

**UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR**

\*\*\*\*\*

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTOLOGIE**



**ANNEE 2018**

**N°223**

**RECIDIVE DE HYALINOSE SEGMENTAIRE ET FOCALE SUR  
GREFFON : TRAITEMENT PAR IMMUNOADSORPTION AU  
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE GRENOBLE**

**MÉMOIRE**

**Pour l'obtention du Diplôme D'études Spécialisées de Néphrologie**

**Présenté et soutenu publiquement**

**Le 18 octobre 2018**

**Par**

**Docteur BONZI Yéremadé Juste**

**Né le 14 Octobre 1984 à Djibasso (Burkina FASO)**

**Directeurs de mémoire**

Pr El Hadji Fary KA

Pr Lionel ROSTAING

**Président du Jury**

Pr Abdou NIANG

**Membres du Jury**

Pr El Hadji Fary KA

Pr Lionel ROSTAING

Dr Paolo MALVEZZI

## **Je dédie ce travail**

À mon père (in memoriam)

Papa ! Tu aurais voulu assister à ce jour mais hélas ! Tu es loin de moi.

Cher père, tu as toujours exigé que nous fassions mieux que toi et pour cela tu as consacré toute ta vie à notre éducation. Je n'oublierai jamais que pour toi le travail a toujours été la loi et l'honnêteté la foi ; et c'est le plus précieux héritage que tu nous as légué. Reçois là où tu te trouves, ce travail aussi modeste soit-il comme l'expression de ma gratitude.

À ma mère

Les mots me manquent pour t'exprimer ce que je ressens à l'instant présent. Tu as consacré toute ta vie à notre éducation au prix de moult épreuves et privations.

Tu m'as toujours soutenu dans mes choix même s'ils te paraissaient souvent difficiles. Je ne t'oublierai jamais !

À toi Isabelle ! Merci pour tout ce que tu représentes dans ma vie.

À mes frères : Michael, Auguste et Dénis

Voici enfin réalisé le rêve tant rêvé ! Restons unis et affrontons avec solidarité et courage les épreuves de la vie.

À Dr Mathurin BONZI et sa famille, vous m'avez accueilli à Dakar et rendu le séjour agréable.

À mes nièces et neveux

Je suis le "tonton fantôme" dont vous entendez parler toujours et que vous voyez très rarement. Pour vous, je ne souhaite pas être seulement un exemple à imiter mais un seuil à dépasser.

À cette famille que nous avons constitué à Dakar (Halim, Bonaventure, Damien, Carine, Moussa).

À tous et toutes mes camarades de l'ASB, de l'AEBF et du MBDHP section Sénégal

---

À cette famille que nous avons réussie à créer à Grenoble (SIMON SARR, ESAIE KOSSA, DANA, Mhamed el Haila, SALOUA ; Sala et AMAL) merci pour tout.

À tous mes promotionnaires DES de DAKAR.

À la formidable équipe du service de néphrologie du CHU de Grenoble

Vous m'avez accueilli et intégré rapidement, ce stage a été une grande occasion d'apprentissage pour moi. Recevez ici l'expression de toute ma gratitude. Ce temps passé restera un souvenir privilégié dans ma vie.

Au peuple Burkinabé dont les deniers m'ont permis, à moi enfant de famille modeste de faire des études de haut niveau sans frais payer, je reste éternellement reconnaissant et redevable à vie. Cet effort consenti est un appel à plus d'engagement pour ta cause et ton épanouissement.

Au Sénégal, tu es désormais ma seconde patrie !

## **REMERCIEMENTS**

AU Professeur Boucar DIOUF, chef de service de néphrologie du CHU A le DANTEC et tout son personnel pour l'encadrement et les énormes services rendus.

Au professeur Lionel ROSTAING chef du service de néphrologie, hémodialyse et transplantation du CHU de GRENOBLE

Aux praticiens hospitaliers, les assistants, les internes et tout le personnel paramédical du service de néphrologie du CHU de GRENOBLE ; Ce fut un grand plaisir de travailler avec vous tous et toutes.

J'exprime ma profonde gratitude à Arlette Ouédraogo à MEDA Désire et son épouse Laurence qui ont sacrifié de leurs temps pour relire ce travail.

Toute ma gratitude Dr HAMZA BENACIRI pour sa précieuse aide sans laquelle ce travail n'aurait jamais vu le jour.

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail et que j'ai omis involontairement de citer, je vous dis merci.

**À notre maître et président de jury**  
**Le professeur Abdou NIANG**

Cher maître, en acceptant de présider ce jury malgré votre emploi de temps très chargé, vous nous avez plus qu'honoré. Nous admirons vos qualités d'enseignant et votre rigueur scientifique. Homme de sciences aux connaissances immenses, Néphrologue renommé, travailleur acharné, vous êtes l'exemple de l'efficacité dans la discréction. Nous ne pourrions mesurer la chance que nous avons eue en bénéficiant de votre enseignement. Nombreux sont les étudiants qui désirent appartenir à votre équipe, car on découvre en vous un maître rigoureux et compréhensif.

**À notre maître et directeur de mémoire**

**Le Professeur El Hadji Fary KA**

Cher maître, en vous, nous retenons l'image d'un maître imbu de rigueur scientifique et de qualités humaines incontestables. Croyez, que nous n'oublierons jamais les multiples occasions d'apprentissage que vous nous avez gracieusement offertes au cours de notre cursus. Entièrement dévoué pour la cause de vos patients, vous avez su concilier rigueur scientifique, franchise, modestie et intégrité. Vous n'avez pas seulement été un maître pour nous mais aussi un père

Les mots nous manquent pour vous traduire notre reconnaissance.

**À notre maître et directeur de mémoire**

**Le Professeur Lionel ROSTAING**

Cher maître vous avez inspiré et guider ce travail avec rigueur, patience et dextérité. Vous m'avez offert l'occasion d'un stage dans votre service au CHU de Grenoble je vous en suis énormément reconnaissant. Vous restez pour nous un exemple de travail et d'humanisme.

**À notre maître et Juge le Dr PAOLO MALVEZZI**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant juger le présent travail. Nous vous avons côtoyé lors de notre stage au CHU de grenoble et avons pu bénéficier de vos grandes connaissances. Vous savez faire un savant dosage entre humour et rigueur pour faire passer vos enseignements. Merci pour tout l'encadrement reçu.

---

## **Liste des abréviations**

**ACD-A** : Acid Citrate Dextrose formule A

**B** : Branchement

**BKV** : BK virus

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CKD-Epi** : Chronic Kidney Disease Epidemiology

**CMV** : cytomégalovirus

**CST** : coefficient de saturation de la transferrine

**D** : Débranchement

**DFGe** : Débit de filtration glomérulaire estimé

**DSA** : anticorps spécifique du donneur

**EBV** : Epstein-BAR virus

**EP** : échanges plasmatiques

**FONT** : Novel Therapies for Resistant FSGS

**FSGS** : focal segmental glomerular sclerosis

**HIVAN** : HIV-associated nephropathy

**HSF** : hyalinose segmentaire et focale

**HSV** : herpès simplex virus

**HTA** : hypertension artérielle

**IA** : immunoadsorption

**Ig** : immunoglobine

**IVIgG** : Immunoglobines G intraveineuses

**J** : jour

**MMF** : Mycophénolate mofétيل

---

**MRC** : maladie rénale chronique

**N** : nombre total de séances d'IA soit pour une colonne soit pour un patient

**PBG** : Ponctions biopsies du greffon

**PCR** : polymerase chain reaction

**PU** : protéinurie

**REIN** : Réseau Épidémiologique et Information en Néphrologie

**SuPAR** : récepteur d'activateur soluble de l'uropotinase soluble

**SV40** : virus siemens 40

**VIH** : immunodéficience humaine

**ΔPU** : variation de la protéinurie en g/l entre le branchement et le débranchement

**KDIGO** : Kidney disease global outcomes

---

## **Liste des tableaux**

Tableau 1 : Indications des techniques d'aphérèse en néphrologie selon la société américaine d'aphérèse 2017 .....	14
Tableau 2: Paramètres sociodémographiques .....	24
Tableau 3 : Paramètres biologiques de surveillance .....	27
Tableau 4 : pourcentage de réduction selon les colonnes d'IA.....	28
Tableau 5 : Paramètres biologiques de surveillances .....	34
Tableau 6 : pourcentage de réduction selon les colonnes d'IA.....	34
Tableau 7 : Paramètres de surveillances biologiques. ....	40
Tableau 8 : Taux de réduction de la PU selon les colonnes d'IA.....	40
Tableau 9 : paramètres de surveillances biologiques. ....	46
Tableau 10 : Réduction de la protéinurie selon les colonnes d'IA .....	47
Tableau 11 : Paramètres de surveillances biologiques .....	53
Tableau 12 : Taux de réduction selon les colonnes d'IA .....	53
Tableau 13 : Paramètres de surveillances biologiques. ....	59
Tableau 14 : Paramètres de surveillance biologique .....	64
Tableau 15 : Tableau récapitulatif des patients .....	69

## Liste des figures

Figure 1 : Variantes histologiques de la hyalinose segmentaire et focale (coloration: periodic acid schiff ; agrandissement : x400) [14].....	6
Figure 2 : Représentation schématique d'une séance d'IA [40].....	13
Figure 3 : Taux de réduction de la protéinurie .....	28
Figure 4 : Protéinurie (g/L) par séance d'IA .....	29
Figure 5 : Évolution du syndrome glomérulaire et de la fonction rénale. ....	29
Figure 6 : Taux de réduction de la protéinurie par séances d'IA.....	35
Figure 7 : Évolution de la Protéinurie (g/L) par séances d'IA .....	35
Figure 8: Évolution du syndrome glomérulaire et de la fonction rénale .....	36
Figure 9 : Taux de réduction de la proteinurie par séance d'IA .....	41
Figure 10 : Évolution de la protéinurie (g/L) IA selon les séances d'IA.....	41
Figure 11: Évolution du syndrome glomérulaire et de la fonction rénale .....	42
Figure 12 : Taux de réduction de la protéinurie au cours du traitement.....	48
Figure 13 : Évolution des protéinuries (g/l) .....	48
Figure 14 : Évolution du syndrome glomérulaire et de la fonction rénale .....	49
Figure 15 : Pourcentage de réduction de la protéinurie au cours du traitement .....	54
Figure 16 : Évolution de la protéinurie au cours du traitement (g/L) .....	54
Figure 17 : Évolution du syndrome glomérulaire et de la fonction rénale .....	55
Figure 18 : Taux de réduction de la protéinurie au cours du traitement.....	60
Figure 19 : Évolution des protéinuries avant et après IA au cours du traitement.....	60
Figure 20 : Évolution du syndrome glomérulaire et de la fonction rénale .....	61
Figure 21 : Évolution des protéinuries au cours du traitement.....	65
Figure 22 : Évolution du syndrome glomérulaire et de la fonction rénale .....	66
Figure 23 : Évolution de la protéinurie (g/L) au branchement (rouge) et au débranchement (vert) .....	67
Figure 24 : Évolution de l'albuminémie (g/l).....	68
Figure 25 : Évolution de la protidémie (g/l) .....	68
Figure 26 : Évolution de la créatinine plasmatique ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) .....	69
Figure 27 : Évolution de l'hémoglobine (g/l).....	69

# Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	1
<b>1 GENERALITES .....</b>	3
<b>1.1 Définition.....</b>	3
<b>1.2 Intérêt .....</b>	3
<b>1.1 Rappels sur la glomérulopathie par HSF .....</b>	3
<b>1.1.1 Présentation clinique.....</b>	3
<b>1.1.2 Présentation histologique .....</b>	4
<b>1.1.3 Étiologies de la HSF.....</b>	7
<b>1.2 Traitement.....</b>	9
<b>1.2.1 HSF primitive ou idiopathique .....</b>	9
<b>1.2.2 HSF secondaire.....</b>	10
<b>1.2.3 HSF génétique .....</b>	10
<b>1.3 Récidive de HSF primitive sur greffon .....</b>	10
<b>1.3.1 Facteurs favorisants la récidive de HSF primitive sur greffon.....</b>	10
<b>1.3.2 Les formes de récidives.....</b>	11
<b>1.3.3 Traitement des récidives de HSF sur greffon .....</b>	11
<b>1.4 Description du traitement par immunoadsorption .....</b>	12
<b>2 OBJECTIFS .....</b>	15
<b>3 PATIENTS ET METHODE .....</b>	16
<b>3.1 Cadre de l'étude .....</b>	16
<b>3.2 Population d'étude .....</b>	16
<b>3.3 Critères d'inclusion.....</b>	16
<b>3.4 Type et durée d'étude .....</b>	16
<b>3.5 Définitions opérationnelles.....</b>	16
<b>3.5.1 Récidive de HSF.....</b>	16
<b>3.5.2 Rémission de la récidive de HFS sur greffon .....</b>	17
<b>3.5.3 Délai de reprise de fonction rénale après greffe .....</b>	17
<b>3.6 Protocole d'immunosuppression en transplantation rénale pour la prévention de la récidive d'HSF au CHU de Grenoble .....</b>	17
<b>3.6.1 Indications .....</b>	17
<b>3.6.2 Schéma thérapeutique .....</b>	17
<b>3.6.3 Échanges plasmatiques (EP) .....</b>	19
<b>3.6.4 Traitements adjuvants.....</b>	19
<b>3.7 Protocole d'immunosuppression en transplantation rénale pour la récidive de la HSF sur greffon au CHU de Grenoble .....</b>	20

<b>3.8</b>	<b>Sources des données.....</b>	21
<b>3.9</b>	<b>Variables d'étude .....</b>	22
<b>3.9.1</b>	<b>Paramètres anthropologiques .....</b>	22
<b>3.9.2</b>	<b>Paramètres cliniques .....</b>	22
<b>3.9.3</b>	<b>Paramètres thérapeutiques.....</b>	22
<b>3.9.4</b>	<b>Paramètres paracliniques .....</b>	22
<b>3.9.5</b>	<b>Principales complications au cours du traitement.....</b>	23
<b>3.9.6</b>	<b>Statut immunologique .....</b>	23
<b>3.9.7</b>	<b>Collecte et analyse des données.....</b>	23
<b>4</b>	<b>RESULTATS .....</b>	24
<b>4.1</b>	<b>Paramètres sociodémographiques.....</b>	24
<b>4.2</b>	<b>Descriptions des cas .....</b>	25
<b>4.3</b>	<b>Résumé illustré de l'évolution des patients .....</b>	67
<b>5</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	73
<b>5.1</b>	<b>Limites de l'étude .....</b>	73
<b>5.2</b>	<b>Traitement de la HSF sur rein natif par IA.....</b>	73
<b>5.3</b>	<b>Facteurs de récidive de HSF sur greffon .....</b>	73
<b>5.4</b>	<b>Traitement préventif de la récidive de HSF sur greffon .....</b>	74
<b>5.5</b>	<b>Traitement par récidive de HSF sur greffon en dehors de l'IA .....</b>	75
<b>5.6</b>	<b>Traitement par immunoadsorption .....</b>	76
<b>5.6.1</b>	<b>Efficacité sur la protéinurie.....</b>	76
<b>5.6.2</b>	<b>La survie du greffon.....</b>	77
<b>5.7</b>	<b>Complications au cours du traitement .....</b>	77
<b>5.7.1</b>	<b>Complications hématologiques .....</b>	77
<b>5.7.2</b>	<b>Complications Infectieuses .....</b>	78
<b>5.8</b>	<b>Coût du traitement par immunoadsorption .....</b>	78
<b>CONCLUSION .....</b>		79
<b>RECOMMANDATIONS/SUGGESTIONS.....</b>		80
<b>ANNEXES.....</b>		81
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>		85

## INTRODUCTION

La hyalinose segmentaire et focale (HSF) est un syndrome clinico-pathologique se traduisant par une protéinurie glomérulaire, généralement un syndrome néphrotique, des lésions initialement podocytaires, des dépôts hyalins, de la sclérose et par un effacement des pédicelles [1]. La HSF est dite primitive lorsqu'aucune cause ne lui est trouvée ; autrement elle est dite soit secondaire, soit génétique.

La HSF primitive évolue vers le stade 5 de la maladie rénale chronique (MRC) dans un délai moyen de 10 à 20 ans dans 40-70% des cas. La HSF constitue ainsi la glomérulopathie primitive la plus commune chez le patient dialysé aux Etats Unis [2]. Selon le rapport 2016 du Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie (REIN) les glomérulopathies primitives, avec une incidence annuelle de 12 %, sont la troisième cause de MRC au stade 5 après l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète [3]. Parmi ces glomérulopathies primitives la HSF est la deuxième avec une incidence annuelle de 2,2 % après la maladie de BERGER [3].

La greffe rénale reste le meilleur traitement de la MRC au stade 5. La néphropathie initiale d'environ 30 % des patients en attente de greffe rénale, aux Etats Unis, est une glomérulopathie primitive [4]. En France, 14 % des patients greffés ont une glomérulopathie primitive [3]. Les glomérulopathies primitives sont susceptibles de récidiver sur le greffon dans environ 20 % des cas selon le type de glomérulopathie initiale [4]. L'incidence de la récidive de la HSF sur greffon est de 20 à 40% lors d'une première greffe et atteint 80 à 100% lors d'une seconde greffe si récidive sur greffon antérieur [6].

La perte du greffon par récidive de la GN initiale est estimée à 8,4%, constituant ainsi la troisième cause de perte de greffon après le rejet chronique et le décès avec un greffon fonctionnel [4,6]. Selon l'étude Australia and New-Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) la perte de greffon est trois fois plus fréquente dans les cas récidives de HSF que dans les cas de récidive des autres glomérulopathies primitives [7].

Le traitement curatif des récidives des HSF repose principalement sur les échanges plasmatiques (EP) [8]. Dans une revue sur l'ensemble des cas publiés, les échanges plasmatiques permettent une rémission partielle ou complète chez 70% des enfants et 63% des adultes [9]. Ces résultats sont à relativiser étant donné que la majorité des études étaient rétrospectives monocentriques non contrôlées, avec des stratégies thérapeutiques pouvant notamment varier selon les équipes (corticoïdes à haute dose, ciclosporine par voie intraveineuse ou per os, tacrolimus, rituximab, etc.). L'immunoadsorption (IA) semble également efficace pour diminuer la protéinurie mais le nombre de cas décrits est bien moindre que pour les échanges plasmatiques et son efficacité reste encore à démontrer [10].

Nous rapportons une série de sept cas de récidive de HSF primitive sur greffon traités par immunoadsorption dans le service de Néphrologie, Hémodialyse, Aphérèses, et Transplantation rénale du CHU de Grenoble.

# **1 GENERALITES**

## **1.1 Définition**

Le terme de HSF désigne une entité anatomo-clinique associant cliniquement une protéinurie souvent néphrotique, des dépôts mésangiaux et focaux marqués par l'anti-IgM et l'anti-C3. La lésion de HSF associe trois types de lésions glomérulaires : des altérations cellulaires initialement podocytaires, des dépôts hyalins et de la sclérose. Ces lésions sont dites segmentaires car elles intéressent partiellement le glomérule, et focales car tous les glomérules ne sont pas atteints [11].

La récidive des glomérulopathies après transplantation rénale se caractérise par l'apparition sur le greffon de lésions anatomo-pathologiques identiques à celles observées sur les reins natifs [6]. Il est habituel de distinguer les récidives immédiates (dans les 48 heures post-greffe ou lors de la reprise de la diurèse), les récidives précoces (dans les trois premiers mois) et tardives (après le troisième mois) [6, 12].

## **1.2 Intérêt**

Intérêt épidémiologique : la prévalence de la récidive de HSF sur le greffon varie de 6 à 52% ; elle est fréquente surtout chez les patients jeunes et dont la maladie initiale a évolué rapidement vers le stade 5 de la MRC [12,13].

Intérêt diagnostic : la récidive peut survenir dans des délais variables ; possible immédiatement après la greffe ou tardivement des années après [6,12].

Intérêt pronostic : la récidive de la HSF est une cause de perte du greffon chez les patients transplantés. La perte de greffon est trois fois plus fréquente chez les greffés qui récidivent que chez ceux qui ne récidivent pas [7].

## **1.1 Rappels sur la glomérulopathie par HSF**

### **1.1.1 Présentation clinique**

La HSF s'exprime par un syndrome de néphropathie glomérulaire chronique qui peut se décliner en Syndrome Néphrotique (SN) souvent impur associant diversement : hématurie de type néphrologique, hypertension artérielle (HTA) et insuffisance rénale

organique. Le SN reste le mode de révélation de la HSF dans 75-90% des cas chez l'enfant et 50-60% des cas chez l'adulte [14].

Dans les autres cas, il s'agit d'une protéinurie glomérulaire non sélective associant de façon variable insuffisance rénale chronique ; hypertension artérielle ou hématurie de type néphrologique.

### **1.1.2 Présentation histologique**

#### **a) Microscopie optique**

Dans la forme classique la plus fréquente la HSF associe trois types de lésions glomérulaires : des altérations cellulaires initialement podocytaires, des dépôts hyalins et de la sclérose [11,15]. Les podocytes de la zone altérée sont hypertrophiés avec un noyau vésiculeux et un cytoplasme turgescents et vacuolisés. 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 tri chromique) [15].

La perte du soutien architectural des podocytes et l'hypertrophie de la matrice mésangiale aboutissent à des anses capillaires collabées donnant un aspect compact, scléreux et hyalin, aux lobules atteints. Il existe 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 [15, 16].

La lésion ainsi constituée 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 [16]. En dehors de ces zones, les glomérules sont optiquement normaux. À terme, l'atteinte évolue vers une glomérulosclérose globale et diffuse de tout le cortex donnant l'aspect dit en "pain à cacheter " [11-16].

Les retentissements tubulo-interstitiels et vasculaires sont proportionnels au nombre et à l'étendue des lésions glomérulaires. La fibrose interstitielle accompagne l'atrophie tubulaire. Les lésions vasculaires sont liées à l'hypertension artérielle, fréquente, entraînant une néphro-angiosclérose artérielle et artériolaire [15,16].

### **b) 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 de HSF [16].

### **c) Microscopie électronique**

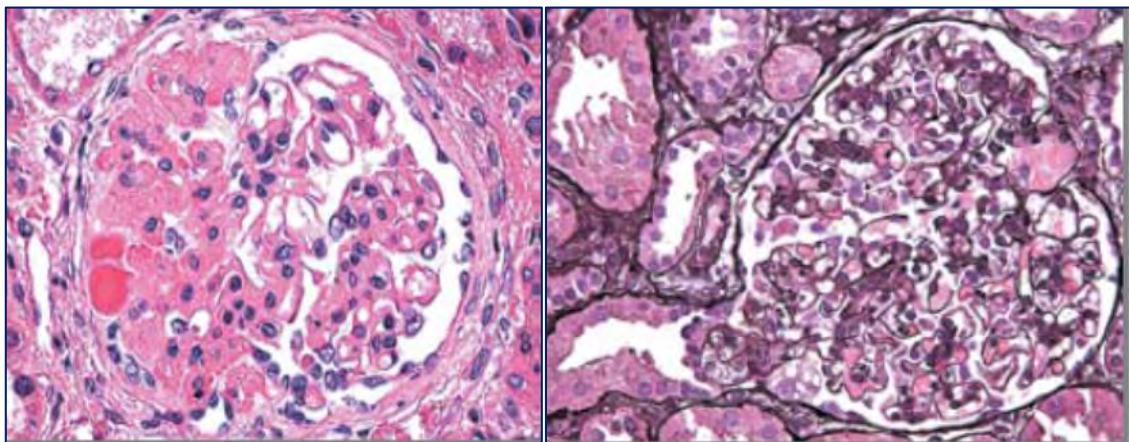
La principale anomalie est l'effacement diffus des pédicelles et des altérations podocytaires caractéristiques sont retrouvées : vacuolisation, microvillosités apicales, détachement de la membrane basale glomérulaire, agrégation de microfilaments du cytosquelette dans les pédicelles. Dans les zones de HSF, la membrane basale est épaisse, 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 [11, 15 ,16].

### **d) Variantes histologiques : classification de Columbia**

La classification de Columbia a décrit cinq variantes histologiques [11,17] :

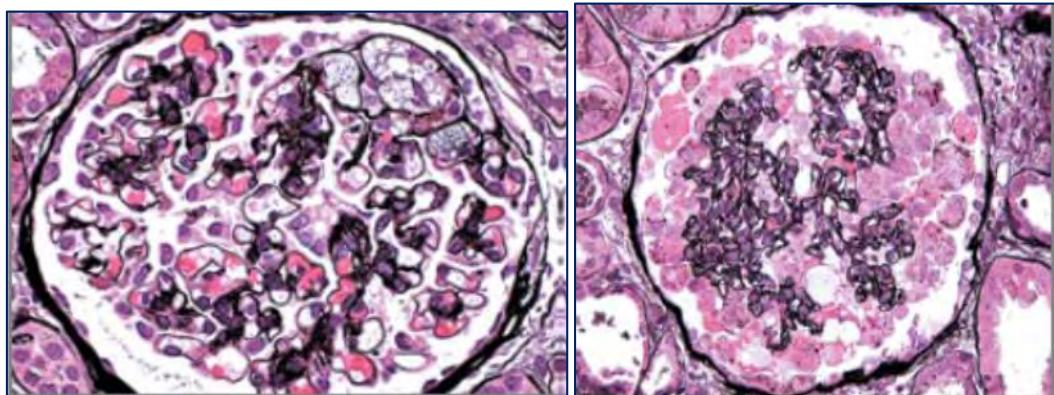
- 1/ La HSF classique ou « Not-otherwise-specified » ; c'est la forme déjà décrite plus haut (fig.1a) ;
- 2/ La HSF du pôle urinaire (tip lésion) : il existe au moins une lésion segmentaire au pôle urinaire. (Fig.1b)
- 3/ La HSF cellulaire : il existe au moins dans un glomérule une prolifération cellulaire endocapillaire (Fig.1c) ;
- 4/ La HSF avec collapsus glomérulaire est définie par la présence dans au moins un des glomérules d'un collapsus segmentaire ou global du flocculus avec une hyperplasie et une hypertrophie des podocytes (Fig.1d) ;
- 5/ La HSF péri-hilaire : atteinte du pôle vasculaire du flocculus, souvent rencontrée dans les HSF secondaires (Fig.1e).

**Figure 1 : Variantes histologiques de la hyalinose segmentaire et focale (coloration: periodic acid schiff ; agrandissement : x400) [14].**



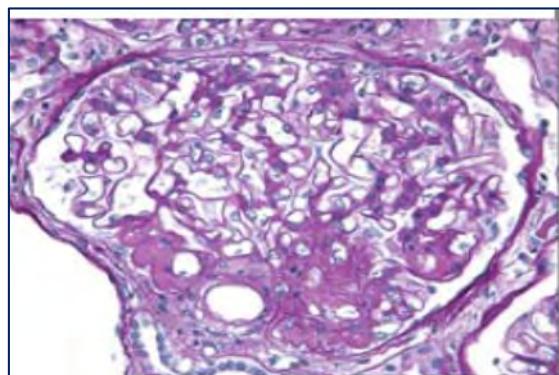
**Fig.1a : HSF classique**

**Fig.1b : HSF tip lésion**



**Fig.1c : HSF cellulaire**

**Fig.1d: HSF collapsina**



**Fig.1e : HSF péri-hilaire**

### **1.1.3 Étiologies de la HSF**

Il existe trois groupes étiologiques de HSF : primitive ou idiopathique, secondaire et génétique.

#### **a) *HSF primitive ou idiopathique***

Elle est commune à l'adolescent et à l'adulte jeune même si elle est retrouvée à tous les âges [18]. La HSF primitive est retenue en l'absence d'étiologie après une enquête rigoureuse. Elle représente 80% des HSF et se caractérise par sa récidive après transplantation [14]. Le mécanisme précis de la HSF primitive reste inconnu, même si le rôle de facteurs circulants est évoqué sur la base des observations suivantes [12-14] :

- 1/ La présence d'une protéinurie induite chez des rats à partir de sérum de patients néphrotiques [19,20] ;
- 2/ La survenue de protéinurie chez l'enfant né de mère ayant un syndrome néphrotique par HSF [21] ;
- 3/ L'absence de protéinurie après la transplantation de reins de patients atteints de hyalinose segmentaire et focale à un patient qui n'en a pas [22].

Ces descriptions suggèrent le rôle d'un facteur circulant qui augmenterait la perméabilité glomérulaire dans la survenue de la HSF [23]. En l'état actuel des connaissances les facteurs circulants candidats évoqués sont les suivants : la cardiotrophin-like cytokine factor1, l'apolipoprotéine A1b (apoA1b) une isoforme de l'apolipoprotéine A1 et un anticorps anti-CD40 et le sérum urine-type Plasminogen Activator Receptor (suPAR) [22]. Le rôle exact de tous ces facteurs reste controversé pour le moment. Ce facteur circulant semble l'élément évoqué dans la pathogénie de la récidive fréquente des HSF en transplantation rénale [24].

#### **b) *HSF secondaire***

- **HSF secondaire aux infections virales**

Elle résulte soit de l'infection directe du podocyte par le virus soit de l'interaction délétère entre cytokines d'origines inflammatoires et leurs récepteurs podocytaires. Les HSF de cause virale les mieux décrites sont liées à l'infection par le virus de

l'immunodéficience humaine (VIH) et le parvovirus B19. L'atteinte glomérulaire se traduit cliniquement par une insuffisance rénale rapidement progressive et une protéinurie néphrotique avec un type histologique particulier de HSF (collapsing HSF). Cette entité anatomo-clinique est appelée HIV-associated nephropathy (HIVAN) au cours de l'infection à VIH [14]. Les autres virus impliqués sont : le cytomégalovirus (CMV), le virus siemens 40 (SV40) et l'Epstein-BAR virus (EBV).

- **HSF secondaires aux toxiques et aux médicaments**

- Héroïne [25] ;
- Les interférons alpha, beta et gamma [26] ;
- Les biphosphonates, notamment le pamidronate [27].

- **HSF adaptative**

Il s'agit d'une entité anatomo-clinique qui se caractérise par une protéinurie néphrotique sans hypoalbuminémie et par une HSF du pôle tubulaire appelée tip lésion [14].

La HSF adaptative résulte d'une adaptation structurelle et fonctionnelle de néphrons sains par des mécanismes variables : vasodilatation intra-rénale ; hyperpression intra-glomérulaire et subséquemment une augmentation du débit de filtration glomérulaire [14]. De tels mécanismes surviennent dans les circonstances suivantes [14] :

- ✓ Réduction du nombre de néphrons fonctionnels : rein unique anatomique ou fonctionnel ; néphropathie de reflux, petit poids de naissance et néphrectomie
- ✓ Adaptation fonctionnelle avec masse néphrotique initiale normale : entre autres obésité morbide ; cardiopathie congénitale cyanogène et drépanocytose.

### c) **HSF génétique**

Les formes génétiques de HSF peuvent être sporadiques dans la population ou être des cas familiaux. Ces formes génétiques peuvent être de transmission autosomique (dominante ou récessive) ou liées à l'X. Des formes génétiques de transmission non mendélienne sont aussi décrites [29].

La HSF génétique se révèle généralement, à l'enfance, par un syndrome néphrotique sans signes extra-rénaux associés (forme non syndromique) ou avec des signes extra-

rénaux (formes syndromiques). La liste des différentes formes de mutations est jointe en annexe 2. Si d'authentiques HSF par mutations génétiques sont de plus en plus décrites chez l'adulte ; Il existe aussi des mutations génétiques qui en présence des facteurs environnementaux prédisposent aux HSF chez l'adulte.

Les mieux connues sont celles portant sur les gènes G1 et G2 codant pour l'Apolipoprotéine 1 (Apol1) chez les personnes d'ascendances africaines [28,29]. Les génotypes homozygotes (G1/G1 ou G2/G2) et doubles hétérozygotes (G1/G2) sont corrélés à des formes collapsantes de HSF avec ou sans infection à VIH et à une évolution rapidement péjorative [29].

Les tests génétiques ne sont pas d'indications courantes en raison de leur coût et du temps que met leur réalisation ; toutefois certaines situations le requièrent, ce sont : syndrome néphrotique cortico-résistant de l'enfant, formes familiales de HSF, formes syndromiques de HSF génétique, chez un donneur vivant de rein pour un membre de sa fratrie dont la néphropathie initiale est une HSF [28].

## 1.2 Traitement

Le traitement actuel des glomérulopathies de type HSF est fonction du type étiologique [28]. Nous avons pris le parti ici de décrire pour le traitement des HSF primitives les stratégies découlant des recommandations de la Kidney disease global outcomes (KDIGO).

### 1.2.1 HSF primitive ou idiopathique

Les corticoïdes sont indiqués en première intention dans le syndrome néphrotique : à la dose de 1 mg/kg/j de prednisone (sans dépasser 80 mg/jour) pour une durée minimale de quatre semaines et une durée maximale de seize semaines si bien tolérés ou si rémission complète suivi d'une réduction progressive sur six mois [30].

Les anti-calcineurines (ciclosporine et tacrolimus) sont envisagés en première intention s'il existe une contre-indication absolue aux corticoïdes (diabète mal contrôlé, terrain psychiatrique ; ostéoporose sévère) [30]. Si rechute du syndrome néphrotique : même schéma de corticothérapie comme initialement.

En cas de syndrome néphrotique cortico-résistant ou de cortico-dépendance : ciclosporine par voie orale 3-5 mg/kg/j en deux prises quotidiennes pendant six mois. Si rémission partielle ou complète le traitement est continué pendant douze mois [30]. Lorsque les anti-calcineurines ne sont pas tolérées il est recommandé une combinaison de mycophénolate mofétيل et des bolus de dexamethasone [30].

### **1.2.2 HSF secondaire**

Le traitement est fonction de la cause : antirétroviraux si infection à VIH, arrêt des médicaments ou toxiques incriminés. Dans certaines séries le régime diététique (hypo sodé ; perte de poids) associé au blocage du système rénine angiotensine aldostérone ont pu ramener la protéinurie à moins de 1 g/24h. La corticothérapie comporte plus de risques que de bénéfices dans les formes adaptives de HSF [14].

### **1.2.3 HSF génétique**

Les HSF de cause génétique sont généralement cortico-résistantes et leurs traitements font recours aux bloqueurs du système rénine angiotensine aldostérone et aux hypolipémiants si persiste une dyslipidémie importante [14].

## **1.3 Récidive de HSF primitive sur greffon**

La transplantation rénale est le meilleur traitement de la maladie rénale chronique au stade 5. En transplantation rénale, la HSF est la GN primitive qui récidive le plus [14].

### **1.3.1 Facteurs favorisants la récidive de HSF primitive sur greffon**

Les facteurs favorisants décrits dans la récidive de la HSF sur greffon sont [32] :

- ✓ Age du receveur ; la récidive est plus fréquente chez l'adolescent et l'adulte jeune ;
- ✓ Forme histologique : la présence de prolifération mésangiale en microscopie optique ;
- ✓ Progression rapide vers le stade 5 de la maladie rénale chronique ;
- ✓ Antécédent de récidive sur des greffons antérieurs ;
- ✓ Binéphrectomie bilatérale avant la greffe ;

- ✓ Certains auteurs ont évoqué le rôle de l'ethnie ; le risque de récidive semble plus élevé chez le patient caucasien par rapport au non-caucasien [32, 33]. Cependant ni la durée en dialyse ni le type de traitement immunosuppresseur, pré et post greffe, ne sont associés à la survenue d'une récidive de HSF sur greffon [33].

### 1.3.2 Les formes de récidives

#### a) *Récidive immédiate et précoce*

Elle survient dans les heures ou jours qui suivent la greffe. Sur le plan clinique elle se manifeste par une protéinurie glomérulaire de débit néphrotique [34]. Sur le plan histologique lorsque la biopsie rénale est immédiate les glomérules sont optiquement normaux et la microscopie électronique met en évidence un effacement des pédicelles tandis que l'évolution naturelle aboutit à la constitution d'authentiques lésions de HSF telles que décrites sur rein natif [34].

#### b) *Récidive tardive*

Elle se traduit par la survenue d'une protéinurie de type glomérulaire sur un greffon de plus de trois mois et l'évolution est insidieuse et peut conduire à terme à la perte du greffon. Cette forme pose un problème de diagnostic différentiel avec la néphrotoxicité des anti-calcineurines [35].

### 1.3.3 Traitement des récidives de HSF sur greffon

Le traitement de la récidive de la HSF sur greffon est mal codifié car aucune stratégie thérapeutique n'a fait l'objet d'étude clinique randomisée. Même si une méta-analyse récente à partir de 77 études/cas publiés a indiqué que les techniques d'aphérèses (échange plasmatique ou immunoadsorption) associées ou non au rituximab permet une rémission partielle ou complète dans 70% des cas chez l'enfant et dans 63% des cas de l'adulte [36,37].

## 1.4 Description du traitement par immunoadsorption

L'immunoadsorption est une technique d'aphérèse sélective ou semi-sélective permettant essentiellement l'épuration des immunoglobulines. L'IA nécessite un abord vasculaire permettant un débit sanguin de l'ordre de 50 à 80 ml/min. Il peut s'agir soit de deux voies périphériques de bon calibre soit d'un cathéter central ou au mieux d'une fistule artéro-veineuse [39].

La première étape correspond à la séparation du plasma et des éléments figurés du sang par centrifugation ou par filtration. Par la suite, les immunoglobulines contenues dans le plasma sont filtrées de façon semi-sélective par adsorption sur des colonnes revêtues soit de protéines A (retenant essentiellement les IgG) soit d'immunoglobulines de mouton anti-immunoglobulines humaines ayant la plupart des isotypes des anticorps. L'ensemble du plasma traité est rendu au patient.

L'immunoadsorption utilise en alternance deux colonnes. Lorsqu'une colonne traite le plasma (300-500 ml par cycle), l'autre est régénérée. Ce système augmente l'efficacité de l'épuration en limitant le phénomène de saturation des colonnes [39]. Pour la greffe rénale ABOi, il existe une colonne d'immunoadsorption antigène spécifique, appelée colonne Glycosorb® : sur une matrice de sépharose sont fixées des trisaccharides de synthèse : A, B ou AB, identiques aux épitopes antigéniques des groupes sanguins permettant ainsi l'épuration sélective des anticorps anti-A ou anti-B.

L'anticoagulation du circuit extracorporel en immunoadsorption est indispensable. Elle repose sur une anticoagulation régionale au citrate. En effet, l'ACD-A (Acid Citrate Dextrose formule A) est injecté dans la ligne artérielle à un débit proportionnel au débit sanguin circulant. L'objectif est de diminuer la calcémie ionisée à des valeurs < 0,4 mmol/L pour une anticoagulation efficace. En effet, le citrate chélate le calcium sous forme de citrate de calcium et le rend indisponible pour la cascade de coagulation. Le calcium est par la suite injecté sur le retour veineux permettant d'obtenir une calcémie ionisée normale évitant une hypocalcémie au patient.

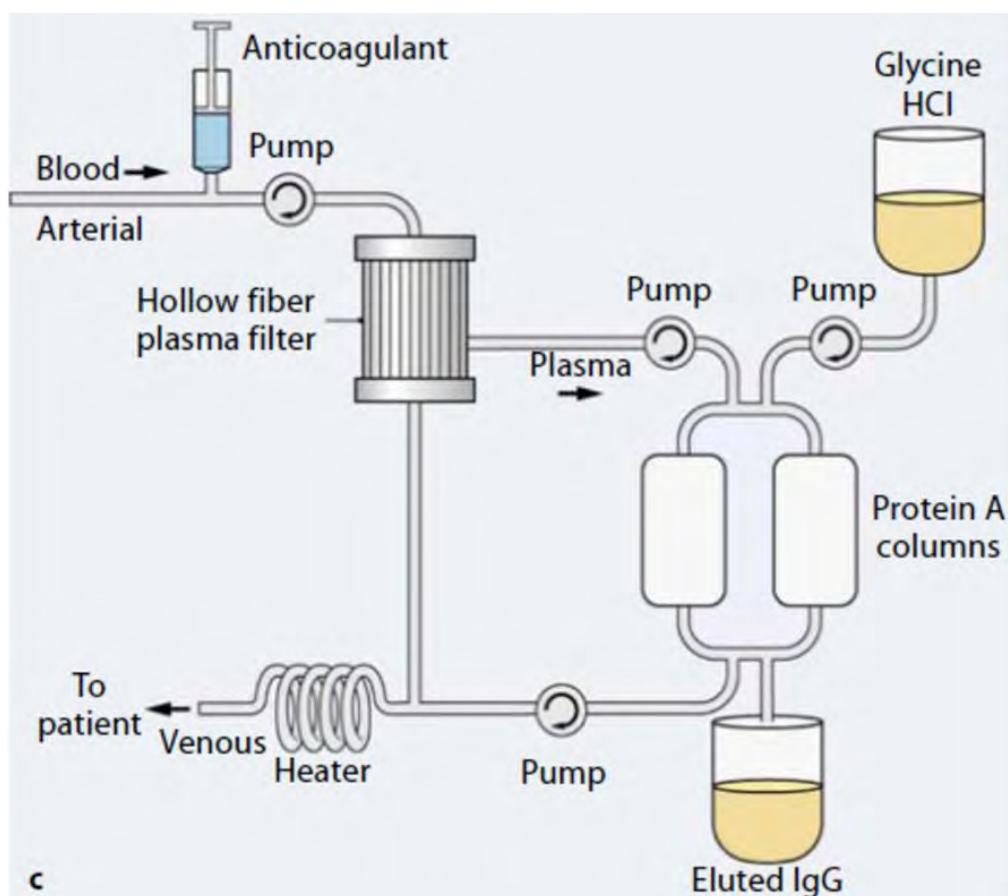
L'immunoadsorption permet :

- d'éviter le recours à des produits de substitution (coûteux et comportant des effets secondaires potentiels)

- d'éviter la perte des facteurs de coagulation diminuant ainsi le risque de saignement

Par contre, l'IA entraîne une déplétion importante des IgG, augmentant le risque infectieux d'où l'intérêt d'un traitement substitutif par immunoglobulines polyvalentes intraveineuses en fin de séance à la dose de 0,1 g/kg en l'absence de séances rapprochées. La technique d'IA est illustrée par la figure 2 (2a et 2b).

**Figure 2 : Représentation schématique d'une séance d'IA [40]**



*Les indications de l'IA en néphrologie selon leurs niveaux de preuve respectifs sont présentées au tableau ci-dessous [39].*

**Tableau 1 : Indications des techniques d'aphérèse en nephrologie selon la société américaine d'aphérèse 2017.**

	1A	1B	1C	2A	2B	2C
I	Goodpasture Vascularite ANCA (créatinine plasmatique > 500 µmol/L) Purpura thrombotique thrombocytopénique	Cryoglobuline Rejet aigu humorale Syndrome d'hyperviscosité	Périartérite noueuse Hyalinose segmentaire et focale			
II		Greffé ABO incompatible Désensibilisation HLA	Syndrome hémolytique et urémique atypique	Tubulopathie myélomateuse	Lupus sévère Syndrome catastrophique antiphospholipide Syndrome hémolytique et urémique post-infectieux Sclérodermie	
III					Fibrose systémique néphrogénique	
IV						

## Conclusion

La HSF primitive est une glomérulopathie dont la pathogénie reste peu connue, le rôle d'un facteur circulant est évoqué et reste à élucider. La HSF dans sa forme primitive évolue inéluctablement vers le stade 5 de la MRC selon des délais variables. À ce stade, pour tout patient, le traitement de choix reste la transplantation rénale ; or la HSF se caractérise par sa récidive en greffe dans 30-50 % des cas. La prise en charge de ces récidives demeurent un véritable challenge pour les néphrologues.

## **2 OBJECTIFS**

- 1/ Décrire les caractéristiques démographiques des patients greffés traités par IA pour récidive de HSF dans le service de Néphrologie, Hémodialyse, Aphérèses, et Transplantation Rénale du CHU-GA.
- 2/ Décrire les résultats du traitement par IA et dans la récidive de HSF sur greffon dans le service de Néphrologie, Hémodialyse, Aphérèses, et Transplantation Rénale du CHU-GA.
- 3/ Faire des propositions sur le traitement par IA dans la récidive de HSF sur greffon dans le service de Néphrologie, Hémodialyse, Aphérèses, et Transplantation Rénale du CHU-GA.

### **3 PATIENTS ET METHODE**

#### **3.1 Cadre de l'étude**

Notre étude a été menée dans le service de néphrologie, hémodialyse, aphérèse et hémodialyse du CHU de Grenoble. Ce service compte 5 unités :

- ✚ Une unité d'hospitalisation
- ✚ Une unité d'hôpital du jour
- ✚ Une unité d'hémodialyse et d'aphérèse
- ✚ Une unité de transplantation rénale
- ✚ Et une unité de consultation externe

#### **3.2 Population d'étude**

La population d'étude était l'ensemble des patients transplantés rénaux suivis dans le service de Néphrologie, Hémodialyse, Aphérèses, et Transplantation Rénale du CHU-GA au moment de l'étude.

#### **3.3 Critères d'inclusion**

Les patients âgés de plus de 18 ans déjà traités ou en traitement par IA pour récidive de HSF ayant accepté participer à la présente étude ont été inclus.

#### **3.4 Type et durée d'étude**

Il s'agissait d'une série de cas de récidive de HSF sur greffon traités par IA. Les informations pour chaque patient ont été prises en compte jusqu'au 31 juillet 2018.

#### **3.5 Définitions opérationnelles**

##### **3.5.1 Récidive de HSF**

La récidive de HSF sur greffon était définie par une protéinurie (PU)  $\geq 2\text{g/L}$  ou PU  $\geq 3\text{g}/24\text{ heures}$  après greffe. La ponction biopsie du greffon n'était pas indispensable au diagnostic.

### **3.5.2 Rémission de la récidive de HSF sur greffon**

- Rémission totale : était considérée comme rémission totale une PU<0,5 g/L constante sur une période d'au moins 15 jours ;
- Rémission partielle : était considérée comme rémission partielle une réduction de 50% de la PU initiale sur une période d'au moins 15 jours.

### **3.5.3 Délai de reprise de fonction rénale après greffe**

- Reprise retardée : Créatinine plasmatique à J+5 > 250 $\mu$ mol/L ou la nécessité d'une dialyse post greffe

## **3.6 Protocole d'immunosuppression en transplantation rénale pour la prévention de la récidive d'HSF au CHU de Grenoble**

### **3.6.1 Indications**

Ce protocole était indiqué dans les situations suivantes : Première transplantation alors que la néphropathie initiale est une HSF primitive ou re-transplantation avec récidive sur le greffon antérieur de la HSF, quel que soit le degré d'immunisation anti-HLA du receveur.

### **3.6.2 Schéma thérapeutique**

#### **a) Méthylprednisolone (Solumédrol®)**

Flacons 500 mg, 120 mg, 40 mg, 20 mg

Perfusion IV en 30 minutes sur voie veineuse périphérique ou centrale.

- J0 (avant bloc opératoire) : 10 mg/kg (maximum 500 mg)
- J1 : 6 mg/kg le matin
- J2 : 4 mg/kg
- J3 : 2 mg/kg
- J4 : 1 mg/kg
- J5 : 0,5 mg/kg

Prednisone (Cortancyl®) : Comprimés (20 mg ou 5 mg) per os, en 1 prise le matin

- J6 : 0,25 mg/kg
- J7 : 0,10 à 0,15 mg/kg à poursuivre au moins 1 an.

**b) *Mycophénolate mofétil (Cellcept®)***

Gélules 250 mg ou comprimés 500 mg

- J0 (avant le bloc opératoire, avec la prémédication) :
- 2 comprimés = 1 gramme per os
- J1 ou J2 : dès la reprise du transit, 2 comprimés matin et soir
- = 2 grammes /j en 2 prises, avant les repas.

Posologie à réduire de 50 % si leucocytes < à 2,5 G/L

Arrêt si leucocytes < 1,5 G/L, à reprendre si leucocytes > 2,5 G/L

- A partir de J30, diminuer à 500 mg x 2/jour

**c) *Basiliximab (Simulect®)***

- à J0 (au bloc sur voie veineuse profonde) et J4,
- 1 injection IV de 20 mg en 10 minutes au pousse-seringue.

**d) *Tacrolimus (Prograf®)***

- Injectables au bloc sur voie veineuse profonde
  - Posologie : 0,05 mg /kg /j à ajuster selon le taux résiduel de Tacrolimus (T0 autour de 20 ng/ml).
- Relais per os à J10 : arrêt de la forme IV à J10 à 6 h du matin, première prise per os à 8 h :
  - Posologie : double de la posologie IV, en 2 prises.
  - Ajuster pour maintenir un taux résiduel de tacrolimus :

Entre 10 à 15 ng/ml jusqu'à la fin du premier mois pour les patients non immunisés, jusqu'à la fin du deuxième mois pour les patients hyperimmunisés, puis 5 à 10 ng/ml.

### **3.6.3 Échanges plasmatiques (EP)**

Le volume de plasma échangé est de 1,5 fois le volume plasmatique.

Le volume plasmatique est calculé selon la formule suivante :

- Sexe masculin : [70 ml x poids (kg) x (1-hématocrite)] x 1,5
- Sexe féminin : [65 ml x poids (kg) x (1-hématocrite)] x 1,5

La substitution se fait entièrement par de l'albumine.

L'anticoagulation utilisée est une anticoagulation régionale au citrate.

Le protocole des échanges plasmatiques est le suivant :

- Premier échange plasmatique avant la greffe.
- Puis 3 échanges plasmatiques par semaine durant les 2 premières semaines
- Puis 2 échanges plasmatiques par semaine jusqu'à la fin du deuxième mois,
- Puis 1 échange plasmatique par semaine jusqu'à la fin du troisième mois
- Puis 1 échange plasmatique tous les 15 jours jusqu'à la fin du sixième mois, et arrêt.

### **3.6.4 Traitements adjutants**

Ce traitement adjvant était indiqué pour le traitement préventif de la récidive par EP ou le traitement curatif par IA.

#### **a) Prophylaxie des ulcères gastroduodénaux**

Il repose sur l'Esoméprazole (Inexium®) 40 mg/jour dès J0 qui sera réduit à 20 mg/jour, à partir de J+7 et à poursuivre au moins pendant 3 mois.

#### **b) Prophylaxie des mycoses : Amphotericine B (Fungizone®)**

Solution buvable 10 % ; 1 cuillère à café matin, midi, soir. À poursuivre jusqu'à J+7.

**c) Prophylaxie antibactérienne :**

- Prévention de la pneumocystose : Sulfaméthoxazole-Triméthoprime (BACTRIM®) adapté à la fonction rénale.
- Prévention anti-méningococcique et anti-pneumocoque : Oracilline® 1 million d'unité internationale, matin et soir. Le Bactrim et l'oracilline sont prescrits pour une durée de 6 mois. Leur prescription a été prolongée pendant toute la durée du traitement par IA.

**d) Érythropoïétine**

Double dose par rapport à la dose pré-greffe, poursuivie jusqu'à ce que l'hématocrite soit > 30 %. Cela ne s'appliquait pas lorsque le patient était en récidive et traité par IA ; l'administration se faisait à posologie normale.

**e) Fer injectable (Ferinject®)**

Si ferritine plasmatique préopératoire < 300 µg/L, 1 gramme IV en perfusion de 30 minutes durant la première semaine post-greffe.

- f) Immunoglobines G intraveineuses (IVIg) CLAIRYG à 0,1 g/kg lorsque le taux d'IgG plasmatiques < 2 g/L au branchement et si la fréquence des IA est inférieure à une séance par semaine.

### **3.7 Protocole d'immunosuppression en transplantation rénale pour la récidive de la HSF sur greffon au CHU de Grenoble**

En cas de récidive de la HSF sur greffon, le schéma thérapeutique comporte :

- 4 séances d'IA quotidienne suivies d'une injection de Rituximab à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.
- Par la suite, 1 ou 2 séances d'IA hebdomadaire en fonction de la réponse clinico-biologique.

Dans cette étude toutes les injections de rituximab ont été faites à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

La prescription d'une séance d'IA comporte :

- Volume de plasma traité = 100 ml x poids corporel (kg)
- Séparation des éléments figurés du sang et du plasma par centrifugation (OPTIA® ou COMTEC®)
- Traitement du plasma à l'aide de deux membranes adsorptives (GLOBAFFIN® ou ADASORB®) qui fonctionnent en alternance tous les 500 ml de plasma traité
- Anticoagulation régionale au citrate
- Substitution de la perte d'albumine par 1 flacon d'albumine 20% de 100 ml
- Abord vasculaire : fistule arté rioveineuse ou à défaut cathéter central
- Eléments de surveillance biologique :
  - o Au branchement : hémogramme, ionogramme sanguin, calcémie ionisée, phosphatémie, urée, créatinine, microalbuminurie, albuminémie, protidémie.
  - o Au débranchement : hémogramme, ionogramme sanguin, calcémie ionisée, phosphatémie, urée, créatinine, microalbuminurie, albuminémie, protidémie.
  - o 1 fois par semaine : PCR CMV, tacrolimus résiduel, Vitamine C, ferritine, CST.
  - o Dans la surveillance de nos patients il n'a pas été fait de protéinurie des 24h, la microalbuminurie utilisée comme élément de surveillance est utilisée dans le reste du document comme protéinurie.

### **3.8 Sources des données**

La collecte des données a été faite à partir des cahiers d'IA des patients et du logiciel Cristal Net du CHU de Grenoble Alpes pour les données biologiques. Les variables d'étude sont listées ci-dessous.

### **3.9 Variables d'étude**

#### **3.9.1 Paramètres anthropologiques**

Les paramètres collectés étaient : l'âge ; le poids ; l'indice de masse corporelle (IMC) et le sexe.

#### **3.9.2 Paramètres cliniques**

- Age au diagnostic de la HSF ;
- Circonstances de diagnostic de la HSF ;
- Délai entre le diagnostic et le début de la dialyse ou d'une greffe préemptive ;
- Les greffes rénales antérieures : dates, nombre, causes de perte du greffon (récidive de HSF, dysfonction chronique, rejet aigu, décès) ;
- Délai de récidive de la HSF (en jours) ;
- Type de donneur (décédé ou vivant)
- Durée en dialyse avant greffe (en mois) ;
- Le temps d'ischémie froide le jour de la greffe et le délai de reprise de la fonction rénale après greffe.

#### **3.9.3 Paramètres thérapeutiques**

Il s'agissait d'informations en rapport avec le déroulement des séances d'IA.

- Début des séances d'IA
- Nombre total d'IA
- Fréquence des IA
- Nombre de colonnes d'IA utilisé
- Nombre moyen d'IA par colonne
- Le nombre de transfusion de culots globulaires

#### **3.9.4 Paramètres paracliniques**

Il s'agissait des paramètres biologiques, ci-dessous, réalisés au branchement et au débranchement pour chaque séance d'IA. L'albumine plasmatique était réalisée uniquement au branchement. Ces paramètres sont :

- Urée plasmatique (mmol/l) ;

- Crétatinninémie ( $\mu\text{mol/l}$ ) ;
- Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe en  $\text{ml/mn pour } 1,73 \text{ m}^2$ ) selon la méthode de Chronic Kidney Disease Epidemiology : CKD-Epi ;
- Microalbuminurie (g/L)
- Protéine / albumine plasmatiques (g/L) ;
- Immunoglobulines (Ig en g/L) : Ig G A M ;
- Fibrinogène plasmatique (g/L).
- Taux d'hémoglobine (g/l) ; leucocytes (G/l) et thrombocytes (G/l).

### **3.9.5 Principales complications au cours du traitement**

Il s'agissait des complications infectieuses (bactérienne ou virale : CMV, BKV et EBV) ; les dysfonctions des abords vasculaires (fistule artério-veineuse ou cathéter tunnélisé) et les complications hématologiques (anémie ; hémorragie).

### **3.9.6 Statut immunologique**

Il s'agissait de rechercher la présence d'anticorps anti-HLA et d'anticorps spécifique du donneur (DSA) au début du traitement par IA et leur apparition durant le traitement.

### **3.9.7 Collecte et analyse des données**

Les données ont été collectées sur ordinateur et analysées à l'aide du logiciel Excel 2016. Le logiciel Excel 2016 a également servi pour la construction des graphiques. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne  $\pm$  écart type.

## 4 RESULTATS

À la date du 31 juillet 2018 sept cas étaient traités par des IA itératives pour une récidive de HSF sur greffon dans le service de Néphrologie, dialyse, transplantation et aphérèse du CHU de Grenoble.

### 4.1 Paramètres sociodémographiques

Les paramètres sociodémographiques des cas sont présentés au tableau IV. Ils étaient âgés en moyenne de  $45 \pm 11$  ans. La médiane du poids était de 76 kg [45 - 103]. Le nombre de greffe moyen par patient était de  $2 \pm 1$ .

**Tableau 2: Paramètres sociodémographiques**

	Age (ans)	Sexe	Poids (kg)	IMC	Nombre de greffe
Patient 1	37	M	89	28,09	1
Patient 2	33	M	103	31,8	3
Patient 3	50	F	45	18	2
Patient 4	39	F	76	30,8	3
Patient 5	60	M	73	22,8	1
Patient 6	39	M	80	28,5	1
Patient 7	59	F	54,5	23,6	3

## 4.2 Descriptions des cas

### 4.2.1. Cas n°1 (Monsieur S V)

Le patient était âgé de 39 ans et n'avait pas d'antécédents extra-néphrologiques ni de contexte de néphropathie familiale.

#### a) *Histoire de la néphropathie*

Monsieur SV a commencé l'hémodialyse itérative en 2012 en Bulgarie pour une maladie rénale chronique stade 5 dont la néphropathie initiale était une glomérulopathie chronique d'étiologie indéterminée.

#### b) *Transplantation rénale*

Le 09/12/2015 il est greffé d'un rein de donneur vivant apparenté (père) ABO et HLA compatible, au CHU de Toulouse, avec un temps d'ischémie froide de 2 heures avec reprise immédiate de la fonction rénale. En prévention de la récidive de HSF sur greffon il a eu une séance d'IA et une dose de rituximab le jour de la greffe avant le bloc opératoire.

#### c) *Évolution post-transplantation*

Il est apparu à J+15 une protéinurie néphrotique (PU = 3,5 g/24h, albuminémie et protidémie non connues) sans altération de la fonction rénale et une ponction biopsie du greffon normale ce qui a permis d'évoquer une récidive de HSF préexistante sur reins natifs. Cette première récidive a été traitée par 20 séances d'IA à Toulouse avec rémission partielle (PU = 0,51 g/24h) après 4 mois de traitement et le patient a regagné son pays (Bulgarie).

Le patient a récidivé après un mois d'arrêt des IA (PU = 7,3 g/L) et a été traité (en Bulgarie) par méthylprednisolone 1 g/j pendant 3 jours puis prednisolone 1 mg/kg/j à partir de J4 avec décroissance progressive et irbesartan 300 mg/jour. Ce traitement s'est compliqué par la survenue d'un diabète cortico-induit imposant l'arrêt précoce (délai

non précisé) de la corticothérapie (l'évolution sous ce traitement n'a pas été précisée jusqu'à mai 2017).

Le patient a présenté un syndrome néphrotique (PU=9,2g/l, albuminémie = 23 g/l, protidémie=49 g/L) à 17 mois de greffe et a été traité en Bulgarie par Cyclophosphamide pendant un mois (dose cumulée de 3000 mg). Après un mois de traitement sans rémission il a été admis au CHU de Grenoble.

Le patient a été traité par IA au CHU de Grenoble à partir du 26/06/17 pour un syndrome néphrotique (protéinurie 2,77 g/l, albuminémie à 26 g/l et protidémie à 50 g/l) persistant secondaire à une récidive immédiate de HSF sur greffon après 18 mois de greffe.

#### ***d) Traitement par immunoadsorption***

Le traitement par immunoadsorption a été fait selon le schéma suivant :

- 5 séances d'IA quotidiennes suivies d'une dose de Rituximab en fin de séance à deux reprises ;
- Puis le patient a bénéficié de 3 séances d'IA quotidiennes 3 jours de suite après la deuxième perfusion de rituximab.
- Puis il a bénéficié de 3 séances de DFPP tous les 2 jours (faute de place en Immunoadsorption)
- Puis il reprend 3 séances d'IA en une semaine.

Le traitement a été interrompu après un mois par le patient (21/07/2017) et à cette date la PU = 2.9 g/l au branchement (protidémie à 56 g/l et une albuminémie à 39 g/l) pour raisons financières.

Le patient a été revu en consultation dans un tableau de syndrome néphrotique (PU = 9,8g/L ; albuminémie à 29 g/L et protidémie à 54 g/L) après 4 mois d'interruption de traitement (06/11/2017) ; il a été de nouveau traité par IA selon un schéma de 5 séances quotidiennes suivi d'une dose de Rituximab à 3 reprises étant donné que la protéinurie après la deuxième dose de Rituximab était à 6,3 g/l. Puis une séance d'IA tous les deux jours pendant 4 mois (06/11/2017 au 03/03/18) sans rémission de la PU (PU au branchement à 3.3 g/l). À partir de mars 2018 les séances ont été interrompues

pendant deux mois par le patient pour des raisons de calendrier (retour dans son pays).

Le patient a été revu en consultation 3 mois après (22/05/18) toujours dans un tableau de syndrome néphrotique (PU = 6,2 g/L ; albuminémie = 33 g/L et protidémie = 53 g/L). Le traitement par IA a été repris à partir de cette date selon un rythme de 3 séances par semaine jusqu'en juin 2018. Le traitement a été arrêté en raison de l'absence d'amélioration (PU= 3,6 g/L ; albuminémie = 37 g/L et protidémie = 54 g/L).

Le patient a été traité de façon discontinue sur une période de 12 mois (27/06/2017 au 11/06/18) par 59 séances d'IA, soit une moyenne d'une séance par semaine et 5 paires de colonnes d'IA utilisées soit une moyenne de 12 séances d'IA par paire de colonne. Les paramètres biologiques de surveillance avant et après les séances d'IA (moyenne ± écart type) sont présentés au tableau 3.

**Tableau 3 : Paramètres biologiques de surveillance**

Paramètres	Branchement	Débranchement
Urée (mg/L)	13,0 ± 2,6	12,2 ± 2,6
Créatininémie (μmol/L)	274,6 ± 53,1	257,9 ± 51,6
Protéinurie (g/L)	4,6 ± 2,2	2,2 ± 1,7
Protidémie (g/L)	54,2 ± 3,8	47,3 ± 3,6
Albuminémie ( g/L)	40,1 ± 8,1	NF
Hémoglobine ( g/L)	103,3 ± 7,9	95,7 ± 8,1
Thrombocytes (G/L)	272 ± 28	234,9 ± 23,6
Leucocytes (G/L)	9,2 ± 4,1	8,3 ± 3,8
Fibrinogène (g/l)	3,1 ± 0,9	2,4 ± 0,9
IgG (g/l)	0,7 ± 0,7	0,4 ± 0,1
IgA (g/l)	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1
IgM (g/l)	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1

### e) Évolution de la protéinurie selon les colonnes d'IA

Les variations de la protéinurie ( $\Delta$ PU) exprimées en taux de réduction sont présentées au tableau 4.

**Tableau 4 : pourcentage de réduction selon les colonnes d'IA**

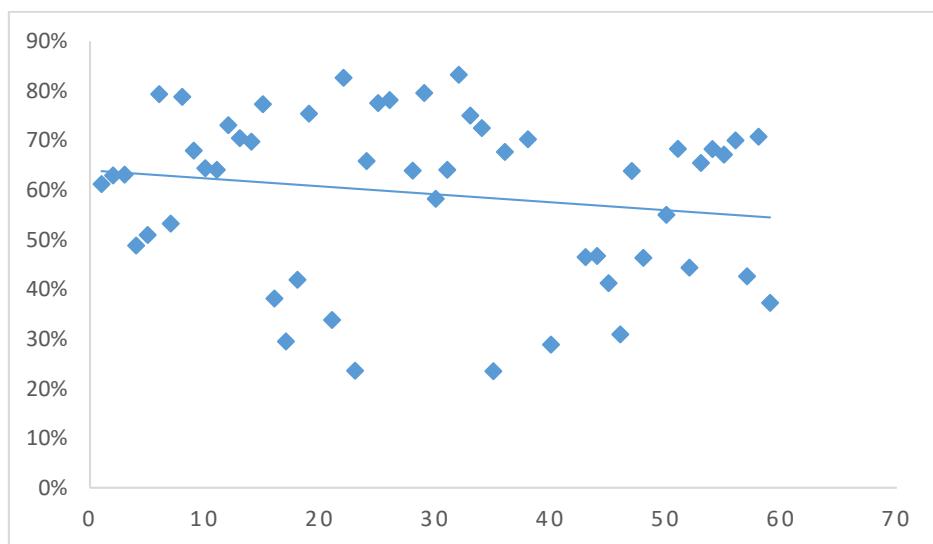
		J1	Jn/2	Jn
colonne 1	(n=11)	61%	49%	64%
colonne 2	(n=5)	64%	70%	77%
colonne 3	(n=15)	38%	24%	85%
colonne 4	(n=23)	75%	-26%	67%
colonne 5	(n=5)	70%	43%	37%

### f) Évolution de la protéinurie selon les séances d'IA

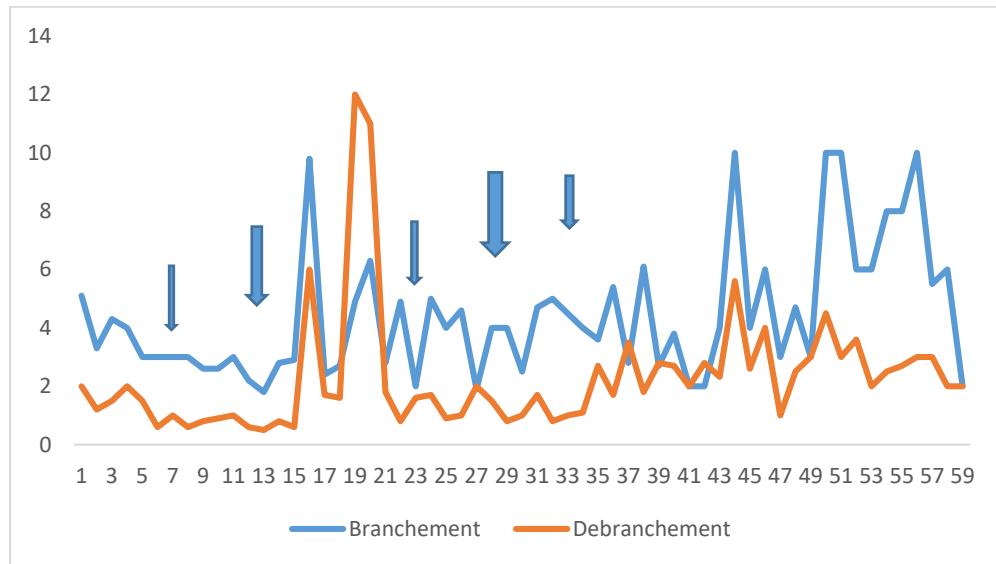
La protéinurie au branchement et au débranchement à J+1 était respectivement de 5,1 g/L et 2 g/L et à J+59 respectivement de 3,7 g/L et 2,3 g/L. La protéinurie (g/L) en moyenne au branchement et au débranchement de l'IA étaient respectivement de 4,6  $\pm$  2,2 et de 2,2  $\pm$  1,7. Le taux de réduction de la protéinurie était en moyenne de 50  $\pm$  32%

L'évolution de la protéinurie est illustrée par les figures 3 et 4.

**Figure 3 : pourcentage de réduction de la protéinurie**



**Figure 4 : Protéinurie (g/L) par séance d'IA**



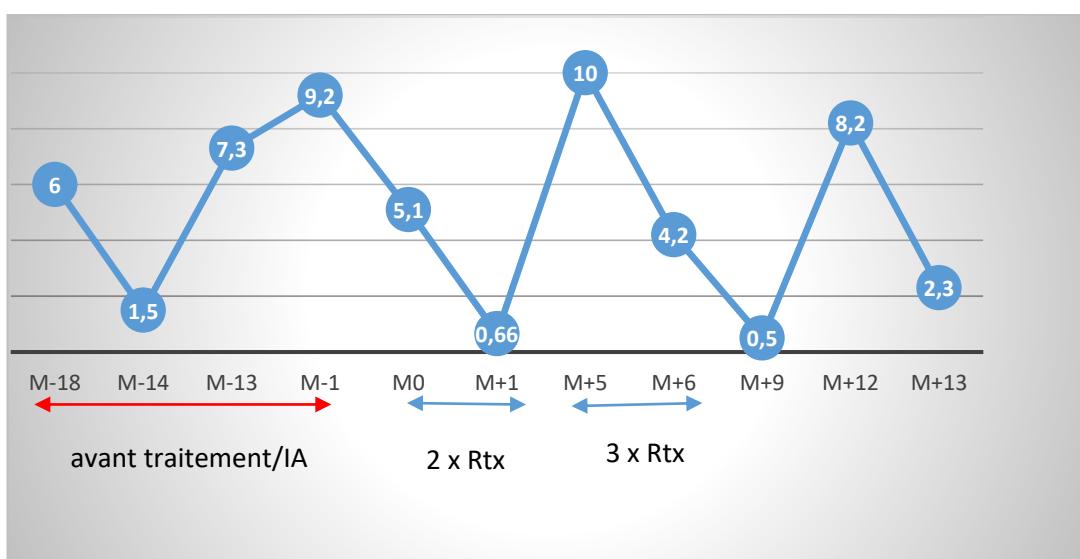
Chaque flèche correspond à une dose de Rituximab après 5 séances quotidiennes d'immunoadsorption.

### g) Réponse au traitement

La réponse au traitement a été évaluée en comparant l'évolution de la protéinurie, l'albuminémie, la protidémie et la créatininémie entre le début et la fin de l'étude. Cette évaluation est illustrée par les figures : 5a ; 5b et 5c.

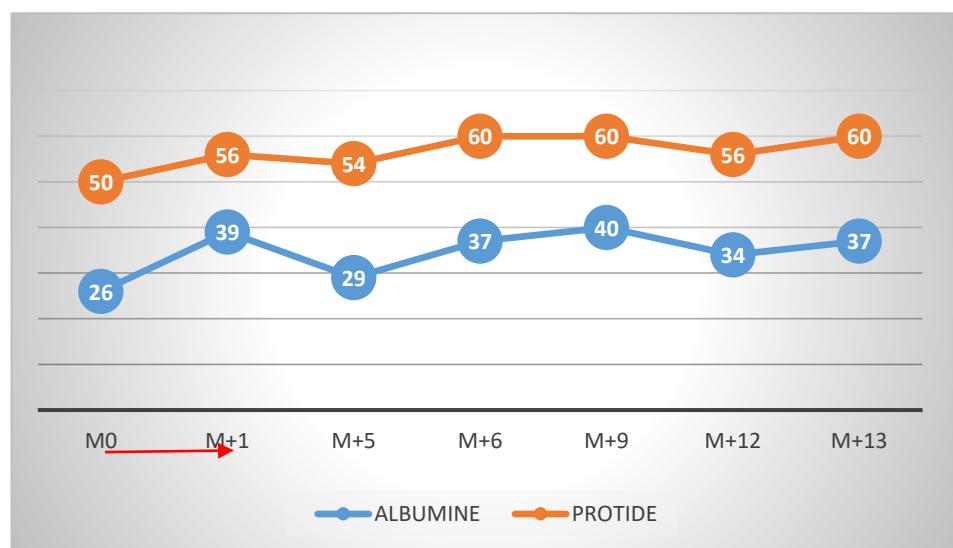
**Figure 5 : Évolution du syndrome glomérulaire et de la fonction rénale.**

**Figure 5a : Évolution de la protéinurie (g/l)**



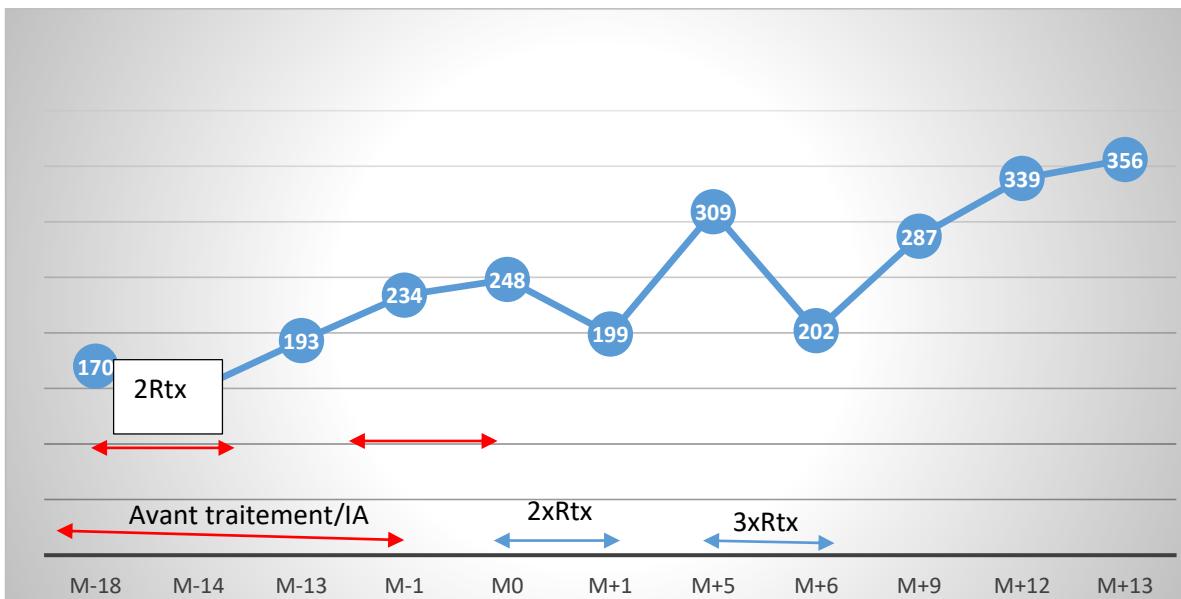
Rtx : rituximab avec nombre correspondant d'injection en regard ; M : mois ; M0 : valeur branchement de la première séance d'IA.

**Figure 5b : Évolution de l'albumine et protides plasmatiques (g/L)**



Rtx : rituximab avec nombre correspondant d'injection en regard ; M : mois ; M0 : valeur branchement de la première séance d'IA.

**Figure 5c : Crétaténine plasmatique ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )**



Rtx : rituximab avec nombre correspondant d'injection en regard ; M : mois ; M0 : valeur branchement de la première séance d'IA.

#### ***h) Complications au cours du traitement***

Sur le plan hématologique : le patient a été transfusé par deux culots globulaires en raison d'une anémie par carence martiale mal tolérée après 2 mois de traitement.

Sur le plan infectieux :

- ✓ Pour les infections virales 3 épisodes de réactivations d'infections par CMV ont été notés respectivement à :
  - M+1 (17/07/17) du début des IA avec une charge virale à 3,2 log/copies d'évolution favorable sous traitement par valacyclovir adapté à la fonction rénale pendant 3 semaines ;
  - M+5 (17/07/17) du début des IA avec une charge virale à 3,1 log/copies d'évolution spontanément favorable ;
  - M+6 (17/07/17) du début des IA avec une charge virale à 3,6 log/copies d'évolution favorable sous traitement par valacyclovir adapté à la fonction rénale pendant 3 semaines.

La charge virale BK virus est restée constamment négative durant la période de traitement par IA.

Le patient n'a pas eu d'infection bactérienne sévère nécessitant une hospitalisation durant le traitement par IA. Il était allergique à la pénicilline donc n'a pas eu d'antibioprophylaxie par Oracilline.

Sur le plan immunologique : Il n'a pas été noté de rejet (humoral ou cellulaire) ni d'apparition de DSA.

**i) Résultats du traitement**

Le traitement a été arrêté après 12 mois en l'absence de rémission.

**4.2.2- Cas 2 (Monsieur T M)**

Il était âgé de 33 ans et avait les antécédents médicaux suivants :

- Mutation de facteur VIII ; hyperhomocystéinémie, hypercholestérolémie ;
- Binéphrectomie en Août 2011
- Marsupialisation de lymphocèle post-greffe (1<sup>e</sup>) en 2002
- Embolie pulmonaire en 2003
- Varicelle en 1999
- Coronaropathie avec pontage aorto-coronarien en 2013

- Ischémie aiguë du membre inférieur droit en 2011

### a) Histoire de la néphropathie

Il s'agissait d'un syndrome néphrotique par HSF prouvé histologiquement en février 1999 ; initialement cortico-résistant puis traité par ciclosporine pendant 18 mois sans rémission. Il a été greffé 3 fois.

- ✓ Première transplantation rénale le 16/2/2002 (Néphrologie pédiatrique à Lyon) :
  - Immunosuppression initiale : corticoïdes + MMF + basiliximab à J0 et J4 et cyclosporine par voie veineuse les huit premiers jours,
  - Apparition d'une protéinurie massive immédiate après greffe,
  - Devant la récidive, le MMF est relayé par le cyclophosphamide à partir de J+4 et les échanges plasmatiques démarrés à partir de J+5 à raison de 3 échanges par semaine pendant 2 semaines, puis 2 échanges par semaine pendant un mois,
  - Trois biopsies du greffon ont été réalisées montrant d'une part la récidive de la HSF d'autre part des lésions de rejet chronique,
  - Retour en dialyse après 18 mois de greffe le (09/10/2003) avec arrêt des immunosuppresseurs 5 mois plus tard (10/01/2004).
- ✓ Deuxième greffe rénale le 28/5/2006 avec un conditionnement immunosuppresseur fait selon le protocole de traitement préventif par EP et rituximab tel que décrit dans le chapitre matériel et méthode.
  - Évolution à J+2 marquée par une PU = 2 g/j et traitée par irbesartan à 300 mg/jour initialement puis association Irbesartan et inhibiteur de l'enzyme de conversion (double blocage) sans diminution de la protéinurie.
  - Dans ce contexte, il a été administré une dose de rituximab à M+2. Cette escalade thérapeutique a été inefficace sur la protéinurie ; ainsi après 17 mois (octobre 2007) de traitement les EP ont été arrêtés.
  - Par ailleurs, Le patient n'était pas observant au traitement immunosuppresseur et a développé des DSA à partir d'avril 2010 associé à une dégradation progressive de la fonction rénale à partir d'octobre 2011 et se retrouve en dialyse à partir de septembre 2013.

## **b) Transplantation rénale**

Il a été greffé le 05/06/2015 d'un rein de donneur en état de mort encéphalique (ME).

Il était hyperimmunisé en classe I et II et le couple donneur/receveur avait une sérologie CMV positive ; le temps d'ischémie froide était de 27 heures 13 minutes.

Sur le plan immunologique le couple donneur receveur était :

- **Donneur : CMV+ ; Toxoplasmose -**

Groupage: A+; A24 A31 B51 B62 DR11 DR12 DQ07

- **Recepteur : CMV+ ; VZV+ ;**

Groupage : A+ ; A11 A24 B50 B51 DR 7 DR 11 DQ 2 DQ7

### **Immunosuppression initiale :**

- Une dose de Rituximab le jour de greffe (J0) et à J+7 (sans EP associé) pour la prévention de la HSF
- Thymoglobulines de J0 à J5 (1 mg/kg/j)
- MMF et Corticoïdes dès J0, Tacrolimus dès J+4.

## **c) Évolution post-transplantation**

La reprise de la fonction rénale a été immédiate après la greffe et le patient avait gardé une protéinurie < 1 g/L (variant entre 0,3 et 0,5 g/L) jusqu'à 15 mois (M+15) post-greffe. À partir du M+16 post-greffe (24/10/16), le diagnostic de récidive est posé devant une protéinurie néphrotique (PU = 3,2 g/L ; albuminémie = 41 g/L ; protidémie = 73 g/L) et le patient a été mis sous traitement par IA.

## **d) Traitement par immunoadsorption**

Le patient commence un traitement de récidive par des séances itératives d'IA associé à 3 doses de rituximab selon le protocole suivant :

- ✓ Trois doses de rituximab précédées chacune de 4 séances quotidiennes d'IA par semaine (à la quatrième séance) en 2 mois,
- ✓ Puis une séance d'IA par semaine pendant 2 semaines,
- ✓ Enfin, une séance toutes les deux semaines jusqu'au 31/07/18.

Il a été traité par 57 séances d'IA sur une période de 21 mois (du 24/10/2016 au 31/07/18) soit une moyenne d'une séance tous les 10 jours. Ce traitement a nécessité 4 paires de colonnes d'IA soit en moyenne 14 séances d'IA/colonne. Les paramètres biologiques de surveillances au branchement et au débranchement sont présentés au tableau 5.

**Tableau 5 : Paramètres biologiques de surveillances**

Paramètres	Branchement	Débranchement
Urée (mg/L)	12,8±2,0	11,6 ± 1,6
Créatininémie ( $\mu$ mol/L)	225±39	192±14
Protéinurie (g/L)	0,8 ± 0,4	0,4 ± 0,2
Protidémie (g/L)	62±6,4	Non fait
Albuminémie ( g/L)	42 ± 2,3	Non fait
Hémoglobine ( g/L)	111,4±7,7	108 ±10
Thrombocytes (G/L)	216 ± 27	183 ± 33
Leucocytes (G/L)	7 ± 2	6,6 ± 1,8
Fibrinogène (g/l)	3 ± 0,5	1,7±0,3
IgG (g/l)	6 ±2	2,2±0,8
IgA (g/l)	2 ± 0,2	1,5 ± 0,3
IgM (g/l)	0,4±0,2	0,3 ± 0,2

**e) Évolution de la protéinurie selon les colonnes d'IA utilisées**

Les variations de la protéinurie p ( $\Delta$ PU) exprimés en taux de réduction sont présentées au tableau VI.

**Tableau 6 : pourcentage de réduction selon les colonnes d'IA**

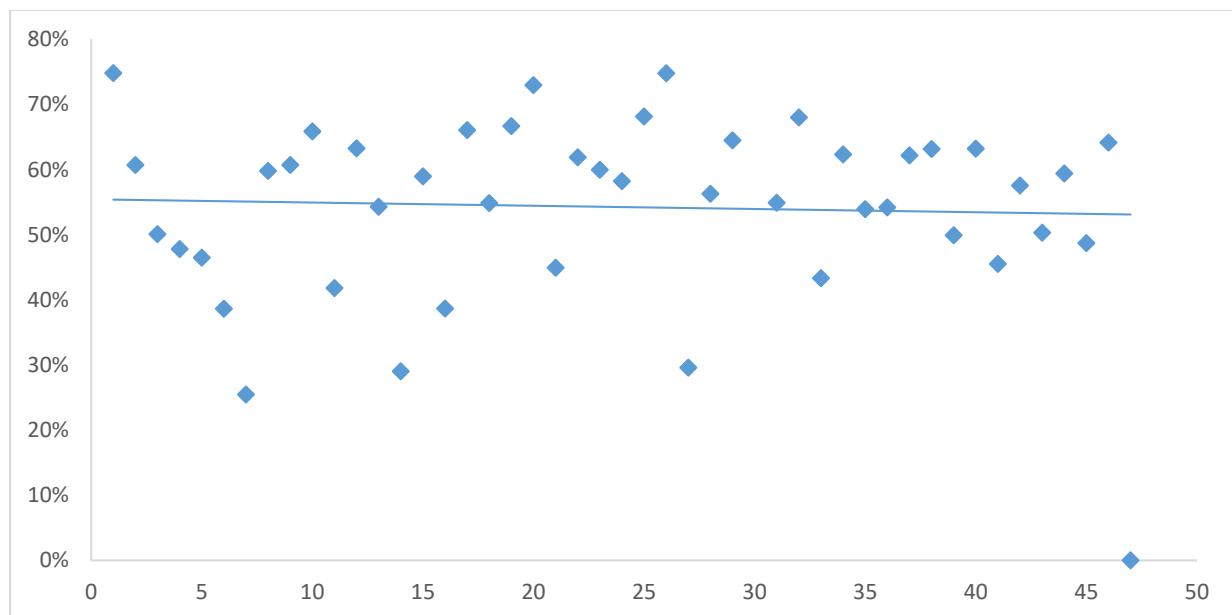
		J1	Jn	
			Jn/2	
colonne 1	(n=19)	75%	25%	54%
colonne 2	(n=10)	29%	55%	45%
colonne 3	(n=15)	62%	64%	58%
colonne 4	(n=13)	54%	46%	34%

**f) Évolution de la protéinurie selon les séances d'IA**

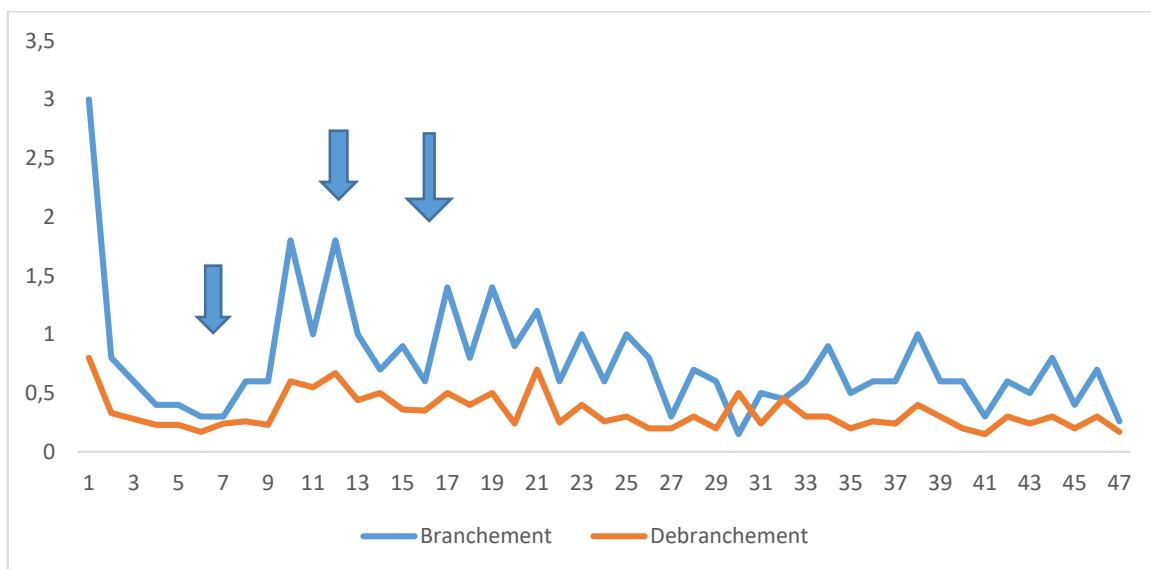
La PU au branchement et au débranchement à J1 était respectivement de 3,2 g/L et 0,8 g/L et à J57 respectivement de 0,26 g/L et 0.17 g/L. La protéinurie (g/L) en moyenne avant et après IA était respectivement de 0.8 ± 0.4 et de 0.4 ± 0.2. Le taux de réduction de la protéinurie en moyenne était de 49 ± 43%.

L'évolution de la protéinurie est illustrée par les figures 6 et 7.

**Figure 6 : Taux de réduction de la protéinurie par séances d'IA**



**Figure 7 : Évolution de la Protéinurie (g/L) par séances d'IA**



À chaque flèche correspond une injection de rituximab à la dose de 375 mg/m<sup>2</sup>de surface corporelle

### g) Réponse au traitement

La réponse au traitement a été évaluée en comparant l'évolution de la protéinurie, l'albuminémie, la protidémie et la créatininémie sur la période (en mois) allant de la récidive à l'arrêt du traitement par IA. Cette évaluation est illustrée par les figures : 8a , 8b et 8c.

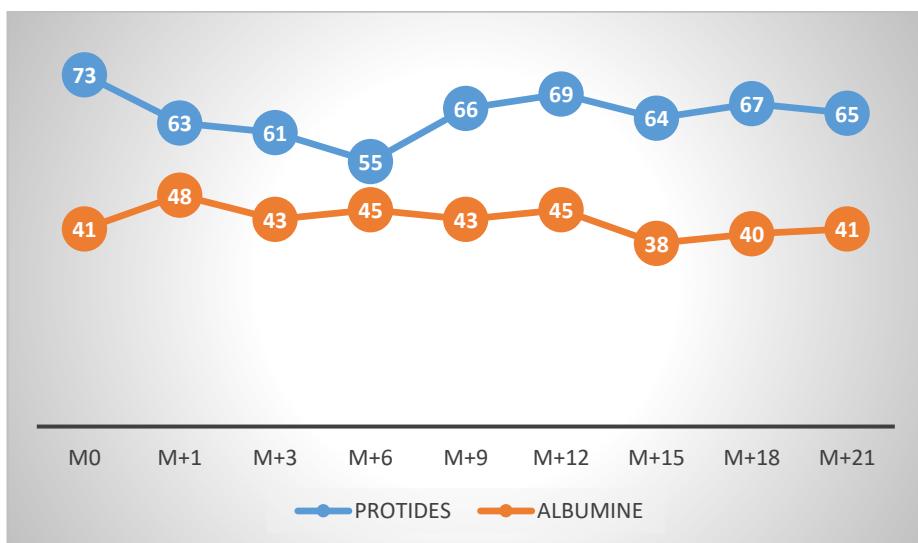
**Figure 8: Évolution du syndrome glomérulaire et de la fonction rénale**

**Figure 8a : Évolution de la Protéinurie (g/L)**



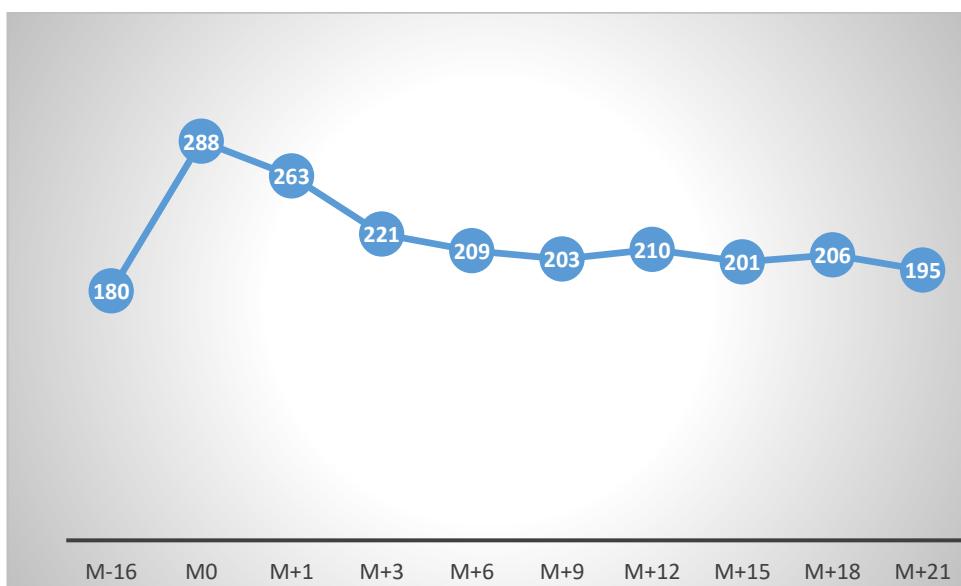
*M0 : début des IA ; entre M0 et M+2 (2 mois) phase intensive de traitement (4 séances/semaine x3 et rituximab à la 4<sup>e</sup> semaine). Puis une séance tous les 15 jours à partir de M+3.*

**Figure 8b : Évolution de l'albumine et des protides plasmatiques (g/L)**



*M0 : début des IA ; entre M0 et M+2 (2 mois) phase intensive de traitement (4 séances/semaine x3 et rituximab à la 4<sup>e</sup> semaine). Puis une séance tous les 15 jours à partir de M+3.*

**Figure 8c : Évolution de la créatinine plasmatique ( $\mu\text{mol/L}$ )**



*M0 : début des IA ; entre M0 et M+2 (2 mois) phase intensive de traitement (4 séances/semaine x3 et rituximab à la 4<sup>e</sup> semaine). Puis une séance tous les 15 jours à partir de M+3.*

#### ***h) Complications au cours du traitement***

Il n'a pas été noté de complications (infectieuse, hémorragique ou rejet) nécessitant une hospitalisation. Il y'a eu 2 épisodes de réactivation de l'infection à CMV respectivement à M0 avec une charge virale à 3,3 log copies/ml (24/10/16) et à M+13 (11/01/17) avec charge virale 3 log copies/ml traitées chacune par valganciclovir pendant 3 semaines

Le patient n'a pas développé de nouveaux DSA. Les séances d'IA ont été transitoirement suspendues en janvier 2018 pendant plus de 10 jours faute d'abord vasculaire (thrombose de fistule artério-veineuse).

#### ***i) Résultats du traitement***

Les séances d'IA ont été efficaces sur la protéinurie permettant une rémission partielle ; le patient restait dépendant des IA au 31/07/18 avec une séance tous les 15 jours.

#### **4.2.3- Cas n° 3 (Madame SR)**

La patiente était âgée de 50 ans et n'avait pas d'antécédent médical extra-néphrologique particulier ni d'histoire de néphropathie familiale.

##### **a) *Histoire de la néphropathie***

La HSF a été découverte en mars 1996 dans un contexte de syndrome néphrotique idiopathique traité sans succès par corticoïdes puis ciclosporine. Elle a commencé la dialyse à partir d'octobre 1999.

Elle a eu sa première greffe rénale le 21 novembre 2001 à partir d'un rein de donneur apparenté (mère) HLA et ABO compatibles. En prévention de la récidive elle a eu une séance d'échange plasmatique préopératoire (sans rituximab) à J0. Elle a continué pendant 10 mois après la greffe les séances d'EP à un rythme variable (1/semaine à 1/5 jours) en raison d'une récidive à 10 jours de greffe (PU= 3 g/j). L'évolution sous traitement a été marquée par la persistance d'une protéinurie massive et une dégradation progressive de la fonction rénale. Les ponctions biopsies du greffon (PBG) de contrôle ont montré des lésions de fibrose interstitielle modérées à partir de 2008 et des lésions de fibrose interstitielle chroniques à partir de 2010 sans autres lésions glomérulaire qu'une HSF.

##### **b) *Transplantation rénale***

La deuxième greffe a été faite le 13 septembre 2012 à partir d'un rein de donneur vivant apparenté (frère) HLA compatible et ABO compatibles. Le receveur était séropositif pour le CMV ; EBV ; VZV et pour la toxoplasmose. Le donneur était séronégatif pour les virus ci-dessus énumérés et séropositif pour la toxoplasmose.

Le temps d'ischémie froide était de 1 heures 15 minutes.

Sur le plan immunologique la patiente n'avait pas d'anticorps anti-HLA. Les caractéristiques immunologiques du couple receveur/donneur sont :

- **Donneur :**

Groupage : O Rhésus+, A01 A30 B13 B14 DR03 DR11 DQ02  
DQ03

- **Receveur :**

Groupage : O Rhésus +, A01 A24 B14 B18 DR03 DR11 DQ02  
DQ03

L'immunosuppression et la prévention de la récidive de la HSF ont été faites conformément au protocole de prévention de la récidive précisé au chapitre matériel et méthodes.

**c) *Évolution post transplantation***

La reprise de la fonction rénale a été immédiate et les échanges plasmatiques ont été poursuivis après la greffe en raison d'une séance tous les 15 jours jusqu'en janvier 2014 puis arrêtés devant une rémission partielle (PU =1 g/L). En mars 2014, la PU était remontée à 1.44 g/L et une dose de rituximab (sans EP associés) a été administrée permettant en 1 mois (Avril 2014) une réduction stable de la PU à 0.44 g/L pendant 4 mois (Aout 2014).

Elle a repris les séances d'EP en septembre 2014 après 9 mois d'arrêt en raison d'une PU = 1,7 g/L. Cette deuxième tentative de traitement par EP a été arrêtée après 16 mois de traitement vu qu'elle n'était pas efficace sur la protéinurie (PU =1,92 g/L) et un traitement par IA a été immédiatement proposé à la patiente : elle a commencé les séances d'IA le 14/11/2016.

**d) *Traitements par immunoadsorption***

La patiente a été traitée selon le schéma suivant :

Une dose de rituximab précédée de 4 séances d'IA quotidiennes dans la première semaine (31/10/16 au 14/11/16). Puis deux séances dans la deuxième semaine (21/11/16 au 25/11/16). Ensuite une séance par semaine pendant deux semaines (30/11/16 au 16/11/16). Enfin une séance tous les 15 jours (1/12/16 au 31/07/18).

Elle a été traitée par 48 séances d'IA en 20 mois (14/11/2016 au 31/07/18), soit en moyenne une séance tous les 12 jours. Au total 4 paires de colonnes d'IA ont été utilisées soit en moyenne 12 séances d'IA par colonne. Les paramètres biologiques de surveillances au branchement et au débranchement sont présentés au tableau 7.

**Tableau 7 : Paramètres de surveillances biologiques.**

Paramètres	Branchement	Débranchement
Urée (mg/L)	13 ±1	12±2
Créatininémie ( $\mu$ mol/L)	147 ± 18	137 ± 16
Protéinurie (g/L)	2 ± 0,7	2 ±0,6
Protidémie (g/L)	52 ± 4	Non fait
Albuminémie (g/L)	27,3 ± 3	Non fait
Hémoglobine (g/L)	108,5 ±13	97 ±11,7
Thrombocytes (G/L)	254,5 ± 45	214,4 ±36,7
Leucocytes (G/L)	5,6±1	5,5±1,4
Fibrinogène (g/l)	4,8 ± 1	3,4±1,0
IgG (g/l)	3,1 ± 1	1,1±0,6
IgA (g/l)	1 ± 0,1	0,7±0,1
IgM (g/l)	0,6 ± 0,1	0,4 ± 0,1

**e) Évolution de la protéinurie selon les colonnes d'IA utilisées**

Les variations de la protéinurie p ( $\Delta$ PU) exprimées en taux de réduction sont présentées au tableau 8.

**Tableau 8 : Taux de réduction de la PU selon les colonnes d'IA**

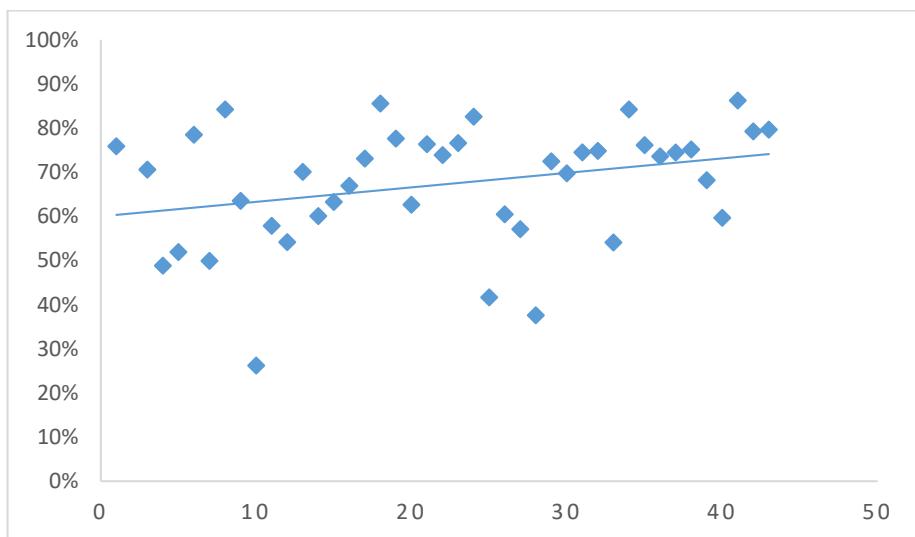
		J1	Jn/2	Jn
colonne	(n=14)	47%	40%	40%
1				
colonne	(n=17)	7%	61%	9%
2				
colonne	(n=16)	39%	13%	20%
3				
colonne	(n=1)	54%	Néant	Néant
4				

### f) Évolution de la protéinurie selon les séances d'IA

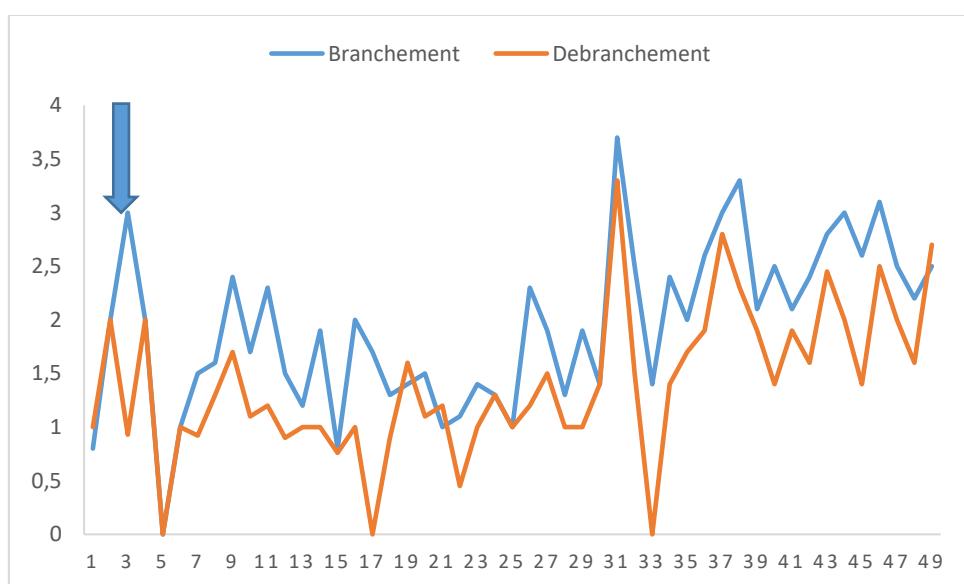
La PU (g/l) au branchement et au débranchement était respectivement à J1 de 1,9 et de 1 et à J48 respectivement de 2,2 g/L et 1,6 g/L. La protéinurie en moyenne au branchement et au débranchement était respectivement de  $2 \pm 0.7$  et de  $2 \pm 0.6$ . Le taux de réduction de la protéinurie en moyenne était de  $21 \pm 20\%$ .

L'évolution de la protéinurie est illustrée par les figures 9 et 10.

**Figure 9 : Taux de réduction de la proteinurie par séance d'IA**



**Figure 10 : Évolution de la protéinurie (g/L) IA selon les séances d'IA**



La flèche correspond à l'injection de rituximab à la dose de  $375 \text{ mg/m}^2$  de surface corporelle.

### **g) Réponse au traitement**

La réponse au traitement a été évaluée en comparant l'évolution de la protéinurie, l'albuminémie, la protidémie et la créatininémie sur la période (en mois). Ces évolutions sont illustrées par les figures : 11a ; 11b ; 11c.

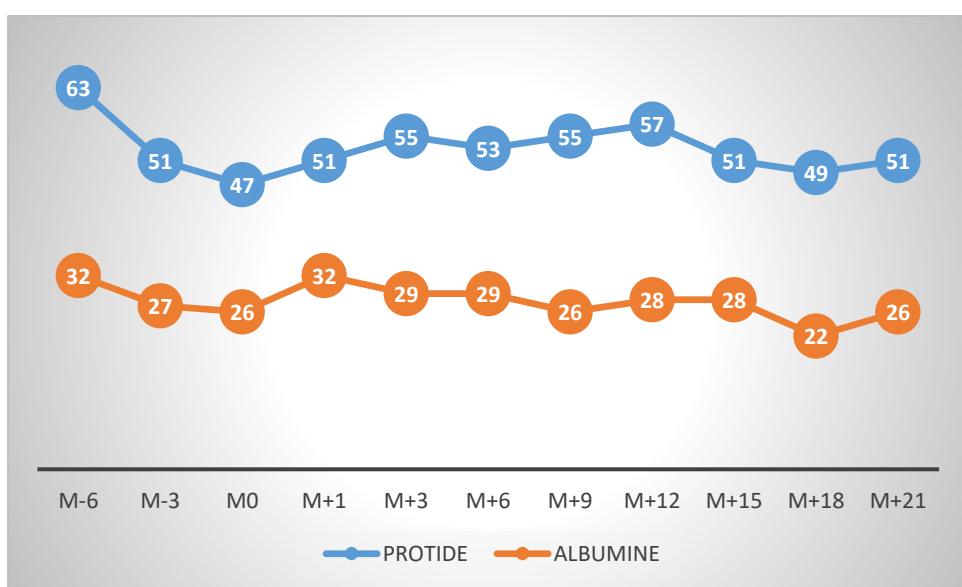
**Figure 11: Évolution du syndrome glomérulaire et de la fonction rénale**

**Figure 11a : Évolution de la Protéinurie (g/l)**



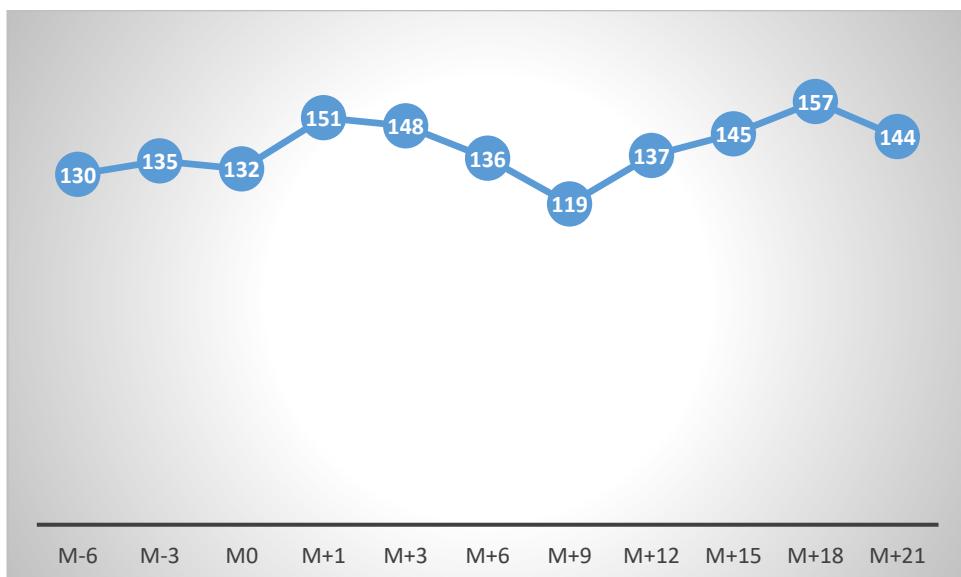
*M-6 et M-3 respectivement 6 et 3 mois avant l'immunoadsorption ; M0 : début d'immunoadsorption. La flèche correspond à l'injection du rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.*

**Figure 11b : Évolution de l'albumine et des protides plasmatiques (g/l)**



*M-6 et M-3 respectivement 6 et 3 mois avant l'immunoadsorption ; M0 : début d'immunoadsorption. La flèche correspond aux injections de rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.*

**Figure 11c : Évolution de la créatinine plasmatique (μmol/L)**



*M-6 et M-3 respectivement 6 et 3 mois avant l'immunoadsorption ; M0 : début d'immunoadsorption. La flèche correspond aux injections de rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.*

#### ***h) Complications au cours du traitement***

Il n'a pas été noté de complications infectieuses sévères nécessitant une hospitalisation. Pour les infections virales 6 épisodes de réactivations d'infections par CMV ont été notées respectivement à :

- M0 (14/11/16) avec une charge virale à 3 log/copies d'évolution favorable sous traitement par valacyclovir adapté à la fonction rénale pendant 3 semaines ;
- M+11 (17/07/17) avec une charge virale à 3,5 log/copies d'évolution favorable sous traitement par valacyclovir adapté à la fonction rénale pendant 3 semaines ;
- M+13 (17/07/17) avec une charge virale à 2,8 log/copies d'évolution spontanément favorable ;
- M+14 avec une charge virale à 3,2 log/copies d'évolution favorable sous traitement par valacyclovir adapté à la fonction rénale pendant 3 semaines ;
- M+16 avec une charge virale à 2,9 log/copies d'évolution spontanément favorable ;

- M+14 avec une charge virale à 3,2 log/copies et le patient a été mis sous traitement par valacyclovir adapté à la fonction rénale pour 3 semaines

La charge virale BK virus est restée constamment négative durant la période du traitement par IA.

Aucun rejet aigu (humoral ou cellulaire) n'a été noté et la patiente n'a pas développé de DSA.

#### *i) Résultats du traitement*

Les séances d'IA ont permis d'obtenir une rémission partielle à M+3 et M+6 avec des PU au branchement inférieur ou égal à 1 g/L de façon stable sans intensification des séances d'IA. Mais depuis M+12 il est noté une récidive avec une inefficacité des séances d'IA à raison d'une séance tous les 15 jours. À l'arrêt de cette étude, une intensification des séances avait été proposée à la patiente.

#### **4.2.4- Cas n° 4 (Madame BS)**

La patiente était âgée de 39 ans et avait les antécédents extra-néphrologiques suivants :

- Para thyroïdectomie subtotale en mai 1999 ;
- Néphrectomie sous cœlioscopie du rein natif droit pour un carcinome tubulo-papillaire de type 1 en aout 2008 avec rémission complète autorisant le projet d'une 3<sup>e</sup> greffe.

#### *a) Histoire de la néphropathie*

La HSF a été découverte en avril 1995 devant un tableau de syndrome néphrotique dont l'évolution sous traitement a été rapidement défavorable avec début de la dialyse à partir de novembre 1995. Elle a été greffée trois fois respectivement les 24/03/1997 ; 28/12/2000 et 12/02/2015.

La première greffe a été faite avec une immunosuppression initiale par cyclosporine (voie orale) + mycophénolate mofétil + corticoïdes à doses dégressives sans traitement d'induction ni EP préemptive. L'évolution post-greffe est marquée par une

récidive de la HSF (PU néphrotique ; valeur non précisée) traitée par des échanges plasmatiques itératifs (nombres non précisé) et tacrolimus IV sans rémission et retour en dialyse à 5 mois de greffe (08/08/1997).

La deuxième greffe a été faite avec un protocole de prévention de la récidive tel que décrit au chapitre patients et méthodes. L'évolution post-greffe est marquée par la persistance d'une protéinurie néphrotique (valeur non précisée) sans amélioration et la patiente retourne en dialyse après 17 mois de greffe (16/07/2002).

### ***b) Transplantation rénale***

La 3<sup>ème</sup> greffe rénale était le 12/02/2015 par un rein de donneur en état de mort encéphalique. Le temps d'ischémie froide était de 20 heures 22 minutes. La patiente avait des DSA contre ses deux précédents greffons ; le couple receveur/donneur était séropositif pour le CMV. Les caractéristiques immunologiques du couple receveur/donneur étaient :

- **Donneur :**

Groupage : B Rhésus -, A2 A31 B62 B00 DR04 DR13 DQ08 DQ06

- **Receveur :**

Groupage : A Rhésus -, A2 A11 B18 B35 DR01 DR04 DQ7 DQ05

Le traitement préventif de la récidive de la HSF était une dose de rituximab en préopératoire à J0 sans EP associé. L'immunosuppression initiale était faite par : Thymoglobulines de J0 à J5 (1mg/kg/j) + mycophénolate mofétil et corticoïdes dès le premier jour de greffe et tacrolimus à J+4.

### ***c) Évolution post-transplantation***

Les suites de greffe sont marquées par une reprise immédiate de la fonction rénale et la persistance d'une PU entre 0,5-0,6 g/L.

Sur la base de cette PU de faible débit il a été décidé de ne pas commencer les EP et la deuxième injection de rituximab initialement prévue à J+7 a été repoussée à J+15.

L'évolution à M+2 (1/04/15) a été marquée par une augmentation de la protéinurie (PU=1,2 g/L) et la patiente a reçu une troisième dose de rituximab ce qui a permis d'obtenir une réduction de la PU (entre 0,1-0,3 g/L) à M+8. Puis à M+10 une quatrième

dose de rituximab en raison d'une nouvelle augmentation de la protéinurie (PU = 2 g/l) puis une cinquième dose de rituximab à M+17 (11/08/16) sans réduction de la PU. À partir de M+18 (septembre 2016) PU= 1,7 g/l et il a été décidé de commencer le traitement par IA.

#### ***d) Traitement par immunoadsorption***

Le traitement par des séances d'IA a été initié sans associer le rituximab selon le schéma suivant :

- ✓ Une séance par jour pendant une semaine ;
- ✓ Puis 2 séances par semaine pendant deux semaines ;
- ✓ Ensuite une séance par semaine pendant 6 semaines
- ✓ Enfin une séance toutes les 2 semaines, pour une durée totale de 22 mois (21/09/2016 au 31/07/18).

Le traitement a nécessité 51 séances d'IA soit en moyenne une séance tous les 13 jours. Au total 4 paires de colonnes d'IA ont été utilisées soit en moyenne 15 séances d'IA/colonne. Les paramètres biologiques de surveillances au branchement et au débranchement sont présentés au tableau 9.

***Tableau 9 : paramètres de surveillances biologiques.***

Paramètres	Branchement	Débranchement
Urée (mg/L)	9 ± 1,6	NF
Créatininémie (µmol/L)	94 ± 18	NF
Protéinurie (g/L)	2 ± 1	0,6 ±0,3
Protidémie (g/L)	64±4	NF
Albuminémie ( g/L)	NF	NF
Hémoglobine ( g/L)	106 ±11	97 ±11,7
Thrombocytes (G/L)	254,5±39	214,4 ± 36,7
Leucocytes (G/L)	7 ± 1	7 ±1
Fibrinogène (g/l)	3 ± 0,6	2 ±0,5
IgG (g/l)	6±2	2 ± 1
IgA (g/l)	2 ±0,2	0,6 ±0,1
IgM (g/l)	0,8±0,2	0,6 ± 0,1

### e) Évolution de la protéinurie selon les colonnes d'IA utilisées

Les variations de la protéinurie ( $\Delta\text{PU}$ ) entre le début et la fin de la séance d'IA, selon leur taux sont représentées au tableau 10.

**Tableau 10 : Réduction de la protéinurie selon les colonnes d'IA**

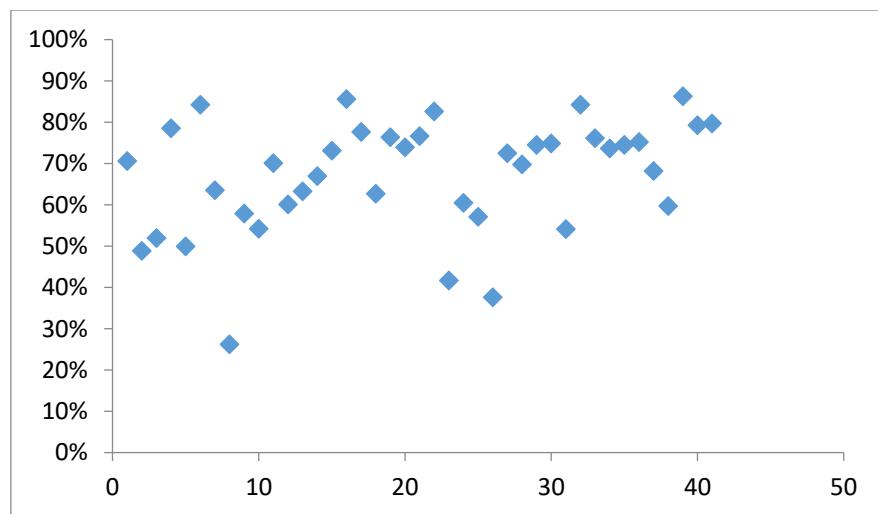
	J1	Jn/2	Jn
colonne 1 (n=21)	76%	63%	67%
colonne 2 (n=13)	7%	61%	9%
colonne 3 (n=16)	39%	13%	20%
colonne 4 (n=1)	54%	Néant	Néant

### f) Évolution de la protéinurie

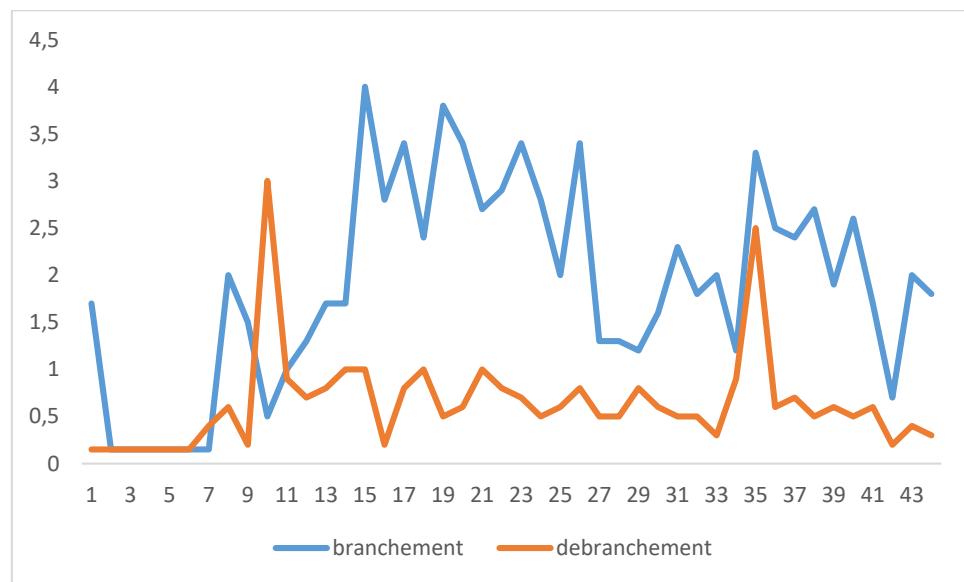
La protéinurie au branchement et au débranchement de la séance d'IA à J1 était respectivement de 1,7 et 0,5 et à J51 respectivement de 1,5 et 0,31. La protéinurie (g/l) en moyenne avant et après la séance d'IA était respectivement de  $2 \pm 1$  et de  $0,6 \pm 0,3$  g/L. La réduction de la protéinurie après une séance d'IA était en moyenne de  $63 \pm 21\%$ .

L'évolution de la protéinurie est illustrée par les figures 12 et 13.

**Figure 12 : Taux de réduction de la protéinurie au cours du traitement**



**Figure 13 : Évolution des protéinuries (g/l)**

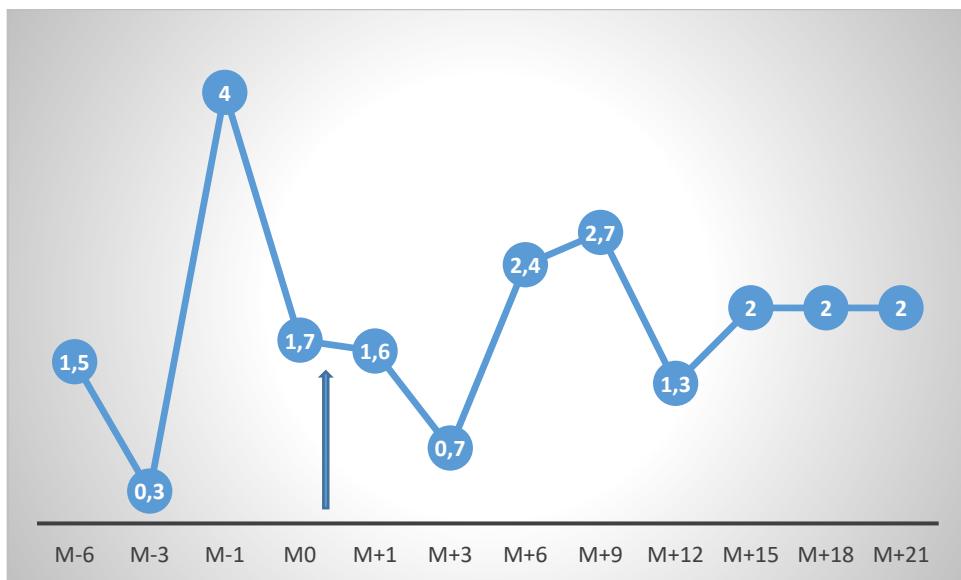


### **g) Réponse au traitement**

La réponse au traitement a été évaluée en comparant l'évolution de la protéinurie, l'albuminémie, la protidémie et la créatininémie sur la période (en mois) avant IA et pendant IA. Ces évolutions sont illustrées par les figures : 14a, 14b et 14c.

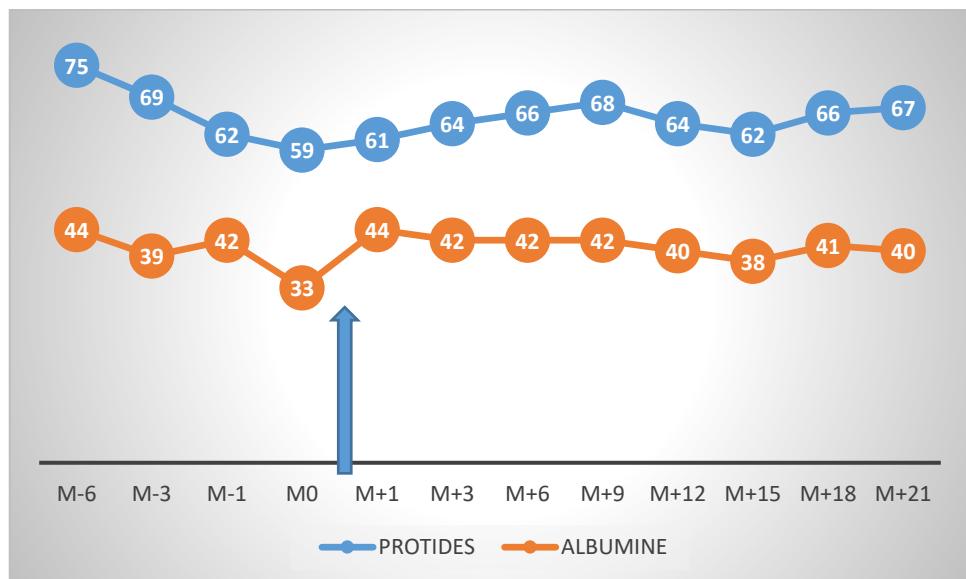
**Figure 14 : Évolution du syndrome glomérulaire et de la fonction rénale**

**Figure 14a : Évolution de la Protéinurie (g/L)**



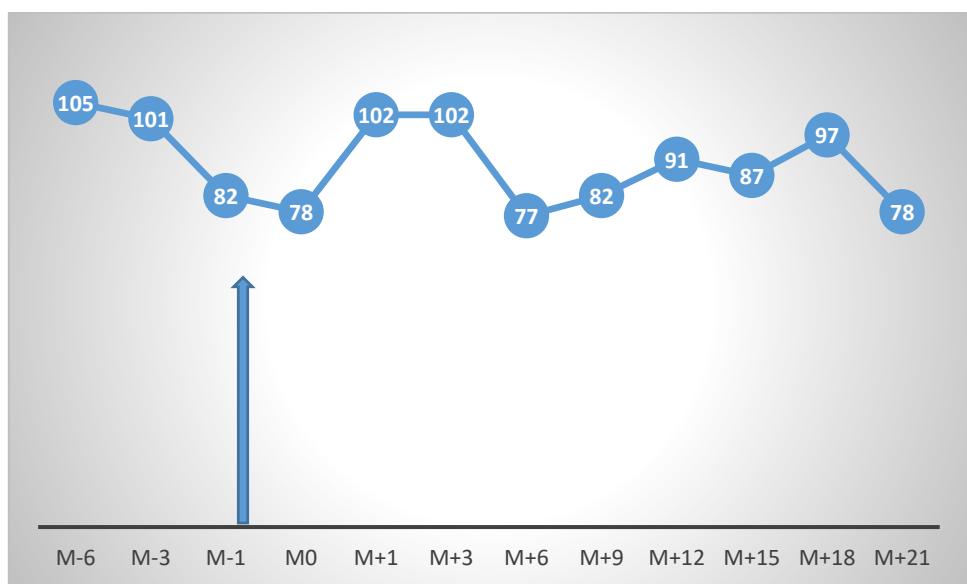
*M-6 et M-3 respectivement 6 et 03 mois avant l'immunoadsorption ; M0 : début d'immunoadsorption. La flèche correspond à une dose de rituximab*

**Figure 14b : Évolution de l'albumine et des protides plasmatique (g/L)**



*M-6 et M-3 respectivement 6 et 03 mois avant l'immunoadsorption ; M0 : début d'immunoadsorption. La flèche correspond aux injections de rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.*

**Figure 14 c : Évolution de la créatinine plasmatique ( $\mu\text{mol/L}$ )**



*M-6 et M-3 respectivement 6 et 03 mois avant l'immunoadsorption ; M0 : début d'immunoadsorption. La flèche correspond à une dose de rituximab.*

#### **h) Complications au cours du traitement**

Aucune infection sévère nécessitant une hospitalisation n'a été retrouvée ; un épisode de réactivation de l'infection à CMV a été noté à M+9 d'évolution spontanément favorable et la charge virale BKV est restée constamment indétectable. La patiente a présenté un zona intercostal après 5 mois de traitement par IA ayant évolué favorablement avec un traitement par valacyclovir pendant 10 jours. Il n'y a pas eu de complications hémorragiques par ailleurs et la patiente n'a pas développé de DSA.

#### **i) Résultats du traitement**

Les séances d'IA ont permis d'obtenir une rémission partielle avec une PU<2 g/L au branchement après 3 mois de traitement puis récidive à 9 mois et une nouvelle rémission partielle après 12 mois et à partir de 15 mois est survenue une récidive persistante. La patiente reste dépendante de l'IA avec une séance tous les 15 jours depuis juin 2018. La fonction rénale est restée constamment normale depuis cette récidive.

#### **4.2.5- Cas n°5 (LG)**

Le patient était âgé de 60 ans et ses principaux antécédents extra-néphrologiques du étaient les suivants :

Lymphome malin non hodgkinien sus diaphragmatique en 1989, traité par chimiothérapie puis autogreffe et déclaré guéri.

Thrombose partielle de la veine cave supérieure découverte lors du diagnostic de lymphome.

Carcinome baso-cellulaire du tronc traité par exérèse chirurgicale depuis 2015.

##### **a) Histoire de la néphropathie**

La HSF a été découverte en juillet 2004 dans un contexte de syndrome néphrotique idiopathique traité initialement par corticoïdes puis ciclosporine avec évolution défavorable et début des séances de dialyse en 2013. Le patient a été transplanté le 11/09/2014.

##### **b) Transplantation rénale**

La greffe rénale a été réalisée le 11 septembre 2014 à partir d'un rein de donneur vivant apparenté (sœur) HLA compatibles et ABO compatibles. Le receveur était séropositif pour le CMV ; EBV, HSV (herpès simplex virus). Le donneur était séronégatif pour le CMV. Le temps d'ischémie froide était de 2 heures. Le patient n'était pas hyperimmunisé.

Les caractéristiques immunologiques du couple receveur donneur étaient :

- **Donneur**

Groupage : A Rhésus +, A23 A3 B 35 B50 DR07 DQ 03

- **Recepteur**

Groupage : A Rhésus +, A2 A3 B18 B51 DR 11 DR 13 DQ03

L'immunosuppression initiale était faite de : Thymoglobulines de J0 à J5, MMF et Corticoïdes dès J0, tacrolimus dès J4. Le patient n'a pas eu un traitement préventif de récidive de HSF (raison non précisée).

### **c) Évolution post transplantation**

L'évolution post-greffe est marquée par une récidive immédiate de la HSF à J+4 (PU = 6,4 g/L) associée à une reprise retardée de la fonction rénale nécessitant (6 séances de dialyse). Le patient a été initialement traité par 4 doses de rituximab respectivement à partir de J+6 ; J+25 ; J+43 et J+50. Ce traitement a associé des séances d'EP à partir de J+8 à un rythme d'initiale de 3 séances par semaine pendant une semaine puis 2 séances par semaine pendant deux semaines et espacement des séances puis intensification selon la PU.

L'évolution sous traitement est marquée par une amélioration de la fonction rénale avec une créatinine < 250 µmol/L et la PU à J21 était à 1,4g/L. Puis en juillet 2016, on note une augmentation progressive de la PU > 10 g/l malgré l'intensification des EP nécessitant l'arrêt des EP pour inefficacité. Le traitement par IA a été proposé au patient et débuté à partir de mai 2017 dans un tableau de syndrome néphrotique (PU = 4g/L ; albuminémie = 29g/L ; protidémie = 55 g /L).

### **d) Traitement par immunooadsorption**

Le patient a été traité pendant 14 mois selon le schéma suivant :

- ✓ Trois doses de rituximab précédés chacune d'une série de 4 IA quotidiennes par semaines (15/05/17 au 08/06/2017) ;
- ✓ Suivis d'une séance d'IA par semaine pendant 1 mois (14/06/17 au 12/07/17)
- ✓ Puis interruption pendant 3 mois des séances par défaut d'abord vasculaire (infection sur KT de CANAUD avec hospitalisation)
- ✓ Reprise des séances pendant 1 mois à raison de 3 séances quotidiennes pendant une semaine puis deux séances par semaine pendant 3 semaines (10/10/17 au 30/11/17)
- ✓ Deuxième interruption de 4 mois (des séances d'IA par défaut d'abord vasculaire (6/12/17 au 26/03/18) ;
- ✓ Reprise des séances le 26/03/18 avec 3 séances quotidiennes pendant une semaine puis une séance par semaine jusqu' au 31/07/2108

Le traitement a comporté 43 séances d'IA en 14 mois (15/05/2017 au 31/07/18), soit en moyenne une séance tous les 10 jours. Au total 4 paires de colonnes d'IA ont été utilisées soit en moyenne 11 séances d'IA/colonne. Les paramètres biologiques de surveillances au branchement et au débranchement sont présentés au tableau 11.

**Tableau 11 : Paramètres de surveillances biologiques**

Paramètres	Avant IA	Après IA
Urée (mg/L)	19,6 ± 6,3	18,07 ±2,1
Créatininémie (μmol/L)	223,9 ± 40,1	226 ± 39
Protéinurie (g/L)	2,8 ±1,5	2±1
Protidémie (g/L)	54,2 ± 4,8	Non fait
Albuminémie ( g/L)	34 ± 3,5	Non fait
Hémoglobine ( g/L)	102,3 ±13,6	96,6 ± 12,3
Thrombocytes (G/L)	208,4±27,5	189,3 ± 27,2
Leucocytes (G/L)	5,8 ± 1,6	5,6±1,4
Fibrinogène (g/l)	4,1 ± 1,3	2,9±1,1
IgG (g/l)	2,3 ±1,2	0,8 ±0,3
IgA (g/l)	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,1
IgM (g/l)	0,2 +± 0,1	0,2 ± 0,1

**e) Évolution de la protéinurie selon les colonnes d'IA utilisées**

Les variations de la protéinurie ( $\Delta$ PU) au branchement et au débranchement sont présentées au tableau 12.

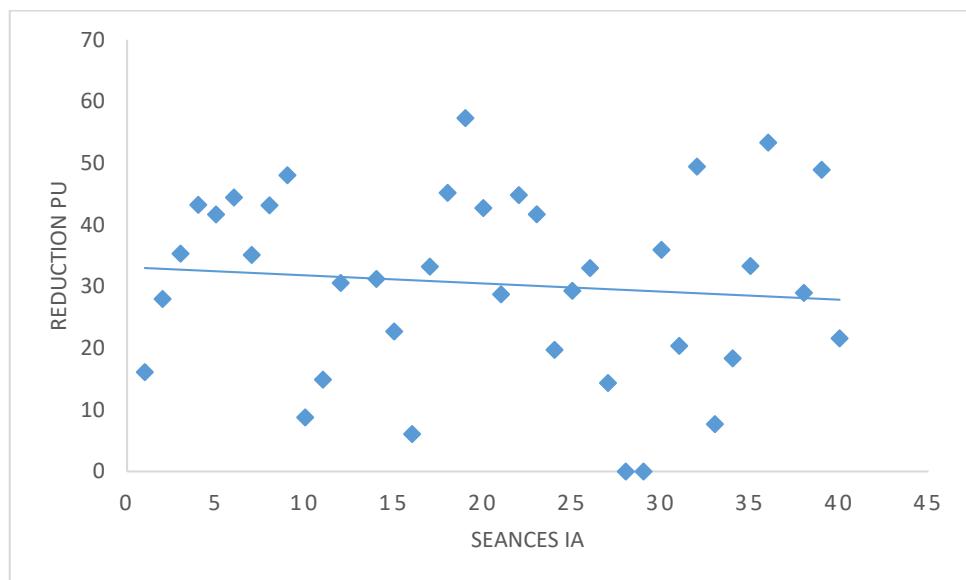
**Tableau 12 : Taux de réduction selon les colonnes d'IA**

	J1	Jn/2	Jn
colonne 1 (n=12)	16%	44%	35%
colonne 2 (n=12)	8%	22%	29%
colonne 3 (n=8)	44%	29%	39%
colonne 4 (n=11)	-2%	8%	49%

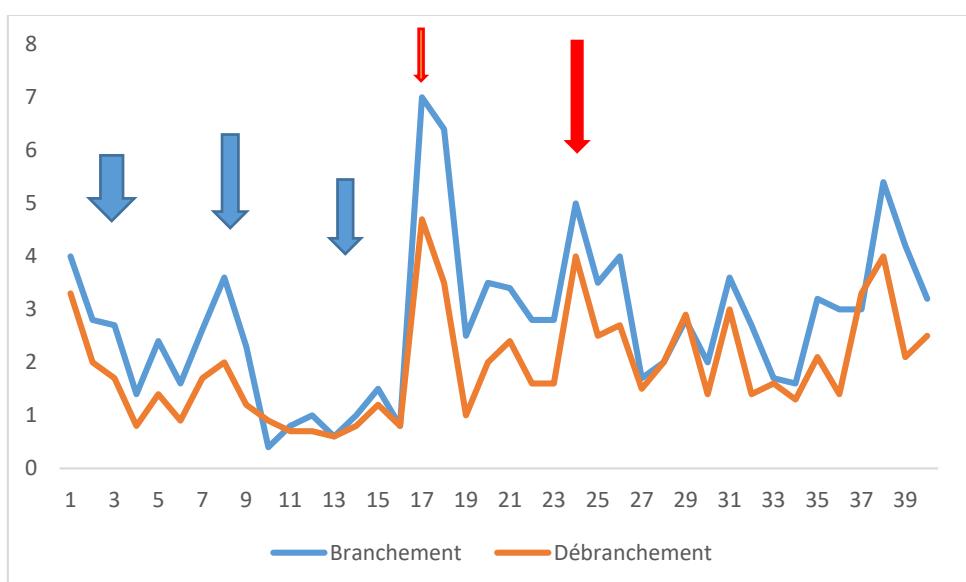
## f) Évolution de la protéinurie

La protéinurie au branchement et au débranchement à J1 était respectivement de 4 g/L et 3,3 g/L ; et à J43 respectivement de 4,2 g/L et 2 g/L. La protéinurie (g/L) en moyenne au branchement et au débranchement étaient respectivement de  $2,8 \pm 1$  et de  $2 \pm 1$  g/L. Le taux de réduction de la protéinurie était en moyenne de  $29 \pm 16\%$ . L'évolution de la protéinurie est illustrée par les figures 15 et 16.

**Figure 15 : Pourcentage de réduction de la protéinurie au cours du traitement**



**Figure 16 : Évolution de la protéinurie au cours du traitement (g/L)**



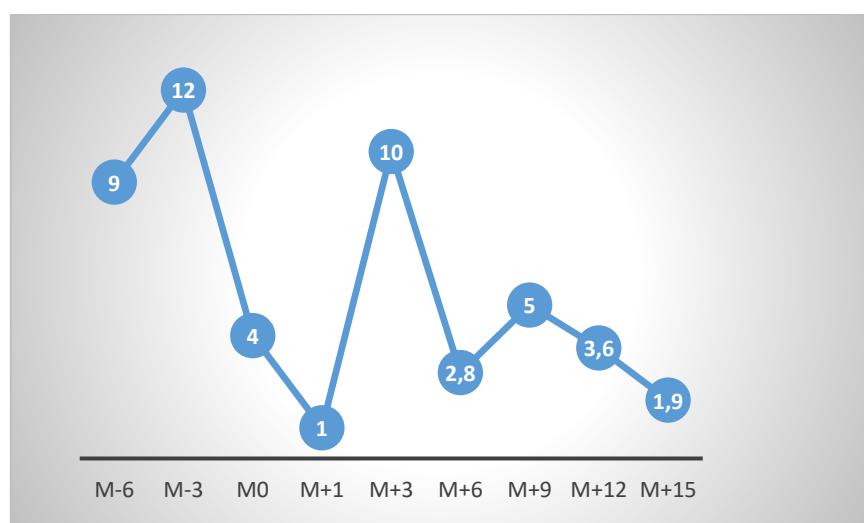
Les flèches bleues correspondent aux doses rituximab et les flèches rouges correspondent aux périodes d'interruption des IA.

### g) Réponse au traitement

La réponse au traitement a été évaluée en comparant l'évolution de la protéinurie, l'albuminémie, la protidémie et la créatininémie sur la période (en mois) avant IA et pendant IA. Ces évolutions sont illustrées par les figures : 17a ; 17b et 17c.

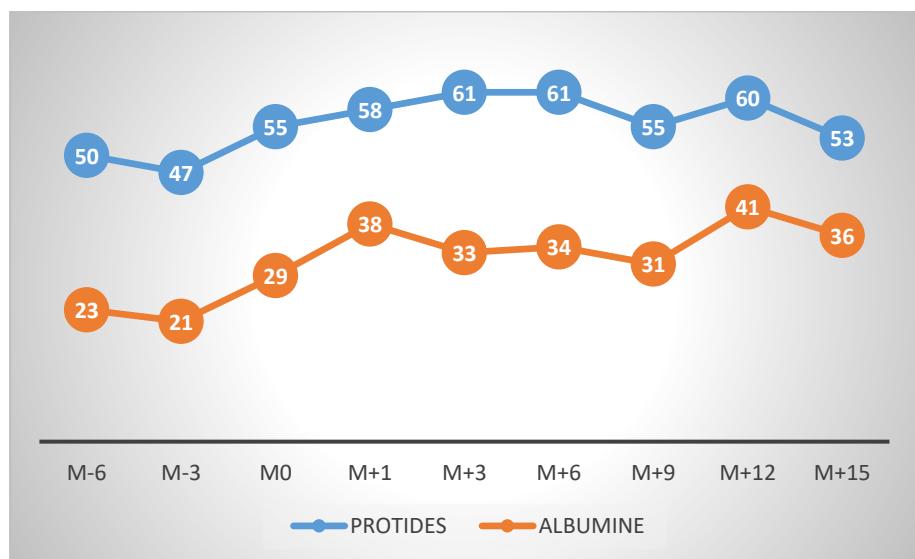
**Figure 17 : Évolution du syndrome glomérulaire et de la fonction rénale**

**Figure 17a : Évolution de la Protéinurie (g/L)**



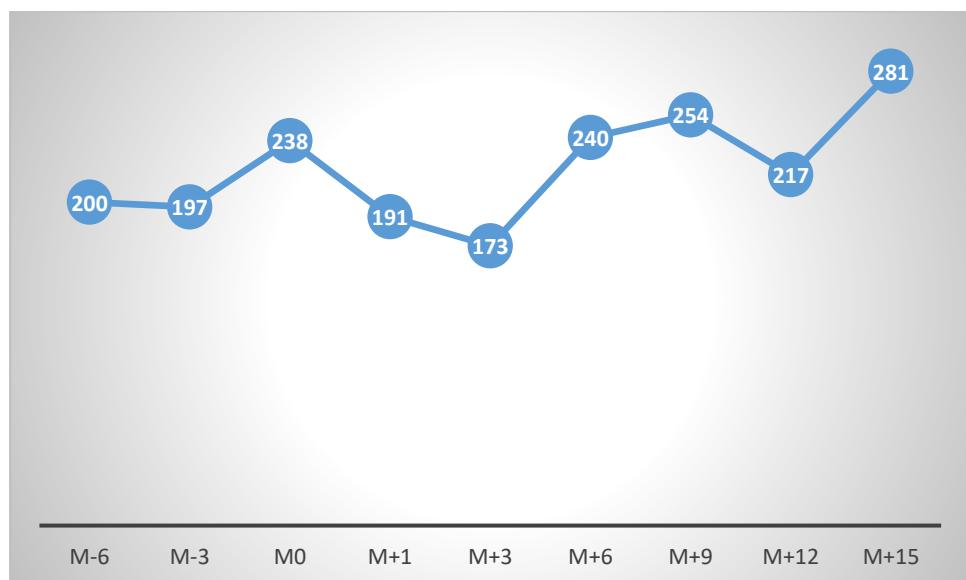
Début des IA à M0 avec 3 doses de rituximab à M+1 et première interruption des séances entre M+2 et M+5. Reprise des séances à partir de M+5 et deuxième interruption à M+6 puis reprise à partir de M+10 jusqu'à M+15.

**Figure 17b : Évolution de l'albumine et des protides plasmatiques (g/L)**



Début des IA à M0 avec 3 doses de rituximab à M+1 et première interruption des séances entre M+2 et M+5. Reprise des séances à partir de M+5 et deuxième interruption à M+6 puis reprise à partir de M+10 jusqu'à M+15.

**Figure 17c : Évolution de la créatinine plasmatique ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )**



Début des IA à M0 avec 3 doses de rituximab à M+1 et première interruption des séances entre M+2 et M+5. Reprise des séances à partir de M+5 et deuxième interruption à M+6 puis reprise à partir de M+10 jusqu'à M+15.

#### **4.5.4. Complications au cours du traitement**

Le patient a été hospitalisé une fois pour une bactériémie sur infection du cathéter de Canaud à *Escherichia coli*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Proteus mirabilis* et *Ochrobactrum anthropi* (germes à l'hémoculture et sur la culture du bout de cathéter).

Le patient a eu deux épisodes de réactivation de l'infection à CMV respectivement à M0 (charge virale CMV 3.2 log copies/ml) et à M+5 (charge virale CMV 3.5 log copies/ml) ayant été tous traités par Valcyclovir adapté à la fonction rénale pendant 3 semaines avec évolution favorable sous traitement et la charge virale BKV est restée constamment indétectable.

Sur le plan immunologique : aucun rejet aigu (humoral ou cellulaire) n'a été noté et le patient n'a pas développé de DSA.

#### **4.5.5. Résultats du traitement**

Le Traitement par IA n'a pas permis d'obtenir une réduction de la protéinurie qui est resté de débit néphrotique (PU>2g/L). IL reste dépendant des IA avec une séance par semaine.

### **4.6- Cas n°6 (Monsieur M N)**

Le patient était âgé de 39 ans n'avait pas d'antécédent extra-néphrologique particulier ni de contexte de néphropathie familiale.

#### **4.6.1. Histoire de la néphropathie**

Il a présenté un syndrome néphrotique impur cortico-résistant secondaire à une HSF prouvée à l'histologie en 1990 puis une rémission a été obtenue par ciclosporine en 1993. Le syndrome néphrotique récidive en juin 2012 et l'évolution a été défavorable avec début de la dialyse en juin 2016.

### **a) Transplantation rénale**

La greffe rénale a été réalisée le 17/07/17 à partir d'un rein de donneur en état de mort encéphalique. Le receveur était séropositif pour le CMV ; EBV ; HSV ; Varicelle-Zona virus et négatif pour la toxoplasmose. Le donneur était séropositif pour le CMV et les autres sérologies étaient négatives. Le temps d'ischémie froide était de 21 heures 15 minutes.

Le patient n'était pas hyperimmunisé et les caractéristiques immunologiques du couple receveur/donneur étaient :

- **Donneur :**

Groupage : A+, A24 A32 B62 B44 DR4 DR16 DQ8 DQ5

- **Receveur :**

Groupage : A-, A31 A74 B18 B44 DR7 DR15 DQ1 DQ2

L'immunosuppression initiale a été faite par une séance d'EP et une dose de rituximab à J0 en préopératoire et Thymoglobulines de J0 à J2 (1.25 mg/kg/j), MMF et corticoïdes dès J0, tacrolimus dès J4.

### **b) Évolution post transplantation**

L'évolution post-greffe est marquée par une reprise immédiate de la fonction rénale. À J+3 de greffe, on note une récidive (PU=3,3 g/L) de la HSF et le patient est traité par des séances d'IA à partir de J+7.

### **c) Traitement par Immunoadsorption**

Le traitement par IA a été fait pendant 4 mois selon le schéma suivant :

- ✓ Quatre séances quotidiennes d'IA en une semaine suivies d'une dose de rituximab ;
- ✓ Puis deux séances par semaine pendant 1 mois ;
- ✓ Et deux séances par semaine pendant 10 semaines.

Il a été traité par 14 séances d'IA en 4 mois (20/07/2017 au 28/11/17), soit en moyenne une séance tous les 8 jours associée à 3 doses de rituximab et une paire de colonne

a été utilisée. Les paramètres biologiques de surveillances au branchement et au débranchement sont présentés au tableau 13.

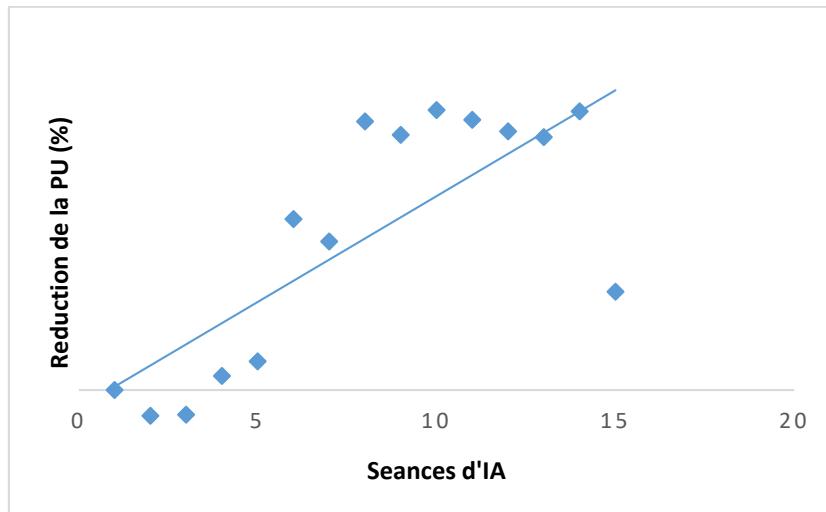
**Tableau 13 : Paramètres de surveillances biologiques.**

Paramètres	Branchement	Débranchement
Urée (mg/L)	10,3 +/- 2,3	9,2 +/- 2,2
Créatininémie ( $\mu$ mol/L)	148,1 +/- 30,5	133 +/- 26,6
Protéinurie (g/L)	2,8 +/- 1,5	2 +/- 1
Protidémie (g/L)	64,7 +/- 6,4	Non fait
Albuminémie ( g/L)	37,1 +/- 2,3	Non fait
Hémoglobine ( g/L)	122,2 +/- 20,8	113,2 +/- 19,8
Thrombocytes (G/L)	200,5 +/- 38,5	171,1 +/- 29
Leucocytes (G/L)	7,2 +/- 3,1	6,7 +/- 3,2
Fibrinogène (g/l)	3,2 +/- 1,0	2,3 +/- 0,8
IgG (g/l)	4,6 +/- 2,0	1,2 +/- 0,3
IgA (g/l)	2,2 +/- 0,4	1,7 +/- 0,2
IgM (g/l)	0,4 +/- 0,1	0,3 +/- 0,1

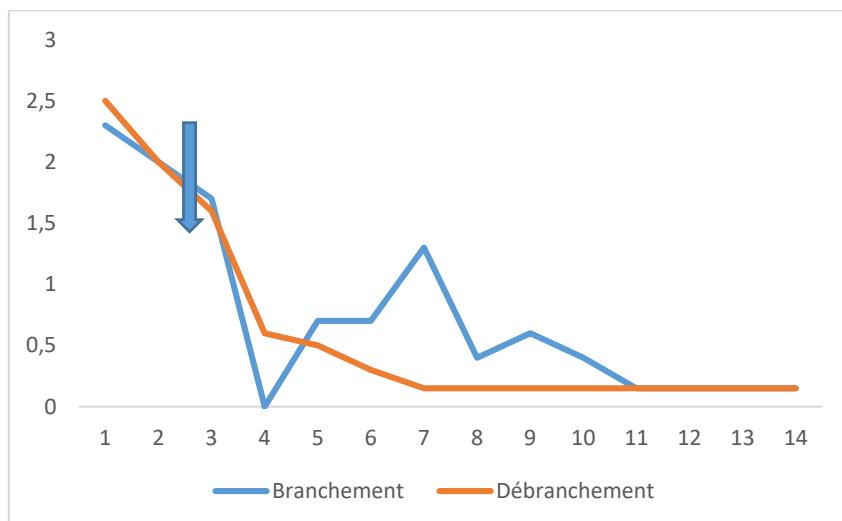
**d) Évolution de la protéinurie**

La protéinurie au branchement et au débranchement à J1 était respectivement de 2,2 g/L et 2,4 g/L et à J+14. Le patient avait une protéinurie de débit physiologique. La réduction de la protéinurie après séance était en moyenne de  $55 \pm 41\%$ . Le traitement a été fait par une seule paire de colonne. L'évolution de la protéinurie est illustrée par les figures 18 et 19.

**Figure 18 : Taux de réduction de la protéinurie au cours du traitement**



**Figure 19 : Évolution des protéinuries avant et après IA au cours du traitement**



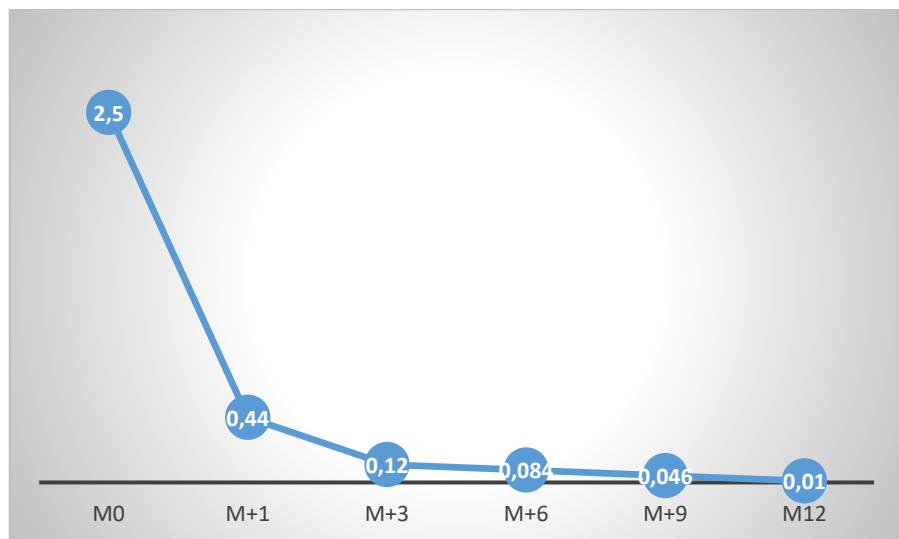
La flèche indique qu'une dose de rituximab a été faite

**e) Réponse au traitement**

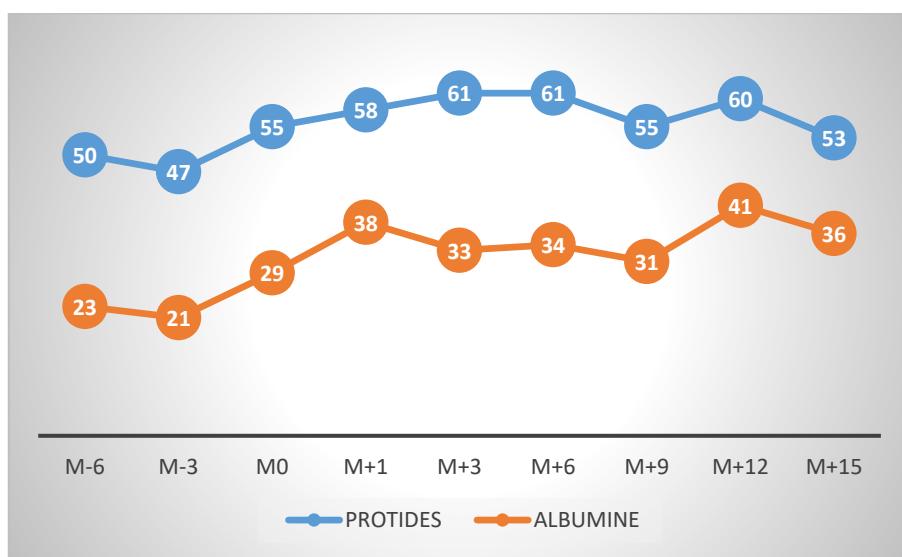
La réponse au traitement a été évaluée en comparant l'évolution de la protéinurie, l'albuminémie, la protidémie et la créatininémie sur la période (en mois) avant IA et pendant IA. Ces évolutions sont illustrées par les figures : 20a ; 20b et 20c.

**Figure 20 : Évolution du syndrome glomérulaire et de la fonction rénale**

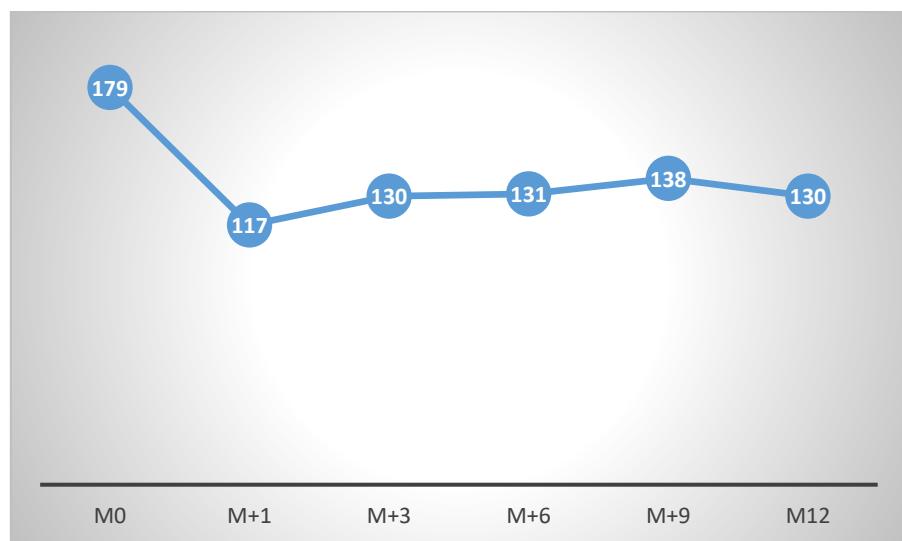
**Figure 20a : Évolution de la protéinurie (g/L)**



**Figure 20b : Évolution de l'albumine et des protides plasmatique (g/L)**



**Figure 20c : Évolution de la créatinine plasmatique ( $\mu\text{mol/L}$ )**



**f) Complications au cours du traitement**

Il n'a pas été noté d'épisode de complications infectieuses sévère nécessitant une hospitalisation. Il n'a pas été noté d'épisode de réactivation de l'infection à CMV et la charge virale BK virus était restée constamment négative. Un seul épisode de rejet aigu cellulaire a été noté d'évolution favorable sous traitement corticoïdes. Le patient n'a pas développé de DSA.

#### 4.6.2. Résultats du traitement

Le traitement par IA a permis d'obtenir une rémission complète avec une PU restant négative après 8 mois (au 31/07/18) d'arrêt du traitement.

#### 4.2.7- Cas n° 7 (F C)

La patiente était âgée de 59 ans et n'avait pas d'antécédents extra néphrologiques particuliers.

**a) Histoire de la néphropathie**

La HSF a été découverte au cours d'un syndrome néphrotique impur cortico-résistant secondaire en 1976. L'évolution a été défavorable sous traitement avec début de la dialyse en décembre 1987.

Au total, elle a bénéficié de 3 greffes rénales :

- 1<sup>ère</sup> greffe en décembre 1988 : perte du greffon secondaire à une récidive de la HSF avec retour en dialyse en septembre 1998 ;
- 2<sup>e</sup> greffe en mars 2002 : avec reprise retardée de la fonction rénale ayant nécessité 8 séances de dialyse. Il est survenu une récidive immédiate de la HSF traitée par corticostéroïdes sans succès et retour en dialyse en janvier 2004.

### **b) Transplantation rénale**

La 3<sup>ème</sup> greffe rénale était le 25/05/15 à partir d'un rein de donneur en état de mort encéphalique. Le receveur était séronégatif pour le CMV et le donneur était séropositif. Elle était hyperimmunisée en classe I et II au moment de la greffe mais n'avait pas de DSA. Les caractéristiques immunologiques du couple receveur donneur étaient :

- **Donneur :**  
Groupage O+, A 02 A0 B60 B57 DR01 DR07 DQ02 DQ05
- **Receveur :**  
Groupage O+, A02 A24 B07 B35 DR01 DR04 DQ03 DQ05

L'immunosuppression initiale était : une dose de rituximab à J0 (en préopératoire) et à J+7 et Thymoglobulines de J0 à J5 (1 mg/kg/j), MMF et corticoïdes dès J0, tacrolimus dès J4. La reprise de la fonction rénale était immédiate et le temps d'ischémie froide était de 18 heures 40 minutes.

Les échanges plasmatiques ont été débutés en post-greffe immédiat selon le protocole défini dans matériels et méthodes.

### **c) Évolution post transplantation**

L'évolution en post-greffe est marquée par la survenue d'une maladie sérique à J+15 et d'une insuffisance rénale aigue dont l'évolution (suspicion de rejet aigu, pas de biopsie réalisée car le greffon est intrapéritonéal) a été favorable sous corticothérapie.

Le syndrome néphrotique récidive en avril 2018 malgré la poursuite des EP. Les IA ont été alors débutées à partir de mai 2018 (M+36 post-greffe). Au moment où nous terminions cette étude, la patiente n'avait pas eu de dose de rituximab depuis le début des IA.

#### **d) Traitement par immunoadsorption**

La patiente a été traitée par IA selon le schéma suivant :

- ✓ Une série de 4 IA quotidienne pendant une semaine
- ✓ Puis une séance par semaine au 31/07/2018

Huit séances d'IA ont été réalisés pendant 3 mois (28/05/2018 au 31/07/18), soit en moyenne une séance par semaine. Une paire de colonne a été utilisée. Les paramètres biologiques de surveillance au branchement et au débranchement sont présentés au tableau 14.

**Tableau 14 : Paramètres de surveillance biologique**

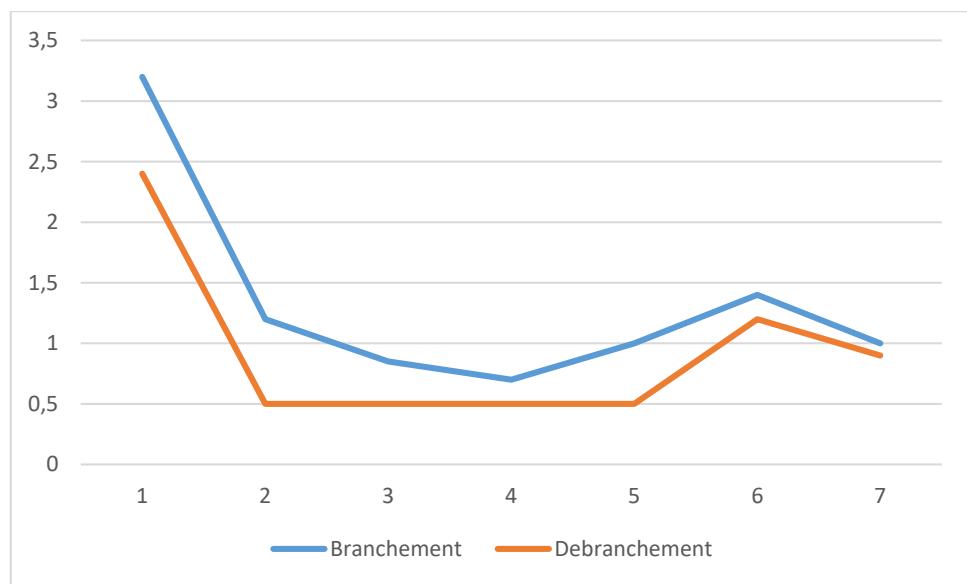
Paramètres	Branchement	Débranchement
Urée (mg/L)	15,5 ±2,9	15 ± 3
Créatininémie (μmol/L)	179,5 ± 38	133 ±34
Protéinurie (g/L)	1 ± 0,7	1 ± 1
Protidémie (g/L)	57,6 ± 2,5	Non fait
Albuminémie ( g/L)	39,5 ±3,3	Non fait
Hémoglobine ( g/L)	103,6 ± 7,7	91,5±7,23
Thrombocytes (G/L)	181,1 ± 11,8	159,7 ±17,5
Leucocytes (G/L)	6,1 ± 0,6	5,3±0,7
Fibrinogène (g/l)	2,6 ± 0,4	1,6 ± 0,3
IgG (g/l)	1,8±0,9	0,5 ± 0,1
IgA (g/l)	1,1 ±0,1	0,8 ± 0,1
IgM (g/l)	0,2 ± 0,0	0,2 ± 0,03

#### **e) Évolution de la protéinurie**

La protéinurie au branchement et au débranchement à J1 était respectivement de 3,2g/L et 2,4g/L et à J8 respectivement de 0,9 g/L et 0.9g/L. La protéinurie (g/L) en moyenne avant et après la séance d'IA était respectivement de 1.3± 0,9 et de 0.9 ± 0,7.

L'évolution de la protéinurie est illustrée par la figure 21.

**Figure 21 : Évolution des protéinuries au cours du traitement**

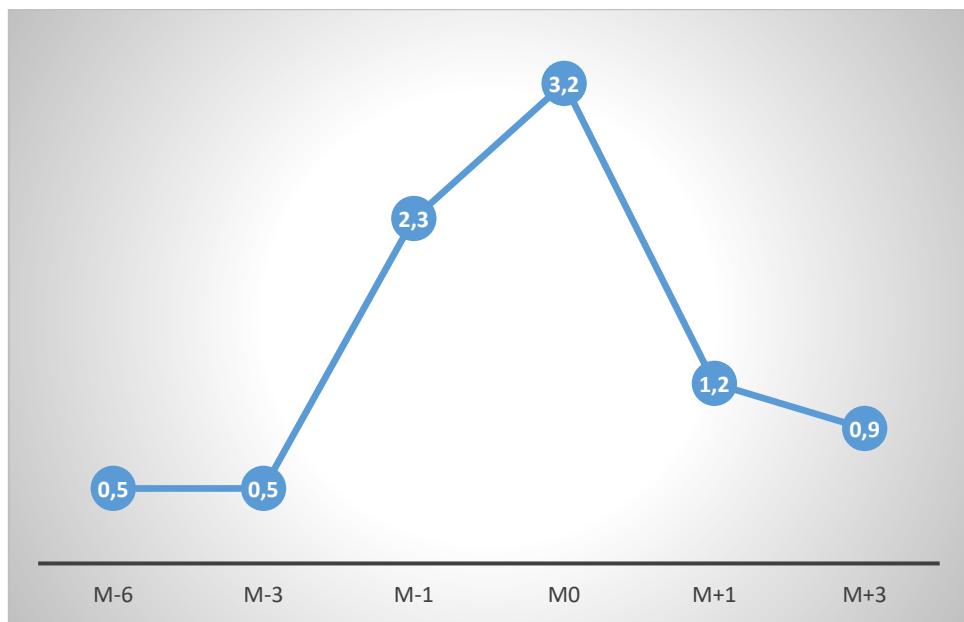


**f) Réponse au traitement**

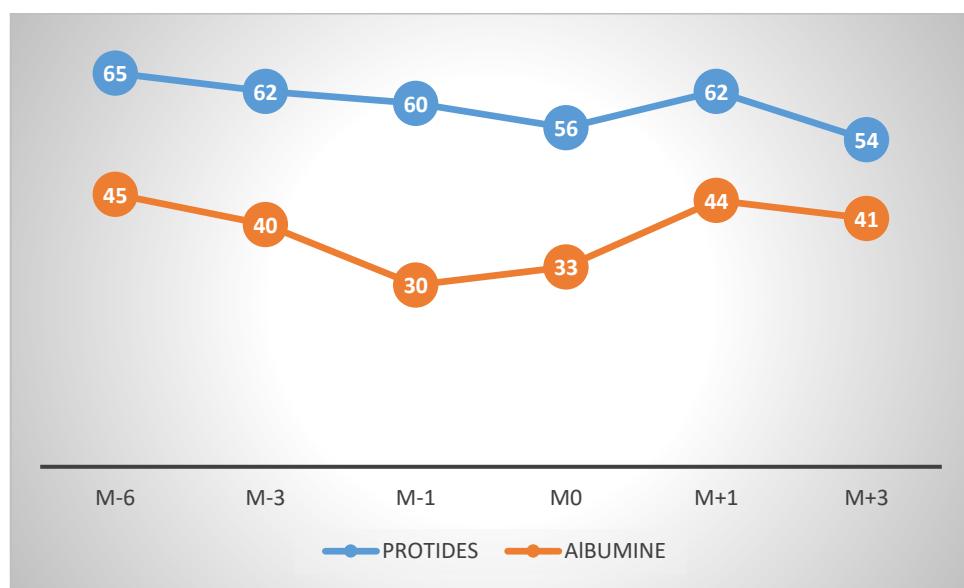
La réponse au traitement a été évaluée en comparant l'évolution de la protéinurie, l'albuminémie, la protidémie et la créatininémie sur la période (en mois) avant IA et pendant IA. Ces évolutions sont illustrées par les figures : 22a ; 22b et 22c.

**Figure 22 : Évolution du syndrome glomérulaire et de la fonction rénale**

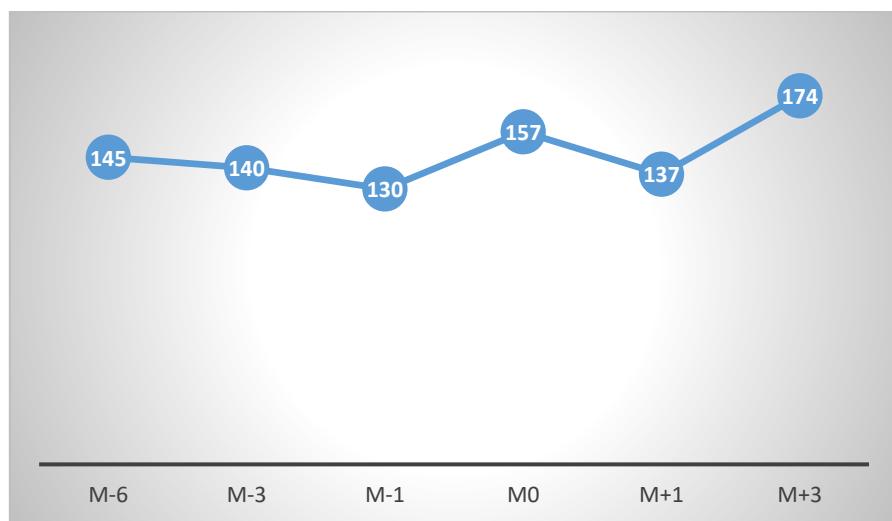
**Figure 22a : Évolution de la protéinurie (g/l)**



**Figure 22b : Évolution de l'albumine plasmatique (g/l)**



**Figure 22c : Crétatine plasmatique ( $\mu\text{mol/l}$ )**



**g) Complications au cours du traitement**

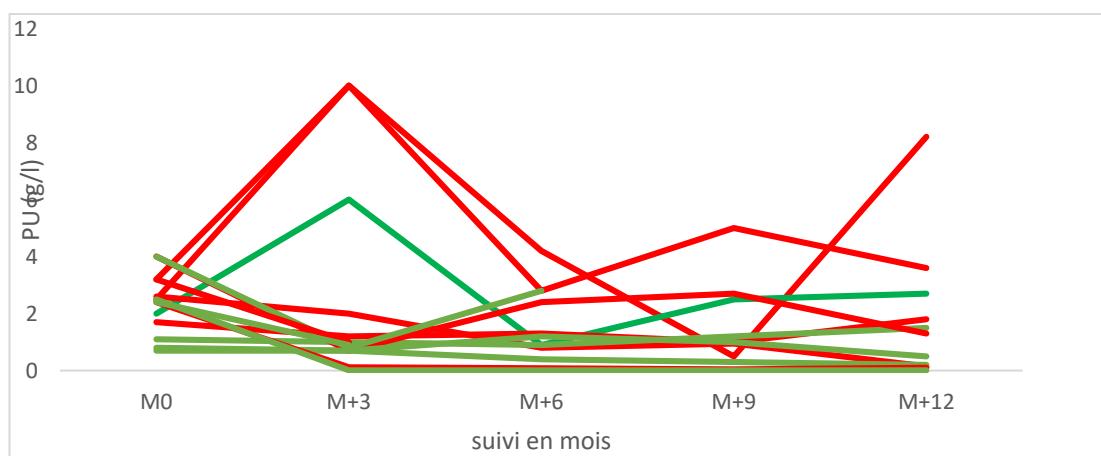
Il n'a pas été noté d'infections sévères nécessitant une hospitalisation. La patiente n'a pas eu de réactivation de l'infection à CMV et au BKV. Aucun rejet aigu (humoral ou cellulaire) n'a été noté et la patiente n'a pas développé de DSA.

**h) Résultats du traitement**

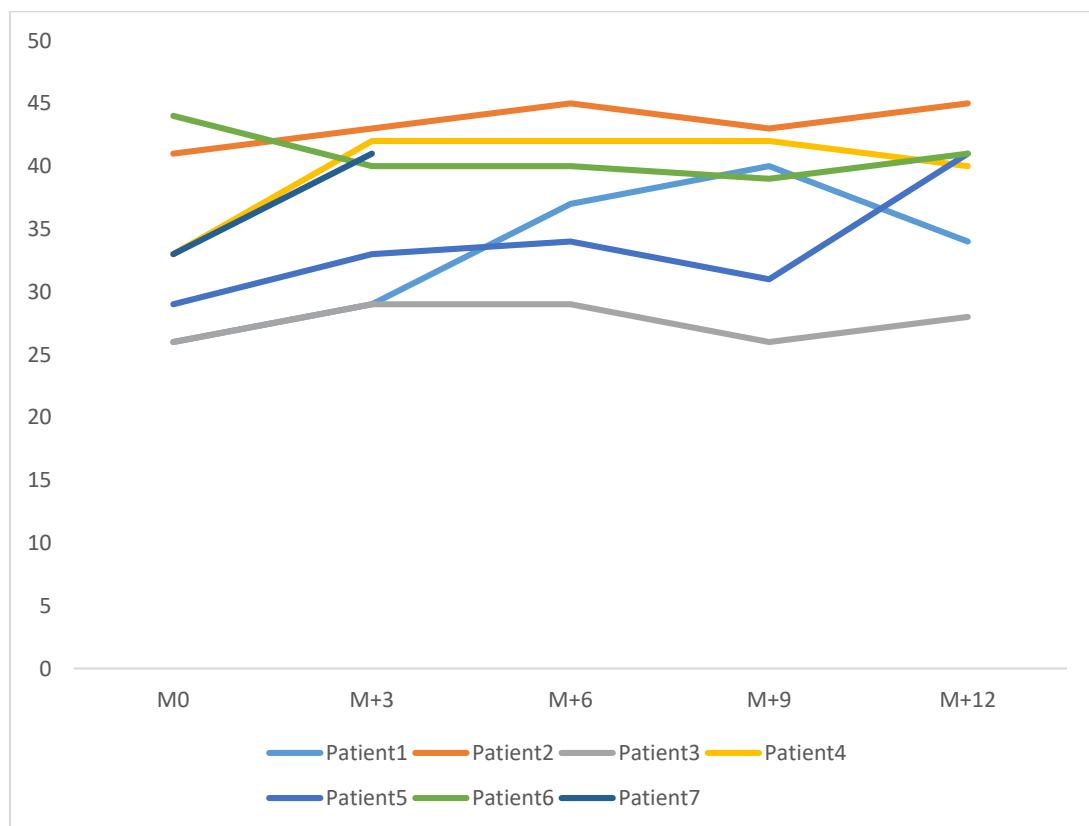
Cette patiente totalisait 8 séances d'IA à la fin de l'étude, les séances d'IA étaient efficaces sur la protéinurie avec une PU au branchement  $< 1 \text{ g/L}$ .

### 4.3 Résumé illustré de l'évolution des patients

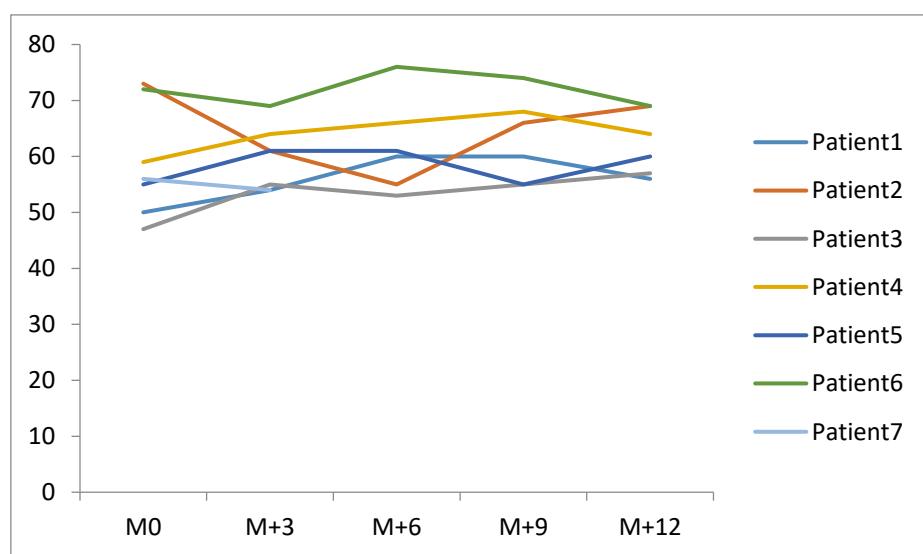
**Figure 23 : Évolution de la protéinurie (g/L) au branchement (rouge) et au débranchement (vert)**



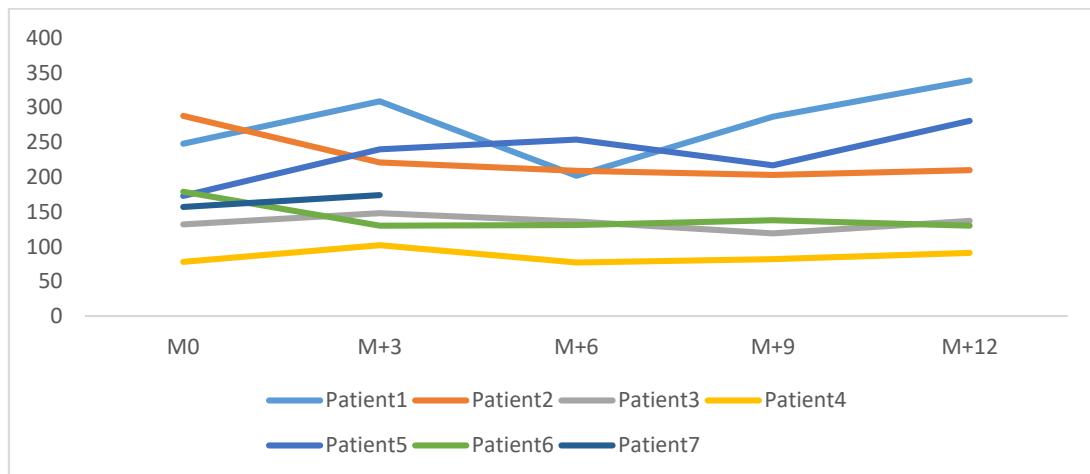
**Figure 24 : Évolution de l'albuminémie (g/l)**



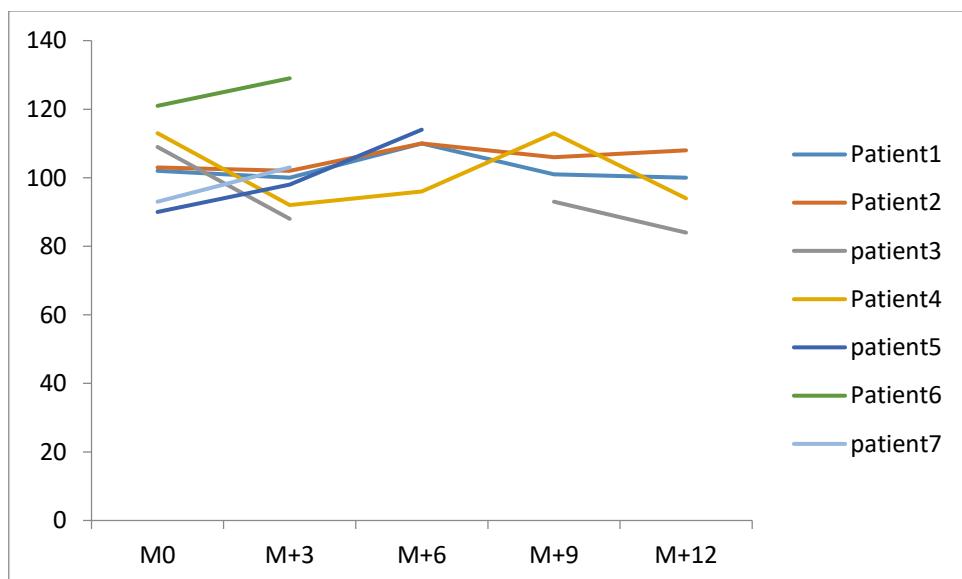
**Figure 25 : Évolution de la protidémie (g/l)**



**Figure 26 : Évolution de la créatinine plasmatique ( $\mu\text{mol/L}$ )**



**Figure 27 : Évolution de l'hémoglobine (g/l)**



**Tableau 15 : Tableau récapitulatif des patients**

patients	Antécédents et histoire de la néphropathie	Diagnostic de la récidive de HSF sur greffon	Traitement de la récidive sur greffon	Évolution sous traitement
1	37 ans, homme MRC 5D en 2012	Récidive à J+15 : PU=3,5 g/l et 9,2	5IA quotidiennes + Rituximab x2 Puis 1 IA /2j pendant 1 mois	PU au branchement (g/l) M+1, PU = 0,66 g/l M+6, PU=4,2 g/l

	Néphropathie initiale indéterminée Greffé une greffe	g/l au début du traitement	4 mois d'interruption Reprise traitement : PU = 10g/l 5IA quotidiennes + rituximab x3 Puis 1 IA/2jours pendant Interruption de 2 mois Reprise traitement par 3 séances hebdomadaires	M+9, PU=0.5 g/l M+12, PU = 8,2 g/l Créatininémie moyenne 275±53 µmol/l Arrêt traitement à M+13
2	33 ans, homme HSF découverte en 1999 3 greffes : 2002, 2006, 2015	Récidive à M+16 , PU=3,2 g/l	4 IA quotidiennes + rituximab x 3 pendant 2 mois 1 IA hebdomadaire pendant 2 semaines 1 IA / 2 semaines	PU au branchement (g/l) M+1 : 0,6 M+3 : 2 M+6, PU : 0.8 M+9, PU : 0.95 M+12, PU : 0,5 Créatininémie moyenne 225±39 µmol/l
3	50 ans, femme, HSF découverte en 1996, dialyse en 1999. 2 greffes 2001 et 2002	Jour de la greffe	Traité pendant 16 mois par EP sans rémission puis IA 4 IA quotidiennes + rituximab x 3 pendant 1 mois 1 IA hebdomadaire pendant 2 semaines 1 IA / 2 semaines	PU au branchement (g/l) M+1 : 2,3 M+3 : 1,2 M+6, PU : 1,1 M+9, PU : 1 M+12, PU : 1,8 Créatininémie moyenne

				147±18 µmol/l
--	--	--	--	---------------

patients	Antécédents et histoire de la néphropathie	Diagnostic de la récidive de HSF sur greffon	Traitement de la récidive sur greffon	Évolution sous traitement
4	39 ans, femme HSF en 1995, début de la dialyse 6 mois après diagnostic 3 greffes : 1997, 2000, 2015	Récidive à deux mois	Initialement traité par rituximab seul sans succès puis début IA à M+18 1 IA /j pendant 7 j 3 IA /semaine pendant 2 semaines 1 IA / 15 jours	PU au branchement (g/l) M+1 : 1,6 M+3 : 0,7 M+6 : 2,4 M+9 : 2,7 M+12 : 1,3 Créatininémie moyenne 94±18µmol/l
5	60ans, homme HSF découverte en 2004 1 greffes : 2014	Récidive immédiate le jour de la greffe	4 IA quotidiennes + rituximab x 3 1 IA hebdomadaire pendant 1 mois Interruption de 3 mois, pas d'abord vasculaire Reprise avec 3 IA /semaine pendant 3 semaines puis interruption de 4 mois, pas d'abord vasculaire Reprise avec 3 IA /semaines pendant 3 semaines puis 1 IA/semaine	PU au branchement (g/l) M+1 : 1 M+3 : 10 M+6 : 2,8 M+9 : 5 M+12 : 3,6 Créatininémie moyenne 225±39 µmol/l

6	39 ans, homme HSF découverte en 1990 , début dialyse en 2012 et greffe en 2017	Récidive à 3 jours après greffe	Traité pendant 16 mois par EP sans rémission puis IA 4 IA quotidiennes + rituximab x 3 pendant 1 mois 2 IA/semaine pendant 1 mois 1 IA / semaine pendant 10 semaines puis arrêt car rémission complète	PU au branchement (g/l) M+1 : 0,44 M+3 : 0,12 M+6, PU : 0,084 M+9, PU : 0,046 M+12, PU : 0,01 Créatininémie moyenne 148±30,5 µmol/l
7	59 ans, femme, HSF découverte en 1976, dialyse en 1987 3 greffes : 1988, 2002 et 2015	Récidive immédiate	Initialement traité par EP puis DFPP et début des IA en 2018. 4 IA en une semaine Une séance / semaine	PU au branchement (g/l) M+1 : 1,2 M+3 : 0,9 Créatininémie moyenne 179±38 µmol/l

## 5 DISCUSSION

### 5.1 Limites de l'étude

Les trois principales limites de notre étude sont :

- Le type d'étude (une série de cas) ;
- Tous les patients n'avaient pas le même type de traitement préventif de la récidive de HSF sur le greffon ;
- La disparité entre le délai de récidive et le début du traitement par IA.

### 5.2 Traitement de la HSF sur rein natif par IA

Six cas sur 7 dans notre étude ont présenté un syndrome néphrotique avec évolution vers une MRC stade 5 malgré les traitements habituels (corticoïdes et immunosuppresseurs). En effet, le niveau de preuve de ces traitements est faible ; leur utilisation est basée sur des études observationnelles et sur des avis d'experts [41, 42, 43, 44, 45, 46].

Les limites de ces traitements s'expliquent par la physiopathologie jusque-là imparfaitement connue de la HSF primitive même si le rôle d'un facteur perméabilité circulant est évoqué [18,19]. Des techniques d'aphérèses (EP ; IA) dans le traitement sont utilisées sur la base du rôle de ce supposé facteur de perméabilité circulant.

La justification des traitements par aphérèse dans la HSF primitive sur rein natif repose en partie sur des études faites dans les cas de récidive de HSF sur greffon où il a été démontré une réduction de la PU voire une rémission complète par IA ou EP [47,48].

### 5.3 Facteurs de récidive de HSF sur greffon

Dans notre série 3 cas ont eu au moins un épisode de récidive sur un greffon antérieur. Le principal facteur de risque de récidive de la HSF sur le greffon décrit dans la littérature était l'existence d'une récidive antérieure sur greffon [48].

L'incidence de la récidive sur greffon est de 30% à la première greffe et de 80-100% sur le deuxième si le premier a été perdu par récidive [49]. **Gonzalez et al. [49]** ont trouvé que le traitement préventif par des séances d'EP préemptives pouvait diminuer

l'incidence de 40-53% d'une récidive après greffe chez ces patients ayant déjà récidivé une fois.

Les autres facteurs de risque de récidive de la HSF sur greffon décrits dans la littérature étaient retrouvés diversement associés dans notre étude [32] ; ainsi nous avons noté :

- ✓ Le jeune âge du receveur (la récidive étant plus fréquente chez l'adolescent et l'adulte jeune) dans 6 cas ;
- ✓ Une progression rapide vers le stade 5 de la maladie rénale chronique en moins de 3 ans dans 3 cas ;
- ✓ Une bi néphrectomie bilatérale avant la greffe dans 1 cas.

#### 5.4 Traitement préventif de la récidive de HSF sur greffon

Il n'y avait pas de traitement préventif dans un cas ; dans les 6 autres cas le traitement préventif était variable et nous avons noté :

- ✓ Un traitement à J0 en préopératoire par IA et une dose de rituximab dans un cas ;
- ✓ Une dose de rituximab en préopératoire dans 3 cas ;
- ✓ Et dans 2 cas un traitement par une séance préopératoire d'EP plus une dose de rituximab ; dont un cas avait continué les séances d'EP (une séance tous les 15 jours) pendant 18 mois.

Dans une étude réalisée au CHU de Grenoble sur 12 cas ; Il avait été montré qu'une récidive immédiate survenait dans 41 % des cas malgré un traitement préventif par EP préopératoire [51]. Ces différentes stratégies thérapeutiques ne préviennent pas absolument la survenue d'une récidive de la HSF sur le greffon [50, 51]. Park HS et al. n'avaient pas trouvé de différence significative en terme de récidive post-greffe entre les patients qui avaient un traitement préventif et ceux qui n'en avaient pas [52].

Le rituximab seul (3 cas) ou en association soit avec l'IA (1cas) soit EP (2 cas) a été utilisé dans les protocoles de traitement préventif. **Audard V et al. [52]** ont montré pour la première fois dans 4 cas de second greffon après une récidive de HSF sur leurs précédents greffons une absence de récidive après un suivi de 12 à 54 mois.

Ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer par la petite taille des échantillons. Par ailleurs la nature exacte des facteurs de perméabilité n'étant pas connu il est difficile de savoir à priori quel patient sera répondeur ou pas au traitement préventif, à priori.

## 5.5 Traitement de la récidive de HSF sur greffon par l'IA

Le traitement des 7 patients a nécessité 280 séances d'IA et 22 paires de colonne.

Le traitement a été arrêté après 14 séances dans un cas devant une rémission complète de la récidive. Une patiente n'a bénéficié que de 8 séances car le traitement avait commencé deux mois avant la fin de la période de collecte. Les 5 autres totalisaient 258 séances d'IA. Dans une étude multicentrique ; **Allard L et al. [46]** ont traité pendant 3 ans par 501 séances d'IA 12 cas de récidive de HSF et ont obtenu 8 cas de rémission complète et 2 cas de rémissions partielle.

Ces données traduisent que l'efficacité du traitement par IA n'est ni liée au nombre de séances ni à la durée du traitement. L'obtention de la rémission est variable d'un patient à l'autre.

Le traitement par immunoadsorption associait des doses variables de rituximab dans 5 cas. Deux patients n'ont pas bénéficié de l'association IA et rituximab ; selon **Fornoni et al. [54]** le rituximab en plus de son activité anti-CD20 se lie à la sphingomyéline – phosphodiesterase-acide -like -3b (SMPDL-3b) pour réguler l'activité de l'acide-sphingomyélinase (ASMase) permettant de préserver l'expression de la SMPDL-3b au niveau des podocytes empêchant ainsi la rupture du cytosquelette d'actine et leur apoptose [54]. Ces mécanismes d'action pourraient expliquer la place du rituximab dans le traitement de la récidive de la HSF sur greffon.

Il existe de nouveaux traitements en essai tels que les inhibiteurs de la protéine B7-1 et le galactose. **Yu C et al. [55]** ont obtenu une rémission complète dans 5 cas de syndrome néphrotique par HSF primitive confirmée histologiquement avec dépôt de protéine B7-1 à l'IF sur les podocytes (dont 4 cas de récidive sur greffe et un cas sur rein natif) par l'abatacept.

**Delville M et al.** [56] ont traité 9 cas de récidives de HSF sur greffon par soit de l'abatacept ou du belatacept sans obtenir de rémission. Mais chez ces patients il n'y avait pas de dépôt de B7-1 ni sur les greffons ni sur les reins natifs. Ces diverses constatations suggèrent que le B7-1 pourrait être un biomarqueur pouvant guider le traitement des cas de HSF primitives lorsqu'il est présent ou absent à l'IF.

Le rôle du galactose dans le traitement de la HSF a été évoqué aussi ; c'est ainsi que **Sgambat K et al.** [57] ont étudié, dans un essai Clinique, l'effet du galactose sur le facteur circulant de perméabilité glomérulaire et la protéinurie en traitant 7 cas de syndrome néphrotique par HSF primitive pendant 16 semaines. Ils avaient noté une diminution significative du taux de facteur circulant dans le plasma (plus importante dans les cas de récidive) de ces patients mais sans effet sur la protéinurie.

L'essai clinique FONT (Novel Therapies for Resistant FSGS) visait à évaluer l'efficacité de l'adalimumab et du galactose par rapport au traitement médical standard chez 21 patients (3 bras : galactose ; l'adalimumab et traitement standard) pendant 26 semaines [58]. Le critère de jugement primaire était une réduction de 50% de la PU avec un DFGe stable. Aucun patient dans le groupe adalimumab n'a atteint le critère de jugement primaire par contre 2 patients respectivement dans les groupes galactose et traitement standard ont eu une réduction de 50 % de la PU avec un DFGe stable. La réduction de la protéinurie n'était pas corrélée aux modifications de l'activité du suPAR.

## 5.6 Effet du Traitement par immunoadsorption

### 5.6.1 Efficacité sur la protéinurie

L'évolution à un mois (M+1) était marquée chez tous les patients (100%) par une rémission partielle. Dans un cas la durée totale du traitement était < 3 mois et dans un autre cas la durée du traitement était de 12 mois avec un total de temps d'interruption cumulé de 6 mois.

Les 5 cas restant ont été suivis pendant une durée moyenne de 12 mois avec une rémission prolongée (rémission complète dans un cas et partielle dans 4 cas). **Lionaki et al.** [47] avaient obtenu une rémission prolongée dans 66,7 % des cas en traitant 12 cas de récidive de HSF sur greffon par des séances d'IA initialement rapprochées puis

espacées et reprises selon la réponse au traitement pendant une durée moyenne de 48 mois.

Dans l'étude de **Lionaki et al.** [47] tous les patients avaient bénéficié d'un traitement préventif de la récidive de la HSF par IA (trois séances une semaine avant la greffe et trois séances dans la semaine après greffe si donneur vivant et une seule séance préopératoire si donneur décédé). À l'instar de **Lionaki et al.**, nous avons également constaté l'efficacité des IA sur la protéinurie.

En effet, **Alachkar N et al** [59]. ont montré que la plasmaphérèse associée ou non au rituximab réduisait significativement la protéinurie ; le taux plasmatique de suPAR et l'effacement des pédicelles. L'IA comparée à la plasmaphérèse ne nécessite pas de produit de substitution et permet une meilleure tolérance hémodynamique. La perte d'albumine en IA est faible et on ne retrouve pas de perte des facteurs de coagulation en dehors du fibrinogène [37, 38].

### 5.6.2 La survie du greffon

La survie du greffon à 12 mois était de 100% dans notre série. Dans un cas, la fonction rénale s'aggravait car les séances ont été interrompues plusieurs fois avec une durée cumulée de 6 mois. **Moroni et al** [60]. après un suivi moyen de 15 mois avaient noté une perte de greffon dans 58 % des cas de récidive d'HSF (7/12 cas) traités par plasmaphérèse. Ces résultats montrent que les traitements par aphérèse permettent de prolonger la survie du greffon.

## 5.7 Complications au cours du traitement

### 5.7.1 Complications hématologiques

Un seul épisode d'anémie sévère par carence martiale a été noté et il n'y a eu aucun cas d'hémorragie massive. Tous les patients étaient sous traitement par érythropoïétine, adapté selon le taux d'hémoglobine avec un suivi régulier de la ferritinémie et du CST et suppléés en fer par voie veineuse en cas de carence martiale. Bien que la fréquence des complications hémorragiques ne soit pas connue, cette faible fréquence pourrait s'expliquer par le fait que le traitement par IA ne pollue pas les facteurs de coagulation [37, 38].

### **5.7.2 Complications Infectieuses**

**Infections virales** : 13 épisodes de réactivation de l'infection virale par le CMV et une primo-infection à CMV ont été notés. Il n'a pas été noté de maladie à CMV. Un épisode de zona intercostal a été noté. Les charges virales EBV et BK virus sont restées constamment négatives.

**Infection bactérienne** : Nous avons noté deux épisodes d'infections bactériennes avec sepsis sévère qui ont nécessité des hospitalisations (infection sur cathéter de Canaud pour les deux).

L'IA est un facteur d'immunosuppression supplémentaire en raison de la déplétion des IgG en plus des traitements immunsupresseurs classiques en transplantation. Le faible nombre d'infections opportunistes dans notre étude était lié à l'efficacité des prophylaxies anti-infectieuses instituées chez tous les patients et à la substitution en IgG en cas de déficit important.

## **5.8 Coût du traitement par immunoadsorption**

Le cout d'une séance d'IA est en moyenne de 1200 euro (€), y compris l'amortissement des colonnes. Une paire de colonne coûte 15000 € (une colonne peut être utilisée pour 20 séances) et le cout du matériel utilisé par séance est estimé à 700 €. L'immunoabsorption est un traitement onéreux à priori, ceci étant, il est important que sa supériorité sur les autres traitements soit démontrée par un essai clinique. Le nombre de séances cumulées pour tous les patients était de 280 soit un cout moyen estimé à 336000 € (220080000 XOF). Dans la situation de récidive de HSF sur greffon il faut ajouter le coût de la greffe rénale qui diffère selon qu'il s'agisse d'un donneur vivant ou décédé.

## **CONCLUSION**

La récidive de la HSF primitive sur greffon peut conduire à sa perte et la probabilité de récidive est d'autant plus élevée lorsqu'il existe un antécédent de récidive sur le greffon antérieur. Il n'existe pas pour le moment de traitements préventifs efficaces prouvés par des études sur un grand nombre de cas.

Plusieurs stratégies thérapeutiques sont utilisées par diverses équipes pour traiter les patients en situation de récidive avec de plus en plus une place de choix réservée aux techniques d'aphérèse (plasmaphérèse ; immunoadsorption). Cependant les niveaux de preuves restent encore insuffisants.

Dans notre série de cas nous avons trouvé que le traitement par immunoadsorption permettait d'obtenir une rémission prolongée (rémission complète ou partielle) et subséquemment une survie du greffon. Cela reste à confirmer par des études comportant un grand nombre de cas et avec une durée de suivi plus importante.

## **RECOMMANDATIONS/SUGGESTIONS**

### **À la direction du CHU de Grenoble**

Informatiser les dossiers de surveillance des séances d'aphérèse.

### **À l'équipe médicale de la transplantation rénale**

- ✓ Réactualiser le protocole de greffe des cas de HSF primitive,
- ✓ Mettre en place un protocole de traitement par IA des récidives de HSF sur greffon,
- ✓ Envisager l'IA dans le traitement des cas de HSF sur rein natif résistants aux traitements habituels.

## ANNEXES

### **Annexe 1 : mutations retrouvées au cours des HSF de cause génétique**

Gene Locus Inheritance	Protein	Protein Function	Phenotype	Response to Therapy
Slit diaphragm-associated proteins				
NPHS1 19q13.1 AR	Nephrin	Essential component of the slit diaphragm	Finnish type congenital nephrotic syndrome, sporadic childhood FSGS, rarely adult-onset FSGS	Resistant to immunosuppression, reported patients with response to immunosuppression in heterozygous mutations or variants
NPHS2 1q25.2 AR	Podocin	Transmembrane protein involved in recruitment of nephrin to the slit diaphragm	Familial or sporadic FSGS or DMS in early childhood-, adolescence- or adult-onset FSGS in particular in compound heterozygotes for one pathogenic NPHS2 mutation and p.R229Q polymorphism	Resistant to immunosuppression, reported patients with response to immunosuppression in heterozygous mutations or variants
CD2AP 6p12 AD, rarely AR	CD2-associated protein	Scaffolding molecule between slit diaphragm and actin cytoskeleton	Childhood-onset FSGS	Resistant to immunosuppression
PLCE1 10q23.33 AR	Phospholipase Cε1	Signaling protein, interacts with nephrin	Isolated DMS, sporadic and familial early childhood-onset FSGS	Reported patients with (partial) response to immunosuppression
TRPC6 11q22.1 AD	Transient receptor potential cation channel 6	Receptor-activated calcium channel localized at the foot process membrane, interacts with nephrin and podocin	Familial or sporadic adult-onset FSGS, childhood-onset FSGS has also been described	Reported patients with (partial) response to cyclosporin
MAGI2 7q11.23-q21.11 AR	Membrane-Associated Guanylate Kinase, WW, and PDZ domain-containing 2	Scaffolding molecule between slit diaphragm and actin cytoskeleton	Familial and sporadic congenital nephrotic syndrome	Resistant to immunosuppression
Actin cytoskeleton and regulation				
ACTN4 19q13 AD	α-Actinin-4	Member of the spectrin gene superfamily, cytoskeletal protein	Familial or sporadic adult-onset FSGS	Resistant to immunosuppression
MYO1E 15q22.2 AR	Nonmuscle myosin 1e	Involved in intracellular movement and membrane trafficking	Familial childhood-onset FSGS	Reported patients with (partial) response to cyclosporin
ANLN 7p15-p14 AD	Anillin	F-actin binding protein, involved in slit diaphragm-cytoskeleton binding	Familial adult-onset FSGS	Resistant to immunosuppression
ARHGDIA 17q25.3 AR	Rho GDP dissociation inhibitor α	Regulation of podocyte migratory phenotype and shape	Congenital or early childhood-onset nephrotic syndrome	Resistant to immunosuppression, may respond to RAC1 inhibitors (eplerenone)
ARHGAP24 4q22.1 AD	RhoGTPase activating protein 24	Regulation of podocyte migratory phenotype and shape	Adolescence-onset FSGS	Resistant to immunosuppression
TTC21B 2q24.3 AR	Tetratricopeptide repeat domain 21B	Intraflagellar transport-A component, regulation cytoskeleton adult podocytes	Adolescence- or adult-onset FSGS associated with atrophic tubules	Resistant to immunosuppression
KANK2 19p13.2 AR	Kidney ankyrin repeat-containing protein 2	Regulation Rho GTPase activity in podocytes (cell migration and shape)	Familial early-onset SRNS	Resistant to immunosuppression

## Annexe 1 : mutations retrouvées au cours des HSF de cause génétique (suite)

Gene Locus Inheritance	Protein	Protein Function	Phenotype	Response to Therapy
Nuclear pore complex proteins				
NUP93 16q13 AR	Nucleoporine 93 kD	Component of the nuclear pore complex	Familial childhood-onset SRNS	Resistant to immunosuppression
NUP205 7q33 AR	Nucleoporine 205 kD	Component of the nuclear pore complex	Familial childhood-onset SRNS	Resistant to immunosuppression
XPO5 6p21.1 AR	Exportin 5	Component of the nuclear pore complex	Familial childhood-onset SRNS	Resistant to immunosuppression
NUP107 12q15 AR	Nucleoporine 107 kD	Component of the nuclear pore complex	Childhood-onset FSGS	Resistant to immunosuppression
Cell membrane-associated proteins				
PTPRO 12p13-p12 AR	Protein tyrosine phosphatase, receptor type O	Member of the R3 subtype family of protein tyrosine phosphatases at the apical surface of polarized cells	Childhood-onset FSGS	Resistant to immunosuppression, reported patients with partial response to immunosuppression
EMP2 16p13.2 AR	Epithelial membrane protein 2	Regulation of the amount of CAVEOLIN-1, EMP2 depletion causes decreased cell proliferation	Childhood-onset FSGS	Reported patients with response to steroids
PODXL 7q32.3 AD	Podocalyxin	Component of glycocalyx	Familial childhood- and adult-onset FSGS	Resistant to immunosuppression
GBM protein LAMA5 20q13.2-q13.3 AD (?)	Laminin $\alpha$ -5	Member of the $\alpha$ -subfamily of laminin chains, major component of basement membranes	Adult-onset FSGS	Likely resistant to immunosuppression

AR, autosomal recessive; DMS, diffuse mesangial sclerosis; AD, autosomal dominant; SRNS, steroid-resistant nephrotic syndrome.

## **Annexe 2 : variables d'étude**

### **1-Parametres socio anthropologiques**

- Age (années) :
- Poids (kg) :
- IMC (kg/m<sup>2</sup>) :

### **2-Parametres cliniques**

- Age de diagnostic (âge de découverte de la PU) :
- Délai de survenue de l'IRT (délai entre le diagnostic et le stade 5 de MRC) :
- Nombre de greffe antérieure :
- Dates chaque greffe : jj/mm/aa /
- Age au moment de la greffe actuelle :
- Causes de perte de chaque greffon :

Récidive de HSF : oui /non

Autres causes (préciser) :

- Délai de récidive de la HSF (délai entre la greffe et la récidive de la HSF ; date et en jours) : .... Jours
- Type de donneur : décédé / vivant
- Durée en dialyse avant greffe : .....ans
- Si greffe préemptive préciser

### **3-Diagnostic de la récidive (argument diagnostic)**

- PU : .....(g/l)
- Crétininémie : .....μmol/l
- DFGe : .....ml/mn/m<sup>2</sup>

### **4-parametres thérapeutiques**

- Protocole d'immuno suppression :
  - ✓ Prégreffé :
  - ✓ Post greffe : traitement IS initié après greffe
- Traitement de la récidive avant IA :
  - ✓ Protocoles thérapeutiques : dose et nombre de cure de rituximab
  - ✓ Degré de rémission évolution : PU et crétininémie après le traitement et pourcentage de réduction de Crétininémie et PU
- Début du traitement par IA : jj/mm/aa

- Nombre d'IA totale :.....
- Fréquence des IA : ....
- Nombres de colonne d'IA utilisé : .....
- Nombre moyens d'IA par colonne :.....

#### 5-Parametres paracliniques au début de la première IA

- Urée : .... mmol/l
- Crétatinitinémie : ..... $\mu$ mol/l
- DFGe
- Protéine / albumine urinaires : ... (g/l)
- Protéine / albumine plasmatiques : ..... (g/l)

#### 6-Résultats du traitement : paramètres biologiques d'évolution

- Protéine/albumine urinaire avant et après chaque séance d'IA : ..... (g/l)
- Crétatinitine plasmatique avant et après chaque séance d'IA
- Dose d'IG IV après chaque séance ; dose moyenne pour chaque patient
- Résultat Ig : G A M (évolution au fil des IA)
- Fibrinogène (évolution au fil des IA)

#### 7-Complications infectieuses

CMV : sérologie : positif/négatif

Réactivation : oui/non

EBV : positif/négatif

Complications bactériennes

Le nombre de transfusion

#### 8-Transfusion sanguine : oui/non

#### 9-Statut immunologique : présence d'anticorps anti HLA (au début et en cours d'IA).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Colombat M, Deleuze S, Callard P. Lésions élémentaires des glomérules chez l'adulte. *Nephrol Ther* 2008 ; 4(7): 617-627.
2. Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44(5):815–825.
3. Rapport 2016 du réseau d'étude et d'information de la néphrologie. <https://www.agencebiomedecine.fr/IMG/pdf/rapportrein2016.pdf> [en ligne , consulté le 16/08/18 à 18h35]
4. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002; 347(2): 103–9.
5. Canaud G, Audard V, Kofman T, Lang P, Legendre C, Grimbert P. Recurrence from primary and secondary glomerulopathy after renal transplant. *Transpl Int* 2012; 25(8): 812–24.
6. Kofman T, Oniszczuk J, Lang P, Grimbert P, Audard V. Données actuelles sur les récidives des glomérulopathies après transplantation rénale. *Nephrol Ther* 2018; 14(3): 179–188.
7. Canaud G, Martinez F, Noel LH, Mamzer MF, Niaudet P, Legendre C. Therapeutic approach to focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in kidney transplant recipients. *Transplant Rev*. 2010; 24(3): 121-8.
8. Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25(1): 25–31.
9. Dantal J, Bigot E, Bogers W, Testa A, Kriaa F, Jacques Y, Hurault de Ligny B, Niaudet P, Charpentier B, Soulillou JP. Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome. *N Engl J Med*. 1994; 330(1): 7–14.
10. Cameron JS, Senguttuvan P, Hartley B, Rigden SP, Chantler C, Koffman G, Williams DG, Ogg CS.. Focal segmental glomerulosclerosis in fifty-nine renal allografts from a single centre ; analysis of risk factors for recurrence. *Transplant Proc*.1989; 21: 2117-8.

11. Marzel SE, Sibley RK, Horstman JP, Kjellstrand CM, Simmons RL. Incidence and significance of recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft recipients. *Transplantation*. 1981; 32(6): 512-520.
12. Axelsen RA, Seymour AE, Mathew TH, Fisher G, Canny A, Pascoe V. Glomerular transplant rejection: a distinctive pattern of early graft damage. *Clin Nephrol*. 1984; 21:110-15.
13. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2398-411.
14. Desvaux D, Audard V, Sahali D, Bariety J. Lésion glomérulaires minimes et glomérulonéphrites avec lésions segmentaires de type « hyalinose segmentaire et focale ». In : LAURE-HELENE N. atlas de pathologie rénale. Paris, Flammarion Médecine-Sciences. 2008, 145-164.
15. Smeets B, Kuppe C, Sicking EM, Fuss A, Jirak P, van Kuppevelt TH, Endlich K, Wetzels JF, Gröne HJ, Floege J, Moeller MJ. Parietal Epithelial Cells Participate in the Formation of Sclerotic Lesions in Focal Segmental Glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(7): 1262–74.
16. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am. J. Kidney Dis*. 2004; 43(2): 368–82.
17. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, Maiguel D, Karumanchi SA, Yap HK, Saleem M, Zhang Q, Nikolic B, Chaudhuri A, Daftarian P, Salido E, Torres A, Salifu M, Sarwal MM, Schaefer F, Morath C, Schwenger V, Zeier M, Gupta V, Roth D, Rastaldi MP, Burke G, Ruiz P, Reiser J. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat. Med*. 2011; 17(8): 952-60.
18. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M, Narita M. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int*. 1991 ; 40(3):453–60.
19. Sharma M, Sharma R, Reddy SR, McCarthy ET, Savin VJ. Proteinuria after injection of human focal segmental glomerulosclerosis factor. *Transplantation*. 2002; 73(3): 366–72.

20. Kemper MJ, Wolf G, Muller-Wiefel DE. Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *N Engl J Med.* 2001; 344(5): 386–7.
21. Rea R, Smith C, Sandhu K, Kwan J, Tomson C. Successful transplant of a kidney with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16(2): 416–7.
22. Königshausen E, Sellin L. Circulating Permeability Factors in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Review of Proposed Candidates. *Bio med Res Int.* 2016; 2016: 3765608.
23. Rosenberg A, Kopp J. B. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(3) : 502–517.
24. Friedman EA, Tao TK. Disappearance of uremia due to heroin-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(5): 689-93.
25. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S, Kuhn JA, Dratch AD, D'Agati VD. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with highdose pamidronate. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(6): 1164-72.
26. Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, D'Agati VD. Treatment with IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , or - $\gamma$  is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(4): 607-15.
27. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA. Glasscock RJ, Fervenza FC. Differentiating Primary, Genetic, and Secondary FSGS in Adults: A Clinicopathologic Approach. *Clin J Am Soc Nephrol,* 2018; 29(3): 759-774.
28. Hayek SS, Koh KH, Grams ME, Wei C, Ko YA, Li J, Samelko B, Lee H, Dande RR, Lee HW, Hahm E, Peev V, Tracy M, Tardi NJ, Gupta V, Altintas MM, Garborcauskas G, Stojanovic N, Winkler CA, Lipkowitz MS, Tin A, Inker LA, Levey AS, Zeier M, Freedman BI, Kopp JB, Skorecki K, Coresh J, Quyyumi AA, Sever S, Reiser J. A tripartite complex of suPAR, APOL1 risk variants and av $\beta$ 3 integrin on podocytes mediates chronic kidney disease. *Nat Med.* 2017; 23(8): 945–953.
29. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines—application to the individual patient. *Kidney Int.* 2012; 82(8): 840–856.

30. Cosio FG, Cattran DC. Recent advances in our understanding of recurrent primary glomerulonephritis after kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017; 91(2): 304-314.
31. Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(1): 25–31.
32. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD, Ko CW, Kirk AD, Welch PG, Peters TG, Agodoa LY.. Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37(2): 366–373.
33. Cochat P, Schell M, Ranchin B, Boueva A, Saïd MH. Management of recurrent nephrotic syndrome after kidney transplantation in children. *Clin Nephrol* 1996; 46(1): 17–20.
34. Stokes MB, De Palma J. Post-transplantation nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2006; 69(6): 1088–1091.
35. Kashgary A, Sontrop JM, Li L, Al-Jaishi AA, Habibullah ZN, Alsolaimani R, Clark WF. 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 Nephrology* 2016; 17(1) :104.
36. Lefrère F. Échanges plasmatiques thérapeutiques : procédés et indications. *Hématologie*. 2012; 18(1): 51-8.
37. Pruijm MT, Cherpillod A, Vogt B, Burnier M. La plasmaphérèse : technique, complications et indications. *Rev Med Suisse*. 2008; 4(147): 581-8.
38. Ridel C, Kissling S, Mesnard L, Hertig A, Rondeau E. Echanges plasmatiques en néphrologie : techniques et indications. *Nephrol Ther*. 2017; 13(1):43-55.
39. Pusey C D, Levy J B. Plasmapheresis in Immunologic Renal Disease. *Blood Purif*. 2012; 33(1-3): 190–198.
40. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerularsclerosis in adults: presentation, course and response to treatment. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25(4): 534.
41. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry Group..Focal and segmental glomerulosclerosis:

- definition and relevance of a partial remission. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(4): 1061-8.
42. Ponticelli C, Villa M, Banfi G, Cesana B, Pozzi C, Pani A, Passerini P, Farina M, Grassi C, Baroli A. Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis? *Am J Kidney Dis.* 1999; 34(4): 618-25.
43. Korbet SM. Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2002; 62(6): 2301-10.
44. Meyrier A. Nephrotic focal segmental glomerulosclerosis in 2004: an update. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(10): 2437-10.
45. Matalon A, Valeri A, Appel GB. Treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol.* 2000; 20(3): 309-17.
46. Allard L, Kwon T, Krid S, Bacchetta J, Garnier A, Novo R, Deschenes G, Salomon R, Roussey G, Allain-Launay E. Treatment by immunoabsorption for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after paediatric kidney transplantation: a multicentre French cohort. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33(6):954-967.
47. Lionaki S, Vlachopanos G, Georgalis A, Liapis G, Skalioti C, Zavos G, Boletis JN. Individualized scheme of immunoabsorption for the recurrence of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in the graft: a single center experience. *Ren Fail.* 2015; 37(5): 777–783.
48. Newstead CG. Recurrent disease in renal transplants. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18(6): 68–74.
49. 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 ; 15(5): 495–501.
50. Bruley D. Évaluation de la prévention de la récidive de hyalinose segmentaire et focale par échanges plasmatiques pré- et post-opératoires en transplantation rénale. [Thèse Med. Université Joseph Fourier de Grenoble] ; 2012, 57p.
51. Park HS, Hong Y, Sun IO, Chung BH, Kim HW, Choi BS, Park CW, Jin DC, Kim YS, Yang CW. Effects of pretransplant plasmapheresis and rituximab on

- recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in adult renal transplant recipients. *Korean J Intern Med.* 2014; 29(4): 482–488.
52. Audard V, Kamar N, Sahali D, Cardeau-Desangles I, Homs S, Remy P, Aouizerate J, Matignon M, Rostaing L, Lang P, Grimbert P. Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. *Transpl Int.* 2012; 25(5):e62-6.
53. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN, Li J, Mattiazzini A, Ciancio G, Chen L, Zilleruelo G, Abitbol C, Chandar J, Seeherunvong W, Ricordi C, Ikehata M, Rastaldi MP, Reiser J, Burke GW 3rd. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med.* 2011; 3(85): 85ra46.
54. Yu C, Fornoni A, Weins A, Hakroush S, Maiguel D, Sageshima J, Chen L, Ciancio G, Faridi MH, Behr D, Campbell KN, Chang JM, Chen HC, Oh J, Faul C, Arnaout MA, Fiorina P, Gupta V, Greka A, Burke GW 3rd, Mundel P. Abatacept in B7-1-Positive Proteinuric Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2013; 369(25): 2416–2423.
55. Delville M, Baye E, Durrbach A, Audard V, Kofman T, Braun L, Olagne J, Nguyen C, Deschênes G, Moulin B, Delahousse M, Kesler-Roussey G, Beaudreuil S, Martinez F, Rabant M, Grimbert P, Gallazzini M, Terzi F, Legendre C, Canaud G. B7-1 Blockade Does Not Improve Post-Transplant Nephrotic Syndrome Caused by Recurrent FSGS. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(8): 2520-7.
56. Sgambat K, Banks M, Moudgil A. Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28(11):2131-5.
57. Trachtman H, Vento S, Herreshoff E, Radeva M, Gassman J, Stein DT, Savin VJ, Sharma M, Reiser J, Wei C, Somers M, Srivastava T, Gipson DS. Efficacy of galactose and adalimumab in patients with resistant focal segmental glomerulosclerosis: report of the font clinical trial group. *BMC Nephrol.* 2015; 22(16): 111.
58. Alachkar N, Wei C, Arend LJ, Jackson AM, Racusen LC, Fornoni A, Burke G, Rabb H, Kakkad K, Reiser J, Estrella MM.. Podocyte effacement closely links to suPAR levels at time of post-transplantation focal segmental

glomerulosclerosis occurrence and improves with therapy. *Transplantation*. 2013; 96(7): 649–656.

59. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Montagnino G, Messa P. Long-term outcome of renal transplantation in adults with focal segmental glomerulosclerosis. *Transp Int*. 2010; 23(2): 208–216.