



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT



Année : 2023

N : MS08823

## **Mémoire de fin d'études**

**Pour l'obtention du diplôme national de spécialité**

**En : Néphrologie**

**Intitulé**

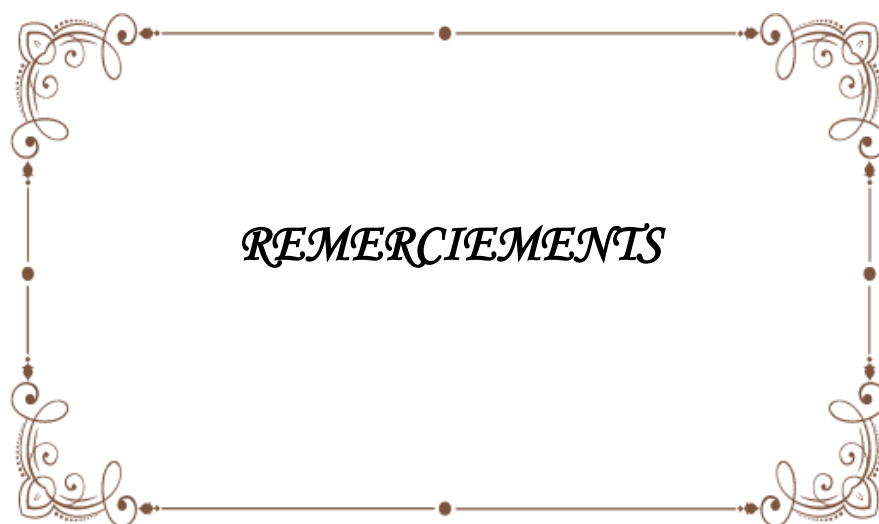
**La hyalinose segmentaire et focale primitive : traitement et facteurs pronostiques rénaux (A propos de 93 cas).**

**Présenté par :**

**Docteur RAHALI Fatima Azohra**

**Sous la direction du**

**Professeur OUZEDDOUN Naima**



*REMERCIEMENTS*

*Je souhaiterais tout d'abord remercier mes professeurs : Professeur Bayahia, Professeur Ouzeddoun, Professeur Benamar, et Professeur Bouattar pour la qualité de l'enseignement qu'ils m'ont prodigué au cours de ces quatre années de spécialité.*

*Je dédie ce travail à mes parents : Mr Mohammed RAHALI et Mme Najate TAHA. Ils sont mes supporteurs et mes piliers. Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude.*

*Je remercie également mon mari, mes sœurs et mon frère pour leurs encouragements et leurs soutiens.*

## Liste des abréviations

HSF : Hyalinose segmentaire et focale.

SN : Syndrome néphrotique.

BFG : Barrière de filtration glomérulaire.

SuPAR : Récepteur soluble de l'urokinase de type plasminogène activateur.

DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé.

LGM : Lésion glomérulaire minime.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

IgM : Immunoglobuline M.

IRC : Insuffisance rénale chronique.

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale.

PBR : Ponction biopsie rénale.

IMC : Indice de masse corporelle.

HVB : Virus de l'hépatite B.

HVC : Virus de l'hépatite C.

CMV : Cytomégalovirus.

PAC : Pain à cacheter.

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion.

ARAI : Antagoniste du récepteur de l'angiotensine II.

HBPM : Héparine à bas poids moléculaire.

HNF : Héparine non fractionnée.

CsA : Ciclosporine A.

MMF : Mycophénolate mofétil.

RC : Rémission complète.

RP : Rémission partielle.

HTA : Hypertension artérielle.

FIAT : Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire.

BSRAA : Bloqueur du système rénine angiotensine aldostérone.

IR : Insuffisance rénale.

## **Liste des Tableaux**

Tableau 1 : Principales mutations génétiques associées à la HSF. ....	7
Tableau 2 : Effets secondaires du traitement immunosuppresseur. ....	21
Tableau 3 : Facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic rénal.....	23
Tableau 4 : Les différents aspects histologiques de HSF rapportés dans des études. ....	25

## **Liste des figures**

Figure 1 : Structure de la barrière de filtration glomérulaire. ....	2
Figure 2 : Structure du podocyte. ....	3
Figure 3 : Mécanisme d'action du suPAR dans la HSF primitive. ....	4
Figure 4 : Formes histologiques de la HSF au microscope optique :.....	9
Figure 5 : Répartition des patients en fonction du sexe. ....	14
Figure 6 : Répartition de nos patients selon les tranches d'âge. ....	14
Figure 7 : Profil clinique de nos patients.....	15
Figure 8 : Caractéristiques biologiques de nos patients. ....	16
Figure 9 : Profil histologique de nos patients.....	17
Figure 10 : Les différents moyens thérapeutiques utilisés chez nos patients.....	20
Figure 11 : Profil évolutif de nos patients et indications thérapeutiques. ....	20
Figure 12 : Courbe de survie rénale de nos patients. ....	22

## Sommaire

INTRODUCTION.....	1
RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE .....	1
I-STRUCTURE DE LA BARRIERE DE FILTRATION GLOMERULAIRE ET DU PODOCYTE :.....	1
II-HSF PRIMITIVE OU IDIOPATHIQUE : .....	3
III-HSF SECONDAIRE : .....	5
1. L'infection virale .....	5
2. Les médicaments et toxiques :.....	5
3. Les HSF adaptatives :.....	6
4. Les HSF génétiques :.....	6
RAPPEL HISTOLOGIQUE .....	8
OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE.....	10
MATERIELS et METHODES .....	11
RESULTATS .....	14
I-Aspect épidémiologique : .....	14
II-Profil clinique et biologique : .....	15
III-Aspects anatomopathologiques :.....	16
IV-Traitement et profil évolutif de nos patients .....	17
V- Effets secondaires du traitement immunosuppresseurs :.....	21
VI-Facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic rénal : .....	21
DISCUSSION .....	24
I- Epidémiologie :.....	24
II-Tableau clinique et biologique : .....	24

III-Formes histologiques : .....	25
IV-Traitement de la HSF primitive : .....	26
a-Traitement néphroprotecteur : .....	27
b-Corticothérapie et traitements immunosuppresseurs : .....	27
c-Effets secondaires du traitement immunosuppresseur : .....	31
V-Facteurs pronostiques et survie rénale : .....	32
CONCLUSION .....	34
RESUME.....	35
ANNEXE .....	38
REFERENCES.....	38

## **INTRODUCTION**

La hyalinose segmentaire et focale (HSF) est une entité histologique, caractérisée par une anomalie de la barrière de filtration glomérulaire. Le podocyte étant le principal élément mis en jeu. Cette atteinte peut être primitive ou secondaire, se traduisant au microscope optique par des dépôts hyalins dont l'aspect et la localisation sont différents selon la variante anatomique. Il existe au total cinq variantes histologiques selon la classification Columbia. Ces lésions intéressent une partie du glomérule et certains glomérules seulement.

La HSF est responsable d'un syndrome néphrotique (SN) qui se manifeste le plus souvent par des œdèmes des membres inférieurs parfois associés à une hématurie et/ou un état d'anasarque. Sur le plan biologique la protéinurie >3g/24h et l'albuminémie < 30g/l.

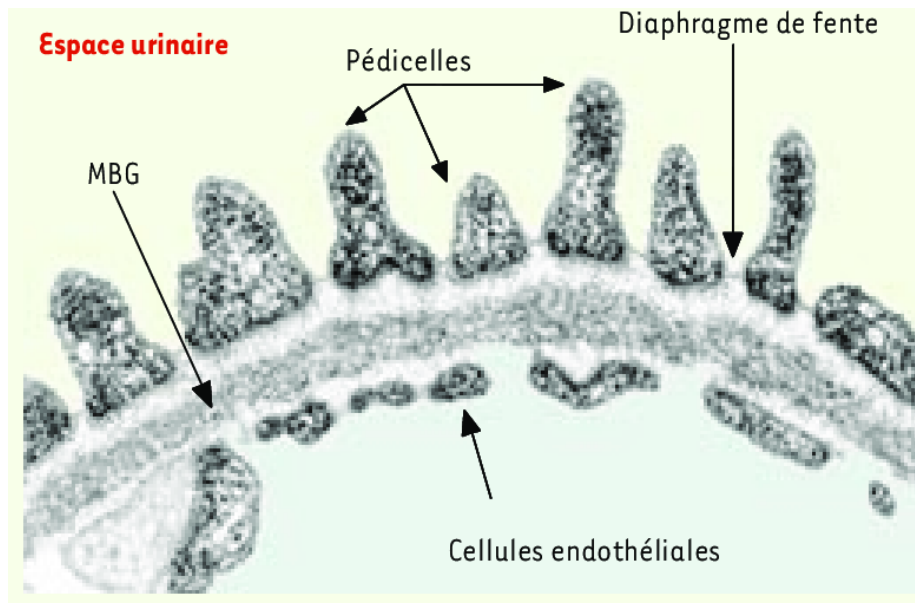
Elle peut être idiopathique sans cause évidente, ou secondaire à d'autres causes, tels que l'obésité, les infections virales, certains médicaments et les malformations urinaires.

Dans la forme primitive, le traitement repose sur la corticothérapie, mais d'autres alternatives thérapeutiques peuvent être proposées en fonction de la réponse aux corticoïdes. Il s'agit du cyclophosphamide, du chloraminophène, des anti-calcineurines, du rituximab ou du mycophénolate mofétil (MMF).

## **RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE**

### **I-STRUCTURE DE LA BARRIÈRE DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE ET DU PODOCYTE :**

La barrière de filtration glomérulaire (BFG) est formée de 3 couches : la cellule endothéliale fenêtrée, la membrane basale glomérulaire (MBG) composée de 3 feuillets (la lamina rara interna, la lamina densa et la lamina rara externa), et les podocytes dont les prolongements cytoplasmiques appelés pédicelles délimitent le diaphragme de fente. Ces deux structures (podocytes et diaphragme de fente) jouent un rôle important dans la physiopathologie de la HSF (Figure 1).



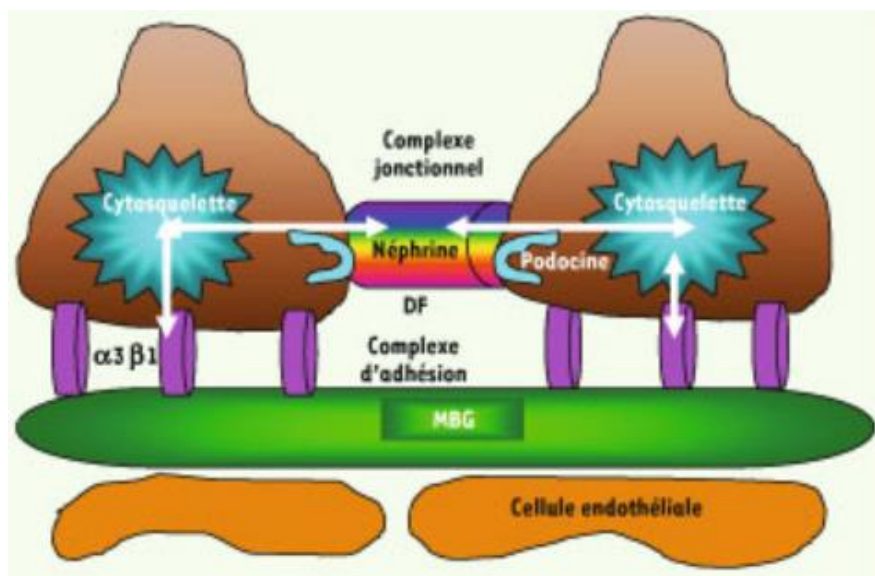
**Figure 1 : Structure de la barrière de filtration glomérulaire [1].**

Le cytosquelette podocytaire joue un rôle fondamental dans le bon fonctionnement de la BFG. Il interagit d'une part avec le diaphragme de fente et d'autre part avec le domaine basal, par l'intermédiaire de plusieurs protéines (*Figure 2*). Tout processus affectant cette connexion dynamique va altérer le fonctionnement normal de la BFG et sera responsable d'une protéinurie [2].

La néphrine et la podocine sont des protéines transmembranaires permettant la communication entre la MBG et le cytosquelette des podocytes.

La néphrine est un constituant important du diaphragme de fente. Elle est codée par le gène NPHS1 situé sur le chromosome 19 [2].

La podocine est située dans les podocytes à la jonction des diaphragmes de fente. Elle est codée par le gène NPHS2 situé sur le chromosome 1 [2].



**Figure 2 : Structure du podocyte [2].**

## **II-HSF PRIMITIVE OU IDIOPATHIQUE :**

Plusieurs facteurs circulants ont été incriminés dans la pathogénie de la HSF primitive en raison de l'évolution clinique et biologique des patients. A titre d'exemple nous avons la récurrence du SN après une transplantation rénale dans 30% des cas, l'apparition d'une protéinurie chez les rats après injection du sérum de patients atteints d'HSF et le cas de nourrissons issus d'une mère atteinte d'HSF primitive et qui présentent une protéinurie secondaire au passage pendant la grossesse d'un facteur circulant [3, 4,5].

Le facteur le plus incriminé étant le récepteur soluble de l'urokinase de type plasminogène activateur.

### **- Le récepteur soluble de l'urokinase de type plasminogène activateur (suPAR) :**

Le récepteur de surface de l'activateur du plasminogène de type urokinase (uPAR) est une protéine membranaire dont la fixation est assurée par le glycosyl phosphatidyl inositol. Il est exprimé par plusieurs cellules telles que les cellules de l'immunité, les cellules endothéliales, les podocytes et les cellules épithéliales tubulaires [6]. Son rôle est d'assurer la

prolifération et la survie des cellules grâce à une interaction avec des récepteurs transmembranaires comme l'intégrine [7].

Son clivage entraîne la libération du suPAR. Son poids moléculaire varie entre 25 et 50 kDa. Il est retrouvé dans le plasma, les urines ainsi que d'autres liquides biologiques [8]. A l'état normal, son taux est faible mais peut augmenter dans certaines pathologies telles que les maladies inflammatoires, infectieuses [9] et chez les patients présentant un risque accru de maladie cardiovasculaire [10].

Le DFGe est inversement corrélé au taux du suPAR, en se basant sur les résultats de plusieurs études [11].

Wei et al. ont décrit pour la première fois l'impact de l'uPAR sur les podocytes [6].

Malgré son taux élevé dans d'autres glomérulopathies telles que la LGM, le suPAR présente des concentrations plus élevées chez les patients atteints d'HSF primitive, permettant ainsi de la distinguer des autres maladies rénales. Le taux de suPAR est lié à la présence d'une protéinurie et non à son degré [8].

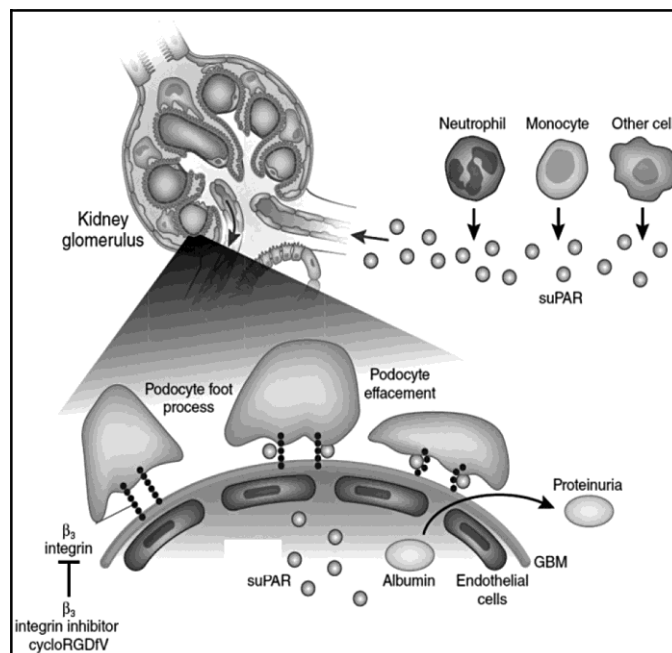


Figure 3 : Mécanisme d'action du suPAR dans la HSF primitive [12].

### **-Le facteur 1 de la cytokine de type cardiotrophine (CLCF-1):**

Il fait partie de la famille de l'interleukine 6. Son poids moléculaire est de 22 kDa [13]. Il a été retrouvé dans le plasma des patients atteints d'HSF. Son taux chez le sujet sain ne dépasse pas 100pg/ml. Son rôle dans d'autres pathologies n'est pas encore établi [13].

### **-Anticorps anti-CD40 :**

C'est une molécule qui joue un rôle important dans l'immunité, en plus de son expression à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, des macrophages et cellules dendritiques [14], il est également exprimé au niveau des cellules endothéliales et épithéliales. Delville et al. ont identifié un panel d'auto anticorps chez des patients atteints d'HSF avant une transplantation rénale [15].

Plusieurs facteurs circulants ont été décrits dans la HSF primitive. Le rôle de certaines molécules n'est pas encore prouvé, encourageant de nouvelles recherches dans ce sujet.

### **III-HSF SECONDAIRE :**

Bien qu'elles soient rares, les formes secondaires d'HSF sont:

#### **1. L'infection virale**

Le virus le plus fréquemment incriminé est le VIH type 1. Il agit directement sur les podocytes et les cellules épithéliales tubulaires, entraînant une altération du cytosquelette d'actine via la néphrine. Cette atteinte est appelée HIVAN. Elle est fréquente chez la race noire. [12] Elle favorise la détérioration rapide de la fonction rénale.

D'autres virus tels que le parvovirus B19, Le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus (CMV), et le virus covid19 peuvent être responsables également d'HSF secondaire [12].

#### **2. Les médicaments et toxiques :**

Le principal toxique impliqué dans la survenue de la HSF est l'héroïne. L'importance des lésions rénales est corrélée à la pureté de la drogue [16].

Les biphosphonates, surtout le pamidronate, entraîne une altération du cytosquelette d'actine. Les lésions disparaissent à l'arrêt du traitement [17]. Toutes les formes d'interféron,

les anticalcineurines [18, 19] et les inhibiteurs de mTor sont également responsables d'une HSF [12].

### **3. Les HSF adaptatives :**

La HSF adaptative est secondaire soit à une réduction du nombre de néphrons fonctionnels (agénésie rénale unilatérale, néphropathie du reflux) soit à des causes mécaniques responsables d'un stress au niveau des néphrons initialement normaux (obésité morbide). Ces deux phénomènes vont diminuer les résistances au niveau de l'artériole efférente plus qu'au niveau de l'artériole afférente. Ainsi, le flux sanguin intra-rénal et le débit de filtration glomérulaire augmentent [20, 21].

### **4. Les HSF génétiques :**

Plusieurs gènes codant pour la BFG ont été identifiés à l'aide des études génétiques. Les mutations de deux gènes NPHS1 et NPHS2 sont responsables d'un SN corticorésistant. Ils doivent être recherchés en cas d'antécédents familiaux de néphropathie [12]. Le tableau 1 résume les principales formes génétiques.

**Tableau 1 : Principales mutations génétiques associées à la HSF [12].**

<b>Nom du gène</b>	<b>Localisation chromosomique</b>	<b>Type de transmission</b>	<b>Caractéristiques cliniques</b>
<i>Néphrine</i> <b>(NPHS1) [22]</b>	19q13	Autosomique récessif	Protéinurie importante. Début avant la naissance (hydramnios)
<i>Podocine</i> <b>(NPHS2) [23]</b>	1q25-q31	Autosomique récessif	Protéinurie survenant entre 3 mois et 5 ans, parfois chez l'adulte progression vers l'insuffisance rénale
<i>Alpha-actinine4</i> <b>[24]</b>	19q13	Autosomique dominant	Âge d'apparition et sévérité variables. Progression vers l'insuffisance rénale
<i>Canal calcique Trpc6</i> <b>(transient receptor potential cation channel) [25]</b>	11q21-22	Autosomique dominant	Adulte jeune Évolution rapide vers IRCT
<i>Protéine associé à CD2</i> <b>(CD2AP) [26]</b>	6p12	Autosomique Récessif	Hyalinose segmentaire et focale
<i>Phosphalipase Cepsilon 1</i> <b>(PLce1) [27]</b>	10q23-q24	Autosomique récessif	Hyalinose segmentaire et focale
<i>INF2</i> <b>[28]</b>	<b>14q32</b>	Autosomique dominant	Hyalinose segmentaire et focale de l'adulte

## **RAPPEL HISTOLOGIQUE**

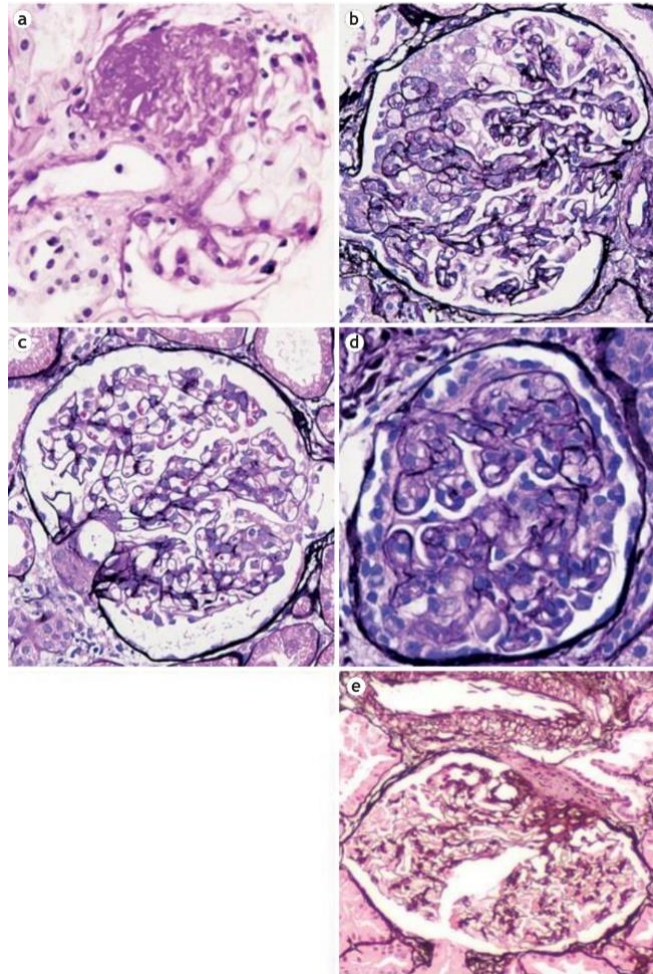
La HSF est caractérisée par son hétérogénéité morphologique. La classification de Columbia individualise cinq types de lésions en fonction de leurs topographies au sein du glomérule et de la nature des altérations endocapillaires et extracapillaires associées. On distingue la HSF non spécifique, la HSF périhilare, la HSF cellulaire, la HSF du pôle urinaire (tip lésion) et la HSF collapsante [29]. Les lésions observées sont des anomalies glomérulaires à type de podocytes turgescents « en couronne » ou de lésions de hyalinose scléreuse du glomérule réalisant des synéchies entre les anses capillaires et la capsule de Bowmann.

La principale caractéristique de ces lésions est leurs aspects segmentaires (intéressant une partie des glomérules) et focales (retrouvées dans certains glomérules seulement).

En immunofluorescence, existent des dépôts d'IgM et de C3 au sein des dépôts hyalins.

En microscopie électronique, l'anomalie principale est l'effacement des pieds des pédicelles sans anomalie de la MBG dans les zones non scléreuses [29].

Cette classification permet de distinguer les différentes formes histologiques de HSF et leur pronostic éventuel. Cependant, elle reste peu spécifique pour établir le diagnostic étiologique.



**Figure 4 : Formes histologiques de la HSF au microscope optique :**

**a= HSF type NOS, b=HSF collapsante, c=HSF tip lesion, d=HSF cellulaire, e=HSF péri hilare. [30]**

## **OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE**

Les principaux objectifs de notre étude sont les suivants :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques de nos patients.
- Décrire le profil clinique, biologique, anatomopathologique et évolutif de nos patients.
- Comparer l'efficacité des différents traitements utilisés.
- Détailer les effets secondaires des traitements.
- Ressortir les facteurs de risque de survenue d'une IRC ou IRCT.

## MATERIELS et METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur 16 ans (de Janvier 2005 à Décembre 2021) incluant tous les cas d'HSF primitive diagnostiqués histologiquement à partir d'une ponction biopsie rénale (PBR) sans autres glomérulopathies associées. Le suivi est d'au moins 1 an après instauration du traitement.

Les données sont recueillies à partir des dossiers médicaux des patients, et du registre d'archivage des résultats de PBR.

Grâce à une fiche d'exploitation (voir annexe) nous avons recueilli les données épidémiologiques, cliniques, biologiques, histologiques rénales, thérapeutiques et évolutives de nos patients.

Notre étude n'a inclus que les HSF idiopathiques retenues après une enquête étiologique négative.

- ✓ A l'interrogatoire : nous avons recherché :
  - ❖ Les antécédents familiaux d'HSF ou d'autres néphropathies (HSF génétique).
  - ❖ Des signes extra-rénaux orientant vers une maladie générale, une prématurité, une uropathie malformative (reflux vésico-urétéral, agénésie rénale), une prise médicamenteuse ou toxique (lithium, biphosphonates, héroïne, etc.....).
- ✓ A l'examen clinique : recherche d'une obésité (IMC), et des signes extra-rénaux.
- ✓ A l'examen paraclinique : sérologies virales (VIH, HVB, HVC, CMV, Covid 19).
- ✓ Sur le plan histologique rénal, nous nous sommes intéressés au nombre de glomérules, au type de la HSF, ainsi qu'aux lésions de chronicité à savoir le nombre de glomérules en pain à cacheter (PAC), la fibrose interstitielle et l'atrophie tubulaire (FIAT).
- ✓ Sur le plan thérapeutique, nous avons recueilli les différents traitements reçus :
  - Le traitement symptomatique :
    - ❖ Traitement néphroprotecteur par IEC et /ou ARAII, visant à réduire la protéinurie.
    - ❖ Diurétiques : en cas de surcharge hydro-sodée.
    - ❖ Statines : en cas d'hyperlipidémie persistante.

- ❖ Supplémentation calcique, vitamine D et inhibiteurs de la pompe à protons, utilisés comme traitement adjuvant de la corticothérapie orale au long cours.
- ❖ Anticoagulation : (HBPM ou HNF avec relais par anti-vitamine K) indiquée en cas de SN profond avec albuminémie < 20g/l, pour prévenir le risque de thrombose veineuse et/ou artérielle.
- Traitement immunosuppresseur :
  - Corticothérapie orale : pierre angulaire et traitement de première intention dans les formes primitives.
  - Anti-calcineurines (ciclosporine (CsA) ou tacrolimus), chloraminophène, rituximab, MMF ou cyclophosphamide peuvent être utilisés après échec de la corticothérapie.
  - Tous ces traitements ont été évalués sur une période de 12 mois.

Nous avons retenu quelques définitions à la réponse thérapeutique :

1. **Rémission complète (RC)** : protéinurie de 24h < 0,3 g/j et albuminémie > 30 g/l.
  2. **Rémission partielle (RP)** : 0,3g/j < protéinurie de 24h < 3 g/j et albuminémie > 30 g/l ; ou une diminution de 50% de la protéinurie.
  3. **Cortico-dépendance** : survenue d'une rechute durant la dégression des corticoïdes ou dans les 2 mois qui suivent l'arrêt.
  4. **Rechute** : Réapparition d'une protéinurie > 3 g/j chez un patient en RC ou RP, au-delà de 2 mois après l'arrêt du traitement.
  5. **Cortico-résistance** : Absence de rémission après 16 semaines de traitement par corticoïdes à pleine dose (1 mg/kg/jour).
- ✓ Nous avons utilisé pour l'analyse des données, le logiciel JAMOVI 2.3.21. Concernant l'analyse descriptive des données nous avons utilisé la moyenne, l'écart type et la médiane pour les variables quantitatives, tandis que le pourcentage et l'effectif sont calculés pour les variables qualitatives. Le test de Student est utilisé pour détecter un lien entre une variable qualitative et quantitative. Le test chi2 permet la comparaison des variables qualitatives. Le seuil de signification est inférieur à 0,05.
  - ✓ La courbe de Kaplan-Meier est utilisée pour déterminer le pourcentage de survie rénale après 5 ans de suivi pour l'ensemble des malades.

Les limites de notre étude sont :

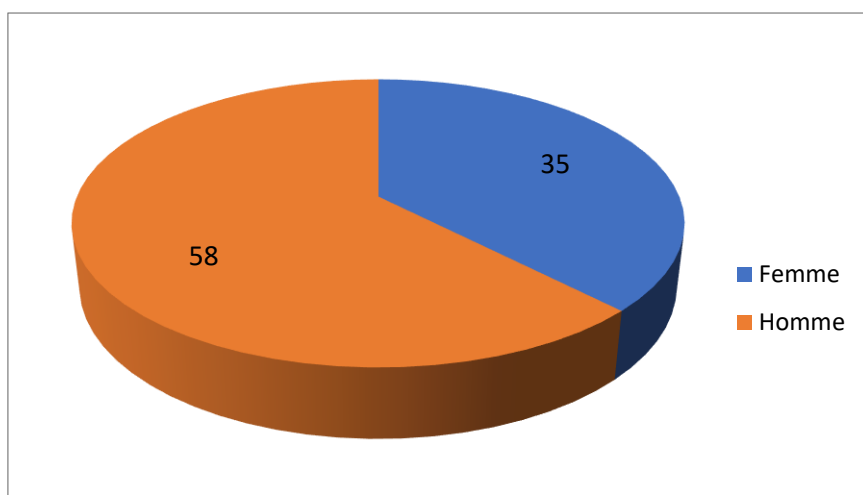
- Un taux élevé de patients perdus de vue après le début du traitement.
- Une mauvaise observance thérapeutique constatée chez certains patients.

## RESULTATS

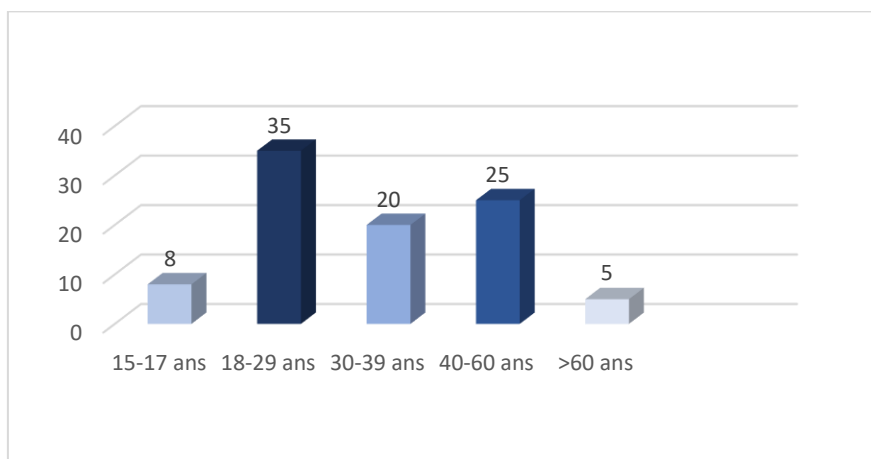
Nous avons recensé 93 dossiers exploitables, sur une période de 16 ans. Les autres dossiers sont exclus par manque de données.

### I-Aspect épidémiologique :

Il s'agit de 58 hommes et 35 femmes, soit un sexe ratio de 1,66.



**Figure 5 : Répartition des patients en fonction du sexe.**



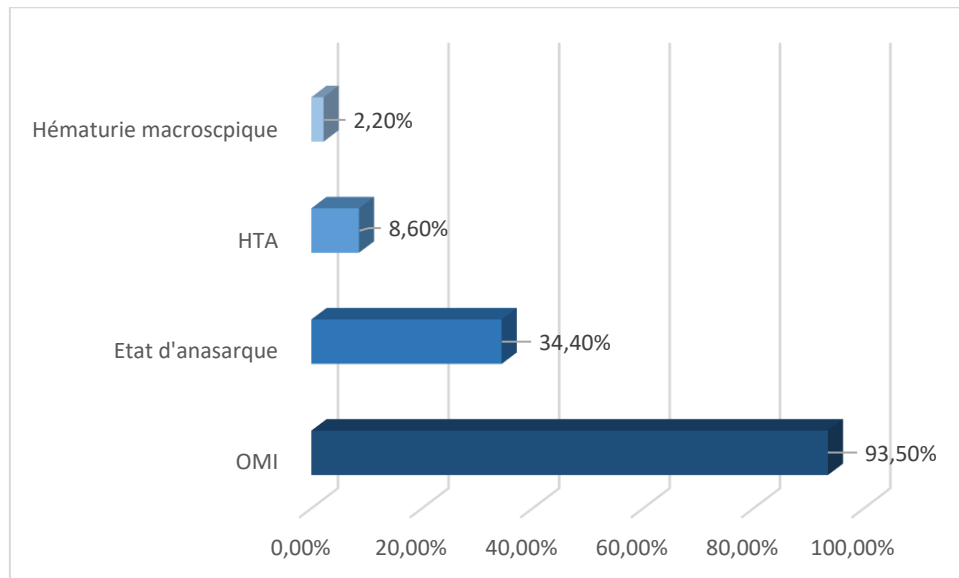
**Figure 6 : Répartition de nos patients selon les tranches d'âge.**

L'âge moyen de nos patients est de  $34 \pm 14,7$  ans, avec des extrêmes allant de 15ans et 70 ans.

La tranche d'âge la plus rencontrée dans notre étude se situe entre 18 et 29 ans.

## II-Profil clinique et biologique :

Les œdèmes des membres inférieurs sont le symptôme le plus fréquemment retrouvé : 93,5% des cas. Un état d'anasarque est présent chez 34,4% des patients, une HTA chez 8,6% des patients et une hématurie macroscopique chez 2,2% des patients.

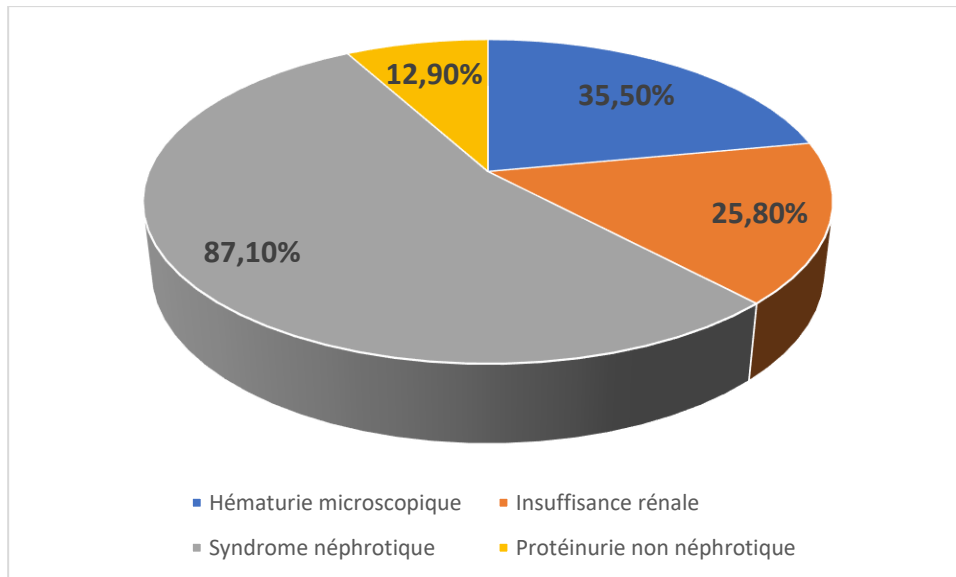


**Figure 7 : Profil clinique de nos patients.**

Sur le plan biologique, 87,1% de nos patients ont un SN et 12,9% ont une protéinurie non néphrotique. La protéinurie médiane est de 8 g/24h avec des extrêmes de 2 à 29 g/24h.

Une insuffisance rénale est notée chez 25,8% des patients à l'admission. La créatininémie médiane est à 8,7mg/l avec des extrêmes de 3,15 à 54mg/l.

Une hématurie microscopique est constatée dans 35,5% des cas.



**Figure 8 : Caractéristiques biologiques de nos patients.**

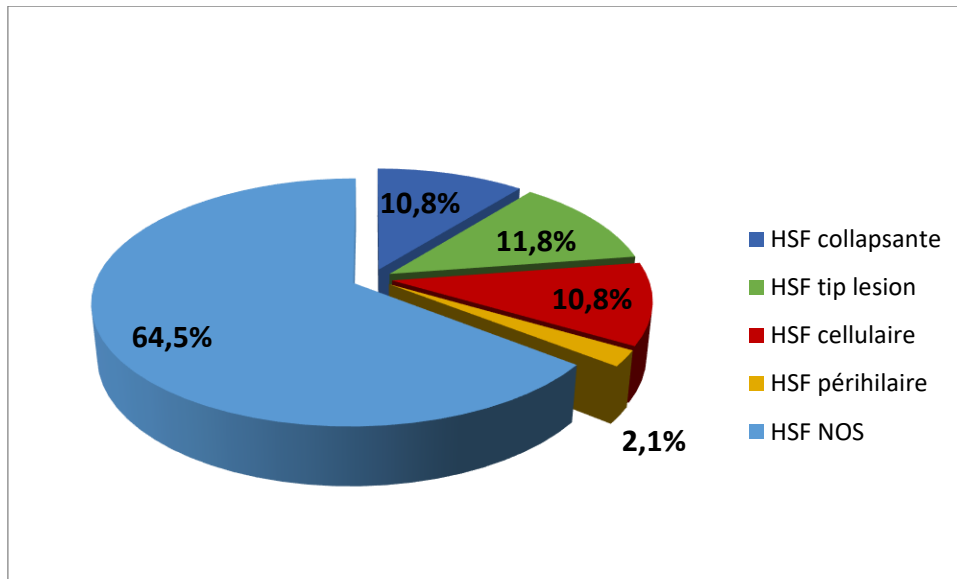
### **III-Aspects anatomopathologiques :**

Concernant les formes histologiques, la HSF de type NOS est la plus fréquente, elle est observée chez 64,5% des patients. La HSF tip lesion dans 11,8% des cas, la forme collapsante et la forme cellulaire dans 10,8% des cas chacune, et la HSF péri hilare dans 2,1% des cas.

Les lésions de FIAT sont observées chez 67 patients (72%).

Ces lésions sont <25%, <10%, et <5% chez respectivement 11, 31, et 7 patients.

Cependant des lésions de FIAT comprises entre 25 et 50%, ou supérieure à 50% sont observées chez respectivement 15 et 3 patients.



**Figure 9 : Profil histologique de nos patients.**

#### **IV-Traitement et profil évolutif de nos patients**

- ❖ Tous nos patients ont reçu un traitement néphroprotecteur à base d'un BSRAA. Il s'agit d'un IEC dans 68,8% (64) des cas.
  - Ce traitement néphroprotecteur, utilisé en attendant les résultats de la PBR, a induit une RC chez 3 patients et une RP chez 1 patient. Cependant, un patient diagnostiqué initialement en IRC est sous BSRAA seul.
  - Les 3 patients en RC ont gardé une fonction rénale normale, avec un recul de respectivement 10 mois, 2 ans, et 4 ans.
  - Le patient en RP est perdu de vue après un recul de 5 mois. Sa dernière protéinurie est à 0,6g/24h.
- ❖ La corticothérapie est instaurée chez les 88 patients restants :
  - La durée totale moyenne de la corticothérapie est de  $10,1 \pm 3,95$  mois, avec des extrêmes de 6 mois et 28 mois.
  - La durée moyenne de la dégression est de  $7,82 \pm 3,77$  mois, avec des extrêmes de 2 mois et 24 mois.
  - Au cours des 12 mois de suivi, nous avons noté :

-Une RC dans 71 cas (80,7%), une RP dans 5 cas (5,7%), et une corticorésistance dans 6 cas (6,8%).

-Les 6 patients restants ont évolué vers une IRC dans 5 cas avec une créatininémie moyenne à 24,92 mg/l soit une clairance moyenne à 29,21ml/min/1,73m<sup>2</sup>, et vers une IRCT après une durée de 6 mois chez 1 patient.

-Le délai moyen de négativation de la protéinurie pour les patients en RC est de 3,9 mois.

-Le délai moyen de diminution de la protéinurie pour les patients en RP est de 2 mois.

- Une corticodépendance est observée chez 19 patients, dont 10 lors de la dégression de la corticothérapie et 9 après 1 à 6 semaines d'arrêt du traitement.

-Ils ont tous bénéficié d'une reprise de corticothérapie. Treize patients parmi ces 19 n'ont pas nécessité un autre traitement immunosuppresseur : 3 sont restés en RC avec un recul de respectivement 4 ans, 9 ans et 11 ans. Sept patients ont bénéficié d'une reprise de la corticothérapie plusieurs fois (jusqu'à 4 fois) et ont gardé une fonction rénale normale après, la durée du suivi va de 2 ans à 14 ans. Trois patients sont perdus de vue.

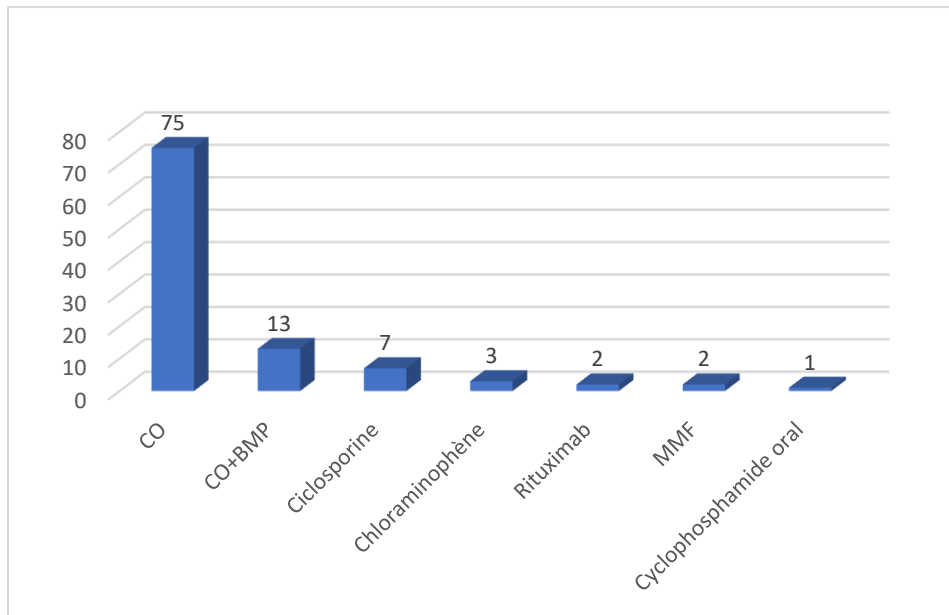
-La CsA (3 à 5mg/kg/J) utilisée chez 5 patients, pour une durée moyenne de 14,8 mois, a permis une RC pour 4 patients après un délai moyen de 3,5 mois, et une RP pour 1 patient dès le premier mois du traitement. La fonction rénale est restée normale chez 3 patients, après une durée du suivi allant de 1 an à 4 ans après l'introduction de la CsA.

-Le MMF (1,5g/j pour une durée moyenne 21 mois) est utilisé chez 2 patients corticodépendants et après rechute à l'arrêt de la CsA. Une RC est observée dans un cas dès le 6<sup>ème</sup> mois du traitement, maintenue 3 ans après. Le 2<sup>ème</sup> patient n'a pas connu de rémission et une IRCT est survenue 14 ans après le diagnostic de la HSF.

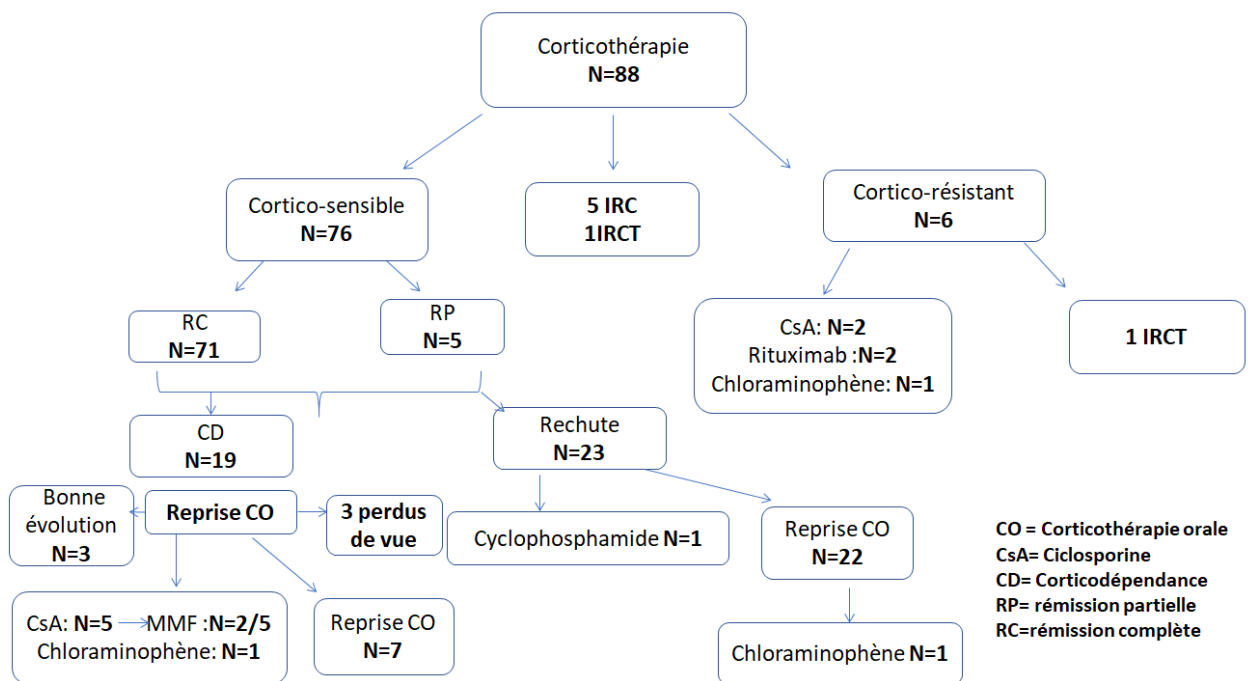
-Le chloraminophène (0,2mg/kg/j pendant 2 mois) utilisé dans un cas de corticodépendance, a induit une RC dès le premier mois du traitement, et a persisté 11 ans.

- Une rechute est survenue chez 23 patients, après un délai moyen de 16,73 mois après le début du traitement. Le nombre moyen de rechutes est de 1,69 (extrêmes de 1 à 4). Tous ces patients ont bénéficié d'une reprise de la corticothérapie pour la 1<sup>ère</sup> rechute, à l'exception d'un seul patient ayant fait une rechute, 3 ans après l'arrêt de la corticothérapie et traité par le cyclophosphamide oral (2mg/kg/j pendant 5 mois). Une RC est observée dès le premier mois du traitement, avec un recul de 6 ans.  
Au-delà de 3 rechutes, nous avons eu recours au chloraminophène (0,2mg/kg/j pendant 2 mois) chez un seul patient. Une RC est obtenue dès la fin du traitement, mais le patient est perdu de vue.  
Une IRC est observée chez 2 patients après une durée de respectivement 2 ans et 9 ans, avec un DFGe moyen à 34,28ml/min/1,73m<sup>2</sup>.  
Les 19 patients à rechute traités par corticoïdes ont gardé une fonction rénale normale après une durée moyenne du suivi de 5,39 ans avec des extrêmes allant de 1 an à 9 ans.
- Pour nos 6 patients corticorésistants, nous avons utilisé :
  - ✓ La CsA dans 2 cas, pour une durée moyenne de 16 mois : Un patient est en RC à la fin du traitement, maintenue après un recul de 5 ans, et un patient est ciclo-résistant, son évolution est marquée par le maintien d'une rémission partielle sous BSRAA seul, avec un recul de 3 ans après l'arrêt de la CsA.
  - ✓ Le chloraminophène dans 1 cas et ce pour une durée de 3 mois : Une RC est obtenue à la fin du traitement, et maintenue pendant 9 ans.
  - ✓ Le rituximab dans 2 cas : deux cures de 1g espacées de 15 jours dans un cas et 4 cures (375mg/m<sup>2</sup>) espacées d'un mois dans le deuxième cas. Ce traitement n'a pas induit de rémission. L'évolution s'est faite vers une IRC dans un cas (clairance=16ml/min/1,73m<sup>2</sup>), et vers l'IRCT dans le deuxième cas, 1 an et demi après le diagnostic.
  - ✓ Le patient restant a évolué vers l'IRCT en 10 mois.
- ❖ Le délai moyen de négativation ou de réduction de 50% de la protéinurie est plus élevé dans le groupe de corticothérapie orale précédée par un bolus méthylprednisolone

(15mg/kg/j pendant 3 jours) versus le groupe de corticothérapie orale d'emblée : 7 mois versus 3mois.



**Figure 10 : Les différents moyens thérapeutiques utilisés chez nos patients.**



**Figure 11 : Profil évolutif de nos patients et indications thérapeutiques.**

## V- Effets secondaires du traitement immunosuppresseurs :

Les effets secondaires sont essentiellement observés avec la corticothérapie orale, et dominés par le diabète cortico-induit chez 2 patients.

Une réaction allergique est notée avec le rituximab, et une toxidermie avec le cyclophosphamide oral.

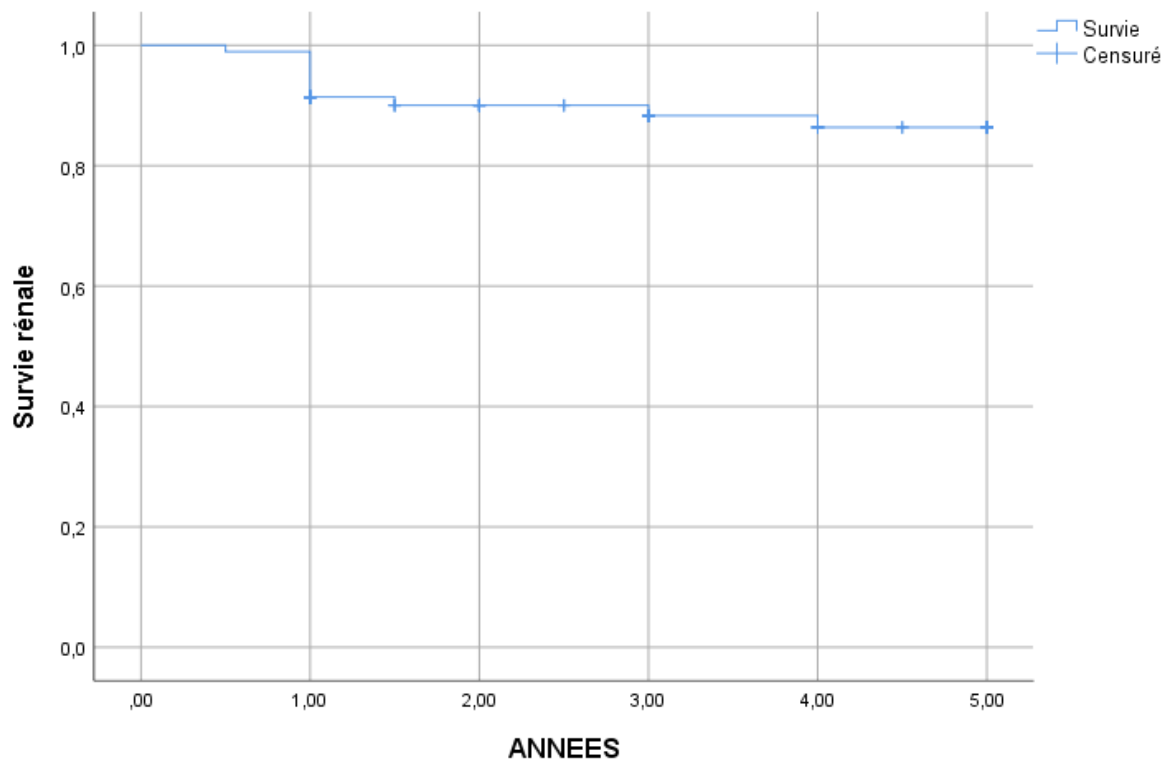
**Tableau 2 : Effets secondaires du traitement immunosuppresseur.**

	<i>Effets secondaires</i>
<b>Corticothérapie orale</b>	Diabète cortico-induit : 2 cas Bulbite ulcérée : 1 cas Insuffisance surrénalienne : 1 cas Syndrome dépressif : 1 cas Ostéoporose cortisonique : 1 cas
<b>Ciclosporine</b>	–
<b>Rituximab</b>	Prurit au niveau du visage et cuir chevelu : 1 cas
<b>Chloraminophène</b>	–
<b>MMF</b>	–
<b>Cyclophosphamide oral</b>	Toxidermie

## VI-Facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic rénal :

Parmi nos 88 patients, l'évolution vers une IRC s'est faite chez 8 patients (9,09%) après une durée moyenne de suivi de 2,87 ans avec un DFGe moyen à 25,06ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Une IRCT est survenue chez 4 patients (4,5%) après une durée moyenne d'évolution de 4,25 ans (extrêmes allant de 6 mois à 14 ans).

La probabilité d'une survie rénale à 5 ans après l'instauration du traitement ethiopathogénique est de 86,4% (figure 9).



**Figure 12 : Courbe de survie rénale de nos patients.**

**Tableau 3 : Facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic rénal.**

	Fonction rénale normale N=76	Fonction rénale altérée N=12	<b>P value</b>
<b>Sexe<sup>a</sup></b>			0,249
<b>Femme :</b>	25(28,4%)	6(6,8%)	
<b>Homme :</b>	51(58%)	6(6,8%)	
<b>Age (ans)<sup>b</sup></b>	33,18±14,19	38,58±16,18	0,233
<b>Protéinurie 24h (g/24h)<sup>b</sup></b>	9,14±5,61	6,05±2,42	0,064
<b>Créatininémie (mg/l)<sup>b</sup></b>	10,71±6,51	20,39±14,85	<b>&lt;0,001</b>
<b>Types HSF<sup>a</sup> :</b>			0,464
NOS	50	7	
Collapsante	6	3	
Tip lesion	9	1	
Cellulaire	9	1	
Périhilaire	2	0	
<b>FIAT<sup>a</sup></b>			<b>&lt;0,001</b>
0	24	0	
<5%	6	0	
<10%	29	2	
<25%	8	2	
25-50%	9	5	
>50%	0	3	
<b>Corticodépendance<sup>a</sup></b>	18	1	0,230
<b>Corticorésistance<sup>a</sup></b>	2	4	<b>&lt;0,001</b>

<sup>a</sup>: Effectif, <sup>b</sup> : moyenne et écart type, () : pourcentage.

Les facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic rénal dans notre série (tableau 4) sont : une fonction rénale altérée au moment du diagnostic, des lésions histologiques de FIAT et une corticorésistance.

## **DISCUSSION**

### **I- Epidémiologie :**

L'incidence de la HSF, semble en augmentation dans le monde entier au cours des dernières décennies [31]. Il est difficile de déterminer la prévalence de la HSF à cause d'une prise en charge des patients et des indications de la biopsie rénale qui diffèrent d'un pays à l'autre. Selon une étude réalisée sur la population du sud-ouest des Etats-Unis, la HSF est la glomérulopathie la plus fréquente (38,9%) sur une période de 12 ans avec une prédisposition raciale significative. Son incidence reste sous-estimée dans certains pays par rapport à d'autres [32]. Celle-ci varie de 1,4 à 21 cas par million d'habitants. [31]

La HSF primitive se voit souvent chez les adolescents et les jeunes adultes, mais peut survenir à tout âge [32]. Chez l'adulte on note une prédominance masculine, environ 1,5 à 2 fois plus que le sexe féminin [31].

Ces données rejoignent celles de notre étude : l'âge moyen de nos patients est de  $34 \pm 14,7$ ans, avec une prédominance masculine (sexe ratio=1,66). La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 18 et 29 ans.

L'incidence de la HSF est cinq fois plus élevée chez les patients de race noire que chez les patients de race blanche [33]. Ceci peut s'expliquer par la présence de deux variantes de protéine podocytaire chez les patients de race noire : la chaîne lourde de la myosine non musculaire (MYH9) et l'apolipoprotéine L1 (APOL1) que l'on retrouve chez environ 60 % des patients de race noire, versus 5 % des patients de race blanche [34].

Dans notre étude, tous nos patients sont d'origine marocaine à l'exception d'un patient congolais.

### **II-Tableau clinique et biologique :**

Une étude japonaise [35] faite à partir du registre des biopsies rénales et incluant 864 adultes a relevé la présence d'un SN dans 41,2% quand il s'agit d'adultes jeunes versus 65,7 % chez les personnes âgées.

Les sujets âgés ont une tension artérielle systolique plus élevée. La prévalence de l'hypertension artérielle dans le groupe des personnes âgées est de 68,8% versus 46,6% dans le groupe des adultes jeunes. Cette hypertension artérielle est au dépend de la systolique chez les sujets âgés. Dans cette étude, la PBR est indiquée devant toute protéinurie >0,5g/24h ou toute protéinurie associée à une hématurie. Ceci pourrait expliquer la faible incidence du SN dans le groupe des adultes [35].

Une hématurie macro ou microscopique se voit chez 39,7% des personnes âgées versus 36,3% chez les sujets adultes.

La valeur médiane de la créatininémie est de 9,5mg/l dans le groupe adulte, et de 12,4mg/l dans le groupe des personnes âgées.

Dans notre étude, le SN est présent dans 87,1% des cas, l'HTA dans 8,6% des cas et l'IR dans 25,8% des cas avec une créatininémie médiane à 8,7mg/l.

L'évolution clinique et biologique de la HSF primitive peut être défavorable en l'absence d'un traitement adéquat [36].

### III-Formes histologiques :

La forme NOS est la variante histologique la plus fréquente selon plusieurs études [37, 38, 39].

**Tableau 4 : Les différents aspects histologiques de HSF rapportés dans des études.**

Référence	Pays	N	Fréquence de la forme de la HSF(%)				
			NOS	Périhilaire	Cellulaire	Tip lesion	Collapsante
<b>Kwon YE et al [37]</b>	Corée	111	63	15	3	18	1
<b>D'Agati VD et al [38]</b>	USA	138	68	7	3	10	12
<b>China Nagano et al [39]</b>	Japon	201	45	15	21	6	13
<b>Notre étude</b>	Maroc	93	64,5	2,1	10,8	11,8	10,8

Zhong et al. se sont intéressés à refaire les biopsies rénales à 24 patients atteints d'HSF primitive après une durée moyenne de  $24.33 \pm 21.95$  mois. Le pourcentage de la forme NOS était plus important lors de la deuxième biopsie, confirmant une transformation histologique vers la forme NOS dans la majorité des cas. Ceci pourrait expliquer la prévalence élevée de la forme NOS dans la majorité des études [40].

La forme collapsante tend à être plus élevée dans les études américaines que coréennes. La présence de patients afro-américains pourrait expliquer ce résultat [38].

Selon les données de la littérature, les formes tip lesion, collapsante et NOS se voient fréquemment chez les patients atteints d'HSF primitive avec SN, contrairement à la forme périhiltaire qui est plus fréquente en cas d'HSF secondaire. Cependant la protéinurie est plus élevée dans la forme tip lesion et collapsante contrairement à la forme NOS. L'insuffisance rénale au début du diagnostic est plus fréquente dans la forme cellulaire et collapsante [41].

Laurin et al [42] ont comparé deux groupes de patients : 61 patients ayant une forme collapsante et 126 patients ayant une forme NOS. En analyse univariée, la forme collapsante ressort de mauvais pronostic par rapport à la forme NOS. Mais la survie rénale était similaire après traitement immunosuppresseur. Cependant une étude récente [43] vient de confirmer le mauvais pronostic de la variante collapsante, en présence ou non d'autres facteurs.

Concernant le pronostic rénal, la forme tip lesion a un bon pronostic comparativement à la forme collapsante [43].

Le pronostic de la forme cellulaire semble être intermédiaire entre la forme tip lesion et la variante NOS [44].

#### **IV-Traitement de la HSF primitive :**

Le traitement a pour objectifs d'assurer une RC du SN, d'éviter l'évolution vers l'IRCT, et de prévenir les rechutes.

Les patients atteints d'HSF primitive sont traités en première intention par des corticoïdes. D'autres traitements immunosuppresseurs peuvent être utilisés soit en association ou en alternance avec les corticoïdes chez les patients qui rechutent ou qui restent néphrotiques. Il s'agit des anti-calcineurines, du rituximab, et du MMF.

### ***a-Traitement néphroprotecteur :***

Il comporte le respect des mesures diététiques (restriction hydrique et sodique), le contrôle de la tension artérielle et les BSRAA.

Les ARAII ou IEC assurent la réduction d'une protéinurie légère et modérée avec moins d'effets indésirables, indépendamment de la baisse de la pression artérielle [45].

Selon une méta-analyse publiée en 2022 [46], et comportant 30 études s'intéressant aux effets rénaux des BSRAA, la réduction moyenne du débit de la protéinurie est de 32%, avec stabilisation de la fonction rénale.

Cette réduction du débit de la protéinurie passe à 72% lorsque le BSRAA est associé à un traitement immunosuppresseur.

Plusieurs études publiées n'ont cependant pas permis d'évaluer les effets du BSRAA seul sur le DFG et la survie rénale.

Dans notre étude, le BSRAA a induit une RC dans 3 cas maintenue après un recul de respectivement 10 mois, 2 ans et 4 ans. Une RP est observée chez un patient pendant 5 mois puis perdu de vue.

### ***b-Corticothérapie et traitements immunosuppresseurs :***

1) La corticothérapie reste le traitement de première intention de la HSF idiopathique selon les dernières recommandations [47].

Cette corticothérapie orale est administrée à la posologie de 1mg/kg/j (maximum 80mg/j), pendant 4 semaines au minimum et 16 semaines au maximum. En cas de RC précoce, il est recommandé de maintenir la corticothérapie pleine dose pendant 2 semaines, puis dégression progressive pour compléter une durée de 6 mois [47].

Pour Shabaka et al. [48] le taux de rémission est faible (20 à 30%) après des cures courtes de corticoïdes ne dépassant pas 2 mois. Pour d'autres auteurs le taux de rémission augmente avec la durée de la corticothérapie [49]. Ainsi, Il est recommandé de compléter 6 mois de traitement par corticoïdes [47].

Cette corticothérapie peut générer des effets indésirables au long cours. Il est recommandé d'introduire une forte dose (120mg) un jour sur deux. Ce schéma induit une RC notamment chez les patients de plus de 60 ans [48].

Selon Huang et al. une rémission est obtenue dans 73,1% des cas sous corticothérapie et BSRAA durant les 12 mois du suivi. Le délai moyen de cette rémission étant de 3 mois. [50]

Dans notre étude une rémission est notée dans 86,3% des cas au cours des 12 mois du suivi, avec un délai moyen de réponse de 3,9 mois pour la RC et de 2 mois pour la RP.

2) La définition de la corticorésistance est différente selon les auteurs : certains la définissent comme étant une persistance du SN après 8 semaines de traitement [51], et d'autres après 4 mois de traitement par des corticoïdes à forte dose [47]. Selon les KDIGO, il est inutile de poursuivre le traitement par corticoïdes pleine dose, en absence de réponse après 16 semaines de traitement [47].

Dans notre étude, nous avons parmi 88 patients traités par corticoïdes, 6 cas de corticorésistance.

Rood et al. [49] ont montré qu'une diminution de la protéinurie de plus de 20% après 8 semaines de corticoïdes est un indicateur de bonne réponse au traitement. Par contre, les patients avec protéinurie stable après 12 à 16 semaines de corticoïdes ont un mauvais pronostic rénal [48].

Dans notre étude la corticorésistance est ressortie comme facteur prédictif d'un mauvais pronostic rénal.

Plusieurs traitements sont proposés en cas de corticorésistance :

-La CsA ; elle a plusieurs effets [12] [52]:

- Un effet immunologique : en empêchant l'activation des lymphocytes T.
- Un effet podocytaire en bloquant la déphosphorylation de la synaptopodine permettant ainsi la stabilisation du cytosquelette d'actine.

Ponticelli et al. [53] ont évalué l'effet de la CsA chez les patients corticorésistants : 5mg/kg/j pendant 6 mois puis dégression sur 2 mois, pour une durée totale de 8 mois. Une RC est obtenue dans 21% des cas et une RP dans 36% des cas.

Chiou et al. [54] ont comparé les résultats de sept études regroupant 373 patients corticorésistants. Les traitements comparés sont la CsA, le MMF, la dexaméthasone ; le cyclophosphamide ; ou placebo. Une RP est survenue et de façon significative chez les patients traités par CsA.

Dans notre étude la CsA est utilisée chez 2 patients corticorésistants (3 à 5mg/kg/J pendant une durée moyenne de 16 mois) a permis une RC pendant 5 ans dans 1 cas et une ciclorésistance dans le deuxième cas.

-Le rituximab est également utilisé pour traiter les HSF corticorésistants. Il cible les molécules de surface CD20, présentes sur le lymphocyte B. Il permet également la production de lymphocytes T régulateurs. [55]

Au niveau du podocyte, il prévient la déstructuration de l'actine en liant la protéine SMPDL-3b (sphingomyéline phosphodiesterase acid-like 3) et un régulateur l'activité de sphingomyélinase [56].

Fernandez-Fresnedo et al. [57] ont obtenu une RP dans 3 cas après utilisation du rituximab. L'absence de rémission est notée dans 5 cas. Ces derniers n'avaient pas reçu de dose supplémentaire contrairement aux 3 autres patients qui ont reçu : quatre perfusions supplémentaires à 12 mois pour le premier patient, et deux perfusions supplémentaires à 6 mois pour le deuxième patient. Le troisième patient a reçu huit perfusions hebdomadaires consécutives de 375 mg/m<sup>2</sup>.

Dans notre étude, le rituximab est utilisé chez 2 patients (375mg/m<sup>2</sup>/mois pendant 4 mois ou 1g/15j (2x)). Il n'a pas induit de rémission dans les 2 cas.

-Le MMF : son mécanisme d'action reste inconnu.

Le MMF a également été utilisé en cas d'HSF corticorésistante. Il a permis des rémissions dans 44% à 54% des cas [48]. Il reste le traitement de choix en cas d'insuffisance rénale.

Selon Soliman et al. , le MMF a permis une amélioration significative du DFG chez les patients corticorésistants après 12 mois de traitement comparativement à la CsA. Cependant la diminution de la protéinurie, était plus significative dans le groupe de la CsA. [58]

-Selon la littérature, le chlorambucil n'a pas d'intérêt en cas d'HSF corticorésistante [48]. Dans notre étude le chlorambucil (0,2mg/kg/j pendant 3 mois) est utilisé dans 1 cas, il a induit une RC à partir du 3<sup>ème</sup> mois, avec un recul de 9 ans.

3) Il existe peu de données dans la littérature concernant la réponse au traitement immunosuppresseur des patients corticodépendants. Le MMF et la CsA peuvent être utilisés avec un même degré d'efficacité. [59]

Plusieurs cas ont été rapportés dans la littérature confirmant l'effet bénéfique du rituximab chez les patients corticodépendants. Pour Kronbichler et al. 5 patients ont obtenu une RC sur une période de 10 à 15 mois après 4 cures de rituximab (375mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par semaine pendant 4 semaines). [60]

Il existe peu de données dans la littérature concernant l'utilisation du chlorambucil chez les patients corticodépendants [48].

Dans notre série, la CsA (3 à 5mg/kg/j pour une durée moyenne de 14,8mois), est utilisée chez 5 patients. Ils ont évolué vers une RC dans 4 cas après un délai moyen de 3,5 mois et une RP dans 1 cas dès le premier mois du traitement. Trois patients ont gardé une fonction rénale normale après un recul de 1 an à 4 ans. Le MMF (1,5g/j pour une durée moyenne de 21 mois) est introduit chez 2 patients ayant répondu initialement à la CsA. L'évolution est marquée par l'absence de rémission dans 1 cas avec installation d'une IRCT, et RC dans le deuxième cas pendant 3 ans. Le traitement par chlorambucil est introduit dans 1 cas, avec une évolution vers la RC dès le premier mois du traitement avec un recul de 11 ans.

4) Les rechutes surviennent chez 25 à 36 % des patients après une RC et chez plus de 50 % des patients après une RP. Le délai moyen des rechutes après RC est de 20 à 36 mois.[61]

Selon la littérature, il est recommandé de reprendre les corticoïdes et de diminuer la dose plus lentement pour assurer une rémission pendant une longue durée. En cas

d'intolérance aux corticoïdes, ou de rechutes multiples, les anti-calcineurines ou le MMF peuvent être utilisés avec ou sans une faible dose de prednisone [61].

Le cyclophosphamide (2,5 mg/kg/jour pendant 2 mois) assure moins de rechutes après 2 ans de suivi par rapport à la CsA (5-6 mg/kg/jour en 2 doses divisées pendant 9 mois) : 37 % dans le groupe cyclophosphamide contre 75 % dans le groupe CsA [62].

Une étude prospective a évalué l'efficacité du rituximab chez des enfants et des adultes atteints de LGM et de HSF à rechutes multiples. Après un an de suivi, une rémission est notée chez tous les patients et 50% des cas n'ont pas rechuté. La fonction rénale s'est améliorée, en particulier chez les patients avec HSF, et le taux de rechute été divisé par 5.[63]

Dans notre étude, 26,1% des patients ont présentés des rechutes après un délai moyen de 16,73 mois. Le cyclophosphamide oral (2mg/kg/j pendant 5 mois) utilisé dans 1 cas a permis une RC au cours du premier mois de traitement et maintenue jusqu'à 6 ans. Le chloraminophène (0,2mg/kg/j pendant 2 mois) introduit à la 4<sup>ème</sup> rechute chez un patient a induit une RC à la fin du traitement. Le patient est perdu de vue. Les autres patients ont bénéficié d'une reprise de corticothérapie.

#### ***c-Effets secondaires du traitement immunosuppresseur :***

Une méta-analyse comportant plus de 40 études s'est intéressée aux effets secondaires des différents traitements immunosuppresseurs utilisés pour la HSF idiopathique [64].

L'hypertension artérielle et les infections sont les principaux effets secondaires de ce traitement ressortis dans 20 études. Ces effets sont beaucoup plus marqués avec la CsA qu'avec les autres traitements.

Des décès peuvent survenir : 2 cas dans l'étude de Arias [65], suite à une septicémie survenue sous traitement corticoïde.

En 2001, une hyperkaliémie a été notée chez 18,6% des patients corticorésistants traités par dexaméthasone ou méthyprednisolone associé au cyclophosphamide oral. [66]

Dans notre série, les effets secondaires au traitement par corticoïdes sont dominés par le diabète cortico-induit dans 2 cas. Une insuffisance surrénalienne, un syndrome dépressif,

une bulbite ulcérée, et une ostéoporose cortisonique sont également observés dans 1 cas chacun.

Concernant les autres traitements immunosuppresseurs, nous avons eu une réaction allergique au rituximab dans 1 cas et une toxidermie secondaire au cyclophosphamide oral dans 1 cas.

#### **V-Facteurs pronostiques et survie rénale :**

La HSF idiopathique est caractérisée par une diversité de son profil évolutif et de sa progression fréquente vers l'insuffisance rénale avancée [67].

Pour Ossareh et al. [68] les principaux facteurs influençant la survie rénale chez 201 patients avec HSF idiopathique et après une durée moyenne de  $55\pm 27$  mois sont :

-Le taux de rémission : En effet, 90% des patients sans rémission évoluent vers une IRC ou une IRCT. Le même résultat est observé dans l'étude de Chun et al.[69] puisque le taux de survie rénale à 10 ans est de 92% chez les patients en rémission contre 33% chez ceux sans rémission.

-Une créatininémie de base élevée est un facteur de mauvais pronostic rénal.

-Une forme histologique collapsante évolue vers une IRC ou IRCT. Cette forme histologique et son lien avec la survie rénale n'est cependant pas statistiquement significative en analyse multi-variée. Pour d'autres études [45], la forme collapsante est un facteur de mauvais pronostic rénal. Elle est fréquemment retrouvée chez des patients non répondeurs au traitement. La forme tip lesion est associée à une meilleure survie rénale [42].

-Des lésions de FIAT, ainsi qu'un degré important de sclérose au moment du diagnostic sont des facteurs de mauvais pronostic rénal [68].

Ossareh et al. [68] ont exclu toute relation entre la protéinurie de base et l'IRC/IRCT. Mais dans d'autres études, un lien fort existe entre le degré de la protéinurie et le risque d'évolution vers l'IRC [70].

Selon une étude récente [71] incluant 466 patients atteints d'HSF primitive, une baisse importante de la protéinurie (à 1, 4, et 8 mois) est associée à une baisse du risque de survenue d'une IRC ou IRCT.

Les résultats de notre étude concordent bien avec ceux de la littérature. Les facteurs prédictifs d'une évolution vers l'IRC/IRCT sont une créatininémie de base élevée, des lésions de FIAT et une corticorésistance.

## CONCLUSION

La HSF primitive est une glomérulopathie responsable d'un SN chez l'adulte. Sa complexité est liée à sa diversité histologique.

Elle est retenue après élimination de toute cause évidente, infectieuse, toxique, malformative et génétique.

La corticothérapie orale reste le traitement de première intention. Son efficacité est clairement prouvée. Les autres traitements immunosuppresseurs peuvent être utiles en cas de corticodépendance, de corticorésistance et de rechutes multiples.

Plusieurs facteurs ont un impact négatif sur la fonction rénale à long terme.

Une protéinurie importante, une créatininémie de base élevée, une forme collapsante, des lésions FIAT, ainsi qu'une absence de rémission sont des facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic rénal, favorisant l'apparition d'une IRCT.

Dans notre étude, la corticothérapie orale a permis un taux de rémission à 86,3% au cours de 12 mois du suivi. Il s'agit d'une RC et RP dans respectivement 80,6% et 5,7% des cas. Les autres traitements immunosuppresseurs ont permis une rémission dans 73% des cas.

L'évolution vers l'IRC ou l'IRCT s'est faite dans respectivement 9,9% et 4,5% des cas. L'existence d'une créatininémie élevée au moment du diagnostic, des lésions de FIAT, et une corticorésistance sont les facteurs de mauvais pronostic rénal retenus dans notre étude.

La HSF idiopathique nécessite un diagnostic précoce et un traitement corticoïde en première intention bien conduit concernant la posologie et la durée du traitement. Il permet en dehors des facteurs de mauvais pronostic rénal, une bonne évolution rénale. Le traitement immunosuppresseur ne sera prescrit qu'en cas de contre-indication au traitement par corticoïde, de corticorésistance, de corticodépendance ou de rechutes multiples.

## **RESUME**

**Titre:** La hyalinose segmentaire et focale primitive: traitement et facteurs pronostiques rénaux (A propos de 93 cas).

**Auteur :** RAHALI Fatima Azohra.

**Mots clés :** Hyalinose segmentaire et focale, traitement immunosupresseur, pronostic.

### **Introduction:**

La hyalinose segmentaire et focale (HSF) primitive est une glomérulopathie fréquente. Les objectifs de notre étude sont de décrire les caractéristiques clinico-biologiques et histologiques de nos patients, de comparer l'efficacité des traitements immunosuppresseurs utilisés et de déterminer les facteurs de mauvais pronostic rénal.

### **Matériels et Méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective, étalée sur une période de 16 ans (Janvier 2005 à Décembre 2021). Nous avons inclus tous les patients atteints d'une HSF primitive avec un recul d'au moins 1an suivant le début du traitement.

### **Résultats :**

Nous avons recensé 93 patients. Leur âge moyen est de  $34\pm 14,7$  ans, avec une prédominance masculine. Le syndrome néphrotique est observé dans 87,1% des cas, l'insuffisance rénale dans 25,8% des cas et une hématurie dans 35,5% des cas. Sur le plan histologique, la forme NOS est la plus fréquente (64,5%). Tous les patients ont bénéficié d'un traitement néphroprotecteur. La corticothérapie orale est instaurée dans 94,6% des cas avec un taux de rémission à 86,3% au cours des 12 mois du suivi. Une corticodépendance, une corticorésistance et des rechutes sont notées chez respectivement : 19 (21,6%), 6 (6,8%) et 23 (26,1%) patients. La ciclosporine A est utilisée chez 5 patients corticodépendants et 2 patients corticorésistants. Elle a permis une rémission chez tous les patients à l'exception d'un patient corticorésistant. L'insuffisance rénale chronique (IRC) est notée dans 9,09% des cas avec un DFG moyen à 25,06ml/min/1,73m<sup>2</sup>, et l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est survenue dans 4,5% des cas après un suivi moyen de 4,25 ans. Une créatininémie élevée au moment du diagnostic, des lésions FIAT et une corticorésistance sont des facteurs de mauvais pronostic rénal dans notre étude.

### **Conclusion :**

La corticothérapie reste le traitement de première intention. Les facteurs prédictifs d'une IRC ou IRCT dans notre étude sont une créatininémie élevée, des lésions FIAT et une corticorésistance.

## **ABSTRACT**

**Title:** Primary segmental and focal glomerulosclerosis: treatment and renal prognostic factors (About 93 cases).

**Author :** RAHALI Fatima Azohra.

**Key words :** focal and segmental glomerulosclerosis, immunosuppressive therapy, prognosis.

### **Introduction:**

Primary focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a common glomerulopathy. The objectives of our study are to describe the clinical-biological and histological characteristics of our patients, to compare the efficacy of the immunosuppressive treatments used and to identify factors with a poor renal prognosis.

### **Materials and Methods :**

This is a retrospective study, spread for 16 years (January 2005 to December 2021). We included all patients with primary FSGS with a following of at least one year after the start of treatment.

### **Results:**

We selected 93 patients. Their mean age was  $34\pm 14.7$  years, with a male predominance. Nephrotic syndrome was present in 87.1% of cases, renal failure in 25.8% and haematuria in 35.5%. Histologically, the NOS form was the most frequent (64.5%). All patients received nephroprotective therapy. Oral steroid therapy was initiated in 94.6% of cases with a remission rate of 86.3% during the 12 months of follow-up. Cortico-dependence, cortico-resistance and relapse were observed in 19 (21.6%), 6 (6.8%) and 23 (26.1%) cases respectively. Cyclosporin A was administered to 5 cortico-dependent and 2 cortico-resistant patients. It resulted in remission in all patients except one cortico-resistant patient. Chronic kidney disease (CKD) occurred in 9.09% of cases with a mean GFR of 25.06ml/min/1.73m<sup>2</sup>, and end-stage renal disease (ESRD) occurred in 4.5% after a mean follow-up of 4.25 years. High creatinine levels at diagnosis, FIAT lesions, and cortico-resistance are poor prognostic factors in our study.

### **Conclusion:**

Steroid therapy remains the first-line treatment. The predictive factors for CKD or ESRD in our study were high creatinine levels, FIAT lesions and cortico-resistance.

## ملخص

**العنوان:** الهياالين القطعي والبوري الأولي: العلاج وعوامل التطور السلبي للمرض (بالنسبة ل 93 حالة)  
**الكاتبة:** فاطمة الزهراء الرحالي.

**الكلمات الدالة:** الهياالين القطعي والبوري ، العلاج المضاد للمناعة، التكهنات.  
**المقدمة:**

الهياالين القطعي والبوري هو مرض شائع يصيب الكلي . أهداف هذه الدراسة تتجلى في تحديد المميزات السريرية و البيولوجية والنسجية للمرضى، مع مقارنة فعالية الادوية المضادة للمناعة المستخدمة لهؤلاء المرضى و تحديد العوامل التي تؤثر سلبا على تطور المرض.

### المواد والأساليب:

لقد قمنا بدراسة الملفات الطبية للمرضى الحاملين لمرض الهياالين القطعي البوري خلال الفترة الممتدة من يناير 2005 إلى ديسمبر 2021 . يجب أن تكون مدة متابعة المرضى سنة واحدة على الأقل بعد بدء العلاج المضاد للمناعة.

### النتائج:

لقد أحصينا 93 مريضا يتوفرون جميعهم على الشروط التي تم تحديدها من أجل القيام بهذه الدراسة. متوسط أعمارهم  $14,7 \pm 34$  سنة. أغلبهم ذكور. وجدنا المتلازمة الكلوية عند 87,1 في المئة من المرضى، القصور الكلوي عند 25,8 في المئة من الحالات، وجود كريات حمراء في البول بنسبة مرتفعة في 35,5 في المئة من الحالات. فيما يخص المميزات النسجية ، لقد وجدنا أن الشكل نوص هو الأكثر شيوعا بنسبة 64,5 في المئة. تلقى جميع المرضى العلاج المحافظ على الكلي. تم العلاج بالكورتيكوستيرويد بالنسبة ل 94,6 في المئة من الحالات مع معدل شفاء قدره 86,3 في المئة خلال مدة 12 شهرا. من جهة أخرى، 21,6 في المئة من المرضى معتمدين على الكورتيكوستيرويد ، 6,8 في المئة مقاومين للكورتيكوستيرويد و 26,1 في المئة أصيبوا بالمرض من جديد. استخدمت سكلوسبورين أ لخمسة مرضى معتمدين على الكورتيكوستيرويد ومريضين مقاومين للكورتيكوستيرويد، هذا الدواء أدى الى الشفاء في جميع الحالات باستثناء مريض مقاوم للكورتيكوستيرويد. تطور المرض أدى الى الفشل الكلوي المزمن في 9,09 في المئة من مجمل المرضى، اضافة الى الفشل الكلوي المزمن النهائي عند 4,5 في المئة من المرضى بعد مدة 4,25 سنة. يعتبر ارتفاع نسبة الكرياتينين في الدم وقت التشخيص و وجود الفيات في التشريح الدقيق لعينة لكلي، ومقاومة الكورتيكوستيرويد عوامل تؤثر في التطور السلبي للمرض.

### الخاتمة:

يبقى الكورتيكوستيرويد هو العلاج الأول لمرض الهياالين القطعي البوري . العوامل التي تساهم في حدوث قصور كلوي مزمن أو نهائي هي :ارتفاع نسبة الكرياتينين في الدم و نسبة الفيات و مقاومة الكورتيكوستيرويد.



Hémoglobine=

Sérologies virales : VIH , autres :

\*Echographie rénale :

**Diagnostic histologique** : PBR : Type HSF

**Traitement :**

\*Abstention thérapeutique

\*Traitement symptomatique :

IEC/ARAII                  Diurétiques (type)                  Statines                  Régime hyposodé  
Vitamine D

Anticoagulation :

	Corticothérapie Orale	Ciclosporine	Tacrolimus	RTX	Autres
Posologie					
Durée de TTT					
Effets secondaires					

**Evolution :**

	<b>M1</b>	<b>M3</b>	<b>M6</b>	<b>M12</b>
Corticothérapie Orale				
Ciclosporine				
Tacrolimus				
Rituximab				
Autre :				

RP= Rémission partielle

RT=Rémission totale

CR=Cortico-résistance

CD=Corticodépendance

R=Rechute

**IRC ou IRCT : -Durée d'évolution =**

**-DFGe=**

## REFERENCES

- [1] Audard Vincent, LANG Philippe, et al. Pathogénie du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. *médecine/sciences*, 2008, vol. 24, no 10, p. 853-858.
- [2] Zhong Shao-Yu, Audard Vincent, Lang Philippe et al. Nephrotic syndrome: c-mip is a key player in podocyte dysfunctions. 2010.
- [3] Vincenti Flavio et Ghigger Gian Marco: New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *American Journal of Transplantation*, 2005, vol. 5, no 6, p. 1179-1185.
- [4] Del Carmen Avila-Casado, Maria, Perez-Torres Israel, Auron Ari, et al. Proteinuria in rats induced by serum from patients with collapsing glomerulopathy. *Kidney international*, 2004, vol. 66, no 1, p. 133-143.
- [5] Kemper Markus J., Wolf Gunter, et Muller-Wiefel Dirk E. : Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *New England Journal of Medicine*, 2001, vol. 344, no 5, p. 386-387.
- [6] Wei Changli, Moller Clemens C., Altintas Mehmet M., et al. : Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nature medicine*, 2008, vol. 14, no 1, p. 55-63.
- [7] Smith Harvey W. et Marshall Chris J. : Regulation of cell signalling by uPAR. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2010, vol. 11, no 1, p. 23-36.
- [8] Konigshausen Eva et Sellin Lorenz: Circulating permeability factors in primary focal segmental glomerulosclerosis: a review of proposed candidates. *BioMed research international*, 2016, vol. 2016.
- [9] Nebuloni Manuela, Zawada Lidia, Ferri Angelita, et al. : HIV-1 infected lymphoid organs upregulate expression and release of the cleaved form of uPAR that modulates chemotaxis and virus expression. *PloS one*, 2013, vol. 8, no 7, p. e70606.

- [10] Lyngbaek Stig, Marott Jacob L., Sehestedt Thomas, et al. : Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP, and Framingham Risk Score. *International journal of cardiology*, 2013, vol. 167, no 6, p. 2904-2911.
- [11] Spinale J. M., Mariani L. H., Kappor S., et al. : Nephrotic Syndrome Study Network. A reassessment of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in glomerular disease. *Kidney Int*, 2015, vol. 87, no 3, p. 564-74.
- [12] Beaudreuil Séverine et Durrbach Antoine. : La hyalinose segmentaire et focale (HSF). *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 2017, vol. 201, no 1-3, p. 47-69.
- [13] Savin Virginia J., Sharma Mukut, Zhou Jianping, et al. : Renal and hematological effects of CLCF-1, a B-cell-stimulating cytokine of the IL-6 family. *Journal of immunology research*, 2015, vol. 2015.
- [14] Chatzigeorgiou Antonios, Lyberi Maria, Chatzilymperis Gregorios, et al. : CD40/CD40L signaling and its implication in health and disease. *Biofactors*, 2009, vol. 35, no 6, p. 474-483.
- [15] Delville Marianne, Sigdel Tara K., Wei Changli, et al. : A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Science translational medicine*, 2014, vol. 6, no 256, p. 256ra136-256ra136.
- [16] Friedman Eli A. et Rao T. K. S. : Disappearance of uremia due to heroin-associated nephropathy. *American journal of kidney diseases*, 1995, vol. 25, no 5, p. 689-693.
- [17] Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S, et al. : Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2001 Jun;12(6):1164-72. PubMed PMID: 11373339. Epub 2001/05/25. eng.
- [18] Nadasdy Tibor, Allen Carol, et Zand Martin S. : Zonal distribution of glomerular collapse in renal allografts: possible role of vascular changes. *Human pathology*, 2002, vol. 33, no 4, p. 437-441.

- [19] Stokes Michael Barry, Davis Connie L., et Alpers Charles E. : Collapsing glomerulopathy in renal allografts: a morphological pattern with diverse clinicopathologic associations. *American journal of kidney diseases*, 1999, vol. 33, no 4, p. 658-666.
- [20] Brenner Barry M., Meyer Timothy W., et Hostetter Thomas H. : Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *New England Journal of Medicine*, 1982, vol. 307, no 11, p. 652-659.
- [21] Rennke Helmut G. et Klein Philip S. : Pathogenesis and significance of non-primary focal and segmental glomerulosclerosis. *American Journal of Kidney Diseases*, 1989, vol. 13, no 6, p. 443-456.
- [22] Kestila Marjo, Lenkkeri Ulla, Mannikko Minna, et al. : Positionally cloned gene for a novel glomerular protein—nephrin—is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Molecular cell*, 1998, vol. 1, no 4, p. 575-582.
- [23] Boute Nicolas, Gribouval Olivier, Roselli Séverine, et al. : NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nature genetics*, 2000, vol. 24, no 4, p. 349-354.
- [24] Kaplan Joshua M., H KIM, Sung, North Kathryn N., et al. : Mutations in ACTN4, encoding  $\alpha$ -actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nature genetics*, 2000, vol. 24, no 3, p. 251-256.
- [25] Reiser Jochen, Polu Krishna R., Moller Clemens C., et al. : TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nature genetics*, 2005, vol. 37, no 7, p. 739-744.
- [26] Lowik M. M. Groenen PJ, Pronk I, Lilien MR, Goldschmeding R, Dijkman HB, Levtchenko EN, Monnens LA, van den Heuvel LP. : Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for a CD2AP mutation. *Kidney Int*, 2007, vol. 72, p. 1198-1203.

- [27] Hinkes Bernward, Wiggins Roger C., Gbadegesin Rasheed, et al. : Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome variant that may be reversible. *Nature genetics*, 2006, vol. 38, no 12, p. 1397-1405.
- [28] Boyer Olivia, Benoit Geneviève, Gribouval Olivier, et al. : Mutations in INF2 are a major cause of autosomal dominant focal segmental glomerulosclerosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2011, vol. 22, no 2, p. 239-245.
- [29] D'Agati Vivette, Fogo Agnes B., Bruijn Jan A., et al. : Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *American journal of kidney diseases*, 2004, vol. 43, no 2, p. 368-382.
- [30] Fogo Agnes B. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nature Reviews Nephrology*, 2015, vol. 11, no 2, p. 76-87.
- [31] Avi Z. Rosenberg, Focal Segmental Glomerulosclerosis, *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Mar 7; 12(3): 502–517. Published online 2017 Feb 27. doi: 10.2215/CJN.05960616.
- [32] Sim John J., Batech Michael, Hever Aviv, et al. Distribution of biopsy-proven presumed primary glomerulonephropathies in 2000-2011 among a racially and ethnically diverse US population. *American Journal of Kidney Diseases*, 2016, vol. 68, no 4, p. 533-544.
- [33] Kitiyakara Chagriya, Kopp Jeffrey B., et Eggers Paul. Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. In : *Seminars in nephrology*. WB Saunders, 2003. p. 172-182.
- [34] Parsa Afshin, Kao,Wh Linda, Xie Dawei, et al. APOL1 risk variants, race, and progression of chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 2013, vol. 369, no 23, p. 2183-2196.
- [35] Ozeki Takaya, Maruyama, Shoichi, Imasawa Toshiyuki, et al. Clinical manifestations of focal segmental glomerulosclerosis in Japan from the Japan Renal Biopsy Registry: age stratification and comparison with minimal change disease. *Scientific reports*, 2021, vol. 11, no 1, p. 2602.

- [36] Tang Xi, Xu Feng, Chen Dong-Mei, et al. The clinical course and long-term outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis in Chinese adults. *Clinical Nephrology*, 2013, vol. 80, no 2, p. 130-139.
- [37] Kwon Young Eun, Han Seung Hyeok, Kie Jeong Hae, et al. Clinical features and outcomes of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants in Korean adult patients. *BMC nephrology*, 2014, vol. 15, p. 1-9.
- [38] D'Agati, Vivette D., Alster Joan M., Jennette J. Charles, et al. Association of histologic variants in FSGS clinical trial with presenting features and outcomes. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 2013, vol. 8, no 3, p. 399-406.
- [39] China Nagano: Clinical, Pathological, and Genetic Characteristics in Patients with Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Kidney360*. 2022 May 24;3(8):1384-1393. doi: 10.34067/KID.0000812022. eCollection 2022 Aug 25..
- [40] Zhong Yongzhong, XU, Feng, LI, Xiaomei, et al. The evolution of morphological variants of focal segmental glomerulosclerosis: a repeat biopsy-based observation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2016, vol. 31, no 1, p. 87-95.
- [41] Swarnalatha Guditi, RAM, R., ISMAL, Kiran Mai, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: Does prognosis vary with the variants?. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 2015, vol. 26, no 1, p. 173.
- [42] Laurin Louis-Philippe, Gasim Adil M., Derebail Vimal K., et al. Renal survival in patients with collapsing compared with not otherwise specified FSGS. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2016, vol. 11, no 10, p. 1752-1759.
- [43] Tsuchimoto Akihiro, Matsukuma Yuta, UEKI, Kenji, et al. Utility of Columbia classification in focal segmental glomerulosclerosis: renal prognosis and treatment response among the pathological variants. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2020, vol. 35, no 7, p. 1219-1227.

- [44] Stokes M. B., VALERI, A. M., Markowitz G. S., et al. Cellular focal segmental glomerulosclerosis: Clinical and pathologic features. *Kidney international*, 2006, vol. 70, no 10, p. 1783-1792.
- [45] Wennmman, Dirk Oliver, Hsu Hsiang-Hao, et Pavenstadet Hermann. The renin-angiotensin-aldosterone system in podocytes. In : *Seminars in nephrology*. WB Saunders, 2012. p. 377-384.
- [46] Campbell Kirk N., Pennese Natali, Zaffalon Andrea, et al. Efficacy and safety of ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker therapies in primary focal segmental glomerulosclerosis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Medicine*, 2022, p. 100457.
- [47] KDIGO-Glomerular-Diseases-Guideline-2021.
- [48] Shabaka Amir, Ribera Ana Tato, et Fernandez-juarez Gema. Focal segmental glomerulosclerosis: state-of-the-art and clinical perspective. *Nephron*, 2020, vol. 144, no 9, p. 413-427.
- [49] Ilse M. Rood: Later Response to Corticosteroids in Adults With Primary Focal Segmental Glomerular Sclerosis Is Associated With Favorable Outcomes, *Kidney Int Rep*. 2022 Jan; 7(1): 87–98. Published online 2021 Oct 29. doi: 10.1016/j.ekir.2021.10.016
- [50] Huang Jianni, LIN, Li, XIE, Jingyuan, et al. Glucocorticoids in the treatment of patients with primary focal segmental glomerulosclerosis and moderate proteinuria. *Clinical and experimental nephrology*, 2018, vol. 22, p. 1315-1323.
- [51] Cattran D.C., Appel G.B., Hebert L.A., et al. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *North America Nephrotic Syndrome Study Group. Kidney Int.* 1999;56:2220–2226. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00778.x.
- [52] Caster Dawn J., Magalhaes Barbara, Pennese Natali, et al. Efficacy and Safety of Immunosuppressive Therapy in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Medicine*, 2022, p. 100501.

- [53] Ponticelli Claudio, Rizzoni Gianfranco, Edefonti Alberto, et al. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney international*, 1993, vol. 43, no 6, p. 1377-1384.
- [54] Chiou Yuan-Yow, LEE, Yi-Che, et Chen Mei-Ju. Cyclosporine-based immunosuppressive therapy for patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis: a meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 2017, vol. 33, no 8, p. 1389-1399.
- [55] Fornoni A, Sageshima J, Wei C, Merscher-Gomez S, Aguilon-Prada R, Jauregui AN, et al. Rituximab targets podocytes in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *Sci Transl Med*. Jun 1;3(85):85ra46. PubMed PMID: 21632984. Epub 2011/06/03. eng.
- [56] Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab: mechanism of action and resistance. *Semin Oncol*. 2002 Feb;29(1 Suppl 2):2-9. PubMed PMID: 11842383. Epub 2002/02/14. eng.
- FERNANDEZ-FRESNEDO
- [57] Fernandez-Fresnedo Gema, Seggara Alfonso, Gonzalez Ester, et al. Rituximab treatment of adult patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2009, vol. 4, no 8, p. 1317-1323.
- [58] Amin R Soliman : Steroid resistant focal segmental glomerulosclerosis: effect of arterial hyalinosis on outcome: single center study, *Rom J Intern Med* . 2021 May 8;59(2):127-133. doi: 10.2478/rjim-2020-0045. Print 2021 Jun 1.
- [59] Beer Arno, Mayer Gert, et Kronbichler Andreas. Treatment strategies of adult primary focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review focusing on the last two decades. *Bio Med research international*, 2016, vol. 2016.
- [60] Kronbichler Andreas, Kerschbaum Julia, Fernandez-fersnedo Gema, et al. Rituximab treatment for relapsing minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a systematic review. *American journal of nephrology*, 2014, vol. 39, no 4, p. 322-330.
- [61] Korbet Stephen M. Treatment of primary FSGS in adults. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2012, vol. 23, no 11, p. 1769-1776.

- [62] 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*. 1993;8(12):1326–32.
- [63] Ruggenenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasà M, et al. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr;25(4):850–63.
- [64] Dawn J. Caster : Efficacy and Safety of Immunosuppressive Therapy in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med*. 2022 Aug; 4(8): 100501. Published online 2022 Jun 11. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100501, PMID: 36032548, PMCID: PMC9399559.
- [65] Arias Luis F., Franco-alzate Catalina, et Rojas Shirley L. Tip variant of focal segmental glomerulosclerosis: outcome and comparison to not otherwise specified'variant. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011, vol. 26, no 7, p. 2215-2221.
- [66] Hari Pankaj, Bagga Arvind, Jindal Neeta, et al. Treatment of focal glomerulosclerosis with pulse steroids and oral cyclophosphamide. *Pediatric Nephrology*, 2001, vol. 16, p. 901-905.
- [67] Kitiyakara Chagriya, Eggers Paul, et Kopp Jeffrey B. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*, 2004, vol. 44, no 5, p. 815-825.
- [68] Ossareh Shahrzad, Yahyahei Mansoureh, Asgari Mojgan, et al. Kidney Outcome in Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS), *Iran J Kidney Dis*. 2021 Dec;15(6):408-418.
- [69] Chun Micky J., Korbbet Stephen M., Schwartz Melvin M., et al. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004, vol. 15, no 8, p. 2169-2177.

[70] Chitalia Vipul C., Wells J. Elisabeth, Robson Richard A., et al. Predicting renal survival in primary focal glomerulosclerosis from the time of presentation. *Kidney international*, 1999, vol. 56, no 6, p. 2236-2242.

[71] Troost Jonathan P., Trachtman Howard, Nachman Patrick H., et al. An outcomes-based definition of proteinuria remission in focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2018, vol. 13, no 3, p. 414-421.