UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Récidive de la hyalinose segmentaire et focale primitive sur le greffon : intérêt des échanges plasmatiques et de l'immuno-adsorption - à propos de 11 cas

Présentée et soutenue publiquement le 31 octobre 2014 à 16 heures
Au Pôle Recherche

Par Valentine QUERSIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur NOËL Christian

Assesseurs :

Monsieur le Professeur HAZZAN Marc

Madame le Professeur COPIN Marie-Christine

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur PROVÔT François

Liste des abréviations utilisées

- **ACN** : anticalcineurines
- **ARA II** : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine
- **ATG** : anti-thymoglobuline
- **CMV** : cytomégalovirus
- **CS** : corticostéroïdes
- **CsA** : ciclosporine A
- **DP** : dialyse péritonéale
- **EER** : épuration extra-rénale
- **EP** : échanges plasmatiques
- **HD :** hémodialyse
- **HSF** : hyalinose segmentaire et focale
- **HTA** : hypertension artérielle
- **IA** : immuno-adsorption
- **IRCT** : insuffisance rénale chronique terminale
- **IS** : immunosuppression
- **IF** : immunofluorescence
- **IV** : intraveineux
- **IEC** : inhibiteur de l'enzyme de conversion
- **LGM** : lésions glomérulaires minimes
- **MMF** : mycophénolate mofétyl
- **NC** : non connu
- **NS** : non significatif

- **NTA** : nécrose tubulaire aigue
- **PBR** : ponction biopsie rénale
- **PFC** : plasma frais congelé
- **PO** : per os
- **RC** : rémission complète
- **RP** : rémission partielle
- **RPC** : rapport protéinurie sur créatininurie
- **SAD** : sérum albumine diluée
- **SN** : syndrome néphrotique
- **suPAR** : soluble urokinase plasminogene activating receptor
- **uPAR** : urokinase plasminogene activating receptor

SOMMAIRE

I.INTRODUCTION 3
II. MATERIELS ET METHODES 7
II .1 Critères d'inclusion 7
II.2 Protocole 7
II.2.1 Immunosuppression 7
II.2.2 Plasmathérapie 8
II.2.3 Prophylaxie à CMV 9
II.3 Recueil de données 10
II.4 Critères diagnostiques 10
II.4.1 Rechute 10
II.4.2 Rémission 10
III. OBSERVATIONS ET RÉSULTATS 11
III.1 Observation n°1 (Melle DAT) 11
III.1.1 Histoire de la néphropathie 11
III.1.2 Transplantation rénale 12
III.1. 3 Évolution post-transplantation 13
III.2 Observation n° 2 (Melle PON) 15
III.2.1 Histoire de la néphropathie 15
III.2.2 Transplantation rénale 16
III.2.3 Évolution post-transplantation 16
III.3 Observation n°3 (Melle DEC) 18
III.3.1 Histoire de la néphropathie 18
III.3.2 Transplantation rénale 19
III.3.3 Évolution post-transplantation 21
III.4 Observation n° 4 (Melle DAC) 22
III.4.1 Histoire de la néphropathie 22
III.4.2 Transplantation rénale 23
III.4.3 Évolution post-transplantation 23
III.5 Observation n°5 (Melle FAS) 26
III.5.1 Histoire de la néphropathie 26
III.5.2 Transplantation rénale 27
III.5.3 Évolution post-transplantation 27
III. 6 Observation n°6 (Mr LAM) 29
III.6.1 Histoire de la néphropathie 29
III.6.2 Transplantation rénale 29
III.6.3 Évolution post-transplantation 30
III.7 Observation n° 7 (Melle BER) 31
III.7.1 Histoire de la néphropathie 31
III.7.2 Transplantation rénale 32
III.7.3 Évolution post-transplantation 33
III.8 Observation n° 8 (Mr LAG) 35
III.8.1 Histoire de la néphropathie 35
III.8.2 Transplantation rénale 35
III. 8.3 Évolution post- transplantation 36
III.9 Observation n° 9 (Mme COC) 38
III.9.1 Histoire de la néphropathie 38
III.9.2 Transplantation rénale 39
III.9.3 Évolution post-greffe 39

III.10 Observation n°10 (Mr NIC) 41
III.10.1 Histoire de la néphropathie 41
III.1.10.2 Transplantation rénale 41
III.10.3 Évolution post-transplantation 42
III.11 Observation n° 11 (Mr CEN) 43
III.11.1 Histoire de la néphropathie 43
III.11.2 Transplantation rénale 43
III.11.3 Évolution post-transplantation 45
III. 12 Résultats 46
III.12.1 Épidémiologie, caractéristiques et évolution de la néphropathie initiale 46
III.2.2 Transplantation et évolution 46
IV. DISCUSSION 47
IV.1 Généralités 47
IV.2 Prise en charge actuelle de la récidive: 47
IV.2.1 Données épidémiologiques 47
IV.2.2 Expérience locale comparée à la littérature 48
IV.2.3 Facteurs de risque de récidive 49
IV.2.4 Intérêt physiopathologique de notre protocole 52
IV.2.5 Facteur de perméabilité circulant 53
IV.2.6 Limites du protocole 55
V. Conclusion 56
Bibliographie 57
Annexes 61

I.INTRODUCTION

La HSF est une entité anatomo-pathologique caractérisée par la présence de lésions scléreuses et hyalines glomérulaires et pouvant être associées à des dépôts immunologiques à type d'IgM et de C3. Ces lésions se développent de manière segmentaire (sur une partie du glomérule) et focale (sur certains glomérules). Sa prévalence est de 8 par million d'habitants (1).

Elle se révèle souvent par un SN, généralement impur et concerne 10 à 20 % des SN de l'enfant et 12 à 35 % des SN de l'adulte (2,3). Elle peut également débuter par une protéinurie de volume glomérulaire mais non néphrotique. Ces patients peuvent présenter une HTA et une hématurie microscopique. L'incidence de l'insuffisance rénale au diagnostic est variable.

Sur plan étiologique, cette néphropathie peut être primitive ou secondaire à des mutations génétiques, à des manifestations d'adaptation fonctionnelle ou à des modifications structurelles du glomérule.

- HSF primitive

Elle est liée à une hyperperméabilité glomérulaire en rapport avec une atteinte des podocytes et des pédicelles. L'obtention d'une rémission spontanée étant rare (4) un traitement immunosuppresseur est proposé :

- La corticothérapie est le traitement de première intention et permet l'obtention d'une RC dans 32 à 47 % des cas et d'une RP dans 19 à 29 % des cas (5). En l'absence de rémission à 6 mois, la poursuite des CS est inutile (6).
- La CsA représente le traitement de seconde intention. Elle est proposée lors d'une cortico-résistance, d'une contre-indication aux CS ou de rechutes

fréquentes sous CS. Généralement, une faible dose de CS est utilisée en association à la CsA (7). En l'absence de rémission après un traitement de 4 à 6 mois, on peut conclure à une ciclo-résistance (8–10).

- Le MMF est proposé comme traitement des HSF cortico-résistante. Le taux de rémission est de 70 % (11).
- Le tacrolimus a montré une efficacité avec l'obtention d'une RC chez 75 % des patients (12). Ce traitement est proposé lors des rechutes fréquentes cortico et ciclo-résistantes.
- Le cyclophosphamide est une alternative à la CsA et au tacrolimus dans la prise en charge des rechutes (13).

La rechute du SN ou de la protéinurie est fréquente et survient chez 25 à 36 % des patients en RC et chez plus de la moitié des patients en RP (5). Plusieurs facteurs de risques sont identifiés tels qu'une protéinurie importante, une insuffisance rénale au diagnostic et la présence, sur le plan anatomopathologique, d'une fibrose interstitielle.

- HSF génétique

Le constat de HSF cortico-résistantes a permis de mettre en évidence l'origine génétique de certaines HSF. Une mutation est identifiée chez 34 % des patients présentant un SN cortico-résistant parmi lesquels 67 % sont des mutations familiales et 25 % sont des mutations sporadiques. Chez les adultes, on retrouve 14 % de mutations génétiques (14). La plupart des protéines mutées sont impliquées dans le fonctionnement et la régulation des podocytes, en particulier la néphrine et la podocine.

En pratique courante, le séquençage de NPHS2 (gène codant pour la podocine) n'est effectué que si le variant R229Q (variant de NPHS2 de transmission autosomique récessive) est retrouvé. Ce variant est présent dans 25 % des formes familiales de HSF et dans 11 % des formes sporadiques, chez des patients présentant une hétérozygotie composite (15-17).

- HSF secondaire

Elles correspondent à une réponse adaptative à l'hypertrophie glomérulaire et à l'hyperfiltration, elles mêmes secondaire à une première pathologie. Les principales causes à évoquer sont la réduction néphronique, les causes toxiques ou iatrogènes, les causes virales et la néphropathie chronique d'allogreffe

Qu'elle soit primitive, secondaire ou génétique, la HSF évolue vers l'IRCT et un traitement symptomatique anti-protéinurique est toujours proposé.

Lorsque les malades sont au stade terminal de l'insuffisance rénale, la transplantation représente le traitement de choix, quelle que soit la cause de la néphropathie.

Les HSF primitives présentent un risque de récidive élevé, atteignant 30 à 50 % des patients lors d'une première greffe et jusqu'à 100 % lors des suivantes (18–20). Les HSF secondaires ou génétiques ont un risque de récidive faible voire nul (21,22) même si l'absence de récidive des HSF génétiques est actuellement controversée puisque des récidives post-transplantation sont décrites chez des patients porteurs de mutation de NPHS2 (23).

La récidive sur le greffon est définie par la réapparition d'une protéinurie de volume glomérulaire, avec ou sans SN et en l'absence d'autres causes pouvant être à

l'origine de cette protéinurie. Elle survient généralement très rapidement après la greffe : dans les heures voire les jours qui suivent la transplantation rénale (24,25). Elle est rarement plus fruste, dans les mois voire les années suivant la greffe (26).

En cas de récidive, le risque de perte du greffon est majeur et un traitement préventif ou curatif de la récidive associant des séances d'EP à une IS (CS et CsA initialement administrée en IV) peut être proposé au patient.

Notre étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité de ce schéma thérapeutique chez nos patients atteints de récidive de HSF primitive sur le transplant, qu'il soit administré en préventif ou en curatif.

II. MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective portant sur des patients atteints de HSF primitive et ayant bénéficié d'un protocole de plasmaphérèse préventif ou curatif lors d'une transplantation rénale. Tous les patients atteints de HSF primitive et transplantés dans notre centre sont inclus depuis 2009.

II .1 Critères d'inclusion

- Insuffisance rénale chronique terminale
- HSF primitive suspectée ou prouvée au plan anatomopathologique
- Pas d'arguments pour une cause secondaire de HSF
- Transplantation rénale

II.2 Protocole

II.2.1 Immunosuppression

Le protocole d'immunosuppression comporte :

- Une induction par ATG à 1,25 mg/kg/j de J0 à J4
- Corticoïdes :

  60 mg/j pendant 4 semaines

  30 mg/j pendant 2 semaines

  15 mg/j pendant 2 semaines

  10 mg/j pendant 2 semaines

  7,5 mg/j pendant 2 semaines

puis selon le protocole habituel de décroissance des CS soit :

à 3 mois : 6 mg/m2/jour

à 4 mois : 4 mg/m2/jour

à 6 mois : 3,5 mg/m2/jour

à 12 mois : 3 mg/m2/jour

puis : 0,1 mg/kg/jour

- Ciclosporine A : débutée par voie IV continue à la posologie de 80 mg/m2/24H pendant 15 jours. Un dosage sérique est réalisé 12 à 24 heures après le début de la perfusion. Un relais PO est ensuite effectué avec un objectif de taux résiduel aux alentours de 300 ng/ml (entre 250 et 400 ng/ml)
- Mycophénolate mofétyl : 2 g/j en deux prises par jour durant les 15 premiers jours puis 750 mg 2/j.

II.2.2 Plasmathérapie

Le protocole d'EP intensifs est le suivant (protocole Niaudet (27)):

- Échange d'1,5 à 2 fois la masse plasmatique (calculée selon la formule suivante : masse plasmatique = 0,065 × poids × (1-hématocrite))
- Échange avec du PFC lors de la première séance post-greffe
- Échange avec deux tiers d'albumine (SAD 4 %) et un tiers de macromolécules (VOLUVEN®) lors des séances suivantes.
- Un premier EP est effectué si possible avant la greffe (J0)
- Si la réalisation du premier EP est impossible en préopératoire, il est à effectuer dès que possible en post-opératoire
- Les séances d'EP sont ensuite programmées comme suit :

  Une séance trois fois par semaine pendant 3 semaines

Une séance deux fois par semaine pendant 3 semaines

Une séance hebdomadaire jusqu'à la fin du 3ème mois

Une séance mensuelle jusqu'à 15 mois

Une séance une fois tous les 2 mois jusqu'à 2 ans puis selon l'évolution clinico-biologique des patients

Les EP sont réalisés par méthode de centrifugation, sur plasauto ou haemonetics.

En cas d'échec des EP, ceux ci sont interrompus au profit de l'IA dans le but d'améliorer la spécificité de la technique employée. Les séances d'IA sont réalisées sur apheresis Unit – therasorb IgFlex.

En cas de dépendance à la technique ou d'échec des EP et de l'IA, un traitement par rituximab, à la posologie de 375 mg/m2, 2 injections en IV réalisées à une semaine d'intervalle est proposé.

Ce protocole est réalisé de façon préventive ou curative.

II.2.3 Prophylaxie à CMV

En cas de couple à risque pour le cytomégalovirus (CMV), une prophylaxie par valganciclovir est instaurée pendant les six premiers mois suivant la greffe.

II.3 Recueil de données

- Avant greffe : antécédents personnels et familiaux, rapidité d'évolution vers l'IRCT, âge au diagnostic, traitements dont a bénéficié le patient, durée d'évolution de la pathologie avant la mise en dialyse, technique d'épuration extra-rénale choisie
- Greffe : degré d'immunisation préalable, groupe sanguin, caractéristiques du couple donneur-receveur (HLA, sérologie CMV), traitement immunosuppresseur
- Suivi post-greffe : créatininémie, albuminémie, protidémie, protéinurie des 24h et RPC, anatomopathologie (PBR à 3 mois)
- Récidive de la HSF : délai transplantation-récidive, prise en charge de la récidive, survie du greffon

II.4 Critères diagnostiques

II.4.1 Rechute

La rechute est diagnostiquée si la protéinurie est supérieure à 3 g/24h ou si le RPC est supérieur à 3 g/g, sans attendre une baisse de l'albuminémie ou de la protidémie.

II.4.2 Rémission

Complète : RPC < 0,5, protidémie > 60 g/l et albuminémie > 30 g/l.

Partielle : RPC < 3 g/g et albuminémie entre 20 et 30 g/l.

III. OBSERVATIONS ET RÉSULTATS

III.1 Observation n°1 (Melle DAT)

Transplantation le 13 décembre 2009

- Antécédent personnel :
    - Néphrectomie bilatérale pour HTA mal équilibrée
- Pas d'antécédents familiaux de HSF
- Pas d'exploration génétique de la HSF

III.1.1 Histoire de la néphropathie

En 1994, à l'âge de 4 ans, Melle DAT présente un SN pur sans exploration anatomopathologique. Un traitement par CS est introduit, associé à un traitement symptomatique du SN et à un traitement néphroprotecteur.

Initialement cortico-sensible, l'évolution est marquée par des rechutes de plus en plus fréquentes : une première en 1998, une seconde en 1999 puis 2 rechutes successives en 2000. Tous ces épisodes restent cortico-sensibles. Lors du cinquième épisode en janvier 2002, devant le nombre et la fréquence de ces rechutes, un traitement par CsA est introduit.

En Mars 2002, la première PBR est réalisée :

- Microscopie optique : glomérules normaux
- Immunofluorescence : dépôts d'IgG, d'IgA, de C1q et de C3.

L'IS par CsA est maintenue et du MMF est introduit. La maladie est contrôlée pendant 3 ans.

En 2005, à l'âge de 15 ans, la patiente présente une sixième rechute (sous CsA et MMF). Une deuxième PBR est réalisée :

- Microscopie optique : lésions de HSF sur 7 des 19 glomérules.

La fonction rénale s'est lentement et progressivement dégradée lors des 11 années d'évolution de la maladie jusqu'au stade terminal de l'insuffisance rénale. Elle choisit la DP d'août 2005 à juin 2006 puis elle est transférée vers l'HD en juin 2006 en raison de la survenue de péritonites médicales à répétition.

III.1.2 Transplantation rénale

Le 13 décembre 2009, elle bénéficie d'une transplantation rénale en néphropédiatrie à Lille. De groupe AB+, elle ne présente pas d'immunisation préalable. Il s'agit d'une transplantation réalisée avec un greffon de donneur décédé à l'âge de 24 ans (décès de cause indéterminée). La sérologie CMV est positive chez le donneur et négative chez le receveur. L'ischémie froide a duré 28 heures et 20 minutes. Le couple donneur-receveur a les caractéristiques suivantes : 2 mismatch en A, 2 mismatch en DR et un mismatch en B.

L'IS débutée est triple et comprend des CS (60 mg), du MMF (500 mg, 2 par jour), de la CsA (110 mg/24h, initialement administrée en IV), après une induction par du SIMULECT® (20 mg, à J0 et à J4). Il n'y a pas d'EP réalisés en pré-greffe. La patiente n'est pas incluse dans le protocole de façon préventive.

III.1. 3 Évolution post-transplantation

La reprise de la diurèse est immédiate et il n'y a pas de retard de fonctionnement du greffon.

À J2 de la greffe, la protéinurie récidive : elle est de 1,53 g/l (créatininurie non disponible), associée à une hypoprotidémie à 58 g/l. Il n'y a pas d'hypoalbuminémie (40 g/l). Il est décidé de débuter des séances d'EP en vue d'un traitement curatif d'une récidive précoce de la HSF sur le greffon. Ils sont débutés dès J2. Le schéma des séances d'EP est celui du protocole Niaudet (cf matériels et méthodes). L'IS n'est pas modifiée et comprend CS, MMF et CsA.

Après initiation des EP, l'évolution est favorable avec une protéinurie qui régresse : après une semaine d'EP, le RPC est à 0,10 g/g et la protidémie est à 47 g/l et à 3 mois de l'initiation des EP, le RPC est à 0,07 g/g et la protidémie à 67 g/l.

La biopsie du greffon réalisée à 3 mois retrouve quelques lésions d'inflammation interstitielle (i2) et de tubulite (t2) associées à une microvacuolisation tubulaire, probablement en rapport avec une toxicité des ACN. L'ensemble des lésions observées fait porter le diagnostic de rejet aigu à médiation cellulaire T de grade IA. Elle est alors traitée par des bolus de CS en mars 2010 (SOLUMEDROL® 850 mg par jour pendant 3 jours) et par une majoration de la posologie des CS PO à 60 mg/j pendant 15 jours suivie d'une décroissance progressive. Cette prise en charge est efficace puisqu'en juin 2010, à 6 mois de la transplantation, la créatinine est à 9 mg/l, le RPC à 0,08 g/g et l'albuminémie à 37 g/l.

Les séances d'EP ont pris fin en octobre 2011.

Actuellement, la patiente est à 5 ans de la greffe et il n'y a pas de récidive sur le transplant avec une créatinine plasmatique à 14 mg/l, une protéinurie négative et une albuminémie à 42 g/l sous une IS associant CsA et azathioprine (arrêt du MMF en

raison de sa tératogénicité et du désir de grossesse de la patiente en septembre 2013).

Évolution biologique de Melle DAT

	S1	M1	M6	M12	M24	5 ans
Créatinine (mg/l)	7	8	9	8	10	14
Albuminémie (g/l)	33	40	37	42	38	42
PCR (g/g)	0,10	0,11	0,08	0,06	0,02	négative

III.2 Observation n° 2 (Melle PON)

Transplantation rénale le 31 mars 2012

- Pas d'antécédents personnels
- Pas d'antécédents familiaux de HSF
- Pas d'exploration génétique de la HSF

III.2.1 Histoire de la néphropathie

L'histoire de cette patiente débute en 2005, à l'âge de 18 ans, par la découverte d'une dyslipidémie et d'une HTA avec retentissement électrocardiographique et échocardiographique.

Fin 2006, une insuffisance rénale est diagnostiquée (créatininémie à 14 mg/l) associée à une protéinurie de volume glomérulaire à 9 g/24h, sans SN et à une hématurie microscopique. Les reins sont de taille et de morphologie normales. La PBR réalisée en novembre 2006 met en évidence des glomérules optiquement normaux avec toutefois un léger épaississement mésangial et un glomérule scléreux. Le diagnostic retenu est LGM avec possible lésions de HSF non observées à la PBR. Sur le plan thérapeutique, elle bénéficie de bolus de CS, relayés par une corticothérapie PO à la posologie de 1 mg/kg.

Cette néphropathie va se révéler être cortico-résistante puisqu'à 2 mois du début du traitement, elle présente un SN avec une protéinurie des 24h à 4,32 g et une albuminémie à 25 g/l. Le traitement est modifié et de la CsA est introduite en février 2007. La patiente va développer une hypertrichose importante et invalidante motivant l'arrêt de la CsA et l'introduction du tacrolimus en mars 2007. Sous tacrolimus et CS,

on observe une réponse partielle au traitement avec une albuminémie qui se normalise et une persistance de la protéinurie (RPC à 1,78 g/g et albuminémie à 38,9 g/l en juin 2007).

La fonction rénale se détériore progressivement et la créatininémie est à 31 mg/l à un an du diagnostic.

En avril 2008, à 2 ans du diagnostic initial, la dialyse est débutée. La technique choisie est la DP. La protéinurie lors de l'initiation de l'EER reste élevée à 4,5 g/24h.

III.2.2 Transplantation rénale

Le 31 mars 2012, à l'âge 24 ans, la patiente est transplantée. Elle est de groupe sanguin A- et n'est pas immunisée. Il s'agit d'une greffe réalisée avec un rein cadavérique (donneur de 31 ans, mort encéphalique dans les suites d'un arrêt hypoxique). Il existe deux mismatch en A, en B et en DQ, un seul en DR. Donneur et receveur sont séropositifs pour le CMV. L'ischémie froide est de 8 heures et 52 minutes.

La patiente est incluse dans le protocole Niaudet de façon préventive et les EP sont débutés à J1.

III.2.3 Évolution post-transplantation

La reprise de fonction du greffon a été immédiate avec une créatininémie à 15 mg/l à S1.

Il n'y a pas de récidive de la néphropathie avec une protéinurie à 0,45 g/24h à une semaine de la greffe.

A 3 mois, le RPC est à 0,06 g/g, la protidémie à 57 g/l et l' albuminémie à 39 g/l.

La biopsie de greffon réalisée à 3 mois ne retrouve pas de lésions de HSF mais quelques lésions de rejet borderline. La CsA et les CS sont arrêtés et relayés par du tacrolimus.

A 2 ans de la greffe, alors que les EP sont arrêtés, il n'y pas de récidive du SN :

- albuminémie : 43 g/l
- protidémie : 65 g/l
- PCR : 0,5 g/g

La créatinine est à 12 mg/l sous MMF et tacrolimus.

Évolution biologique de Melle PON

	S1	M1	M6	M12	M24
Créatinine (mg/l)	15	15	12	11	12
Albuminémie (g/l)	26	31	43	43	43
PCR (g/g)	0,45	0,14	0,2	0,3	0,5

III.3 Observation n°3 (Melle DEC)

Transplantation rénale le 13 novembre 2012

- Pas d'antécédents personnels
- Pas d'antécédents familiaux de HSF
- Pas d'exploration génétique de la HSF

III.3.1 Histoire de la néphropathie

À l'âge de 5 ans, en 1988, un SN pur est diagnostiqué chez Melle DEC. Un traitement par CS est prescrit, qui s'avère être initialement efficace. Puis, elle présente plusieurs épisodes de rechutes sur un mode néphrotique et évolue vers la cortico-dépendance puis vers la cortico-résistance. C'est cette cortico-résistance qui motive la prescription de CsA en association aux CS en 1996. Dans un premier temps, ce traitement est efficace.

En 1999, elle rechute à nouveau sous CS et CsA. La corticothérapie est majorée sans effet sur le SN. Une PBR réalisée en novembre 1999 retrouve 18 glomérules dont 16 sont normaux et dont 2 présentent des lésions de hyalinose débutante.

Au vu des résultats de la biopsie, un traitement par MMF est débuté. Comme les traitements précédents, il est inefficace et est arrêté en décembre 2000.

Un quatrième traitement immunosuppresseur par azathioprine est prescrit en mai 2001, également inefficace. Lors de l'introduction de ce traitement, la fonction rénale est déjà altérée avec une créatininémie à 15 mg/l.

En janvier 2002, la patiente est toujours néphrotique et l'insuffisance rénale évolue puisque la créatinine est à 30 mg/l. Devant cette dégradation rapide, une deuxième

PBR est réalisée en mars 2002. Elle retrouve des lésions de HSF avec plus de 50% des glomérules hyalins associés à un retentissement chronique interstitiel et tubulaire sévère.

L'EER est débutée en avril 2002. La technique choisie est la DP.

III.3.2 Transplantation rénale

III.3.2.1 Première greffe rénale

Le 10 septembre 2002, Melle DEC va bénéficier d'une première transplantation rénale. La patiente est non immunisée et de groupe O+. Il s'agit d'une greffe effectuée à partir d'un rein cadavérique. Il existe un mismatch sur le locus A, deux mismatch sur le locus B, un mismatch sur le locus DR. La sérologie CMV est positive chez le donneur et négative chez le receveur.

L'induction de l'IS est réalisée par ATG pendant 5 jours. Le reste du traitement immunosuppresseur comprend des CS, du MMF et une introduction retardée de CsA.

Les suites sont simples, sans retard de fonctionnement du greffon.

La patiente a récidivé une protéinurie de faible volume dès J9 (0,66 g/24h). L'IS n'est pas modifiée et un traitement anti-protéinurique par IEC est introduit.

A deux mois de la transplantation, le SN récidive avec une protéinurie à 3,88 g/24h et une hypoalbuminémie franche.

A 3 mois post-greffe, la patiente bénéficie d'une biopsie du greffon :

- Microscopie optique : glomérules normaux
- Immunofluorescence : positivité des IgM au niveau du mésangium et positivité du C3 au niveau des parois artériolaires.

L'ensemble des éléments cliniques, biologiques et histologiques est compatible avec le diagnostic de récidive précoce de la néphropathie initiale sur le greffon. Le traitement immunosuppresseur comporte alors CsA et CS (le MMF est stoppé à 3 mois de la greffe dans le cadre d'une étude visant à diminuer le traitement immunosuppresseur chez les transplantés rénaux). L'IS n'est pas modifiée en première intention et le traitement anti-protéinurique est poursuivi. Ce traitement est sans effet puisque la patiente reste néphrotique (protéinurie : 3,5 g/24h et protidémie : 57 g/l en novembre 2003 à plus d'un an de la transplantation).

En 2005, la CsA est interrompue au profit du tacrolimus au vu de la persistance de la protéinurie. Malheureusement, ce traitement est également inefficace puisqu'une protéinurie de volume glomérulaire persiste (protéinurie : 4,75 g/24h en 2008, protidémie : 64 g/l, albuminémie : 33 g/l). La patiente présente une dysfonction chronique du greffon secondaire à la récidive de la HSF sur le transplant.

En 2010, elle est à nouveau dialysée (DP).

III.3.2.2 Deuxième greffe rénale

Elle est transplantée une deuxième fois le 13 novembre 2012. Cette seconde greffe est réalisée dans un contexte d'hyper-immunisation, à partir d'un rein cadavérique (donneur de 38 ans, décès secondaire à un arrêt hypoxique sur inhalation). Il existe un mismatch en A, en B et en DR et deux mismatch en DQ. Le donneur et le receveur sont séropositifs pour le CMV. La durée d'ischémie froide est de 13 heures. La patiente est incluse dans le protocole Niaudet. Les EP sont débutés en pré-greffe.

III.3.3 Évolution post-transplantation

Il n'y a pas de retard de fonctionnement du greffon avec une créatininémie à 11 mg/l à une semaine de la greffe.

La protéinurie disparait progressivement puisque le RPC est 0,69 g/g à une semaine de la greffe et à 0,06 g/g à 3 mois. L'albuminémie est normale (42 g/l à un mois).

La biopsie du greffon réalisée à 3 mois retrouve une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire de grade 1 ainsi qu'une très discrète infiltration interstitielle isolée de grade 1.

A 18 mois de la transplantation, la patiente n'a pas récidivé la néphropathie initiale sous une IS triple comprenant tacrolimus (la CsA ayant été arrêtée en raison de l'hyperpilosité et de l'hypertrophie gingivale), MMF et CS.

Évolution biologique de Melle DEC

	S1	M1	M6	M12	M18
Créatinine (mg/l)	11	12	10	10	10
Albuminémie (g/l)	35	42	39	41	43
PCR (g/g)	0,69	0,18	0,06	0,12	0,05

III.4 Observation n° 4 (Melle DAC)

Transplantation rénale le 18 novembre 2012

- Antécédents personnels :
    - Néphrectomie bilatérale en 2004 (SN invalidant chez une patiente hémodialysée)
    - Parathyroïdectomie en janvier 2009 pour hyperparathyroïdie autonomisée
- Pas d'antécédents familiaux de HSF
- Pas d'exploration génétique de la HSF

III.4.1 Histoire de la néphropathie

En mars 1997, à l'âge de 8 ans, Melle DAC présente un SN pur. Une corticothérapie est débutée. La néphropathie est cortico-dépendante et une première PBR est réalisée après plusieurs épisodes de rechutes. Elle retrouve un aspect de LGM. Le SN devient cortico-résistant et un traitement par CsA est introduit, initialement efficace. Puis, la patiente évolue vers la ciclo-résistance. Les tentatives de prise en charge par MMF, cyclophosphamide et EP ne permettent pas d'obtenir de rémission. La fonction rénale se dégrade progressivement et la patiente débute l'EER en février 2004. La technique choisie est l'HD.

III.4.2 Transplantation rénale

La patiente est greffée le 18 novembre 2012. La transplantation est réalisée à partir d'un rein prélevé sur un donneur décédé de 41 ans (AVC ischémique). Elle est de groupe sanguin A+. Au plan immunologique, elle ne présente pas d'anticorps anti-HLA préformés et il existe un mismatch sur les locus A, DR et DQ et deux mismatch en B. La durée d'ischémie froide est de 17 heures et 51 minutes. La sérologie CMV est positive chez le receveur et négative chez le donneur. L'IS est conforme à celle du protocole Niaudet. Les EP sont débutés à J1.

III.4.3 Évolution post-transplantation

Les suites opératoires sont marquées par un retard de fonctionnement du greffon, requérant la poursuite de l'HD jusque J17. L'échographie doppler du greffon et l'angio-IRM n'objectivent pas d'anomalie de la vascularisation rénale, mais une néphrographie très retardée. Une PBR est réalisée à J5 et retrouve des lésions de NTA, associées à des lésions de toxicité des ACN et à la présence de lésions vasculaires du donneur. Il n'y a pas de dépôts en IF.

A une semaine de la greffe, la créatinine est à 54 mg/l, l'albumine à 34 g/l. La patiente est oligurique.

L'évolution a néanmoins été favorable, avec une décroissance progressive de la créatininémie à 14 mg/l à un mois de la transplantation.

A 1 mois de la greffe, la patiente est à nouveau protéinurique avec un RPC à 8,9 g/g et une albuminémie à 31 g/l malgré les plasmaphérèses intensives. Le RPC à 5,4 g/g à 3 mois, l'albuminémie est à 34 g/l et la PBR retrouve une récidive de la

néphropathie initiale mais également un rejet aigu à médiation cellulaire T de grade IIa.

Comme établie dans notre protocole, la décision d'un transfert vers l'IA est prise face à cette évolution défavorable sous EP. Une première série de 10 séances d'IA a lieu du 6 au 29 mars 2013 (3ème et 4ème mois post-greffe). Le 29 mars 2013, la protéinurie est à 0,26 g/24h : l'IA est un succès. Une deuxième série de 10 séances est débutée le 2 avril.

Malheureusement, après la 4ème séance de cette 2ème série, la patiente interrompt le protocole en raison des contraintes liées à la technique. Elle récidive à nouveau, avec une protéinurie à 10 g/24h et une albuminémie à 33 g/l. Elle accepte de reprendre les séances d'IA mais ne se rend qu'à 4 des séances prévues en juillet et 2 des séances prévues en août. Ces 6 séances ne permettent par d'améliorer la protéinurie.

Comme convenu dans notre protocole, un traitement par rituximab à la posologie de 375 mg/m2 est instauré. Elle reçoit 2 injections à une semaine d'intervalle pendant le neuvième mois de greffe (29 août et 5 septembre 2013). Lors de la première injection, la créatinine est à 20 mg/l, la protidémie à 40 g/l, l'albuminémie à 22 g/l et RPC à 6,11 g/g.

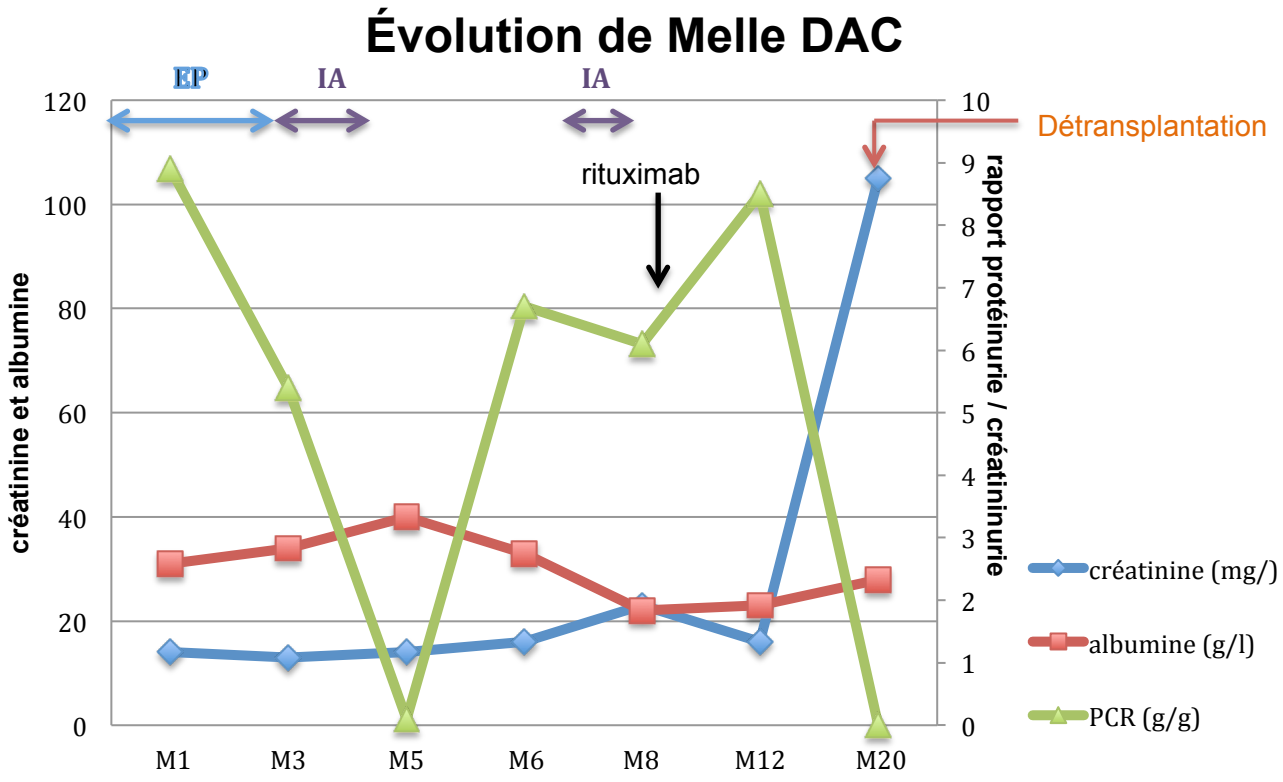
Ce traitement se révèle être inefficace puisqu'en novembre 2013, la patiente présente est toujours protéinurique (RPC à 8,6 g/g).

La patiente est hospitalisée en juillet 2014 pour insuffisance rénale aigue, associée à une sensibilité abdominale en regard du greffon. Elle a spontanément arrêté tout traitement immunosuppresseur. La PBR retrouve des lésions de rejet aigu actif mixte à médiation humorale et cellulaire T de grade IB et un œdème interstitiel important nécessitant une détransplantation en urgence. L'examen anatomopathologique du

rein détransplanté retrouve essentiellement des lésions sévères de rejet aigu à médiation cellulaire T.

Évolution biologique de Melle DAC

	S1	M1	M6	M12	M20
Créatinine (mg/l)	54	14	16	16	105
Albuminémie (g/l)	24	31	33	23	28
PCR (g/g)	NS	8,9	6,7	8,6	NC



III.5 Observation n°5 (Melle FAS)

Transplantation rénale le 13 décembre 2012

- Pas d'antécédents personnels
- Pas d'antécédent familiaux de HSF
- Recherche de mutation génétique (podocine) : négative

III.5.1 Histoire de la néphropathie

En avril 2008, lors du troisième mois d'une première grossesse, Melle FAS va présenter un SN impur, associé à une insuffisance rénale (créatininémie à 15 mg/l). La protéinurie des 24h est de 12 g et l'albuminémie à 24 g/l. La patiente est âgée de 23 ans. Cette grossesse se conclut par une interruption thérapeutique lors du 7ème mois et la patiente accouche d'un enfant mort-né. Une PBR est réalisée permettant de diagnostiquer une HSF primitive. Une corticothérapie est débutée en septembre 2008 à la posologie de 1 mg/kg/jour pendant six mois puis Melle FAS cesse tout suivi néphrologique pendant 15 mois.

En juin 2010, elle consulte à nouveau. Elle présente une protéinurie de volume glomérulaire sans SN (protéinurie à 3,8 g/24h et albuminémie à 39 g/l). La fonction rénale s'est dégradée avec une créatininémie à 24 mg/l. Un traitement anti-protéinurique est introduit permettant de réduire la protéinurie à 700 mg/24h. L'IS n'est pas reprise. La fonction rénale se dégrade et la patiente débute la DP en novembre 2012.

III.5.2 Transplantation rénale

Le 13 décembre 2012, elle bénéficie d'une transplantation rénale dans un contexte d'hyper-immunisation. Le groupe sanguin est A+. La greffe est réalisée à partir d'un rein cadavérique (arrêt cardiaque dans un contexte d'infarctus du myocarde chez un homme de 53 ans). Il existe un mismatch sur le locus B et un mismatch sur le locus DR. Les sérologies CMV sont négatives chez le donneur et le receveur. Le temps d'ischémie froide est de 19 heures et 5 minutes.

L'IS est celle de notre protocole et le premier EP est réalisé à J1.

III.5.3 Évolution post-transplantation

La transplantation a présenté quelques difficultés techniques liées au greffon qui présente une artère native et deux artères polaires inférieures ainsi qu'un uretère court. La patiente a donc bénéficié à J1 d'un écho-doppler puis d'une angio-IRM rénale qui objective une ischémie du pôle inférieur du greffon en rapport avec une thrombose des deux artères polaires. Après avis chirurgical et discussion collégiale, il est décidé de ne pas intervenir à nouveau sur ces deux artères et les suites opératoires sont satisfaisantes avec une reprise immédiate de fonctionnement du greffon.

A une semaine de la transplantation, la créatininémie est à 14 mg/l.

A un mois de la greffe, le protocole d'IS est modifié : le MMF est stoppé en raison de la survenue d'une septicémie à *Enterobacter cloace* et d'une symptomatologie digestive à type de diarrhées, le relais est assuré par évérolimus. La CsA est également arrêtée en raison d'une hyperpilosité invalidant la patiente au profit du tacrolimus.

Il n'y a pas de récidive de la néphropathie initiale avec un RPC à 0,44 g/g à 3 mois de la greffe et une albuminémie normale (44 g/l).

La biopsie de greffon à 3 mois de la transplantation ramène une carotte biopsique composée d'un tissu rénal entièrement modifié par une nécrose de coagulation correspondant à un infarctus. Une deuxième tentative de biopsie retrouve le même résultat. Au vu de ses résultats anatomopathologiques, une angio-IRM rénale est réalisée qui objective un infarctus de la partie antérieure et inférieure du greffon étendue sur 5,5 cm de hauteur, épargnant la région moyenne et le pôle supérieur.

A un an de la transplantation, la protéinurie s'est à nouveau majorée (RPC à 1,5 g/g). La fonction rénale continue à se détériorer progressivement (créatinine 17 mg/l).

La majoration de la protéinurie est apparue lors de l'introduction de l'évérolimus. En juin 2014, ce traitement est interrompu. Un traitement par azathioprine est instauré. La modification de l'IS semble être efficace puisqu'en juillet 2014, la protéinurie est de 0,365 g/l (créatininurie non disponible) et que début septembre, elle est de 0,57 g/l (créatininurie non disponible). Nous concluons à une toxicité de l'évérolimus.

Évolution biologique de Melle FAS

	S1	M1	M6	M12
Créatinine (mg/l)	14	15	15	17
Albuminémie (g/l)	34	35	40	43
PCR (g/g)	0,75	0,67	0,44	1,5

III. 6 Observation n°6 (Mr LAM)

Transplantation rénale le 24 janvier 2013

- antécédent personnel :
    - parathyroïdectomie pour hyperparathyroïdie autonomisée
- pas d'antécédents familiaux de HSF
- Pas d'exploration génétique de la HSF

III.6.1 Histoire de la néphropathie

L'histoire de Mr LAM débute à l'âge de 20 ans, en 1999, par la survenue d'un SN pur. La PBR objective des LGM. Ce SN, initialement cortico-sensible, va rapidement évoluer vers la cortico-résistance. Il est également résistant à la CsA, au MMF et au cyclophosphamide.

Le patient va débuter l'HD à 2 ans du diagnostic.

III.6.2 Transplantation rénale

Il est transplanté à l'âge de 33 ans, le 24 janvier 2013. Il est de groupe A+ et ne présente pas d'anticorps anti-HLA préalables. Il existe un mismatch sur le locus A et 2 mismatch en B, en DR et en DQ. Les sérologies CMV sont positives pour le donneur et pour le receveur. La durée d'ischémie froide est de 17 heures et 50 minutes. Les EP sont débutés à J1.

`

III.6.3 Évolution post-transplantation

L'évolution est marquée par un retard de fonctionnement du greffon nécessitant la réalisation de deux séances d'HD en post-greffe. La PBR réalisée en urgence à J8 ne retrouve pas d'argument pour un rejet aigu ou pour une récidive de la néphropathie initiale. Elle retrouve des lésions de NTA, associées à des lésions de micro-vacuolisation tubulaire évoquant une toxicité des ACN ainsi que des lésions vasculaires du donneur.

La reprise de la diurèse survient à une semaine de la transplantation. Elle est associée à une décroissance progressive de la créatininémie.

Initialement, la protéinurie persiste malgré les EP. Une amélioration à un mois est observée avec un RPC à 0,25 g/g.

Malheureusement, le patient l'état général du patient se dégrade et il décède des suites d'un choc septique à point de départ urinaire (urinome infecté, favorisé par une brêche vésicale et suspicion d'angéite à CMV) le 8 mars 2013.

La dernière protéinurie mesurée est négative.

III.7 Observation n° 7 (Melle BER)

Transplantation rénale : 30 avril 2013

- Antécédents personnels :
    - néphrectomie gauche en 2004 en raison d'une HTA mal contrôlée sous quadrithérapie et hémodialyse
    - parathyroïdectomie pour d'une hyperparathyroïdie autonomisée
- Pas d'antécédents familiaux de HSF
- Pas d'exploration génétique de la HSF

III.7.1 Histoire de la néphropathie

Melle BER est suivie en néphrologie depuis l'âge de 8 ans. Son suivi néphrologique a débuté en juin 1994, lors de la découverte d'un SN pur. Des CS sont prescrits. La PBR réalisée en septembre 1994 devant la cortico-résistance de ce SN retrouve des lésions de HSF sur 50% des glomérules. Un traitement par CsA est débuté en octobre 1994 permettant d'obtenir une RP. Il est arrêté en mai 1996 et seul un traitement anti-protéinurique par IEC est maintenu.

En octobre 1996, une deuxième PBR est réalisée au vu de la persistance de la protéinurie. Elle retrouve une aggravation des lésions de HSF. Les IEC sont poursuivis.

Une troisième PBR est réalisée en décembre 1998 face à la persistance de la protéinurie glomérulaire et retrouve toujours les lésions de HSF sur plus de 50 % des glomérules. Le traitement par CsA est repris en janvier 1999 puis relayé par du MMF

dès août 1999 en raison de l'apparition d'une insuffisance rénale. Ce traitement a été transitoirement efficace et la patiente est en RP.

En mars 2003, alors qu'elle est toujours traitée par MMF, Melle BER bénéficie de 33 séances d'EP au vu de l'aggravation de l'insuffisance rénale et de la réapparition d'un SN. La créatininémie est alors à 21 mg/l, la protéinurie à 5,36 g/l (créatininurie non disponible) et l'albuminémie à 21 g/l. Les EP sont inefficaces : en mai 2003, la créatininémie s'est majorée à 28,8 mg/l et le SN persiste avec une protéinurie à 6 g/l (créatininurie non disponible) et une albuminémie à 18 g/l.

La fonction rénale se dégrade et en février, 2004, elle débute l'EER (HD).

III.7.2 Transplantation rénale

Pendant plusieurs années, la patiente refuse l'idée de la transplantation rénale, par peur du bloc opératoire, de l'IS (en particulier de la CsA qui avait engendré chez elle une hyperpilosité invalidante) et de la récidive de la néphropathie sur le greffon.

À l'âge de 27 ans, le 30 avril 2013, Melle BER est transplantée. Elle est de groupe sanguin O+. Il s'agit d'une greffe réalisée à partir d'un rein cadavérique (donneur de 31 ans, mort encéphalique suite à AVC ischémique). Il existe deux mismatch sur le locus A, un mismatch sur le locus B et un mismatch sur le locus DR. La patiente n'est pas immunisée en pré-greffe. Donneur et receveur sont séronégatifs pour le CMV. La durée d'ischémie froide est de 16 heures et 50 minutes.

Le traitement immunosuppresseur introduit est celui décrit dans notre protocole. Les EP sont débutés dès J1.

III.7.3 Évolution post-transplantation

Les suites immédiates de la greffe sont marquées par un retard de fonctionnement du greffon. La patiente est oligo-anurique et nécessite une prise charge en HD en post-opératoire. Une biopsie est réalisée à quinze jours de la transplantation et retrouve un œdème interstitiel (i3), une inflammation microvasculaire (g2, v2, ptc2), une atrophie tubulaire (cv2) sans dépôts de C4d, faisant suspecter un rejet aigu à médiation humorale associé à un rejet aigu cellulaire. La recherche de DSA est négative. Il n'y a pas de lésions de HSF. Ce rejet a nécessité une prise en charge associant des bolus de SOLUMEDROL®, des immunoglobulines polyvalentes et une intensification des séances d'EP. Le reste du traitement immunosuppresseur n'est pas modifié. L'évolution est lentement favorable. Une PBR de contrôle est réalisée à quinze jours de la première (soit à un mois de la transplantation). Elle retrouve une amélioration des lésions (g1, i2, v2, ptc2, cv0).

La PBR réalisée à 3 mois est en faveur d'une amélioration des lésions de rejet (g1, i0, v0, ptc1, cv0). Elle retrouve une macrovacuolisation tubulaire marquée, probablement en rapport avec une toxicité des ACN. Il n'y a pas de lésions de HSF. La créatinine plasmatique est à 22 mg/l, l'albuminémie à 34 g/l et le RPC à 0,25 g/g.

Actuellement, à plus d'un an de la greffe, la patiente ne présente pas de récidive de la protéinurie. La créatininémie est à 14 mg/l et le RPC est à 0,06 g/g. Le protocole d'EP est toujours en cours. L'IS comprend CsA, CS et MMF.

Evolution biologique de Melle BER

	S1	M1	M6	M12
Créatinine (mg/l)	41	68	16	14
Albumine (g/l)	30	27	39	44
PCR (g/g)	0,46	0,76	0,05	0,06

III.8 Observation n° 8 (Mr LAG)

Transplantation rénale le 23 mai 2013

- Antécédents personnels :
    - Retard psychomoteur important avec troubles de la marche associés sans diagnostic syndromique posé
    - HTA évoluant depuis 2005
    - Surpoids
- Pas d'antécédents familiaux de HSF
- Pas d'exploration génétique de la HSF

III.8.1 Histoire de la néphropathie

Mr LAG est pris en charge pour la première fois en néphrologie en décembre 2009 suite à la découverte d'une insuffisance rénale chronique sévère. La créatinine plasmatique est à 32 mg/l et la protéinurie à 5 g/24h. La tentative de PBR se solde par un échec. L'HD est débutée en février 2010, à l'âge de 24 ans sans qu'un diagnostic étiologique ne soit posé.

III.8.2 Transplantation rénale

Il a pu bénéficier d'une transplantation rénale le 23 mai 2013. Le patient est de groupe A+ et n'est pas immunisé en pré-greffe. Il s'agit d'une greffe réalisée à partir d'un rein cadavérique (arrêt hypoxique chez un patient infirme moteur et cérébral de 18 ans). Il existe un mismatch sur les locus B et DR. Le donneur est séronégatif pour le CMV et le receveur est séropositif. La durée d'ischémie froide est de 15 heures. Il

n'a pas bénéficié d'EP en pré-transplantation. En effet, il n'est pas inclus de façon préventive dans notre protocole, la protéinurie présente lors du diagnostic étant rapportée à une HSF secondaire de réduction néphronique chez ce patient en référence tardive.

III. 8.3 Évolution post- transplantation

Les suites de la transplantation sont simples et il n'y a pas de retard de fonctionnement du greffon. La créatininémie est à 22 mg/l à une semaine de la greffe et se stabilise aux alentours de 15 mg/l à un mois.

L'IS initiale comporte : ATG, MMF, CS et une introduction retardée de tacrolimus.

L'évolution est marquée par l'apparition d'une protéinurie de volume glomérulaire à une semaine de la transplantation. Elle se majore progressivement. L'albuminémie et la protidémie sont normales, respectivement à 39 g/l et 65 g/l.

À 3 mois de la greffe, le RPC est à 0,5 g/g. Au vu des troubles psychomoteurs et de la difficulté technique de la réalisation d'une PBR, nous avons décidé de ne pas biopsier à titre systématique ce patient à 3 mois.

En janvier 2014, la protéinurie s'est encore majorée avec un RPC à 3,4 g/g. Une PBR est finalement réalisée sous anesthésie générale :

- Microscopie optique : aspect de vacuolisation et d'hypertrophie podocytaire associés à des lésions très nettes de HSF au sein de 3 glomérules. Sur le fragment congelé, un glomérule présente des dépôts hyalins et une vacuolisation podocytaire.
- Immunofluorescence : marquage glomérulaire périphérique et segmentaire intense avec des dépôts d'IgM et de C3.

L'ensemble de ces lésions s'inscrit dans le cadre d'une HSF.

Compte tenu de l'histoire néphrologique du patient, l'hypothèse la plus probable est celle d'une récidive de la HSF sur le transplant.

Le traitement proposé est la majoration de la corticothérapie à la posologie de 1 mg/kg et l'initiation d'EP dans le cadre d'un traitement curatif de la récidive d'une HSF sur le greffon. L'IS n'est pas modifiée. La situation s'améliore alors (RPC à 0,45 g/g à un an).

La fonction rénale est stable, avec une créatinine à 15 mg/l à 1 an sous une immunosuppression triple associant CS, tacrolimus et MMF.

Évolution biologique de Mr LAG

	S1	M1	M6	M12
Créatinine (mg/l)	22	15	14	15
Albuminémie (g/l)	39	43	41	44
PCR (g/g)	0,36	0,25	2,4	0,45

III.9 Observation n° 9 (Mme COC)

Transplantation rénale le 15 juin 2013

- Pas d'antécédents personnels
- Pas d'antécédents familiaux de HSF
- Pas d'exploration génétique de la HSF

III.9.1 Histoire de la néphropathie

C'est tardivement, à 55 ans, que Mme COC a présenté un SN pur brutal. La première consultation de néphrologie a lieu en juin 2007. La protéinurie est à 11 g/24h, l'albuminémie à 28 g/l, la protidémie à 52 g/. Une PBR est réalisée en juillet 2007 :

- Microscopie optique : 15 glomérules dont un scléreux, avec lésions de HSF sur 5 glomérules, aspect ischémique et synéchies floculo-capsulaires sur 2 glomérules.

  Fibrose interstitielle modérée et atrophie tubulaire.
- Immunofluorescence : dépôts d'IgM segmentaire sur 2 glomérules, dépôts plus faibles de C1q et de C3.

Un traitement par MMF est introduit en première intention. Il est inefficace puisque la patiente évolue vers l'IRCT en trois ans. L'HD est débutée en janvier 2010.

III.9.2 Transplantation rénale

Le 15 juin 2013, elle est transplantée à partir d'un rein cadavérique (AVC hémorragique chez un donneur de 69 ans). La patiente est de groupe O+ et ne présente pas d'immunisation préalable. Il existe deux mismatch sur les locus A et B et un mismatch en DR et en DQ. Le donneur est séropositif pour le CMV alors que le receveur est séronégatif. Le temps d'ischémie froide est de 30 heures et 43 minutes.

Au vu du contexte, la patiente est incluse dans le protocole Niaudet. Les EP débutent dès J1. L'IS est celle du protocole, hormis le MMF : la patiente reçoit du mycophénolate sodique (prescrit en raison de l'inclusion de la patiente dans une étude sur la tolérance du MYFORTIC® versus CELLCEPT®).

III.9.3 Évolution post-greffe

La patiente présente un retard de fonctionnement du greffon et nécessite une séance d'HD en post-opératoire.

Dès la première semaine, elle récidive la néphropathie initiale avec une un RPC à 1,08 g/g et albuminémie à 28 g/l.

La fonction rénale se dégrade (créatinine : 35 mg/l) et la patiente est hospitalisée en juillet 2013, à un mois de la greffe. Elle présente une protéinurie sans SN : albuminémie à 36 g/l et RPC à 1 g/g. Une biopsie de greffon est réalisée le 24 juillet 2013 qui retrouve des lésions de fibrose et de hyalinose (t1, ci1, ct1, cv2, ah2). L'IF met en évidence des dépôts mésangiaux granuleux de C3 et une fixation pseudo-linéaire d'IgG le long des membranes basales.

La biopsie réalisée à 3 mois ne retrouve aucune amélioration des lésions (ci1, ct1, cv2, ah1).

Comme convenu dans notre protocole, un transfert vers l'IA est décidé au vu de la protéinurie de volume glomérulaire persistante sous EP. Mme COC bénéficie de 10 séances d'IA du 7 janvier au 6 février 2014 (7ème et 8ème mois de la greffe). Le RPC est à 2 g/g lors de la première séance. La protéinurie persiste malgré les séances d'IA : le RPC est 1,6 g/g en février 2014 (8ème mois de la greffe).

Compte-tenu de l'absence d'amélioration de la protéinurie avec les séances d'IA, celles-ci ne sont pas reconduites.

A un an de la greffe, la créatinine est à 20 mg/l, la protidémie à 58 g/l, l'albuminémie à 36 g/l et le RPC à 3,4 g/g sous une IS comprenant CsA, CS, mycophénolate sodique et sous couvert d'EP.

Évolution biologique de Mme COC

	S1	M1	M6	M12
Créatinine (mg/l)	55	35	26	20
Albuminémie (g/l)	28	36	37	36
PCR (g/g)	1,08	1	2	3,4

III.10 Observation n°10 (Mr NIC)

Transplantation rénale le 19 juillet 2013

- Pas d'antécédents personnels
- Pas d'antécédents familiaux de HSF
- Recherche de mutation génétique (podocine et néphrine) : négative

III.10.1 Histoire de la néphropathie

La néphropathie de Mr NIC s'est révélée très précocement puisque c'est en 1978, à l'âge de 4 mois, qu'un SN pur est diagnostiqué. Il s'est rapidement révélé être cortico-résistant. En 1986, les CS sont arrêtés et un traitement par CsA est instauré, également inefficace. Seul un traitement symptomatique est maintenu. La néphropathie évolue lentement vers l'IRCT et Mr NIC débute l'HD en septembre 2010, à l'âge de 32 ans. Nous ne disposons pas de plus d'informations sur la prise en charge et l'évolution initiale de la néphropathie du patient.

III.1.10.2 Transplantation rénale

Ce patient a pu bénéficier d'une transplantation rénale le 19 juillet 2013, à partir du rein d'un donneur décédé âgé de 24 ans (mort encéphalique dans les suites d'un abcès cérébral). Il n'y a pas d'anticorps anti-HLA en pré-greffe et le groupe sanguin est O+. Cette transplantation est réalisée avec un mismatch sur les locus A et DR et deux mismatch en B. Les sérologies CMV sont négatives pour le donneur et pour le receveur. L'ischémie froide est de 16 heures et 41 minutes.

Le schéma d'IS employé est conforme au protocole établi. Les EP sont débutés à J1.

III.10.3 Évolution post-transplantation

Les suites de la greffe sont simples, sans complication post-opératoire infectieuse ou hémorragique. Il n'y a pas de retard de fonctionnement du greffon. La créatininémie est à 29 mg/l à une semaine et à 12 mg/l à un mois.

La protéinurie est de faible volume : le RPC est de 0,2 g/g à 1 mois. A un an, il est à 0,07 g/g. L'albuminémie se normalise également.

La biopsie rénale réalisée à 3 mois est normale et ne retrouve pas de stigmates de récidive sur le greffon sous une IS associant CS, CsA et MMF.

Évolution biologique de Mr NIC

	S1	M1	M6	M12
Créatinine (mg/l)	29	12	14	15
Albumine (g/l)	35	37	47	46
PCR (g/g)	0,4	0,2	0,14	0,07

III.11 Observation n° 11 (Mr CEN)

Transplantation rénale le 8 août 2014

- Pas d'antécédents personnels
- Pas d'antécédents familiaux de HSF
- Pas d'exploration génétique de la HSF

III.11.1 Histoire de la néphropathie

L'histoire de Mr CEN débute aux Antilles en janvier 2006, à l'âge de 27 ans, par la découverte d'une insuffisance rénale et d'une protéinurie de volume glomérulaire associées à des oedèmes des membres inférieurs. La PBR réalisée retrouve un aspect de LGM. Une corticothérapie est immédiatement débutée, rapidement suivie d'un traitement par CsA puis MMF. L'ensemble de cette prise en charge est inefficace et le patient débute l'HD à 3 mois du diagnostic initial.

III.11.2 Transplantation rénale

III.11.1.1 Première transplantation rénale

Le 17 novembre 2009, il a bénéficié d'une première transplantation rénale, réalisée sans anticorps anti-HLA, à partir d'un rein cadavérique. Le patient est de groupe sanguin A+. Il existe un mismatch sur les locus A et DQ et deux mismatch sur les locus B et DR. Donneur et receveur sont séropositifs pour le CMV. La durée d'ischémie froide est de 17 heures et 30 minutes. L'IS comprend une induction par ATG de J1 à J6 associée à du SOLUMEDROL®, du MMF et à une introduction retardée de CsA. L'évolution de cette première transplantation est marquée par un

retard de fonctionnement du greffon puis par l'apparition d'une protéinurie de volume glomérulaire, supérieure à 6 g/24h. Mr CEN est alors transféré dans notre centre à un mois de la greffe (décembre 2009) pour prise en charge. Une biopsie de greffon est réalisée dans un contexte de SN (RPC à 6,3 g/g et albuminémie à 30 g/l) et d'insuffisance rénale (créatininémie à 80 mg/l). Cet examen retrouve des glomérules optiquement normaux, sans dépôt glomérulaire, avec de discrètes lésions d'artériosclérose. Le diagnostic retenu est la récidive d'une néphropathie à LGM sur le greffon.

La prise en charge de cette récidive consiste en l'administration de 3 bolus de SOLUMEDROL® de 500 mg relayés par une corticothérapie PO et de CsA en IV relayée PO. Le MMF est maintenu. Des séances de plasmaphérèses sont débutées à la fréquence de trois par semaine puis sont progressivement espacées. Ce traitement a permis une baisse modérée de la créatininémie à 42 mg/l et une baisse relative de la protéinurie avec un RPC à 3,4 g/g après une semaine de traitement.

Malgré cette prise en charge, l'évolution est défavorable et le patient est à nouveau hémodialysé en avril 2010. Il est détransplanté en janvier 2011. L'examen anatomopathologique du greffon retrouve des lésions chroniques de rejet actif à médiation cellulaire T.

III.11.2.2 Deuxième transplantation rénale

Elle a lieu le 8 août 2014. Cette deuxième transplantation est réalisée à partir d'un rein cadavérique (donneur de 41 ans décédé des suites d'un arrêt cardiaque secondaire à un infarctus du myocarde). Le patient est porteur d'anticorps anti-HLA de classe II. Le couple donneur-receveur possède les caractéristiques suivantes : un

mismatch en A, en B et en DR. La sérologie CMV est positive pour le receveur et négative pour le donneur. L'ischémie froide est de 22 heures et 40 minutes.

Il n'y a pas de complication post-opératoire. Le patient est inclus dans le protocole Niaudet et les EP sont débutés avant la greffe.

III.11.3 Évolution post-transplantation

Dans les suites immédiates du bloc-opératoire, le patient récidive une protéinurie de volume glomérulaire : le RPC est de 3,5 g/g à J1.

Comme établi dans notre protocole, devant la persistance de la protéinurie malgré les EP, il est décidé de transférer le patient vers l'IA. La première séance à lieu à J12 (le 20 août). Lors de la première séance d'IA, le RPC est de 1,51 g/g. Dix séances d'IA ont lieu entre le 20 août et le 12 septembre. Une deuxième série est immédiatement débutée. Elle est actuellement toujours en cours. Les séances d'IA vont être poursuivies pendant toute la durée du protocole.

Actuellement, il est en RP avec une protéinurie à 2,7 g/l, une albuminémie à 32 g/l, une protidémie à 48 g/l. La créatininémie est à 25 mg/l.

III. 12 Résultats

III.12.1 Épidémiologie, caractéristiques et évolution de la néphropathie initiale

Annexe 1

III.2.2 Transplantation et évolution

Annexe 2

IV. DISCUSSION

IV.1 Généralités

La HSF primitive est une néphropathie évoluant rapidement vers l'IRCT et dont le risque de récidive post-transplantation est majeur (30 % lors d'une première greffe et jusqu'à 100 % lors des suivantes (18–20)) en l'absence de traitement spécifique. Un protocole associant des EP à une IS constituée de CsA en IV et de CS a été proposé dans le but de diminuer ce risque (27).

Cette prise en charge est proposée sur l'hypothèse de l'existence d'un facteur de perméabilité circulant qui favoriserait le développement des lésions de HSF. Les EP permettraient l'épuration de ce facteur circulant et l'IS employée aurait des propriétés mécaniques sur les podocytes diminuant l'hyperfiltration glomérulaire.

Nous rapportons notre expérience chez onze patients atteints de HSF primitive et ayant bénéficié d'une greffe rénale, parmi lesquels huit succès et trois échecs.

IV.2 Prise en charge actuelle de la récidive:

IV.2.1 Données épidémiologiques

Dans notre centre, depuis 2009, onze patients (4 hommes et 7 femmes) ont bénéficié d'une transplantation rénale dans un contexte d'évolution défavorable de HSF primitive. La pathologie s'est révélée sur un mode néphrotique chez neuf patients, à un âge moyen de 21 ans (4 mois à 55 ans). La durée moyenne d'évolution avant l'initiation de l'EER est de 11 ans et demi (3 mois-32 ans). Deux patients bénéficient d'une greffe rénale pour la seconde fois, le premier greffon ayant

été perdu suite à la récidive de la HSF primitive. Aucun patient n'a présenté de complication peropératoire. Le suivi moyen est de 18 mois.

IV.2.2 Expérience locale comparée à la littérature

En 2010, Ponticelli collige l'ensemble des dossiers de patients ayant bénéficié d'EP ou d'IA à but curatif dans la prise en charge de la récurrence d'une HSF primitive. Une rémission (complète ou partielle) est obtenue chez 63 % des adultes et 70 % des enfants (28).

Canaud, en 2009, a employé de façon curative le protocole de notre étude et rapporte 100 % de rémissions dans une cohorte de 10 patients, parmi lesquels 90 % de RC et 10 % de RP (27). Nous avons également employé avec succès ce protocole a but curatif puisqu'il a permis d'obtenir une rémission chez deux de nos patients. Ces résultats sont à nuancer dans notre étude puisqu'en décembre 2009, lors de la première greffe de Mr CEN, ce même protocole employé a but curatif a été un échec.

Kandus et al, en 2013, dans une étude menée chez sept patients traités par EP ou IA (si échec des EP) retrouvent une efficacité de 70% d'un protocole du nôtre. Les caractéristiques de cette population sont similaires à la nôtre, avec un long délai d'évolution de la néphropathie avant dialyse (délai moyen de 3 à 14 ans) et un âge au diagnostic allant de 12 à 44 ans (29).

Les EP sont également employés a but prophylactique avec succès (30). Dans notre cohorte, neuf patients ont bénéficié d'une prise en charge préventive. Parmi eux, 6 sont en RC (66,7 %), 2 sont en RP (22,2 %) et une patiente (11,1 %) a échappé au traitement.

Les données de la littérature ainsi que notre expérience sont donc en faveur d'une efficacité de la plasmaphérèse dans la prise en charge de la récidive de la HSF primitive sur le greffon aussi bien en curatif qu'en préventif. Dans la littérature, l'emploi des EP en pré-greffe semblent diminuer le risque de récidive (31,32). Alors même que cette prise en charge par EP préopératoire apparait logique au vu de la rapidité de formation des lésions anatomopathologiques chez certains patients (25), nos résultats et les données issues de la littérature ne représentent pas un argument formel en faveur de l'emploi préopératoire de la plasmaphérèse. En effet, dans notre cohorte, seuls deux de nos patients ont pu bénéficier d'EP en préopératoire. L'un d'eux est actuellement en RP malgré les séances d'IA. L'autre n'a pas récidivé.

Plus récemment, une étude pédiatrique a obtenu un succès de 100 % grâce à ce protocole (33).

Parmi les onze patients ayant bénéficié du protocole préventif ou curatif, nous rapportons 90 % de rémissions (10 patients) parmi lesquelles 8 RC (72,7 %) et 2 RP (18,2 %).

IV.2.3 Facteurs de risque de récidive

D'après les données de la littérature, sept de nos onze patients sont à haut risque de récidive sur le transplant. En effet, des facteurs de risque de récurrence sont décrits :

- Récidive sur un premier greffon (20)
- Survenue durant l'enfance (avant 6 ans) (34,35)
- Évolution rapide de la néphropathie vers l'IRCT (34)
- Lésions de prolifération mésangiale sur les reins natifs (36)
- Greffon provenant d'un donneur âgé (37)
- Race blanche (38)

- Greffe de donneur vivant (38,39)

Nous n'avons pas pris en compte la race blanche (la majorité de nos patients étant de phénotype caucasien), la greffe de donneurs vivants (l'ensemble des greffons provenant de donneurs décédés), l'âge du greffon (appariement sur l'âge lors de la transplantation) ainsi que l'histologie des reins natifs (données manquantes).

Tableau 3 : Facteurs de risque de récidive

Patient	DAT	PON	DEC	DAT	FAS	LAM	BER	LAG	COC	NIC	CEN
Récidive sur un premier greffon	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Début avant 6 ans	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Évolution vers l'IRCT< 3 ans	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+
Nombre de facteurs de risque de récidive	1	1	2	0	0	1	0	0	1	1	2
Récidive	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui

Parmi nos onze patients, trois ont récidivé et nous avons pu identifier des facteurs de risques de récurrence chez eux.

La première patiente de notre cohorte à avoir récidivé sous EP est une jeune patiente dont la néphropathie a débuté dans l'enfance (à l'âge de 8 ans). D'après la littérature, l'âge limite favorisant la récurrence est inférieur à 6 ans Cette patiente ne présente aucun facteur de risque de récidive mais son jeune âge au diagnostic a pu favoriser la récurrence. Le transfert vers l'IA a permis d'obtenir une RC mais celle ci

n’a été que temporaire, la patiente ayant refusé de poursuivre les séances d’IA. Du rituximab est introduit, malheureusement sans effet. Il s’agit donc d’un succès de l’IA après échec des EP, l’intérêt de l’IA reposant essentiellement sur une meilleure spécificité de la technique.

Une seconde patiente actuellement en RP présente comme seul facteur de risque une évolution rapide de la néphropathie sur les reins natifs. Le transfert vers l’IA n’a pas permis d’enrayer le processus de récidive.

Le dernier patient ayant récidivé malgré les EP présente deux facteurs de risque de récidive : l’évolution rapide de la néphropathie sur les reins natifs et la récidive sur un premier greffon. Lors de la première greffe, la récurrence est survenue en moins d’un mois malgré l’emploi curatif des EP et de la CsA et le retour en dialyse a eu lieu en moins d’un an. Actuellement, ce patient est sous IA. Il reste protéinurique mais non néphrotique. Au vu de l’obtention d’une RP grâce aux séances d’IA, celles-ci seront poursuivies. L’introduction du rituximab chez ce patient est discutée.

Dans notre cohorte, d’autres patients n’ayant pas récidivé présentent pourtant un voire deux facteurs de risque de récidive (tableau 3). Parmi eux, une patiente a également perdu un premier greffon suite à la récidive de la HSF. Elle ne présente pas d’autres facteurs de risques de récurrence. Depuis le début du protocole, elle n’a pas récidivé de protéinurie.

IV.2.4 Intérêt physiopathologique de notre protocole

IV.2.4.1 Le traitement immunosuppresseur

L'intérêt de ce protocole repose sur un double mode d'action : cellulaire via l'IS et mécanique via les EP.

En effet, dans la HSF, la CsA et les CS exercent une action anti-protéinurique mécanique en plus de leur action immunosuppressive. Ils agissent sur le podocyte. La CsA agit en stabilisant le cytosquelette d'actine des podocytes (24,40) et les CS, via des récepteurs podocytaires aux glucocorticoïdes, possèdent une action anti-apoptotique et une action de stabilisation du cytosquelette (41).

Plus récemment, il a été démontré que le rituximab possède également une action anti-protéinurique indépendante de son action immunomodulatrice. Il préserve le cytosquelette d'actine des podocytes grâce à la stabilisation d'une protéine : la SMPDL-3b et d'une enzyme : l'ASMase, toutes deux impliquées dans la régulation podocytaire (42). En pratique clinique, l'intérêt du rituximab dans la prise en charge de la récidive de la HSF sur le greffon a été évoqué dès 2005 (43–45).

Parmi nos patients, une seule a bénéficié tardivement d'un traitement par rituximab, qui s'est révélé être inefficace. L'administration tardive de la molécule, à un stade où les lésions de sclérose sont déjà fixées, explique peut être cet échec.

Malgré notre expérience défavorable, le rituximab nous apparaît comme un recours intéressant aux EP et à l'IA lorsqu'ils s'avèrent inefficaces. Il a également été employé en prophylaxie de façon efficace (46).

IV.2.4.2 Les échanges plasmatiques et l'immuno-adsorption

L'utilisation des EP et de l'IA repose sur l'hypothèse d'un facteur de perméabilité circulant qui serait épuré par la plasmaphérèse.

Une observation particulièrement intéressante représente un argument en faveur de la présence d'un facteur inhérent au patient à l'origine de l'hyperperméabilité glomérulaire. Il s'agit d'un patient greffé à 27 ans (greffe de donneur vivant, rein de sa sœur) suite à l'évolution défavorable d'une HSF primitive qui récidive une protéinurie dès J2. Il est détransplanté à J14. Un patient de 66 ans présentant une IRCT secondaire à une néphropathie diabétique est transplanté avec ce même rein et ne développe pas de protéinurie ni d'insuffisance rénale en post-greffe. Les deux biopsies réalisées à J8 et à J25 ne retrouvent pas les lésions de rétractions des pieds des podocytes qui avaient été observées sur la PBR du premier patient (47).

IV.2.5 Facteur de perméabilité circulant

Savin mène plusieurs études sur la perméabilité glomérulaire dans la HSF et dans la LGM. Ces études montrent que le sérum de patients présentant une récidive de HSF engendre une perméabilité glomérulaire et une protéinurie supérieure à celle observée chez des patients sains et chez des patients présentant une HSF cortico-sensible ou toute autre néphropathie (48,49).

En 2007, Wei émet l'hypothèse du suPAR comme facteur de perméabilité glomérulaire en démontrant qu'un facteur membranaire appelé uPAR provoque une rétraction des pieds des podocytes favorisant ainsi l'apparition de la protéinurie. Le clivage de uPAR entraine la formation de suPAR dont le taux plasmatique est élevé chez 70 % des patients présentant une HSF primitive (50).

L'élévation plasmatique du suPAR dans d'autres situations cliniques que la HSF tels que les syndromes inflammatoires biologiques, qu'ils soient d'origines infectieuse, inflammatoire ou néoplasique est un des freins à son utilisation diagnostique ou pronostique dans la HSF primitive (51–54).

Actuellement, l'hypothèse du suPAR est remise en question. En effet, une étude rapporte que le taux de suPAR est identique après IA chez des patients récidivant une HSF primitive sur leurs transplants. Cette prise en charge est néanmoins efficace puisque la protéinurie diminue (55). Un facteur de perméabilité non identifié et épuré par l'IA serait responsable de l'atteinte de la barrière de filtration glomérulaire.

Une autre étude menée chez des souris montre que l'exposition au suPAR est insuffisante pour induire des lésions de HSF. De plus, les patients atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne ont un taux de suPAR circulant élevé mais ne développent pas de lésions de HSF (56). D'autres facteurs interviendraient donc dans le mécanisme physiopathologique de la HSF primitive. Il a récemment été mis en évidence que des anticorps dirigés contre le CD-40 issus de sera de patients récidivants entrainent in vitro une modification des podocytes et majorent le taux plasmatique de suPAR et la protéinurie dans un modèle murin. Chez des souris déficientes pour le CD-40, ce mécanisme n'est pas observé (57). Il serait donc un cofacteur du suPAR dans le développement de la protéinurie dans la HSF primitive. Si cette hypothèse se confirme, le CD-40 pourrait être une cible thérapeutique intéressante.

Dans notre cohorte, aucun patient n'a bénéficié d'un dosage de suPAR.

IV.2.6 Limites du protocole

Un patient est décédé d'un choc septique à 4 mois de la transplantation. Nous évoquons une sur-immunosuppression ayant favorisé le sepsis. Cette IS importante pourrait être une limite aux EP chez certains patients déjà fragiles.

Seuls trois de nos patients ont bénéficié d'une exploration génétique. Au vu de la cortico-résistance, l'ensemble de ces patients aurait dû bénéficier d'une recherche de mutation. Nous ignorons peut-être l'existence de HSF génétiques dans notre cohorte qui expliquerait l'absence de récidive chez certains patients. L'intérêt d'un dépistage génétique précoce permettrait de ne pas traiter inutilement les patients par EP et serait intéressant sur plusieurs plans :

- Infectieux : pas de sur-immunisation, pas de pose de cathéter nécessaire à leur réalisation chez les patients n'ayant pas de voie d'abord (DP)
- Financier : coût des séances d'EP
- Humain : intensité des séances impactant sur la qualité de vie, adhésion au protocole.

V. Conclusion

Malgré le risque de récidive important, les patients atteints de HSF primitive sont souvent candidats à la greffe rénale. En effet, leur jeune âge rend difficile une contre-indication à la transplantation, même lors d'une seconde voire une troisième greffe. Une prise en charge thérapeutique associant CsA en IV, CS et séances d'EP permet de diminuer ce risque.

Notre étude est en faveur de l'utilisation préventive ou curative de ce protocole, les EP étant à débuter, si possible, avant le bloc opératoire. L'IA ne nous apparaît pas d'un intérêt supérieur aux EP. En effet, la plupart de nos patients ont répondu aux EP et le transfert vers l'IA n'a été efficace que chez une de nos trois patients récidivants.

Ce risque de récurrence important représente un frein à la greffe de donneur vivant, d'autant plus que le mécanisme physiopathologique est encore en partie méconnu. L'hypothèse du suPAR comme facteur de perméabilité circulant est actuellement remise en question. Le CD-40 semble intervenir dans le développement des lésions. Cette hypothèse reste à confirmer chez l'homme et en pratique clinique.

Sur le plan thérapeutique, le rituximab, grâce à un mode d'action mécanique nous paraît être un recours intéressant aux EP lorsqu'ils s'avèrent inefficaces.

La compréhension de la physiopathologie de la HSF primitive pourra nous aider dans l'élaboration de nouvelles thérapeutiques aussi bien dans la prise en charge de la néphropathie sur les reins natifs que dans la récidive sur le transplant.

Bibliographie

1. McGrogan A, Franssen CFM, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. févr 2011;26(2):414–30.
2. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R, Spanish Registry of Glomerulonephritis. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. Kidney Int. sept 2004;66(3):898–904.
3. Haas M, Spargo BH, Coventry S. Increasing incidence of focal-segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies: a 20-year renal biopsy study. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. nov 1995;26(5):740–50.
4. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. avr 1995;25(4):534–42.
5. Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. J Am Soc Nephrol JASN. nov 2012;23(11):1769–76.
6. Cattran DC, Rao P. Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. juill 1998;32(1):72–9.
7. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. J Pediatr. déc 1994;125(6 Pt 1):981–6.
8. Meyrier A, Condamin MC, Broneer D. Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A: minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis. Collaborative Group of the French Society of Nephrology. Clin Nephrol. 1991;35 Suppl 1:S37–42.
9. Meyrier A. Treatment of nephrotic syndrome with cyclosporin A. What remains in 1994? Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 1994;9(6):596–8.
10. Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, et al. Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations. Kidney Int. déc 2007;72(12):1429–47.
11. Gipson DS, Trachtman H, Kaskel FJ, Greene TH, Radeva MK, Gassman JJ, et al. Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults. Kidney Int. oct 2011;80(8):868–78.
12. Duncan N, Dhaygude A, Owen J, Cairns TDH, Griffith M, McLean AG, et al. Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. déc 2004;19(12):3062–7.
13. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 1993;8(12):1326–32.
14. Santín S, Bullich G, Tazón-Vega B, García-Maset R, Giménez I, Silva I, et al. Clinical utility of genetic testing in children and adults with steroid-resistant nephrotic

syndrome. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. mai 2011;6(5):1139–48.
15. Tsukaguchi H, Sudhakar A, Le TC, Nguyen T, Yao J, Schwimmer JA, et al. NPHS2 mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis: R229Q is a common disease-associated allele. J Clin Invest. déc 2002;110(11):1659–66.
16. Machuca E, Hummel A, Nevo F, Dantal J, Martinez F, Al-Sabban E, et al. Clinical and epidemiological assessment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with the NPHS2 R229Q variant. Kidney Int. avr 2009;75(7):727–35.
17. Santín S, Tazón-Vega B, Silva I, Cobo MÁ, Giménez I, Ruíz P, et al. Clinical value of NPHS2 analysis in early- and adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. févr 2011;6(2):344–54.
18. Ponticelli C, Glassock RJ. Posttransplant Recurrence of Primary Glomerulonephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 12 janv 2010;5(12):2363–72.
19. Couser W. Recurrent glomerulonephritis in the renal allograft: an update of selected areas. Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant. juin 2005;3(1):283–8.
20. Newstead CG. Recurrent disease in renal transplants. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. août 2003;18 Suppl 6:vi68–74.
21. Jungraithmayr TC, Hofer K, Cochat P, Chernin G, Cortina G, Fargue S, et al. Screening for NPHS2 mutations may help predict FSGS recurrence after transplantation. J Am Soc Nephrol JASN. mars 2011;22(3):579–85.
22. Brown EJ, Pollak MR, Barua M. Genetic testing for nephrotic syndrome and FSGS in the era of next-generation sequencing. Kidney Int. mai 2014;85(5):1030–8.
23. Bertelli R, Ginevri F, Caridi G, Dagnino M, Sandrini S, Di Duca M, et al. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation in patients with mutations of podocin. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. juin 2003;41(6):1314–21.
24. Canaud G, Martinez F, Noël L-H, Mamzer M-F, Niaudet P, Legendre C. Therapeutic approach to focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in kidney transplant recipients. Transplant Rev Orlando Fla. juill 2010;24(3):121–8.
25. Chang J-W, Pardo V, Sageshima J, Chen L, Tsai H-L, Reiser J, et al. Podocyte foot process effacement in postreperfusion allograft biopsies correlates with early recurrence of proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis. Transplantation. 27 juin 2012;93(12):1238–44.
26. Sprangers B, Kuypers DR. Recurrence of glomerulonephritis after renal transplantation. Transplant Rev Orlando Fla. oct 2013;27(4):126–34.
27. Canaud G, Zuber J, Sberro R, Royale V, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Intensive and prolonged treatment of focal and segmental glomerulosclerosis recurrence in adult kidney transplant recipients: a pilot study. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. mai 2009;9(5):1081–6.
28. Ponticelli C. Recurrence of focal segmental glomerular sclerosis (FSGS) after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. janv 2010;25(1):25–31.
29. Kandus A, Ponikvar R, Buturović-Ponikvar J, Bren AF, Oblak M, Mlinšek G, et al. Plasmapheresis and immunoadsorption for treatment and prophylaxis of recurrent focal segmental glomerulosclerosis in adult recipients of deceased donor renal grafts. Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther. août 2013;17(4):438–43.
30. Valdivia P, Gonzalez Roncero F, Gentil MA, Jiménez F, Algarra G, Pereira P,

et al. Plasmapheresis for the prophylaxis and treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis following renal transplant. Transplant Proc. avr 2005;37(3):1473‑4.
31. Ohta T, Kawaguchi H, Hattori M, Komatsu Y, Akioka Y, Nagata M, et al. Effect of pre-and postoperative plasmapheresis on posttransplant recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in children. Transplantation. 15 mars 2001;71(5):628‑33.
32. Gohh RY, Yango AF, Morrissey PE, Monaco AP, Gautam A, Sharma M, et al. Preemptive plasmapheresis and recurrence of FSGS in high-risk renal transplant recipients. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. déc 2005;5(12):2907‑12.
33. Straatmann C, Kallash M, Killackey M, Iorember F, Aviles D, Bamgbola O, et al. Success with plasmapheresis treatment for recurrent focal segmental glomerulosclerosis in pediatric renal transplant recipients. Pediatr Transplant. févr 2014;18(1):29‑34.
34. Tejani A, Stablein DH. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis posttransplantation: a special report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. J Am Soc Nephrol JASN. juin 1992;2(12 Suppl):S258‑63.
35. Hickson LJ, Gera M, Amer H, Iqbal CW, Moore TB, Milliner DS, et al. Kidney transplantation for primary focal segmental glomerulosclerosis: outcomes and response to therapy for recurrence. Transplantation. 27 avr 2009;87(8):1232‑9.
36. Weber S, Tönshoff B. Recurrence of focal-segmental glomerulosclerosis in children after renal transplantation: clinical and genetic aspects. Transplantation. 27 sept 2005;80(1 Suppl):S128‑34.
37. Choi KH, Kim SI, Yoon SY, Kim JH, Kang SW, Ha SK, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in adult recipients with focal segmental glomerulosclerosis. Yonsei Med J. avr 2001;42(2):209‑14.
38. Abbott KC, Sawyers ES, Oliver JD, Ko CW, Kirk AD, Welch PG, et al. Graft loss due to recurrent focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant recipients in the United States. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. févr 2001;37(2):366‑73.
39. Baum MA, Stablein DM, Panzarino VM, Tejani A, Harmon WE, Alexander SR. Loss of living donor renal allograft survival advantage in children with focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Int. janv 2001;59(1):328‑33.
40. Faul C, Donnelly M, Merscher-Gomez S, Chang YH, Franz S, Delfgaauw J, et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. Nat Med. sept 2008;14(9):931‑8.
41. Ransom RF, Lam NG, Hallett MA, Atkinson SJ, Smoyer WE. Glucocorticoids protect and enhance recovery of cultured murine podocytes via actin filament stabilization. Kidney Int. déc 2005;68(6):2473‑83.
42. Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguillon-Prada R, Jauregui AN, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. Sci Transl Med. 1 juin 2011;3(85):85ra46.
43. Nozu K, Iijima K, Fujisawa M, Nakagawa A, Yoshikawa N, Matsuo M. Rituximab treatment for posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) induces complete remission of recurrent nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol Berl Ger. nov 2005;20(11):1660‑3.

44. Pescovitz MD, Book BK, Sidner RA. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis proteinuria after rituximab treatment. N Engl J Med. 4 mai 2006;354(18):1961–3.
45. Dello Strologo L, Guzzo I, Laurenzi C, Vivarelli M, Parodi A, Barbano G, et al. Use of rituximab in focal glomerulosclerosis relapses after renal transplantation. Transplantation. 15 août 2009;88(3):417–20.
46. Audard V, Kamar N, Sahali D, Cardeau-Desangles I, Homs S, Remy P, et al. Rituximab therapy prevents focal and segmental glomerulosclerosis recurrence after a second renal transplantation. Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant. mai 2012;25(5):e62–6.
47. Gallon L, Leventhal J, Skaro A, Kanwar Y, Alvarado A. Resolution of Recurrent Focal Segmental Glomerulosclerosis after Retransplantation. N Engl J Med. 25 avr 2012;366(17):1648–9.
48. Savin VJ. Mechanisms of proteinuria in noninflammatory glomerular diseases. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. avr 1993;21(4):347–62.
49. Savin VJ, Sharma R, Sharma M, McCarthy ET, Swan SK, Ellis E, et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. N Engl J Med. 4 avr 1996;334(14):878–83.
50. Wei C, El Hindi S, Li J, Fornoni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. Nat Med. août 2011;17(8):952–60.
51. Sidenius N, Sier CF, Ullum H, Pedersen BK, Lepri AC, Blasi F, et al. Serum level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor is a strong and independent predictor of survival in human immunodeficiency virus infection. Blood. 15 déc 2000;96(13):4091–5.
52. Sier CF, Stephens R, Bizik J, Mariani A, Bassan M, Pedersen N, et al. The level of urokinase-type plasminogen activator receptor is increased in serum of ovarian cancer patients. Cancer Res. 1 mai 1998;58(9):1843–9.
53. Yilmaz G, Köksal I, Karahan SC, Mentese A. The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator receptor in systemic inflammatory response syndrome. Clin Biochem. oct 2011;44(14-15):1227–30.
54. Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. Dis Markers. 2009;27(3):157–72.
55. Beaudreuil S, Zhang X, Kriaa F, Dantal J, Francois H, Vazquez A, et al. Protein A immunoadsorption cannot significantly remove the soluble receptor of urokinase from sera of patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. févr 2014;29(2):458–63.
56. Cathelin D, Placier S, Ploug M, Verpont M-C, Vandermeersch S, Luque Y, et al. Administration of recombinant soluble urokinase receptor per se is not sufficient to induce podocyte alterations and proteinuria in mice. J Am Soc Nephrol JASN. août 2014;25(8):1662–8.
57. Delville M, Sigdel TK, Wei C, Li J, Hsieh S-C, Fornoni A, et al. A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. Sci Transl Med. 1 oct 2014;6(256):256ra136.

Annexe 1 : Épidémiologie, caractéristiques et évolution de la néphropathie initiale

Patient	DAT	PON	DEC	DAC	FAS	LAM	BER	LAG	COC	NIC	CEN
Sexe	F	F	F	F	F	H	F	H	F	H	H
Age au diagnostic	4 ans	18 ans	5 ans	8 ans	23 ans	20 ans	8 ans	24 ans	55 ans	4 mois	27 ans
Mode de découverte	SN	Sni	SN	SN	SN	SN	SN	NC	SN	SN	protéinurie
Durée d'évolution avant dialyse	11 ans	2 ans	14 ans	7 ans	4 ans	2 ans	10 ans	NC	3 ans	32 ans	3 mois
Age lors de la dialyse	15 ans	20 ans	19 ans	15 ans	27 ans	22 ans	18 ans	24 ans	58 ans	32 ans	27 ans
Technique de dialyse	HD	DPCA	DPCA	HD	DPCA	HD	HD	HD	HD	HD	HD
Recherche génétique	N	N	N	N	O : -	N	O : -	N	N	O : -	N

F : femme ; H : homme : SN : syndrome néphrotique ; Sni : syndrome néphritique ; HD : hémodialyse ;
DPCA : dialyse péritonéale continue ambulatoire ; N : non ; O : oui ; NC : non connu

Annexe 2 : transplantation et évolution

Patient	DAT	PON	DEC	DAC	FAS	LAM	BER	LAG	COC	NIC	CEN
Âge lors de la greffe	20 ans	22 ans	29 ans	23 ans	28 ans	34 ans	24 ans	27 ans	60 ans	35 ans	34 ans
Ischémie froide	28h20	8h52	13h	17h51	19h05	17h50	16h50	15h	30h43	16h41	22h40
Rang de la greffe	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Rémission	RC	RC	RC	Récidive	RC	RC	RC	RC	RP	RC	RP
Recul (mois)	56	29	21	20	20	2	16	15	14	13	1
Créatinine à 1 an (mg/l)	8	11	10	16	17	NC	14	15	20	15	NC
Albumine à 1 an (g/l)	42	43	41	23	43	NC	44	44	36	46	NC
RPC à 1 an (g/)	0,06	0,3	0,12	8,6	1,5	NC	0,06	0,45	3,4	0,07	NC
EP avant greffe	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	O

RC : rémission complète ; RP : rémission partielle, N : non ; O : oui ; NC : non connu

AUTEUR : QUERSIN Valentine

Date de Soutenance : 31 octobre 2014

Titre de la Thèse : Récidive de la hyalinose segmentaire et focale primitive sur le greffon : intérêt des échanges plasmatiques et de l'immunoadsorption - à propos de 11 cas

Thèse - Médecine – Lille 2014

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Néphrologie

Mots-clés : hyalinose segmentaire et focale, transplantation rénale, échanges plasmatiques, immunoadsorption

Résumé :

Contexte La hyalinose segmentaire et focale (HSF) primitive est une néphropathie évoluant vers l'insuffisance rénale terminale. La récidive lors de la greffe est fréquente. Pour diminuer les rechutes, des échanges plasmatiques (EP) sont proposés. Nous rapportons l'expérience du service depuis 2009.

Méthode : Nous avons inclus de façon prospective tous les patients porteurs de HSF primitive ayant bénéficié d'une greffe rénale depuis 2009. Le traitement immunosuppresseur comporte une induction, de la ciclosporine en intra-veineux, du mycophénolate mofétil et des corticoïdes. Les EP sont réalisés selon le protocole de Niaudet. En cas d'échec, les EP sont stoppés au profit de l'immuno-adsorption (IA) puis du Rituximab si la protéinurie persiste.

Résultats : Nous avons inclus 11 patients (4 hommes). La HSF sur les reins natifs est survenue sur un mode néphrotique (9/11) à un âge moyen de 21 ans (4 mois à 55 ans). Le temps d'évolution jusqu'à la dialyse était de 11 ans et demi (3 mois-32 ans). Deux patients sont greffés pour la seconde fois après perte du greffon sur récidive. Le suivi moyen depuis la greffe est de 18 mois (+/- 38 mois). Huit patients n'ont pas récidivé sous EP. Les autres ont bénéficié d'IA avec deux rémissions partielles et une rémission complète. La créatinine moyenne à un an est de 14 mg/l, le rapport protéinurie/créatininurie est de 1,6 g/g.

Conclusion : Le pronostic de la HSF primitive en transplantation a changé grâce aux EP intensifs. Nous rapportons une série de onze patients avec huit succès grâce aux EP. Trois patients ont récidivé qui ont pu être mis en rémission partielle (2) et complète (1) grâce à l'IA. En cas d'échec des EP et de l'IA, la place du rituximab dans la prise en charge des récidives de HSF reste à déterminer.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur C. NOËL

Assesseurs : Monsieur le Professeur M.HAZZAN, Madame le Professeur M-C.COPIN et Monsieur le Docteur F. PROVÔT