



**DES de Néphrologie : Enseignement l'Option SOINS INTENSIFS en  
NÉPHROLOGIE**

## **Le transplanté rénal aux soins intensifs Complications précoces : récurrences précoces**

**Pr Dany Anglicheau**

Service des maladies du rein et du métabolisme, transplantation et  
immunologie clinique  
Hôpital Necker, Paris

[dany.anglicheau@aphp.fr](mailto:dany.anglicheau@aphp.fr)

Février 2023



### **Objectifs du cours**



- Faire un tour d'horizon des pathologies pouvant récidiver de façon très rapide, dès la phase post-transplantation immédiate



## QCM d'auto-évaluation 1



Parmi les affirmations suivantes relatives à la récurrence du syndrome néphrotique idiopathique avec HSF, laquelle ou lesquelles sont justes ?

- A. Le taux de récurrence à l'occasion d'une première transplantation est de l'ordre de 30%
- B. Le diagnostic de récurrence repose sur la démonstration à la biopsie du greffon de lésions de HSF
- C. Le traitement de la récurrence est fondé avant tout sur le rituximab
- D. Le traitement de la récurrence est fondé avant tout sur le rituximab associé aux échanges plasmatiques
- E. Chez les répondeurs, la survie rénale dépasse 50% à 10 ans.



## QCM d'auto-évaluation 2



Parmi les affirmations suivantes relatives à la récurrence du syndrome hémolytique et urémique atypique, laquelle ou lesquelles sont justes ?

- A. Le taux de récurrence est le plus important chez les patients porteurs d'une mutation du facteur I
- B. L'indication d'un traitement préventif par éculizumab dépend de la mutation impliquée dans le SHUa
- C. En cas de poussée de SHUa, les anomalies hématologiques se corrigent dans la semaine qui suit l'introduction de l'éculizumab
- D. Une MAT post-transplantation doit toujours faire rechercher une shigatoxine
- E. Une MAT post-transplantation justifie un dosage de l'activité ADAMS13



## Pathologies qui récidivent sur le greffon

- 3 groupes de pathologies sont susceptibles de récidiver : pathologies métaboliques, maladies systémiques, glomérulopathies

Maladies métaboliques	Maladies systémiques	Glomérulopathies
Diabète	Lupus et SAPL	Dépôts mésangiaux d'IgA
Oxalose	Vascularites (ANCA, PR, Goodpasture)	Hyalinose segmentaire et focale primitive
Déficit en APRT	Drépanocytose	GEM
Amylose	Atteintes rénales du VHC	GNMP
Fabry	Sclérodémie	SHU
Cystinose	Sarcoïdose	
	Dépôts d'Ig monoclonales	



## Pathologies qui récidivent sur le greffon

- 3 groupes de pathologies sont susceptibles de récidiver : pathologies métaboliques, maladies systémiques, glomérulopathies

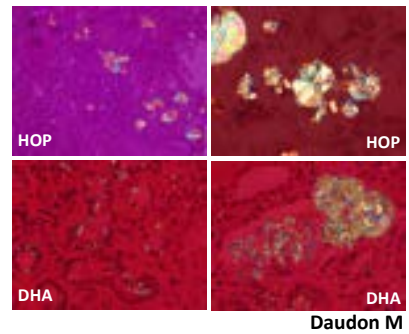
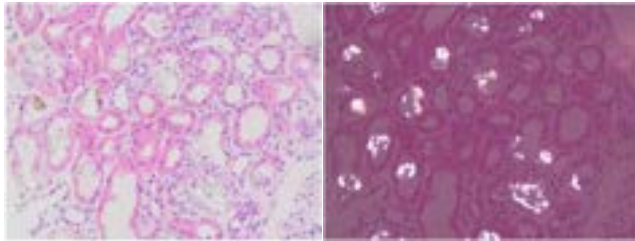
**Celles qui concernent l'option SIN !**

Maladies métaboliques	Maladies systémiques	Glomérulopathies
Diabète	Lupus et <b>SAPL</b>	Dépôts mésangiaux d'IgA
<b>Oxalose</b>	Vascularites (ANCA, PR, Goodpasture)	<b>Hyalinose segmentaire et focale primitive</b>
<b>Déficit en APRT</b>	Drépanocytose	GEM
Amylose	Atteintes rénales du VHC	GNMP
Fabry	Sclérodémie	<b>SHU</b>
Cystinose	Sarcoïdose	
	Dépôts d'Ig monoclonales	



## Récidives de maladies métaboliques/lithiasiques

- Hyperoxaluries primitives → cristaux d'oxalate de calcium monohydraté
- Déficit en adénine phosphoribosyl transférase (APRT) → cristaux de 2,8 dihydroxyadénine (DHA)
- Très rares mais graves** en l'absence d'anticipation
  - Récidive immédiate
  - Retard de reprise de fonction
  - Non fonction primaire
  - Biopsie / cristallurie



Daudon M

- Traitement
  - Préventif !
    - Contexte de néphropathie lithiasique
    - Transplantation combinée rein-foie ou Lumasiran
  - Curatif :
    - essentiellement basé sur l'hyper-hydratation, la dialyse quotidienne
    - en fonction de la cause : thiazidiques, citrates, vit B6, allopurinol...

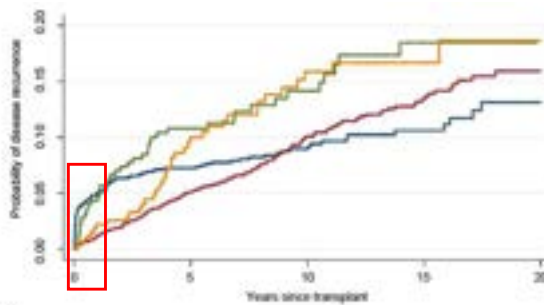


## Récidives précoces de glomérulopathie

- ENZDATA database
- 6597 transplantés rénaux dont la maladie initiale est une glomérulonéphrite

### Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes

Penelope J. Allen<sup>1,2</sup>, Steve J. Chadban<sup>3,4</sup>, Jonathan C. Craig<sup>1,2</sup>, Wei H. Lim<sup>1</sup>, Richard D.M. Allen<sup>1,2</sup>, Philip A. Clayton<sup>1,2</sup>, Armando Teixeira-Pinto<sup>1</sup> and Gemmaire Wong<sup>1,2,5</sup>

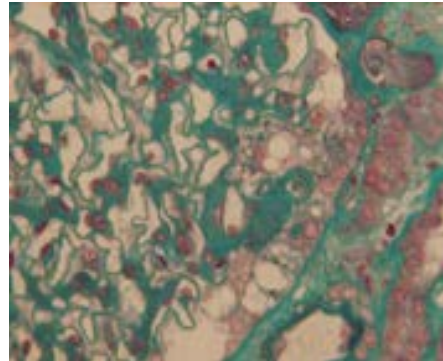


Number at risk	0	5	10	15	20
FSGS	1553	759	412	194	67
IgA nephropathy	2451	1543	836	365	115
MPGN	352	201	122	63	35
Membranous	340	194	121	51	13



Allen PJ et al., Kidney Int 2017

Récidives de HSF



Récidive dans 20-50% des cas après une 1<sup>ère</sup> transplantation....

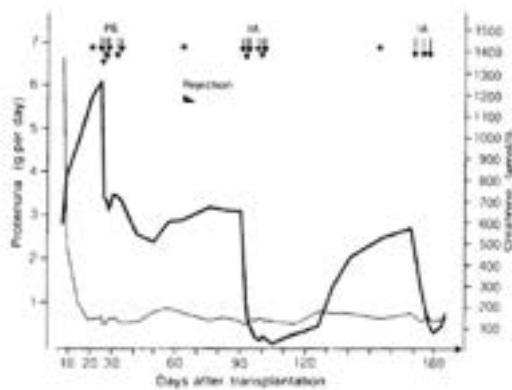
et dans 80-100% après une 2<sup>nde</sup> transplantation, si la 1<sup>ère</sup> a été perdue de récidive



Récidives de HSF



Une maladie liée à un(des) facteur(s) circulant(s)...



**Clinical course of patient after transplantation.**  
 ● - ● - creatinine; ▲ - ▲ - proteinuria; PE = plasma exchange  
 IA = extracorporeal immunoadsorption on protein A column. \*renal biopsy.

Dantal J et al. Lancet 1990

...mais lequel(lesquels) ?

Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis

Changli Wu<sup>1</sup>, Shafiq El Hachimi<sup>1,2,3</sup>, Bing Li<sup>1,2,3</sup>, Alessia Ferroni<sup>1,2,3</sup>, Nelson Goni<sup>4</sup>, Induchitra Sugrathana<sup>5</sup>, Dong Maiguel<sup>6</sup>, S Ananth Karimanchi<sup>7</sup>, Hui Kim Yap<sup>8</sup>, Meim Saleem<sup>9</sup>, Qingxin Zhang<sup>9</sup>, Boris Nikolic<sup>9</sup>, Abanti Chaudhuri<sup>9</sup>, Pooja Dattaraj<sup>10,11</sup>, Eduardo Saldaña<sup>12</sup>, Armando Torres<sup>13</sup>, Mouna Sabbah<sup>14</sup>, Minnie M Sarwal<sup>15</sup>, Franz Scharfke<sup>16</sup>, Christian Mochly<sup>17</sup>, Volker Schwenger<sup>18</sup>, Martin Zeiser<sup>19</sup>, Vinod Gupta<sup>20</sup>, David Roth<sup>21</sup>, Maria Pia Ranzani<sup>22</sup>, George Burke<sup>23</sup>, Philipp Ritz<sup>1,2,3</sup> & Dechen Soltes<sup>24</sup>

Wei C et al. Nature Med 2011

[Clinical Investigation](#) [Highly cited article](#)  
 © 2011 International Society of Nephrology

see commentary on page 405

The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis

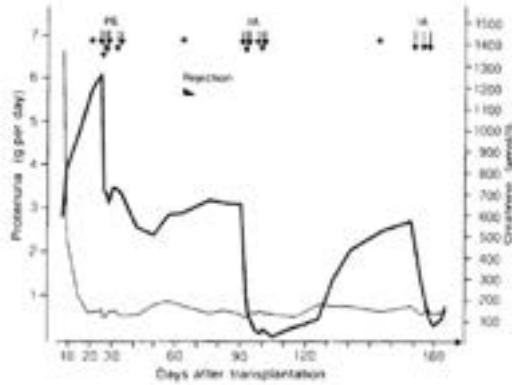
Björn Meijers<sup>1,2</sup>, Roger JH Maza<sup>3</sup>, Ben Sprangers<sup>1,2</sup>, Kathleen Claes<sup>1,2</sup>, Ruben Peeters<sup>4</sup>, Bert Sammeels<sup>1,2</sup>, Maxime Naeyaert<sup>1,2</sup>, Jeroen KJ Dierckx<sup>1</sup>, Ruth Derckx<sup>5</sup>, Markus Storr<sup>6</sup>, Jack P.M. Wetzels<sup>7</sup>, Peter Evenepoel<sup>1,2</sup> and Dirk Kuyvenet<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, <sup>2</sup>Uzenna Clinics, Belgium; <sup>3</sup>Department of Microbiology and Immunology, KU Leuven, Leuven, Belgium; <sup>4</sup>Department of Radiology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen; <sup>5</sup>The Herestraat and <sup>6</sup>Department of Research and Development, Sanofi (Department 0200) (Leuven), Belgium

Meijers B et al. Kidney Int 2014

## Récidives de HSF

Une maladie liée à un(des) facteur(s) circulant(s)...



Clinical course of patient after transplantation.

● ● - creatinine; ▲ — ▲ - proteinuria; PE - plasma exchange; IA - extracorporeal immunoadsorption on protein A column. \*renal biopsy.

Dantal J et al. Lancet 1990

...mais lequel(lesquels) ?

### Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis

Changli Wei<sup>1</sup>, Shafiq El Hachimi<sup>1,2</sup>, Song Li<sup>1,2</sup>, Alessia Ferraresi<sup>1,3,4</sup>, Nelson Covic<sup>5</sup>, Ineschiara Segalliana<sup>6</sup>, Dany Magnan<sup>7</sup>, S Ananth Karimanchi<sup>8</sup>, Hui-Kim Vay<sup>9</sup>, Moin Saleem<sup>10</sup>, Qingxin Zhong<sup>11</sup>, Boris Nikolic<sup>12</sup>, Akhilesh Chandrasekar<sup>13</sup>, Feroza Durrani<sup>14,15</sup>, Eduardo Salazar<sup>16</sup>, Armando Torres<sup>17</sup>, Mouna Sadek<sup>18</sup>, Minnie M Sarwal<sup>19</sup>, Franz Schwarz<sup>20</sup>, Christian Morath<sup>21</sup>, Volker Schwenger<sup>22</sup>, Martin Zeiser<sup>23</sup>, Vinod Gupta<sup>24</sup>, David Roth<sup>25</sup>, Maria Pia Ronzelli<sup>26</sup>, George Burke<sup>27</sup>, Phillip Rana<sup>28</sup> & Incken Reiser<sup>29</sup>

Wei C et al. Nature Med 2011

Clinical Investigation

### The soluble urokinase receptor is not a clinical marker for focal segmental glomerulosclerosis

Ejlen Meijers<sup>1,2</sup>, Ruyter JH Maza<sup>3</sup>, Ben Sprangers<sup>1,2</sup>, Kathleen Claes<sup>1,2</sup>, Ruben Ponsom<sup>1</sup>, Bert Bammens<sup>1,2</sup>, Maarten Naeyaert<sup>1,2</sup>, Jorren KJ Driegens<sup>1</sup>, Ruth Derckx<sup>4</sup>, Marika Stou<sup>5</sup>, Jack F.M. Weckels<sup>6</sup>, Peter Evenepoel<sup>1,2</sup> and Dirk Kuyper<sup>1,2</sup>

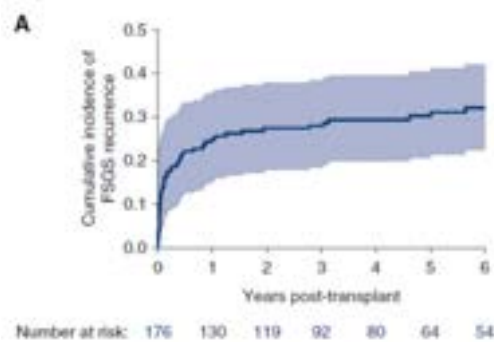
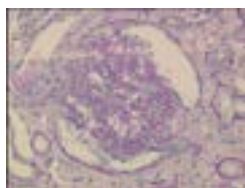
<sup>1</sup>Department of Nephrology, UZ Leuven, Leuven, Belgium; <sup>2</sup>Department of Microbiology and Immunology, KU Leuven, Leuven, Belgium; <sup>3</sup>Department of Nephrology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; <sup>4</sup>Department of Research and Development, Naxos (Department of Health), Naxos, Germany

Meijers B et al. Kidney Int 2014



## Récidives de HSF

- Tableau clinique :
  - Typiquement : protéinurie de fort débit sur les premières urines ou dans les premières heures post-transplantation
  - Mais la protéinurie peut survenir, de façon généralement brutale, de façon plus tardive.
  - La protéinurie impose la réalisation d'une biopsie qui montre typiquement une LGM à la phase initiale.
  - Les biopsies ultérieures montreront, chez les non-répondeurs, des lésions de HSF.



Uffing A et al., Clin J Am Soc Nephrol 2020



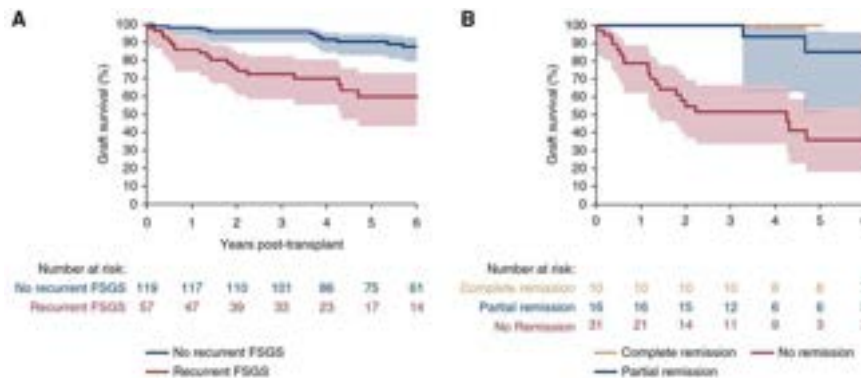
## Récidives de HSF : pronostic

- 11 742 transplantations inclus dans la cohorte « TANGO »
  - Parmi les 176 FSGS, 57 ont récidivé (32%)
    - (39% de perte de greffon à 5 ans)

## Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults

Authors: Uffing A, Hertz J, Perz J, et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(12):2111-2121. doi:10.1053/j.ajkd.2020.07.011

Recurrence of FSGS is associated with reduced graft survival, especially in patients with no response to treatment



Uffing A et al., Clin J Am Soc Nephrol 2020

## Récidives de HSF : traitement préventif

## Recurrent Glomerular Disease after Kidney Transplantation: Diagnostic and Management Dilemmas

Authors: Uffing A, Hertz J, Perz J, et al. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;32(12):2111-2121. doi:10.1053/j.ajkd.2021.07.011

Table 1. Selected studies of prophylactic treatment before kidney transplantation in patients with primary FSGS

Treatment	Study	Population	Design	Total (n)	Genetic Testing	Strategy	Recurrence Rate (No Group Recurrence/Yes Recurrence) (%)	Comments
Plasmyferin	Obata et al. 2001 (25)	Children	Retrospective	21	No tests	2-3 sessions PP pre-transplant	PP: 3 out of 15 (20%) None: 0 out of 6 (0%)	No information on exclusion of genetic FSGS
	Grillo et al. 2008 (26)	Adults + children	Retrospective	39	No tests	9 sessions PP post Tx	PP: 3 out of 10 (30%)	Multiple diagnostic per-protocol
	Wakami et al. 2004 (27)	Adults + children	Retrospective	38	Not performed	1 or more sessions PP post-Tx	PP: 4 out of 23 (17%) None: 7 out of 23 (30%)	Large differences in time point PP was started
	Castro et al. 2011 (28)	Children	Retrospective	34	SPH01 tested in 10 patients	1-10 sessions PP pre-Tx	PP: 9 out of 17 (53%) None: 10/17 (59%)	Study was designed to enroll patients with high risk for FSGS recurrence, not to assess effects of PP
Plasmyferin + steroids	Varghese et al. 2004 (29)	Children	Retrospective	31	SPH01 tested in PPP group	1-3 sessions PP pre-Tx, 3 sessions post-Tx	PP: 7 out of 26 (27%) None: 8 out of 21 (38%)	1 patient had a histologic minimal lesion
	Alsterlund et al. 2018 (30)	Adults	Prospective	30	Genetic FSGS excluded, no tests on number of patients tested	5-10 sessions PP pre-Tx, 1-2 doses RTX	PP: 7 out of 26 (27%) None: 14 out of 27 (52%)	Historical control group, significant differences between groups
Rituximab	Bonetti et al. 2011 (31)	Children	Retrospective	41	No tests	1 dose RTX (375 mg/m <sup>2</sup> )	PP: 4 out of 27 (15%) None: 10 out of 14 (71%)	No genetic testing in control group
LT2-apheresis + steroids	Santoro et al. 2018 (32)	Adults	Retrospective	3	No tests	1 dose RTX, 100 mg and 2 sessions LT2-apheresis pre-Tx	PP: 0 out of 3 (0%)	Prophylactic treatment on the basis of high/low risk

Abbreviations: FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; PP, plasmyferin; Tx, transplant; RTX, rituximab; SPH01, sparsely homologous protein 1.  
\*The above definition of FSGS recurrence, numbers are on the basis of treatment with plasmyferin within 1 month after transplant.



Uffing A et al., Clin J Am Soc Nephrol 2021

Récidives de HSF : traitement préventif

Recurrent Glomerular Disease after Kidney Transplantation  
Diagnostic and Management Dilemmas

Table 1. Selected studies of prophylactic treatment before kidney transplantation in patients with primary FSGS

Treatment	Study	Population	Design	Total (n)	Genetic Testing	Design	Response Rate Per Group Response*/No Response† (%)	Comments
Plasmapheresis	Ohno et al. 2001 (7)	Children	Retrospective ITP versus none	21	No info	3-4 sessions ITP pre-transplant	ITP: 3 out of 11 (27%) None: 4 out of 10 (40%)	No information on exclusion of genetic FSGS Multiple allograft per patient
	Carth et al. 2001 (7)	Adults < 1,000	Retrospective Single group ITP	10	No info	4 sessions ITP post Tx	ITP: 3 out of 10 (30%)	No control group Large differences in time point ITP was given
	Hobson et al. 2009 (7)	Adults < children	Retrospective ITP versus none	30	Not performed Familial FSGS excluded	1 to more sessions ITP post Tx	ITP: 6 out of 7 (86%) None: 0 out of 23 (0%)	Adult patients with response to FSGS retrospective nature Some received ITP
	Gemmel et al. 2011 (8)	Children	Retrospective	10	No info	1-10 sessions ITP post Tx	ITP: 3 out of 11 (27%) None: 0 out of 7 (0%)	1 patient had a relapse No control group
ITP	Ohno et al. 2001 (7)	Children	Retrospective FSGS versus none (familial excluded)	41	No info	1 dose RTX (200 mg/1.5 mg/kg)	RTX: 6 out of 27 (22%) None: 10 out of 14 (71%)	Study was designed to investigate mechanism of relapse Detailed clinical data and significant differences between groups
	Gemmel et al. 2011 (8)	Children	Retrospective FSGS versus none (familial excluded)	41	No info	1 dose RTX (200 mg/1.5 mg/kg)	RTX: 6 out of 27 (22%) None: 10 out of 14 (71%)	No information between FSGS only and combined FSGS + ITP
LLD, apheresis + rituximab	Somerville et al. 2019 (9)	Adults	Retrospective Single group RTX + LLD, apheresis	3	No info	1 dose RTX (500 mg) and 2 sessions LLD, apheresis pre Tx	RTX + LLD: 0 out of 3 (0%)	Not a control group Exclusion of secondary FSGS not mentioned

ITP, prophylactic plasmapheresis; ITP, plasmapheresis; Tx, transplant; RTX, prophylactic rituximab.  
\*No clear definition of FSGS recurrence; numbers are on the basis of treatment with plasmapheresis within 1 month after transplant.

Etudes à faible effectif, retrospectives, non contrôlées  
Pas d'effet des plasmaphéreses en préventif  
→ Le traitement préventif n'est pas recommandé  
→ Etudes en cours en préventif avec rituximab, bleselumab, ou ACTH (NCT03763643, NCT02921789, and NCT02683889, respectively).



Uffing A et al., Clin J Am Soc Nephrol 2021

Récidives de HSF : traitement curatif

Recurrent Glomerular Disease after Kidney Transplantation  
Diagnostic and Management Dilemmas

Table 2. Selected studies of treatment of recurrent FSGS after kidney transplantation (published after 2010 with more than 10 participants)

Treatment	Study	Population	Design	Total (n)	Design	Response Rate Complete Response*/Partial Response †/No Response ‡ (%)	Comments
Plasmapheresis	Fornells et al. 2010 (10)	Children and adults	Review of case series and case reports	144	Variable	40 out of 144 (28%)	Review of case reports, limited publication bias
	Eurodial et al. 2011 (7)	Children	Retrospective, single center	27	Unknown	11 out of 17 (65%)	Treatment of recurrent FSGS not described in methods
	Schneider et al. 2011 (10)	Children and adults	Retrospective, single center	12	ITP 4-10 sessions	0 out of 12 (0%)	
	Munoz et al. 2019 (14)	Children and adults	Retrospective, single center	16	ITP median 20 sessions	12 out of 11 (100%)	Patients also received high dose steroids (50%) Some patients also received RTX (50%)
Plasmapheresis + rituximab	Franco et al. 2018 (15)	Children	Retrospective, multicenter	30	ITP 10-15 sessions	10 out of 30 (33%)	Many other treatments used: IV CoA, CR, RTX, high dose steroids, ABT, gliclazide
	Uffing et al. 2018 (16)	Adults	Prospective, single center	40	ITP >10 sessions RTX 1-2 doses (275 mg/1.5 mg/kg)	36 out of 40 (90%)	Not all participants received RTX (30%) No definition of recurrent FSGS
	Uffing et al. 2020 (17)	Adults	Retrospective, multicenter	16	Variable	10 out of 11 (91%)	Large differences between treatment regimens between patients Not all patients received RTX (50%) Some patients also received IV CoA (30%)
	Gemmel et al. 2017 (18)	Adults	Retrospective, multicenter	19	ITP, apheresis RTX 1-4 doses (275 mg/kg)	12 out of 19 (63%)	Some patients also received IV CoA (30%)
Apheresis	Alshakar et al. 2013 (19)	Adults	Retrospective, single center	14	ITP, median 17 sessions RTX 1-2 doses (275 mg/kg)	10 out of 14 (71%)	Not all patients received RTX (50%)
	Shah et al. 2011 (20)	Adults	Retrospective, single center	11	ITP, median 11 sessions RTX, apheresis	11 out of 11 (100%)	Not all patients received RTX (50%) Other treatments used: IV CoA, high dose steroids
ITP + apheresis	Alford et al. 2018 (21)	Children	Retrospective, multicenter	11	IA, median 120 sessions	10 out of 11 (91%)	Many other treatments used: IV CoA, RTX, ABT, RTX, CR, azathioprine, gliclazide
	Carrard et al. 2010 (22)	Children and adults	Prospective, single center	10	ITP 20-30 sessions CoA IV 14 days target level 300-400 mg/dL	10 out of 10 (100%)	All patients also received high dose oral steroids
Oral cyclosporine	Waldschmidt et al. 2011 (23)	Children	Prospective, single center	10	CoA oral target level 400-500 µg/L for 1 year	9 out of 10 (90%)	All patients also received high dose oral steroids
	ACTH gel	Gardini et al. 2011 (24)	Adults	Retrospective, two centers	14	ACTH 40-60 units twice a week	9 out of 14 (64%)
ACTH gel	Alford et al. 2019 (25)	Adults	Retrospective, two centers	20	ACTH 40-60 units twice a week	10 out of 20 (50%)	Study sponsored by pharmaceutical company ACTH used as "last resort" if ITP and RTX did not work Unclear definition of CR and PR Response based by pharmacological response

ITP, plasmapheresis; RTX, rituximab; CoA, cyclosporine; CR, cyclophosphamide; ABT, abatacept; IA, intravenous; RTX, rituximab; ACTH, adrenocorticotropic hormone; CoA, cyclosporine; IA, intravenous; CR, complete remission; PR, partial remission.  
\*CR and PR were differently defined in different studies.



Uffing A et al., Clin J Am Soc Nephrol 2021

Récidives de HSF : traitement curatif

Recurrent Glomerular Disease after Kidney Transplantation  
Diagnostic and Management Dilemma

Table 1. Individual studies of treatment of recurrent PKD after kidney transplantation (qualified after 2010 with more than 10 participants)

Treatment	Study	Population	Design	Treat (n)	Design	Response Rate (Complete Remission + Partial Remission) % (n/N)	Comments
Plasmapheresis	Horowitz et al. 2010 (21)	Children and adults	Review of case reports, single center	18	Variable	86 out of 108 (80%)	Review of case reports, baseline publication bias
	Gonzalez et al. 2012 (22)	Children	Retrospective, single center	17	Unknown	10 out of 17 (60%)	Treatment of recurrent PKD not described in methods
	Shahmoradian et al. 2010 (23)	Children and adults	Retrospective, single center	11	PP: 4-8L sessions	8 out of 11 (73%)	
	Wahner et al. 2010 (24)	Children and adults	Retrospective, single center	41	PP: median 20 sessions	32 out of 41 (78%)	Patients also received high dose steroids (75%) Some patients also received RTX (40%)
Plasmapheresis + rituximab	Francis et al. 2014 (25)	Children	Retrospective, multicenter	30	PP: 10-12 sessions	11 out of 30 (37%)	Many other treatments used in CxR, CP, RTX High dose steroids, ABX, calcitriol in CxR, CP, RTX
	Uffing et al. 2020 (26)	Adults	Prospective, single center	46	PP: 10 sessions, RTX 1-2 doses (27 mg/kg)	33 out of 46 (72%)	Not all patients received RTX (50%)
Immunosuppression	Alford et al. 2014 (27)	Adults	Retrospective, single center	12	PP: median 11 sessions, RTX, calcitriol	11 out of 12 (92%)	Not all patients received RTX (50%) Other treatments used in CxR, high dose steroids
	Carvalo et al. 2010 (28)	Children and adults	Retrospective, multicenter	11	1A, median 12 sessions	10 out of 11 (91%)	Many other treatments used: PP, in CxR, RTX, ABX, ESR, calcitriol, gabapentin
Oral cyclosporine	Winkler et al. 2011 (29)	Children and adults	Prospective, single center	10	PP: 25-30 sessions CsA in 14 doses Target level 100-150 ng/ml	10 out of 10 (100%)	All patients also received high dose steroids
ACTH gel	Gardner et al. 2007 (30)	Adults	Prospective, single center	14	CsA oral target level 4000-5000 ng/ml ACTH 40 units twice a week	5 out of 14 (36%)	Many other treatments used: PP, high-dose steroids, ABX, Act, RTX ACTH used as "last resort" in patients without PP, ACTH did not result in response
	Alford et al. 2014 (31)	Adults	Retrospective, two centers	30	ACTH 40-80 units twice a week	11 out of 30 (37%)	Study sponsored by pharmaceutical company ACTH used as "last resort" if PP and RTX did not work. Disruption definition of CR and PR (sometimes funded by pharmaceutical company)

PP, plasmapheresis; RTX, rituximab; CsA, cyclosporine; CP, cyclophosphamide; ABX, antibiotic; in, intravenous; ESR, extracorporeal shock wave lithotripsy; ACTH, adrenocorticotropic hormone; Rx, rituximab; CR, complete remission; PR, partial remission.  
\*CR and PR were differently defined in different studies.

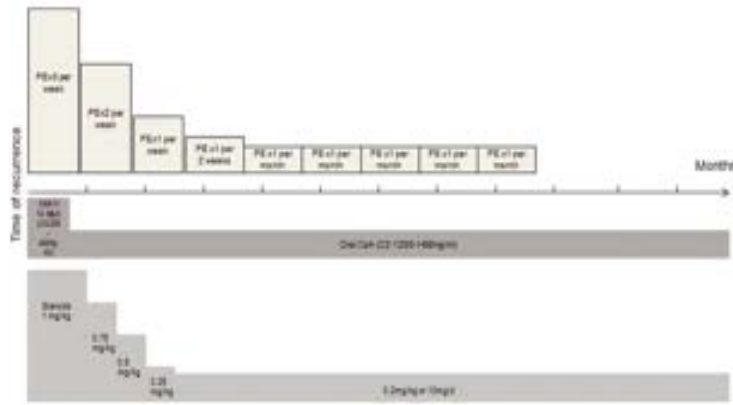
Etudes à faible effectif, retrospectives, non contrôlées, biais de sélection, biais de publication, ...  
2 stratégies les plus fréquemment utilisées : plasmaphèreses et rituximab



Uffing A et al., Clin J Am Soc Nephrol 2021

Récidives de HSF

Intensive and Prolonged Treatment of Focal and Segmental Glomerulosclerosis Recurrence in Adult Kidney Transplant Recipients: A Pilot Study



Combined IV CsA 14d + high dose steroids + plasma exchanges



Canaud G et al, Am J Transplant 2009

### Récidives de HSF

**Table 3:** FSGS recurrence and treatment characteristics

Patient	Previous graft	Day of recurrence	Proteinuria at time recurrence (g/day)	Delay to remission (day)	Proteinuria month 3 (g/day)	Proteinuria month 12 (g/day)	loexhol GFR at 1 year (mL/min)	Follow-up after remission (months)	Total of PE sessions
1	0	2	4	18	0.05	0.05	86	21	25
2	0	12	5.4	24	0.1	0.1	58	19	25
3	0	55	7.1	28	0.3	0.3	75	16	25
4	0	1	7.9	29	0.15	0.07	84	18	25
5	0	2	5.6	18	0.20	0.05	94	17	25
6	0	4	7.7	20	0.22	0.1	41	14	25
7	0	4	22	10	0.3	0.05	61	16	25
8	2	1	8.7	23	0.04	1	85	15	39
9	0	1	40	33	0.05	0.1	56	13	25
10	0	1	12	26	0.2	0.1	45	9	25
Mean		8.3	12.0	22.9	0.16	0.19	68.5	15.8	
SD		16.8	11.1	6.7	0.09	0.29	18.6	3.3	

- 100% de rémission complète à 3 mois
- 90% de rémission complète à 1 an
- 90% de rémission complète à 2 ans

Canaud G et al, Am J Transplant 2009

### Récidives de HSF

- Traitement des 57 récidives

#### Recurrence of FSGS after Kidney Transplantation in Adults

*(List of authors and affiliations for the study on FSGS recurrence after kidney transplantation in adults)*

**Table 3.** Immunosuppressive treatment modalities for recurrent FSGS and corresponding outcomes

Treatment	No Remission	Partial Remission	Complete Remission	Total
Plasmapheresis	7 (28)	11 (44)	7 (28)	25
Plasmapheresis + rituximab	16 (53)	9 (30)	5 (17)	30
Immunosuppression*	2 (67)	1 (33)	3	3
Rituximab only		1 (50)	1 (50)	2
Plasmapheresis + cyclophosphamide	1 (100)			1
Steroids only	5 (83)	1 (17)		6
Cyclosporine†	2 (67)	1 (33)		3
No treatment	5 (100)			5
Total	38 (51)	24 (32)	13 (17)	75

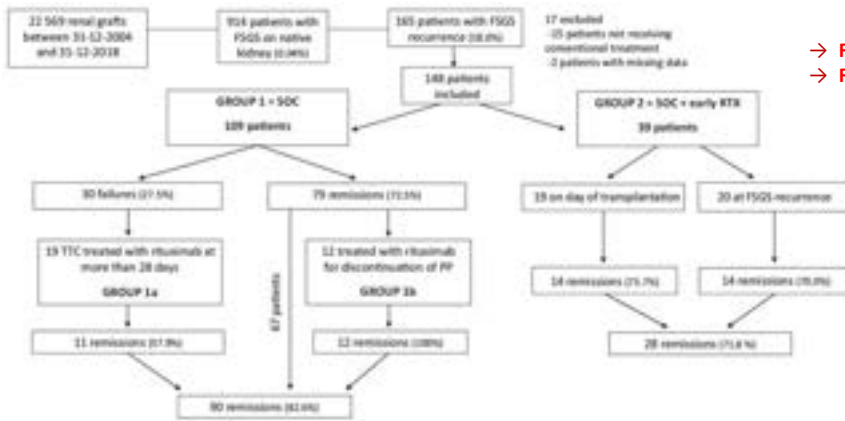
Uffing A et al., Clin J Am Soc Nephrol 2020

### Récidives de HSF

- Etude rétrospective multicentrique française
- 148 patients avec récurrence de HSF dans 21 centres
  - 109 ont été traités par CNI+PP+corticoïdes (SOC)
  - 39 ont été traités d'emblée par Rituximab en plus

Rituximab for recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: Results of a nationwide study

Camille Lanrot<sup>1</sup> | Dany Anglicheau<sup>2</sup> | Vincent Auzan<sup>3</sup> | Mathias Birkler<sup>4</sup> | Sophie Calzavara<sup>5</sup> | Lionel Coust<sup>6</sup> | Paolo Mihalov<sup>7</sup> | Laurent Meunier<sup>8</sup> | Dominique Berthoin<sup>9</sup> | Franck Marliere<sup>10</sup> | Vincent Perrot<sup>11</sup> | Didier Outin<sup>12</sup> | Corinne Pouchot<sup>13</sup> | Antoine Thiery<sup>14</sup> | Arnaud Del Bello<sup>15</sup> | Jean-F. Berault<sup>16</sup> | Charles Gueas<sup>17</sup> | Charlotte Uno-Costa<sup>18</sup> | Julien Auzan<sup>19</sup> | Céline Laviey<sup>20</sup> | Nicolas Boudier<sup>21</sup> | Benoit Schwartz<sup>22</sup> | Nicolas Mulford<sup>23</sup> | Anthony Sayegh<sup>24</sup> | Julie Orlikova<sup>25</sup> | Marie-Paule Morla<sup>26</sup> | Christophe Legendre<sup>27</sup> | Nazim Kamar<sup>28</sup> | Anna S. Wang<sup>29</sup> | Carl Gremmel<sup>30</sup>



→ Rémission complète (Pu<0.3 g/j) : 46.6%  
→ Rémission partielle (Pu<2g/j ou -50%) : 33.1%



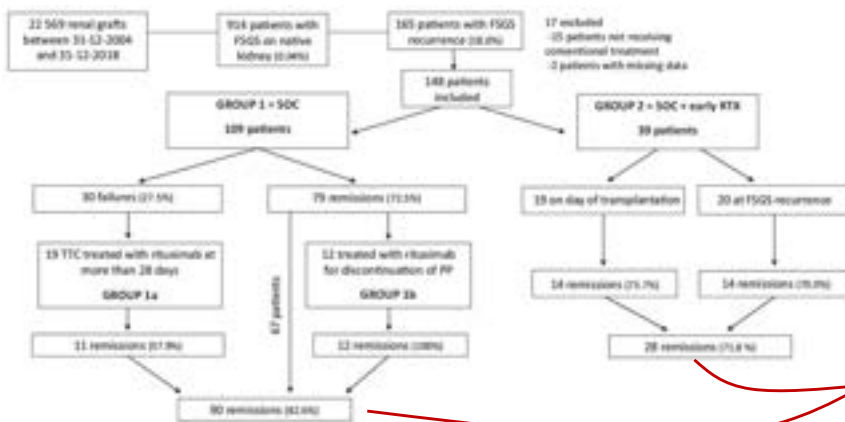
Am J Transplant. 2021;00:1–13

### Récidives de HSF

- Etude rétrospective multicentrique française
- 148 patients avec récurrence de HSF dans 21 centres
  - 109 ont été traités par CNI+PP+corticoïdes (SOC)
  - 39 ont été traités d'emblée par Rituximab en plus

Rituximab for recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: Results of a nationwide study

Camille Lanrot<sup>1</sup> | Dany Anglicheau<sup>2</sup> | Vincent Auzan<sup>3</sup> | Mathias Birkler<sup>4</sup> | Sophie Calzavara<sup>5</sup> | Lionel Coust<sup>6</sup> | Paolo Mihalov<sup>7</sup> | Laurent Meunier<sup>8</sup> | Dominique Berthoin<sup>9</sup> | Franck Marliere<sup>10</sup> | Vincent Perrot<sup>11</sup> | Didier Outin<sup>12</sup> | Corinne Pouchot<sup>13</sup> | Antoine Thiery<sup>14</sup> | Arnaud Del Bello<sup>15</sup> | Jean-F. Berault<sup>16</sup> | Charles Gueas<sup>17</sup> | Charlotte Uno-Costa<sup>18</sup> | Julien Auzan<sup>19</sup> | Céline Laviey<sup>20</sup> | Nicolas Boudier<sup>21</sup> | Benoit Schwartz<sup>22</sup> | Nicolas Mulford<sup>23</sup> | Anthony Sayegh<sup>24</sup> | Julie Orlikova<sup>25</sup> | Marie-Paule Morla<sup>26</sup> | Christophe Legendre<sup>27</sup> | Nazim Kamar<sup>28</sup> | Anna S. Wang<sup>29</sup> | Carl Gremmel<sup>30</sup>



Pas de différence de CR+PR entre G1 (82.6%) and G2 (71.8%) (p = .08).



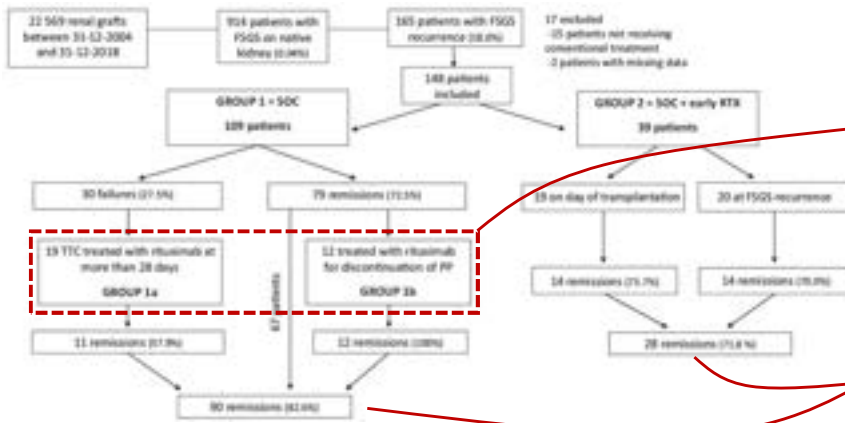
Am J Transplant. 2021;00:1–13

## Récidives de HSF

- Etude rétrospective multicentrique française
- 148 patients avec récurrence de HSF dans 21 centres
  - 109 ont été traités par CNI+PP+corticoïdes (SOC)
  - 39 ont été traités d'emblée par Rituximab en plus

Rituximab for recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: Results of a nationwide study

Camille Lanrot<sup>1</sup> | Dany Anglicheau<sup>2</sup> | Vincent Auzan<sup>3</sup> | Mathias Birkler<sup>4</sup> | Sophie Calberg<sup>5</sup> | Lionel Coust<sup>6</sup> | Paolo Maho<sup>7</sup> | Laurent Meunier<sup>8</sup> | Dominique Berthoin<sup>9</sup> | Franck Marliere<sup>10</sup> | Vincent Perrot<sup>11</sup> | Didier Outreau<sup>12</sup> | Corinne Pouch<sup>13</sup> | Antoine Thiery<sup>14</sup> | Arnaud Del Bello<sup>15</sup> | Jean-F. Berault<sup>16</sup> | Charles Guez<sup>17</sup> | Charlotte Uno-Costa<sup>18</sup> | Julien Auzan<sup>19</sup> | Céline Lambert<sup>20</sup> | Nicolas Boudier<sup>21</sup> | Bertrand Silveanu<sup>22</sup> | Nicolas Mulford<sup>23</sup> | Anthony Sayegh<sup>24</sup> | Julie Orszulik<sup>25</sup> | Marie-Paule Morla<sup>26</sup> | Christophe Legendre<sup>27</sup> | Noémie Kama<sup>28</sup> | Anne S. Heng<sup>29</sup> | Carl Gremmel<sup>30</sup>



Dans le groupe 1, l'ajout de ritux a été associé à 26.3% de CR et 31.6% de PR



Pas de différence de CR+PR entre G1 (82.6%) and G2 (71.8%) (p = .08).

Am J Transplant. 2021;00:1-13

## Récidives de HSF

Rituximab for recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: Results of a nationwide study

Camille Lanrot<sup>1</sup> | Dany Anglicheau<sup>2</sup> | Vincent Auzan<sup>3</sup> | Mathias Birkler<sup>4</sup> | Sophie Calberg<sup>5</sup> | Lionel Coust<sup>6</sup> | Paolo Maho<sup>7</sup> | Laurent Meunier<sup>8</sup> | Dominique Berthoin<sup>9</sup> | Franck Marliere<sup>10</sup> | Vincent Perrot<sup>11</sup> | Didier Outreau<sup>12</sup> | Corinne Pouch<sup>13</sup> | Antoine Thiery<sup>14</sup> | Arnaud Del Bello<sup>15</sup> | Jean-F. Berault<sup>16</sup> | Charles Guez<sup>17</sup> | Charlotte Uno-Costa<sup>18</sup> | Julien Auzan<sup>19</sup> | Céline Lambert<sup>20</sup> | Nicolas Boudier<sup>21</sup> | Bertrand Silveanu<sup>22</sup> | Nicolas Mulford<sup>23</sup> | Anthony Sayegh<sup>24</sup> | Julie Orszulik<sup>25</sup> | Marie-Paule Morla<sup>26</sup> | Christophe Legendre<sup>27</sup> | Noémie Kama<sup>28</sup> | Anne S. Heng<sup>29</sup> | Carl Gremmel<sup>30</sup>

	All patients (n = 148)	Responders (n = 118)	Nonresponders (n = 30)	p-value
Cyclosporine IV	92/143 (64.3)	72/115 (62.6)	20/28 (71.4)	.03
Cyclosporine PO	20/143 (14.0)	20/115 (17.4)	0/28 (0.0)	
Tacrolimus IV	2/143 (1.4)	1/115 (0.9)	1/28 (3.6)	
Tacrolimus PO	29/143 (20.3)	22/115 (19.1)	7/28 (25.0)	
Mycophenolate mofetil	144/148 (98.6)	115/118 (99.3)	29 (96.7)	.65
Steroids >0.5 mg/kg/day	104/138 (86.1)	84/97 (86.6)	20/21 (95.2)	.24
RTX infusion	39 (47.3)	51 (43.2)	19 (63.3)	.01
Immediately	38/70 (55.7)	28/51 (54.9)	11/19 (57.9)	.02
No remission	18/70 (27.1)	11/51 (21.6)	6/19 (42.1)	
Other: weaning off PP	12/70 (17.2)	12/51 (23.5)	0/19 (0.0)	
Total dose of rituximab (mg)	1880 ± 923	1523 ± 806	2152 ± 1109	.04
CD19 ± 1/μl at month 3	14/50 (28.0)	10/35 (28.6)	4/15 (26.7)	.82
CD19 count at month 3 (1/μl)	0 [0, 1]	0 [0, 1]	0 [0, 1]	.76
Duration of PP (days)	138 [36, 356]	151 [36, 323]	92 [37, 257]	.61
Number of PP sessions	23 [14, 40]	25 [14, 40]	19 [11, 40]	.79



Am J Transplant. 2021;00:1-13

## Récidives de HSF

Rituximab for recurrence of primary focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation: Results of a nationwide study

Camille Lanani<sup>1</sup> | Dany Anglicheau<sup>2</sup> | Vincent Aubert<sup>3</sup> | Mathias Birkler<sup>4</sup> |  
 Sophie Calzavara<sup>5</sup> | Lionel Coust<sup>6</sup> | Paolo Malvezzi<sup>7</sup> | Laurent Meunier<sup>8</sup> |  
 Dominique Berthoin<sup>9</sup> | Franck Marliere<sup>10</sup> | Vincent Perico<sup>11</sup> | Didier Outreau<sup>12</sup> |  
 Corinne Pouchot<sup>13</sup> | Antoine Thiery<sup>14</sup> | Arnaud Del Bello<sup>15</sup> | Jean-F. Revuz<sup>16</sup> |  
 Charles Guez<sup>17</sup> | Charlotte Uno-Costa<sup>18</sup> | Julien Aubert<sup>19</sup> | Céline Lavigne<sup>20</sup> |  
 Nicolas Bascles<sup>21</sup> | Bertrand Schwartz<sup>22</sup> | Nicolas Mulford<sup>23</sup> | Anthony Sayegh<sup>24</sup> |  
 Julie Ostrowska<sup>25</sup> | Marie-Paule Moles<sup>26</sup> | Christophe Legendre<sup>27</sup> |  
 Rashid Kamil<sup>28</sup> | Anca S. Heng<sup>29</sup> | Carl Gremmer<sup>30</sup>

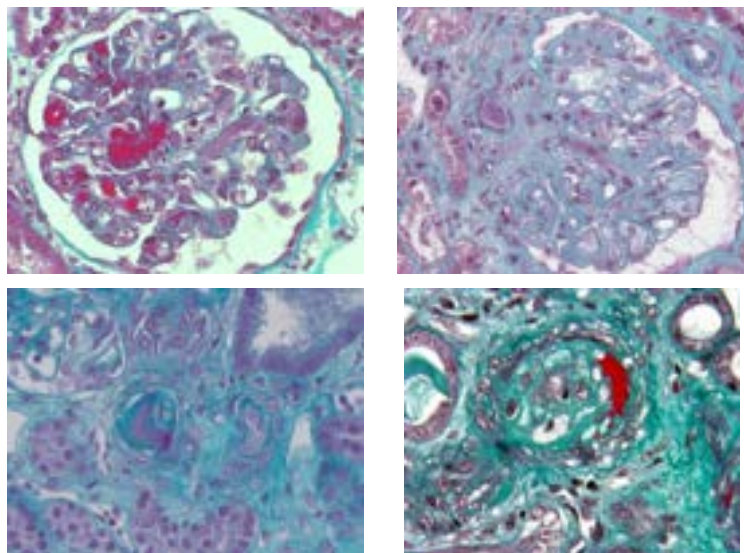
	All patients (n = 348)	Responders (n = 118)	Nonresponders (n = 230)	p-value
Cyclosporine IV	92/343 (26.8)	72/115 (62.6)	20/20 (71.4)	.03
Cyclosporine PO	20/143 (14.0)	20/115 (17.4)	0/20 (0.0)	
Tacrolimus IV	2/343 (0.6)	1/115 (0.9)	1/20 (5.0)	
Tacrolimus PO	22/143 (15.4)	22/115 (19.1)	0/20 (0.0)	
Mycophenolate mofetil	141/143 (98.6)	88/115 (76.5)	53/20 (265.0)	.03
Steroids <0.5 mg/kg/day	28/143 (19.6)	17/115 (14.8)	11/20 (55.0)	.02
Duration of PP (days)	1690 ± 923	1523 ± 806	2152 ± 1109	.04
Duration of PP (days)	14/50 (28.0)	10/25 (28.0)	4/15 (26.7)	.82
Duration of PP (days)	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	.76
Duration of PP (days)	138 [36; 316]	158 [36; 323]	92 [37; 257]	.61
Number of PP sessions	23 [14; 40]	25 [14; 40]	19 [11; 40]	.79

En conclusion :  
 La stratégie CNI+Stéroïdes+EP permet d'obtenir une rémission dans environ 80% des cas et une survie rénale supérieure à 50% à 10 ans malgré la récurrence du FSGS.  
 Pierre angulaire = les EP (prolongés)  
 Le RTX peut être utile lorsque le traitement conventionnel échoue ou pour aider au sevrage des EP



Am J Transplant. 2021;00:1–13

## SHU atypique

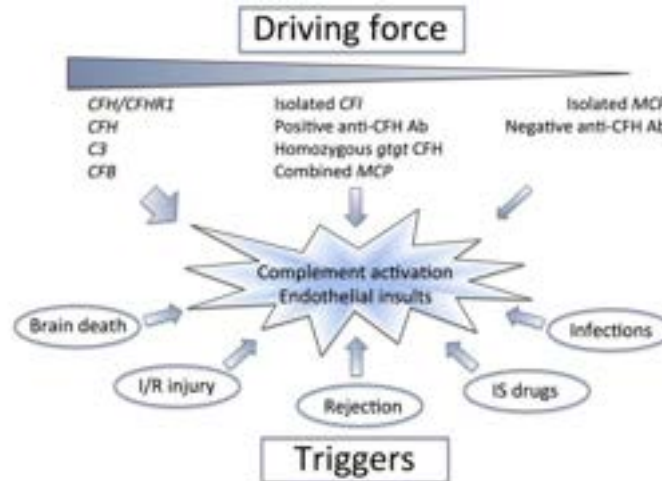


## Récidive de SHU atypique

Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation

Jules Zuber <sup>1,2,3</sup>, Maglie Le Quintrec <sup>1</sup>, Heather Morris <sup>1</sup>, Wronique Fritzeau-Bachli <sup>1</sup>, Charal Lotier <sup>1</sup>, Christophe Legendre <sup>1,2</sup>

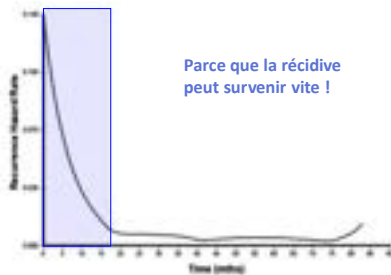
La période post-transplantation immédiate est particulièrement à risque !



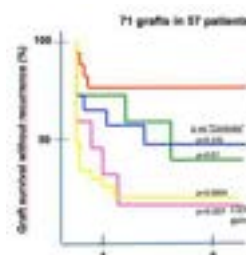
Zuber J, Transplant Rev 2013

## Récidive de SHU atypique

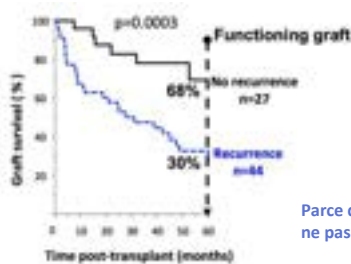
L'anomalie doit être identifiée AVANT la transplantation !



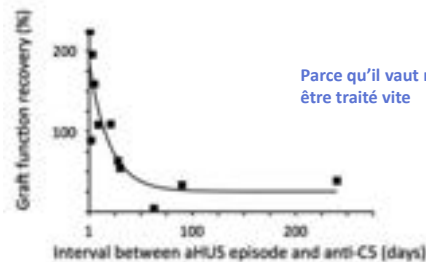
Parce que la récidive peut survenir vite !



Parce que le risque de récidive dépend de l'anomalie sous-jacente



Parce qu'il vaut mieux ne pas récider



Parce qu'il vaut mieux être traité vite

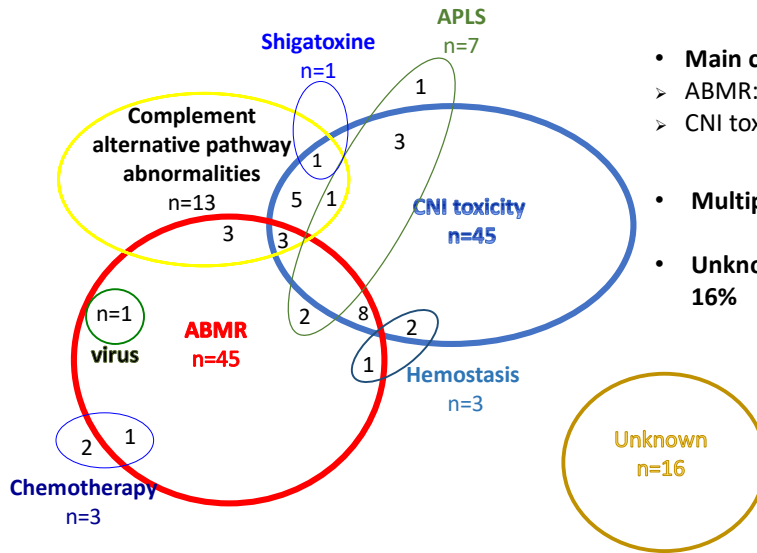


Zuber J, et al. *Am J Transplant*. 2012 ; M Le Quintrec. *Am J Transplant* 2013



## MAT après transplantation : une étude anatomopathologique

### ETIOLOGIES OF TMA

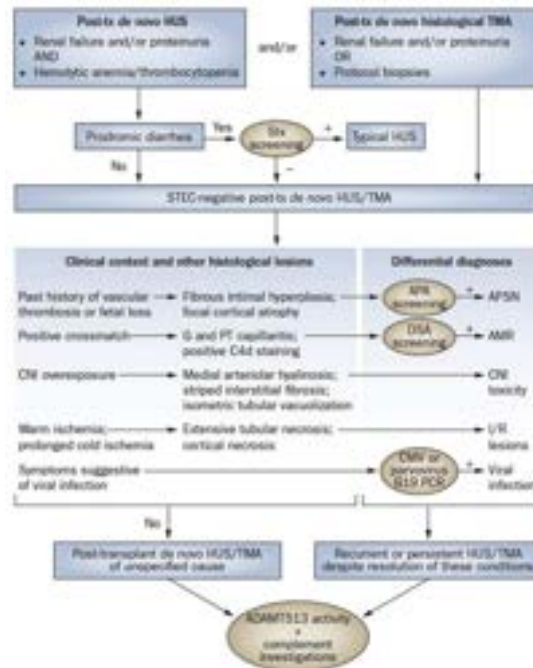


- **Main causes**
  - ABMR: 46%
  - CNI toxicity alone: 23%
- **Multiple causes in 37%**
- **Unknown cause in 16%**



Kathlen Dessaix & Marion Rabant (non publiée)

### Démarche diagnostique devant une MAT post-transplantation

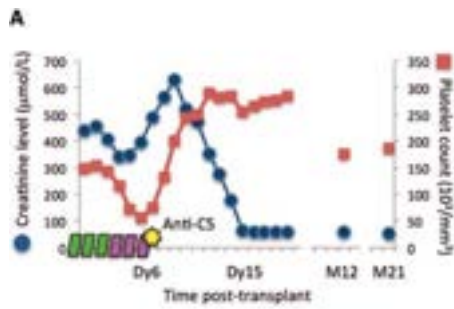


Zuber, J. et al. Nat. Rev. Nephrol 2010

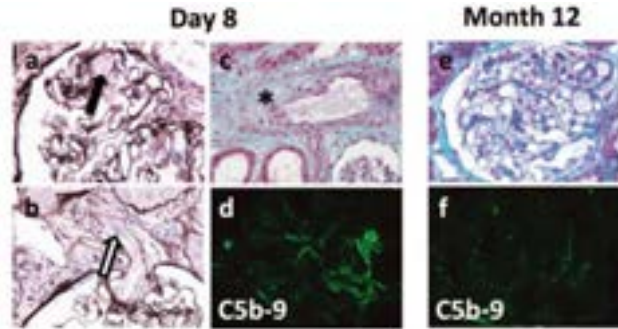
## Récidive de SHU atypique : traitement curatif par éculizumab

### Ecuzumab for Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Recurrence in Renal Transplantation

J. Zuber<sup>1</sup>, M. Le Gall<sup>2</sup>, S. Koff<sup>3</sup>, C. Bellan<sup>4</sup>, V. Goulet<sup>5</sup>, A. Lohrke<sup>6</sup>, N. Hesse<sup>7</sup>, G. Bellan<sup>8</sup>, V. Chauhan<sup>9</sup>, S. B. Hall<sup>10</sup>, M. Rousson<sup>11</sup>, F. Neuber<sup>12</sup>, V. Fournais-Besep<sup>13</sup>, S. Roubrou<sup>14</sup>, G. Legendre<sup>15</sup>, and C. Legendre<sup>16</sup> for the French Study Group for Hemolytic Uremic Syndrome



Les anomalies hématologiques doivent se corriger très vite (<7 jours)



Zuber J et al. AJT 2012



## Lupus et/ou SAPL

- La récidive de néphropathie lupique est difficile à évaluer
  - fréquente histologiquement (IF+++): 50%
  - Rarement responsable d'un tableau clinique et de perte de greffon

Norby J et al, Ann Rheum Dis 2010  
 Grimbert P et al, Transplantation 1998  
 Contreras G et al, J Am Soc Nephrol 2010

- C'est tout autre chose avec le syndrome des antiphospholipides !

	Population	Post transplant course
<b>Stone JH,</b> Am J Kidney Dis. 1999 Dec;34(6):1040-7	Transplant recipients with SLE (n=96), and among them 15 APS	5 uneventful Ten patients (10.4%) either died of the aPL syndrome or had an aPL-associated clinical event within 3 months of transplantation
<b>Ducloux D,</b> Transplantation. 1999 Jan 15;67(1):90-3	Transplant recipients without SLE (n=178)	28.1% were APA+ Pretransplant ACAs were associated with a posttransplant history of venous thrombosis (P<0.001).
<b>Vaidya S,</b> Transplantation. 2004 Apr 15;77(7):1046-9	9 APS	3 graft losses during the first week
<b>Forman JP,</b> American Journal of Transplantation 2004; 4: 1786-1791	Recipients with pre transplant anticardiolipin (n=61/357, 18.1%), APS (n=5/61, 8.2%)	Five years GFR is not impacted 1 APS with allograft thrombosis
<b>Goutier M,</b> Nephrol Dial Transplant. 2018;33(4):709-716	Recipients with pre transplant anticardiolipin without APS	ACL without APS before kidney transplantation is an independent risk factor of eGFR decline within the first year post-transplant



## Comment transplanter un patient avec un SAPL voire un CASP ?



- **Le traitement préventif est mal codifié :**
  - Anticoagulation par héparine relayée par AVK
  - Eculizumab ? (Lonze, B.E. Am. J. Transplant. 2014, 14, 459–465)
  - Inhibiteurs de mTOR ? (Canaud G. NEJM 2014, 371(4):303-12)
- **Traitement curatif ?**
  - Anticoagulation
  - Stéroïdes
  - Echanges plasmatiques
  - Eculizumab ?
  - Rituximab ?

**Inhibition of the mTORC Pathway in the Antiphospholipid Syndrome**

Guillermo Canaud, M.D., Ph.D., Frank Borzomati, M.D., Ph.D., Emyr Talbot, M.B., Guillermo Salazar, M.D., David Soffow, M.D., Laura Miller Neill, M.D., Maria-Agueda Degen-Demp, M.D., Ph.D., Renard Gramody, M.D., Ph.D., Ghazi Khabouza, M.D., Ph.D., Lisa Hellweck-Mercant, Ph.D., Christoph Legrain, M.D., and Fabrice Touss, M.D., Ph.D.

N Engl J Med. 2014 Jul 24;371(4):303-12

### Eculizumab Prevents Recurrent Antiphospholipid Antibody Syndrome and Enables Successful Renal Transplantation

B. E. Lonze<sup>1,2\*</sup>, A. A. Zachary<sup>1</sup>, C. M. Magro<sup>1</sup>, N. M. Desser<sup>1</sup>, S. J. Orandi<sup>1</sup>, M. W. Stegler<sup>1</sup>, A. L. Singer<sup>1</sup>, N. Cortez-Munoz<sup>1</sup>, S. M. Nazzari<sup>1</sup>, D. L. Seger<sup>1</sup>, M. S. Smith<sup>1</sup> and R. A. Montgomery<sup>1,2\*</sup>

Am. J. Transplant. 2014, 14, 459–465

### Eculizumab Improves Posttransplant Thrombotic Microangiopathy Due to Antiphospholipid Syndrome Recurrence but Fails to Prevent Chronic Vascular Changes

G. Canaud<sup>1,2,3,4\*</sup>, N. Kamar<sup>1,2,3,4</sup>, D. Anglicheau<sup>1,2,3,4</sup>, I. Espinoza<sup>1,2,3,4</sup>, M. Akhavan<sup>1,2,3,4</sup>, L. H. Noel<sup>1,2,3,4</sup>, C. Guillemin-Fougere<sup>1,2,3,4</sup>, R. Steyer-Jovanovic<sup>1,2,3,4</sup>, A. Sed Bahr<sup>1,2,3,4</sup>, F. Mariani<sup>1,2,3,4</sup>, J. Dubois<sup>1,2,3,4</sup>, L. Rostaing<sup>1,2,3,4</sup> and C. Legendre<sup>1,2,3,4\*</sup>

Am J Transplant. 2013 Aug;13(8):2179-85



## QCM d'auto-évaluation 1



Parmi les affirmations suivantes relatives à la récurrence du syndrome néphrotique idiopathique avec HSF, laquelle ou lesquelles sont justes ?

- A. Le taux de récurrence à l'occasion d'une première transplantation est de l'ordre de 30%
- B. Le diagnostic de récurrence repose sur la démonstration à la biopsie du greffon de lésions de HSF
- C. Le traitement de la récurrence est fondé avant tout sur le rituximab
- D. Le traitement de la récurrence est fondé avant tout sur le rituximab associé aux échanges plasmatiques
- E. Chez les répondeurs, la survie rénale dépasse 50% à 10 ans



## QCM d'auto-évaluation 2



Parmi les affirmations suivantes relatives à la récurrence du syndrome hémolytique et urémique atypique, laquelle ou lesquelles sont justes ?

- A. Le taux de récurrence est le plus important chez les patients porteurs d'une mutation du facteur I
- B. L'indication d'un traitement préventif par éculizumab dépend de la mutation impliquée dans le SHUa
- C. En cas de poussée de SHUa, les anomalies hématologiques se corrigent dans la semaine qui suit l'introduction de l'éculizumab
- D. Une MAT post-transplantation doit toujours faire rechercher une shigatoxine
- E. Une MAT post-transplantation justifie un dosage de l'activité ADAMS13

