait d'une récurrence d'HSF sur une greffe antérieure, qui ont reçu une perfusion de RTX le jour de la transplantation et chez lesquels aucune récurrence n'a été constaté (28). A l'inverse, Auñón et coll. concluaient à l'absence d'efficacité du RTX, administré le jour de la transplantation et à 14 jours post-transplantation, chez 12 patients d'une cohorte de 34 patients avec une HSF primitive (taux de récurrence de 50% dans le groupe RTX+ vs 40.9% dans le groupe sans prophylaxie,  $p = 0.61$ ) (29). A notre connaissance, une seule étude prospective a été réalisée : elle incluait 64 patients parmi lesquels 37 ont été sélectionnés car ayant un risque plus élevé de récurrence (9). Ces patients ont reçu un traitement prophylactique par RTX, associé à des EP pour 28 d'entre eux.

Le taux de récurrence était de 62% dans le groupe avec prophylaxie vs 51% dans le groupe sans prophylaxie ( $p=0.21$ ). Cependant le résultat a pu être influencé par le critère de composition des groupes, les patients ayant bénéficié d'une prophylaxie étant ceux comptant le plus de facteur de risque de récurrence.

Les EP, sur lesquels reposent le traitement curatif actuel de la récurrence d'HSF (2, 35, 36) sont aussi largement étudiés en traitement prophylactique car ils permettraient d'éliminer un facteur circulant de perméabilité (35, 37, 38). Là encore, les conclusions sur leur efficacité dans cette indication sont équivoques. Une série de cas publiée par Ohta et coll. rapporte seulement 5 récurrences chez les 15 patients (33.3%) ayant reçu des EP en prophylaxie vs 4 récurrences sur 6 sans prophylaxie (66.7%) (39). Ce bénéfice n'est toutefois pas retrouvé sur d'autres séries (2, 40, 41). Ainsi, Verghese et coll. ont rapporté dans une population pédiatrique un taux de récurrence similaire entre les 26 patients traités par EP (1 à 3 en pré-transplantation puis 5 en post-transplantation) et les 31 patients sans prophylaxie, avec respectivement 27% et 26% de récurrence ( $p= 1.0$ ) (42). Une méta-analyse récente de 44 publications ayant étudié l'intérêt du RTX et des EP prophylactiques a conclu à l'absence de bénéfice de ces traitements, que ce soit le RTX en association ou non aux EP, ou les EP seuls (43).

Notre étude, dans laquelle n'ont été inclus que des patients ayant récidivé sur un précédent greffon, va dans le même sens. Nous ne pouvons toutefois exclure que les patients du GP présentaient un risque de rechute encore plus important. En effet, ils étaient plus jeunes tant lors du diagnostic de la maladie que de la nouvelle transplantation rénale. Le délai avant la perte du premier greffon était également significativement plus court dans le groupe GP vs GSP (Tableau 1). Par ailleurs, le délai de récurrence médian de 4 jours dans le GP n'a peut-être pas permis au traitement prophylactique le délai nécessaire pour une efficacité optimale, mais a permis de prendre la récurrence en charge de manière extrêmement précoce avec, *in fine*, une survie de greffon similaire entre les 2 groupes.

Les analyses en sous-groupes selon le type de traitement reçu ne montrent pas de différence significative dans les taux de rechute ou de rémission. Cependant ces conclusions sont limitées par le

faible effectif de chacun des sous-groupes. On note tout de même que le taux de récurrence à 1 an est inférieur chez les patients ayant reçu du RTX en comparaison au GSP (52.9% vs 65.4%), ce qui pourrait supposer un effet suspensif du RTX sur la récurrence. Mais cette observation s'oppose aux résultats de la méta-analyse de Boonpheng et coll. qui ne retrouve pas de différence dans le délai de récurrence chez les patients ayant reçu du RTX prophylactique vs les patients sans prophylaxie (43).

Notre travail souligne l'intérêt de proposer une 2<sup>ème</sup> transplantation rénale chez les patients ayant présenté une récurrence d'HSF sur leur premier greffon. Le taux de récurrence total de 72.7%, bien que légèrement inférieur à ceux rapportés dans la littérature (5, 8) demeure élevé, indépendamment du traitement prophylactique. Cependant, la survie rénale à 5 ans de notre cohorte était similaire entre le groupe des patients ayant présenté une récurrence et ceux n'ayant pas récidivé (respectivement 72.2% et 77.2%), contrairement à ce qui a été précédemment décrit (2, 5, 6, 26). Ceci s'explique probablement par un taux de rémission important, qui repose sur le recours fréquent en France depuis 2009 à un « traitement multi cibles » (21, 36) associant des échanges plasmatiques, des anti-calceurines et une corticothérapie à fortes doses, éventuellement associé à du RTX (21).

#### V. Conclusion :

En conclusion, notre étude suggère que le traitement prophylactique ne doit pas être utilisé de manière systématique dans cette population de patients ayant un antécédent de récurrence d'HSF sur une transplantation antérieure. On ne peut cependant exclure que le traitement prophylactique présente un intérêt chez les patients les plus à risque, notamment les patients jeunes avec une perte rapide du précédent greffon. Toutefois, malgré un haut taux de récurrence en cas de retransplantation, la survie à 5 ans reste excellente.

  
CHU Clermont Ferrand  
Hôpital Gabriel Montpied  
Consultation Néphrologie  
Professeur Anne Elisabeth HENG  
Chef de service - RPPS 1003171153

Pierre CLAVELOU  
Doyen-Directeur



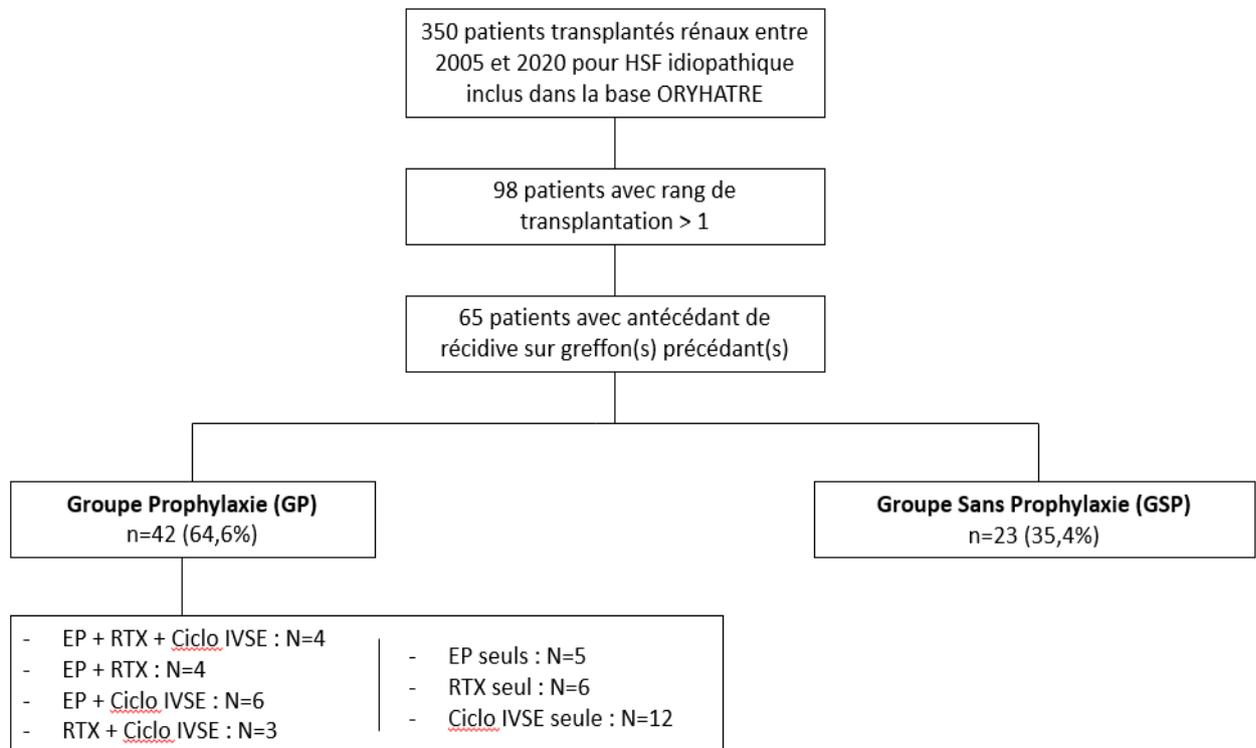
## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Pinto J, Lacerda G, Cameron JS, Turner DR, Bewick M, Ogg CS. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allografts. *Transplantation*. août 1981;32(2):83-9.
2. Uffing A, Pérez-Sáez MJ, Mazzali M, Manfro RC, Bauer AC, de Sottomaïor Drumond F, et al. Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 févr 2020;15(2):247-56.
3. D'Agati VD. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *n engl j med*. 2011;14.
4. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Montagnino G, Messa P. Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Transpl Int*. févr 2010;23(2):208-16.
5. 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*. avr 2006;21(4):1053-9.
6. Francis A, Trnka P, McTaggart SJ. Long-Term Outcome of Kidney Transplantation in Recipients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 nov 2016;11(11):2041-6.
7. Hickson LJ, Gera M, Amer H, Iqbal CW, Moore TB, Milliner DS, et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. *Transplantation*. 27 avr 2009;87(8):1232-9.
8. Senggutuvan P, Cameron JS, Hartley RB, Rigden S, Chantler C, Haycock G, et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in transplanted kidneys: analysis of incidence and risk factors in 59 allografts. *Pediatr Nephrol*. janv 1990;4(1):21-8.
9. Alasfar S, Matar D, Montgomery RA, Desai N, Lonze B, Vujjini V, et al. Rituximab and Therapeutic Plasma Exchange in Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis Postkidney Transplantation. *Transplantation*. mars 2018;102(3):e115-20.
10. Saleem MA. Molecular stratification of idiopathic nephrotic syndrome. *Nat Rev Nephrol*. déc 2019;15(12):750-65.
11. Maas RJ, Deegens JK, Wetzels JF. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrol Dial Transplant*. déc 2014;29(12):2207-16.
12. Davin JC. The glomerular permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. févr 2016;31(2):207-15.
13. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. févr 2015;11(2):76-87.
14. Cravedi P, Kopp JB, Remuzzi G. Recent progress in the pathophysiology and treatment of FSGS recurrence. *Am J Transplant*. févr 2013;13(2):266-74.
15. 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. *Nat Med*. 31 juill 2011;17(8):952-60.

16. Cathelin D, Placier S, Ploug M, Verpont MC, Vandermeersch S, Luque Y, et al. Administration of recombinant soluble urokinase receptor per se is not sufficient to induce podocyte alterations and proteinuria in mice. *J Am Soc Nephrol.* août 2014;25(8):1662-8.
17. Kronbichler A, Saleem MA, Meijers B, Shin JI. Soluble Urokinase Receptors in Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Review on the Scientific Point of View. *J Immunol Res.* 2016;2016:2068691.
18. Kashgary A, Sontrop JM, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R, et al. The role of plasma exchange in treating post-transplant focal segmental glomerulosclerosis: A systematic review and meta-analysis of 77 case-reports and case-series. *BMC Nephrol.* 29 juill 2016;17(1):104.
19. Weber LT, Tönshoff B, Grenda R, Bouts A, Topaloglu R, Gülhan B, et al. Clinical practice recommendations for recurrence of focal and segmental glomerulosclerosis/steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Transplant.* mai 2021;25(3):e13955.
20. 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.
21. Lanaret C, Anglicheau D, Audard V, Büchler M, Caillard S, Couzi L, et al. Rituximab for recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: Results of a nationwide study. *Am J Transplant.* sept 2021;21(9):3021-33.
22. Prytuła A, Iijima K, Kamei K, Geary D, Gottlich E, Majeed A, et al. Rituximab in refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* mars 2010;25(3):461-8.
23. Koutrotsos K, Charif R, Moran L, Moss J, Cook T, Roufosse C, et al. Successful management of post-transplant focal segmental glomerulosclerosis with therapeutic plasma exchange and rituximab. *Clin Exp Nephrol.* mai 2019;23(5):700-9.
24. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. *N Engl J Med.* 4 mai 2006;354(18):1961-3.
25. Kumar J, Shatat IF, Skversky AL, Woroniecki RP, Del Rio M, Perelstein EM, et al. Rituximab in post-transplant pediatric recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* févr 2013;28(2):333-8.
26. Fuentes GMC, Meseguer CG, Carrion AP, Hijosa MM, Garcia-Pose A, Melgar AA, et al. Long-term outcome of focal segmental glomerulosclerosis after pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* mars 2010;25(3):529-34.
27. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN, et al. Rituximab Targets Podocytes in Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Science Translational Medicine.* juin 2011;3(85):85ra46-85ra46.
28. Audard V, Kamar N, Sahali D, Cardeau-Desangles I, Homs S, Remy P, et al. Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transplant International.* 2012;25(5):e62-6.
29. Auñón P, Polanco N, Pérez-Sáez MJ, Rodrigo E, Sancho A, Pascual J, et al. Pre-emptive rituximab in focal and segmental glomerulosclerosis patients at risk of recurrence after kidney transplantation. *Clin Kidney J.* janv 2021;14(1):139-48.

30. Naciri Bennani H, Elimby L, Terrec F, Malvezzi P, Noble J, Jouve T, et al. Kidney Transplantation for Focal Segmental Glomerulosclerosis: Can We Prevent Its Recurrence? Personal Experience and Literature Review. *J Clin Med*. 24 déc 2021;11(1):93.
31. Couloures K, Pepkowitz SH, Goldfinger D, Kamil ES, Puliya DP. Preventing recurrence of focal segmental glomerulosclerosis following renal transplantation: a case report. *Pediatr Transplant*. déc 2006;10(8):962-5.
32. Mohamed M, Sweeney T, Alkhader D, Nassar M, Alqassieh A, Lakhdar S, et al. ABO incompatibility in renal transplantation. *World J Transplant*. 18 sept 2021;11(9):388-99.
33. Malvezzi P, Jouve T, Noble J, Rostaing L. Desensitization in the Setting of HLA-Incompatible Kidney Transplant. *Exp Clin Transplant*. août 2018;16(4):367-75.
34. Chapter 6: Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Kidney Int Suppl* (2011). juin 2012;2(2):181-5.
35. Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, et al. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 6 janv 1994;330(1):7-14.
36. Canaud G, Martinez F, Noël LH, Mamzer MF, Niaudet P, Legendre C. Therapeutic approach to focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)*. juill 2010;24(3):121-8.
37. Allard L, Kwon T, Krid S, Bacchetta J, Garnier A, Novo R, et al. Treatment by immunoadsorption for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after paediatric kidney transplantation: a multicentre French cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 1 juin 2018;33(6):954-63.
38. Wada T, Nangaku M. A circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis: the hunt continues. *Clin Kidney J*. déc 2015;8(6):708-15.
39. 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*. 15 mars 2001;71(5):628-33.
40. Gonzalez E, Ettenger R, Rianthavorn P, Tsai E, Malekzadeh M. Preemptive plasmapheresis and recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplantation. *Pediatric Transplantation*. 2011;15(5):495-501.
41. Campise M, Favi E, Messa P. Clinical Outcomes of Prophylactic and Therapeutic Plasmapheresis in Adult Deceased-Donor Kidney Transplant Recipients With Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Exp Clin Transplant*. août 2019;17(4):461-9.
42. Verghese PS, Rheault MN, Jackson S, Matas AJ, Chinnakotla S, Chavers B. The effect of peritransplant plasmapheresis in the prevention of recurrent FSGS. *Pediatric Transplantation*. 2018;22(3):e13154.
43. Boonpheng B, Hansrivijit P, Thongprayoon C, Mao SA, Vaitla PK, Bathini T, et al. Rituximab or plasmapheresis for prevention of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *World J Transplant*. 18 juill 2021;11(7):303-19.

## VII. TABLEAUX ET FIGURES



**Figure 1 : Distribution des patients et détail du traitement prophylactique reçu**

Abréviation : HSF : hyalinose segmentaire et focale ; Ciclo IVSE: ciclosporine intra-veineux à la seringue électrique; EP : échanges plasmatiques, RTX : Rituximab

	Total (n=66)	GSP (n=26)	GP (n=40)	p value
Homme	37 (56.7)	16 (61.5)	21 (52.5)	0.47
Caucasien	56/61 (91.8)	23 (87.0)	33/35 (94.3)	0.41
Âge au diagnostic de l'HSF (années) (n=57)	17.6 ± 13.0	22.2 ± 15.7	14.8 ± 10.2	0.06
Diagnostic HSF avant 16 ans	31/57 (54.4)	10/22 (47.4)	21/35 (60.0)	0.28
Délai d'évolution vers l'IRct (mois) (n=54)	55 [36; 84]	49 [36; 93]	57 [32; 79]	0.94
Traitement de l'HSF avant la TR :				
- Corticoïdes	37/54 (68.5)	13/21 (61.9)	24/33 (72.1)	0.4
Cortico-sensibilité	7/34 (20.6)	3/11 (27.3)	4/23 (17.4)	0.66
- Ciclosporine	22/54 (41.5)	4/21 (16.7)	18/33 (54.3)	0.01
- RTX	2/54 (3.7)	0/21 (0.0)	2/33 (6.1)	0.52
Antécédant de 2 TR	16 (24.2)	4 (15.4)	12 (30.0)	0.39
Récidive sur 1er greffon	65 (98.5)	25 (96.2)	40 (100.0)	0.35
- Délai perte (mois) (n=60)	50 [18; 100]	72 [21; 158]	37 [17; 73]	0.08
Récidive sur 2ème greffon	14/16 (87.5)	4/4 (100.0)	10/12 (83.3)	1.00
- Délai perte (mois) (n=14)	36 [10; 86]	46 [8; 91]	36 [14; 86]	0.89
Âge au moment de la TR d'intérêt (année)	40.2 ± 12.6	46.5 ± 13.2	36.2 ± 10.5	0.002
Donneur vivant	9/65 (13.8)	0 (0.0)	9/39 (23.1)	0.009
- Donneur vivant apparenté	8/9 (88.9)	-	8/9 (88.9)	NA
Receveur immunisé	54/63 (85.7)	21/25 (84.0)	33/38 (86.8)	0.75
- Avec DSA	26/60 (43.3)	11/24 (45.8)	15/36 (41.7)	0.75
Induction par SAL	52/66 (78.8)	20/26 (76.9)	32/40 (80)	0.76
Traitement IS d'entretien :				
- Ciclosporine	31 (47.0)	8 (30.8)	23 (57.5)	0.033
- Tacrolimus	35 (53.0)	18 (69.2)	17 (42.5)	0.033
- MMF	66 (100.0)	26 (100.0)	40 (100.0)	NA
- Corticoïdes	66 (100.0)	26 (100.0)	40 (100.0)	NA
Inhibiteur du SRAA la 1 <sup>ère</sup> année post-TR	37/50 (74.0)	17/22 (77.3)	20/28 (71.4)	0.64

### **Tableau 1 : Caractéristiques générales des patients**

Les données sont présentées en nombre de patient (pourcentage) ou en médiane [25<sup>ème</sup>; 75<sup>ème</sup> percentiles].

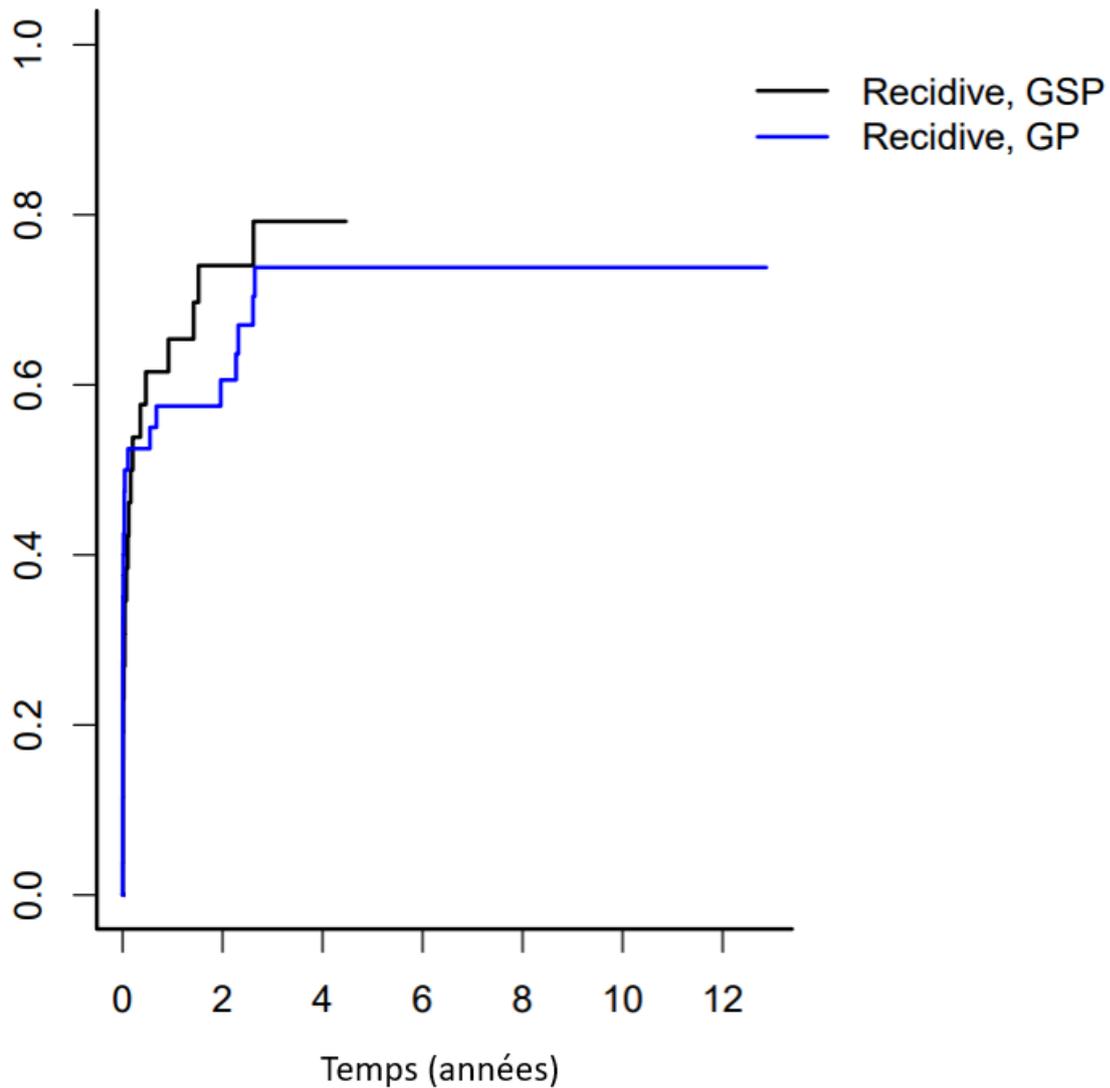
Abréviations : DSA: anticorps dirigés contre le greffon; GP : groupe avec prophylaxie ; GSP : groupe sans prophylaxie HSF : hyalinose segmentaire et focale; IRct: insuffisance rénale chronique terminale ; MMF : mycophenolate mofetil ; NA: non applicable ; RTX: rituximab ; SAL : sérum anti-lymphocytaire ; SRAA :système rénine angiotensine aldostérone ;TR : transplantation rénale.

	<b>Total (n=66)</b>	<b>GSP (n=26)</b>	<b>GP (n=40)</b>	<b>p value</b>
Récidive d'HSF	48 (72.7)	20 (76.9)	28 (70.0)	0.54
- Délai de récurrence (jours) (n=48)	11 [1.5; 150]	32.5 [4; 150]	4 [1; 120]	0.059
- Protéinurie à JO (gramme/jour)	2.6 [1.6; 6.0]	3.2 [1.6; 7.0]	2.5 [1.5; 4.7]	0.48
Rémission partielle	42/48 (87.5)	19/20 (95.0)	23/30 (82.1)	0.21
- Délai pour rémission partielle (jours) (n=36)	19.5 [5.5; 61]	21 [11; 29]	15 [3; 132]	0.46
Rémission complète	26/48 (54.2)	10/20 (50.0)	16/28 (57.1)	0.62
- Délai pour rémission complète (jours) (n=22)	36 [14; 137]	33 [11.5; 52.5]	43 [14; 183]	0.59
Retour en dialyse	20 (30.3)	8 (30.8)	12 (30.0)	0.86
- Délai pour retour en dialyse (mois) (n=20)	36 [21; 50]	40 [35; 54]	32 [14; 50]	0.25
- Pour récurrence HSF	13/20 (65.0)	5/8 (62.5)	8/12 (66.7)	0.50
Décès	5 (7.6)	3 (11.54)	2 (5)	0.83

**Tableau 2 : Critères de jugement**

Les données sont présentées en nombre de patient (pourcentage) ou en médiane [25<sup>ème</sup>; 75<sup>ème</sup> percentiles].

Abréviation : GP : groupe avec prophylaxie ; GSP : groupe sans prophylaxie ; HSF : hyalinose segmentaire et focale.



	1 an	5 ans
Récidive, GSP	65.4 %	79.5 %
Récidive, GP	57.5 %	73.8 %

**Figure 2 : Survenue d'une récidive d'HSF dans le GP et dans le GSP** avec prise en compte du risque compétitif de survenue au préalable d'un retour en dialyse ou décès (Méthode de Fine and Gray avec prise en compte du risque compétitif). Tableau exprimant le pourcentage de récidive dans le GP et le GSP à 1 an et 5 ans

Abréviations : GP : groupe avec prophylaxie ; GSP : groupe sans prophylaxie ; HSF : hyalinose segmentaire et focale.

	Total (n=43)	GSP (n=26)	GP RTX + (n=17)	p value
Récidive d'HSF	32/43 (74.4)	20/26 (76.9)	12/17 (66.6)	0.6
- Délai de récurrence (jours) (n=32)	21.5 [3 ;185]	32.5 [4 ;150]	14.5 [1.5 ;514.5]	0.65
Rémission partielle	29/32 (90.6)	19/20 (95)	10/12 (83.3)	0.3
Rémission complète	18/32 (56.2)	10/20 (50.0)	8/12 (66.7)	0.41
Retour en dialyse :	13/43 (30.2)	8/26 (30.8)	5/17 (29.4)	0.86
- Délai pour retour en dialyse (mois) (n=13)	36 [17 ;44]	40 [35 ;54]	17 [11 ;34]	0.14
- Pour récurrence HSF	8/13 (61.5)	5/8 (62.5)	3/5 (60.0)	1

**Tableau 3 : Critères de jugement, comparaison du GSP aux patients ayant reçu un traitement prophylactique par RTX (GP RTX+)**

Les données sont présentées en nombre de patient (pourcentage) ou en médiane [25<sup>ème</sup>; 75<sup>ème</sup> percentiles].

Abréviation : GP : groupe avec prophylaxie ; GSP : groupe sans prophylaxie ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; RTX : rituximab

	Total (n=55)	GSP (n=26)	GP EP + (n=19)	p value
Récidive d'HSF	33/45 (73.3)	20/26 (76.9)	13/19 (66.4)	0.5
- Délai de récurrence (jours) (n=33)	15 [2;130]	33 [4;150]	1 [0;16]	0.048
Rémission partielle	29/33 (87.9)	19/20 (95.0)	10/13 (76.9)	0.15
Rémission complète	16/33 (48.5)	10/20 (50.0)	6/13 (46.15)	0.83
Retour en dialyse	14/45(31.1)	8/26(30.8)	6/19 (31.6)	0.098
- Délai pour retour en dialyse (mois) (n=14)	36 [17 ;43]	40 [35 ;54]	26 [11 ;41]	0.2
- Pour récurrence HSF	10/14 (71.4)	5/8 (62.5)	5/6 (83.3)	0.21

**Tableau 4 : Critères de jugement, comparaison du GSP aux patients ayant reçu un traitement prophylactique par EP (GP EP+)**

Les données sont présentées en nombre de patient (pourcentage) ou en médiane [25<sup>ème</sup>; 75<sup>ème</sup> percentiles].

Abréviation : EP : échanges plasmatiques ; GP : groupe avec prophylaxie ; GSP : groupe sans prophylaxie ; HSF : hyalinose segmentaire et focale.

	Total (n=34)	GSP (n=26)	GP EP + RTX (n=8)	p value
Récidive d'HSF	26/34 (76.5)	20/26 (76.9)	6/8 (75.0)	0.9
- Délai de récurrence (jours) (n=26)	21.5 [30 ;170]	32.5 [4 ;150]	9 [1 ;846]	0.5
Rémission partielle	23/26 (88.5)	19/20 (95.0)	4/6 (66.7)	0.09
Rémission complète	14/26 (53.8)	10/20 (50.0)	4/6 (66.7)	0.5
Retour en dialyse :	12/34(35.3)	8/26(30.8)	4/8 (50.0)	0.3
- Délai pour retour en dialyse (mois) (n=12)	35 [14 ;44]	40 [34 ;54]	14 [10 ;26]	0.04
- Pour récurrence HSF	8/12 (66.6)	5/8 (62.5)	3/4 (75.0)	0.47

**Tableau 5 : Critères de jugement, comparaison du GSP aux patients ayant reçu un traitement prophylactique par EP et RTX (GP EP+RTX)**

Les données sont présentées en nombre de patient (pourcentage) ou en médiane [25<sup>ème</sup>; 75<sup>ème</sup> percentiles].

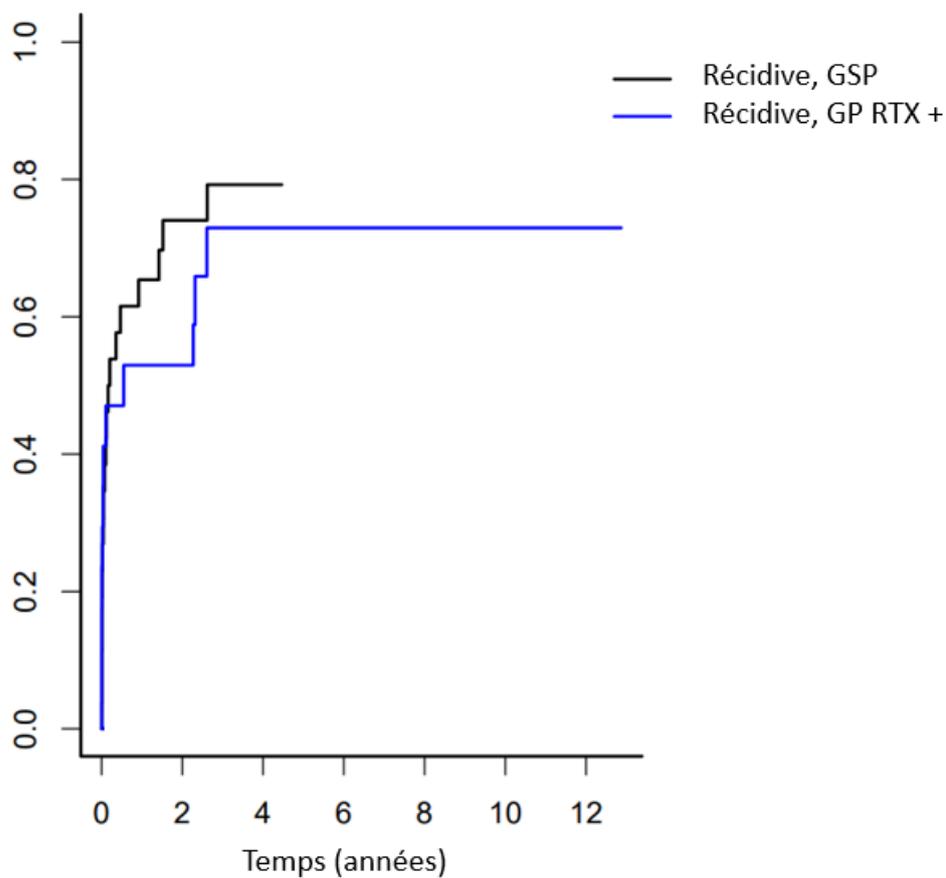
Abréviation : EP : échanges plasmatiques ; GP : groupe avec prophylaxie ; GSP : groupe sans prophylaxie ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; RTX : rituximab

	Total (n=54)	GSP (n=26)	GP hors ciclo seule (n=28)	p value
Récidive d'HSF	39/54 (72.2)	20/26 (76.9)	19/28 (67.9)	0.46
- Délai de récurrence (jours) (n=39)	15 [2 ;166]	32.5 [4 ;150]	8 [0 ;200]	0.13
Rémission partielle	35/39 (89.7)	19/20 (95.0)	16/19 (84.2)	0.3
Rémission complète	20/39 (51.3)	10/20 (50.0)	10/19 (52.6)	0.87
Retour en dialyse :	15/54 (27.8)	8/26 (30.8)	7/28 (25.0)	0.51
- Délai pour retour en dialyse (mois) (n=15)	36 [17 ;57]	40 [35 ;54]	34 [11 ;57]	0.35
- Pour récurrence HSF	10/15 (66.7)	5/8 (62.5)	5/7 (71.4)	0.32

**Tableau 6 : Critères de jugement, comparaison du GSP aux patients du GP à l'exception des patients ayant reçu seulement un traitement par ciclosporine IVSE (GP hors ciclo seule)**

Les données sont présentées en nombre de patient (pourcentage) ou en médiane [25<sup>ème</sup>; 75<sup>ème</sup> percentiles].

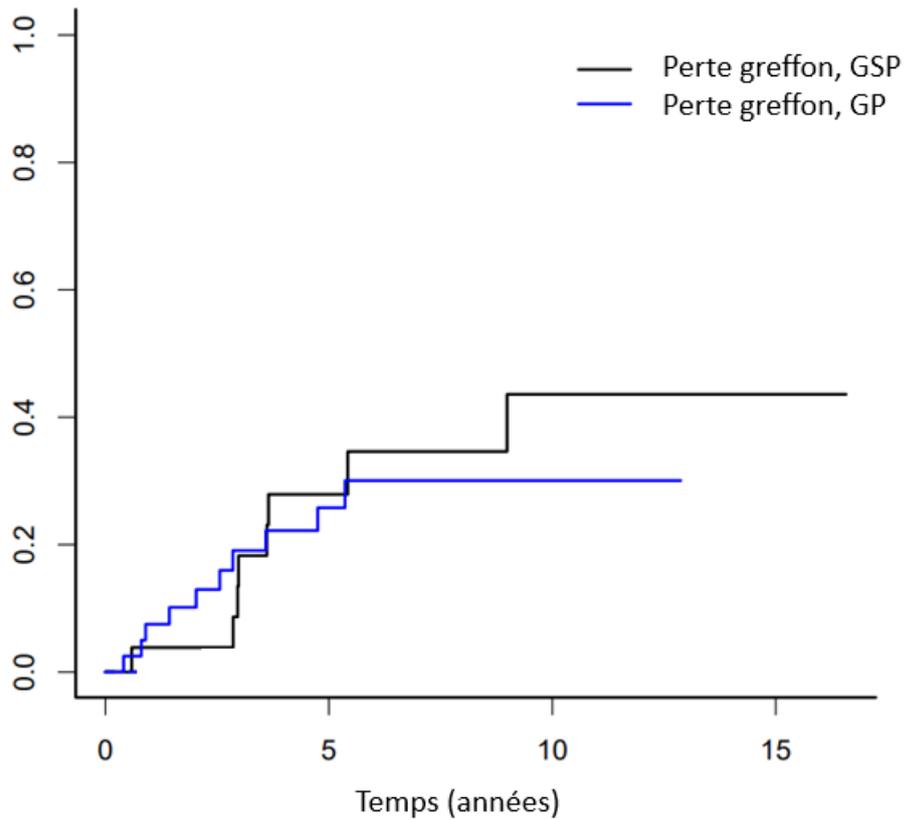
Abréviation : ciclo : ciclosporine ; GP : groupe avec prophylaxie ; GSP : groupe sans prophylaxie ; HSF : hyalinose segmentaire et focale.



	1 an	5 ans
Récidive, GSP	65.4 %	79.5 %
Récidive, GP RTX +	52.9 %	72.9 %

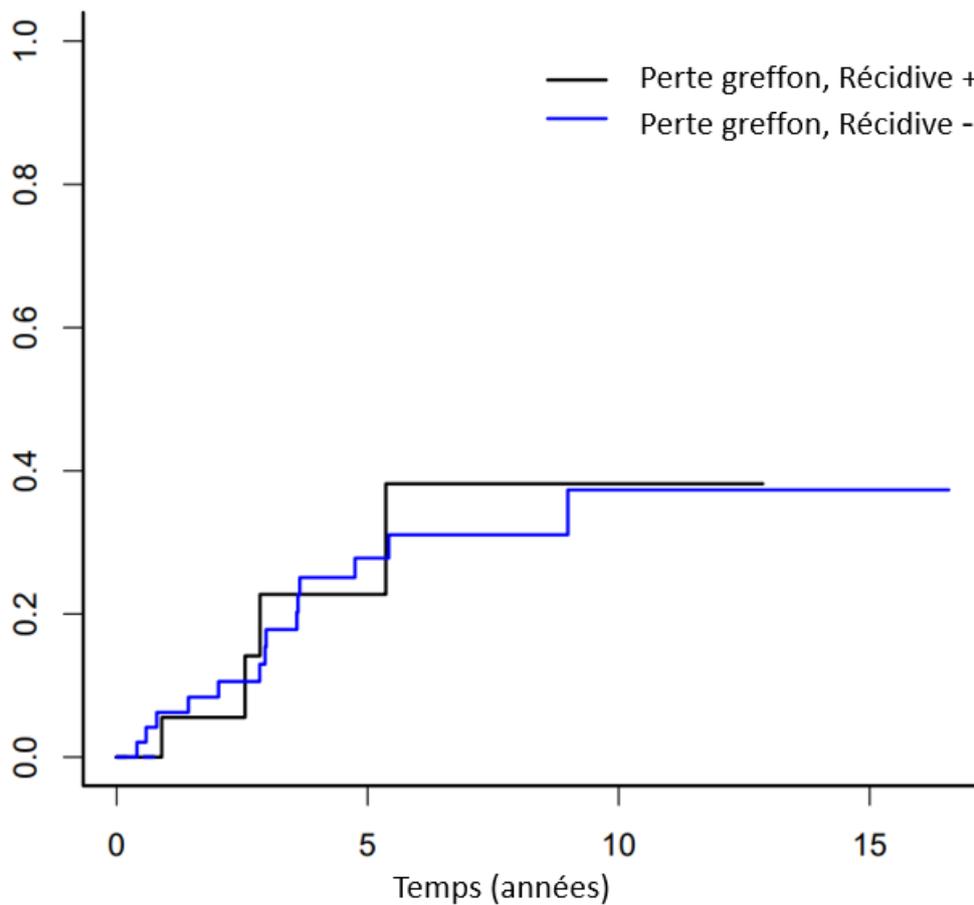
**Figure 3 : Survenue d'une récurrence d'HSF dans le GSP et dans le GP RTX +** avec prise en compte du risque compétitif de survenue au préalable d'un retour en dialyse ou décès (Méthode de Fine and Gray avec prise en compte du risque compétitif). Tableau exprimant le pourcentage de récurrence dans le GSP et le GP RTX + à 1 an et 5 ans

Abréviations : GP : groupe avec prophylaxie ; GSP : groupe sans prophylaxie ; HSF : hyalinose segmentaire et focale, RTX : rituximab



	1 an	5 ans
Perte greffon, GSP	3.8 %	27.9 %
Perte greffon, GP	7.5 %	25.8 %

**Figure 4 : Perte du greffon dans le GP et dans le GSP** avec prise en compte du risque compétitif de survenue d'un décès (Méthode de Fine and Gray avec prise en compte du risque compétitif). Tableau exprimant le pourcentage de perte de greffon dans le GP et le GSP à 1 an et 5 ans  
Abréviations : GP : groupe avec prophylaxie ; GSP : groupe sans prophylaxie.



	1 an	5 ans
Perte greffon, récidive +	5.6 %	22.7 %
Perte greffon, récidive -	6.3 %	27.8 %

**Figure 5 : Perte du greffon dans le groupe des patients ayant présenté une récurrence d'HSF (récidive +) et ceux n'ayant pas récidivé (récidive -) avec prise en compte du risque compétitif de survenue au d'un décès (Méthode de Fine and Gray avec prise en compte du risque compétitif). Tableau exprimant le pourcentage de perte de greffon dans le groupe récurrence + et le groupe récurrence - à 1 an et 5 ans**

Abréviations : HSF : hyalinose segmentaire et focale.

## **(Conseil national de l'ordre des médecins)**

### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISEIPLES, 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 gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne 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.

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.

**Y a-t-il un intérêt au traitement prophylactique de la récurrence post transplantation de la hyalinose segmentaire et focale ? Etude rétrospective multicentrique chez les patients ayant présenté une récurrence lors d'une précédente transplantation.**

Thèse de médecine, Clermont-Ferrand, 2022

**Résumé :**

Introduction : La récurrence de la hyalinose segmentaire et focale (rHSF) est fréquente en post-transplantation rénale et ce, particulièrement chez les patients ayant déjà présenté une récurrence sur un précédent greffon. De nombreuses équipes tentent de prévenir cette récurrence en utilisant des traitements prophylactiques sans que leur bénéfice n'ait été clairement démontré.

Méthodologie : Nous avons inclus rétrospectivement 66 patients adultes transplantés rénaux entre 2005 et 2020 de 25 centres français, ayant présenté une rHSF sur un précédent greffon. Nous avons identifié 2 groupes, les patients ayant reçu un traitement prophylactique (GP ; N= 40) comprenant de la ciclosporine intraveineuse et/ou du Rituximab et/ou des échanges plasmatiques et ceux sans traitement prophylactique (GSP ; N=26).

Résultats : Les 2 groupes étaient comparables sur l'âge au moment du diagnostic d'HSF et sur le délai d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale. Les patients du GP étaient plus jeunes au moment de la TR d'intérêt ( $36.2 \pm 10.5$  ans vs  $46.5 \pm 13.2$  ans dans le GSP,  $p=0.002$ ) et avaient un délai de retour en dialyse plus court sur la greffe précédente (37 [17; 73] vs 72 [21; 158] dans le GSP,  $p=0.08$ ). On retrouve un taux de récurrence globale de 72.7%, 76.9 % dans le GP et 70.0 % dans le GSP ( $p=0.54$ ) avec une survenue plus rapide dans le GP (4 [1; 120] vs 32.5 [4; 150],  $p=0.059$ ). Une rémission au moins partielle a été obtenue pour 87.5% des patients (95.0 % dans le GSP et 82.1 % dans le GP,  $p=0.21$ ). La survie rénale à 5 ans était respectivement de 74.2% dans le GP et de 72.1% dans le GSP.

Conclusion : Notre étude suggère que le traitement prophylactique de la rHSF ne doit pas être utilisé de manière systématique. On ne peut cependant pas exclure qu'il présente un intérêt chez les patients les plus à risque (patients jeunes avec une perte rapide du précédent greffon).

Mots clés : transplantation rénale, hyalinose segmentaire et focale, récurrence, traitement prophylactique, rituximab, échanges plasmatiques

Jury :

Présidente : Madame HENG Anne-Elisabeth, Professeur  
Membres : Monsieur GARROUSTE Cyril, Professeur associé  
Monsieur ANGLICHEAU Dany, Professeur  
Monsieur MAYET Valentin, Docteur

Date de la soutenance : 30 septembre 2022