

# L'aphérèse dans les syndromes néphrotiques de l'adulte

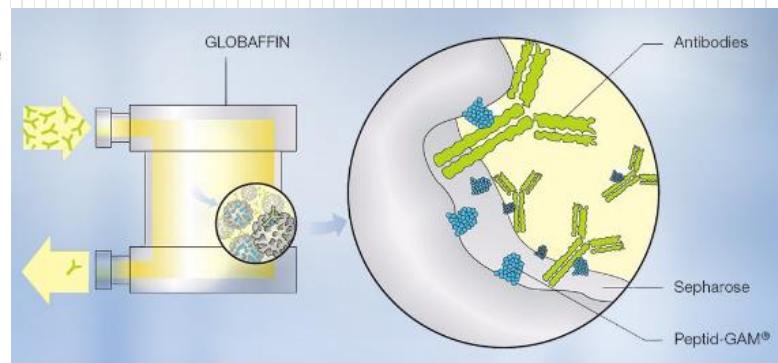
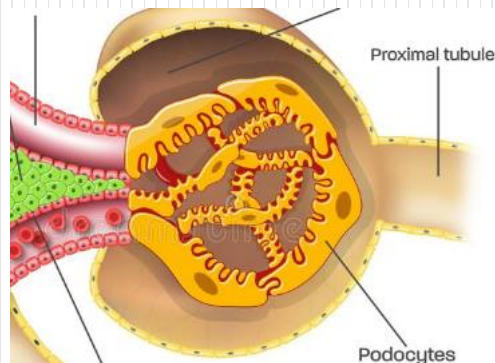
*Congrès de la Société Française d'Hémaphérèse  
Paris, Novembre 2021*



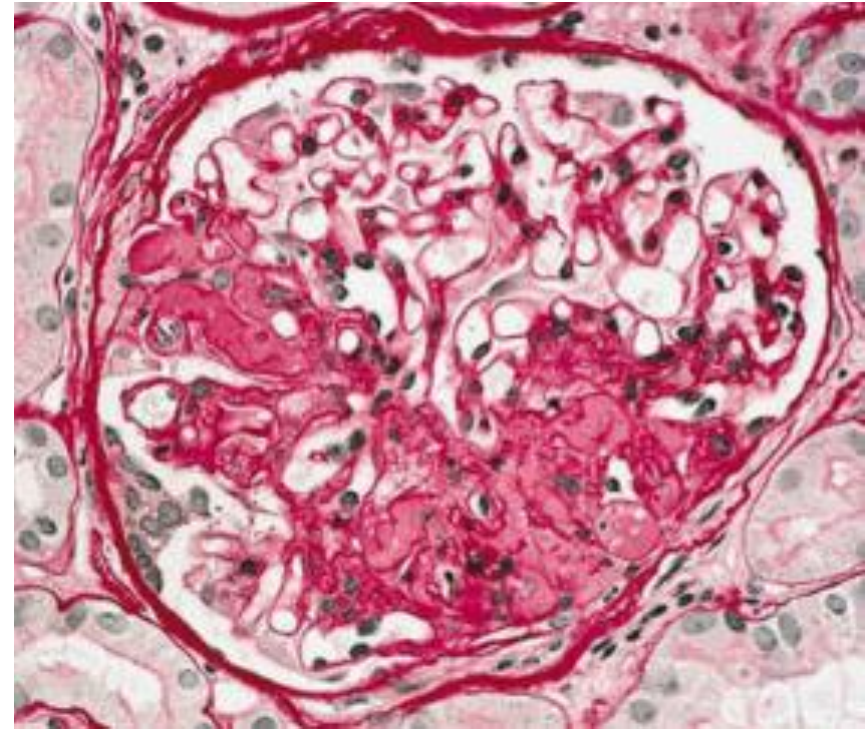
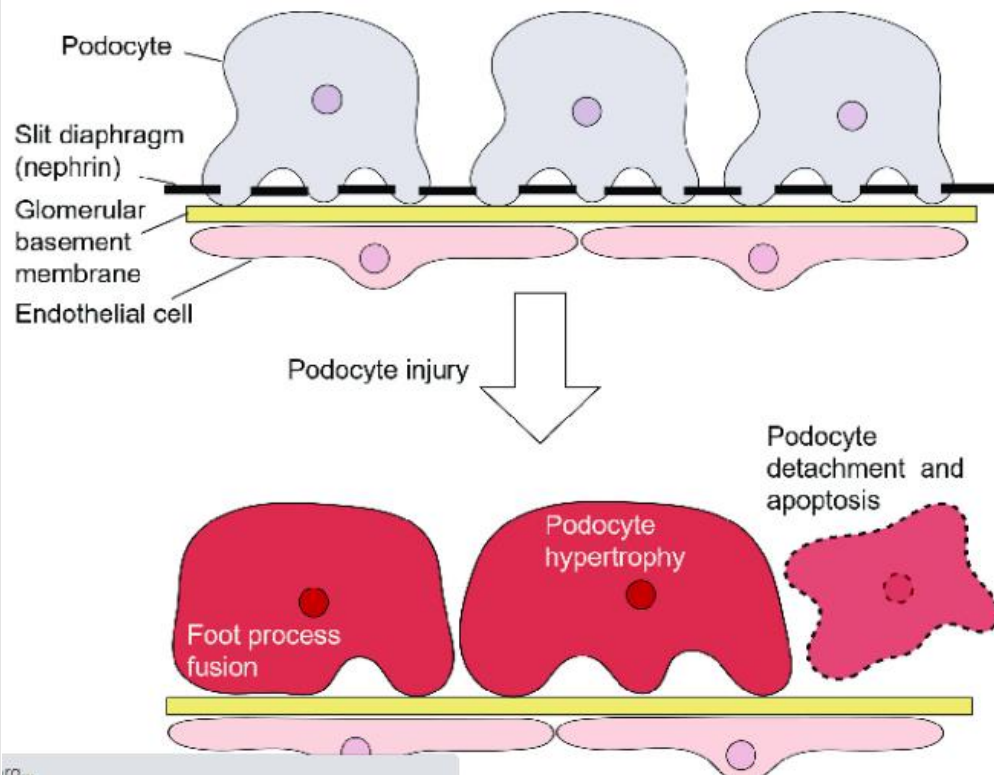
Dr Benjamin SAVENKOFF

Service de Néphrologie, Dialyse et Aphérèse  
thérapeutique

CHR Metz-Thionville



# LGM et HSF = podocytopathie



HSF: lésions irréversibles des podocytes et réponse médiocre aux traitements (plus grave que la LGM +++)

# La HSF: multiples étiologies

## Secondaires

### HSF « adaptative » (hyperfiltration):

- Réduction néphronique congénitale ou acquise (néphrectomie, reflux...)
- Hyperdébit glomérulaire (diabète, HTA, obésité...)

**Protéinurie généralement modérée (< 3g/24h)  
Evolution lente**

### HSF par agression podocytaire « directe »:

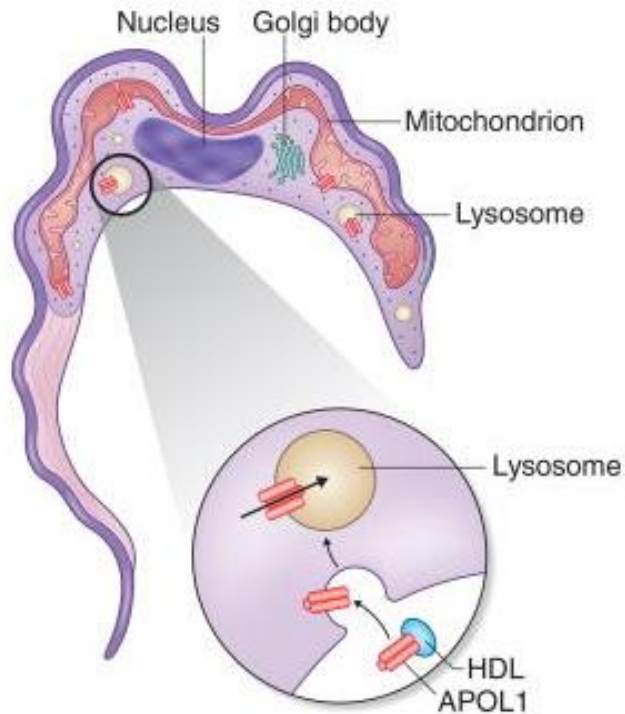
- Infections: VIH, parvovirus B19...
- Toxiques: héroïne, médicaments (anti-mTOR, interféron, lithium...)
- Hémolyse chronique (drépanocytose)
- Surcharge (Fabry)
- Podocytopathies génétiques

**Protéinurie généralement abondante (> 3g/24h)  
Evolution +/- rapide**

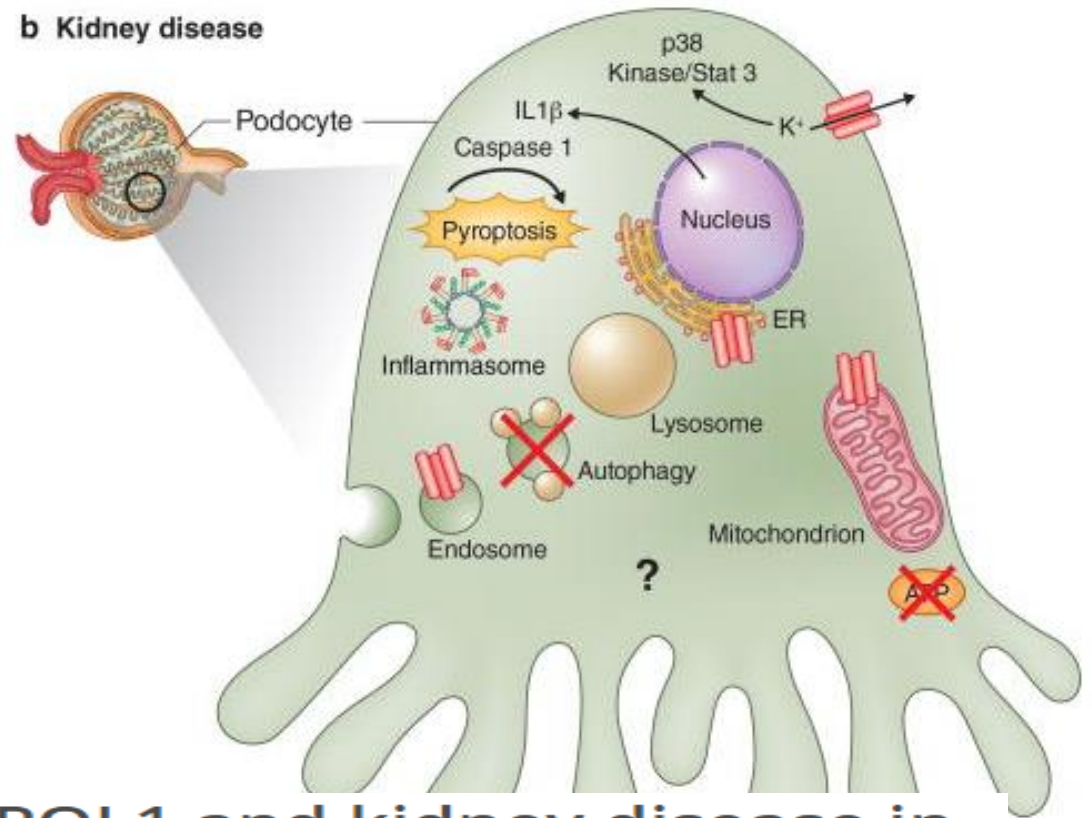
**Prédisposition génétique fréquente sous-jacente**

# Mutation Apo L1


**a Innate immunity: *Trypanosoma* lysis**



**b Kidney disease**



**Genetic risk of APOL1 and kidney disease in children and young adults of African ancestry.**

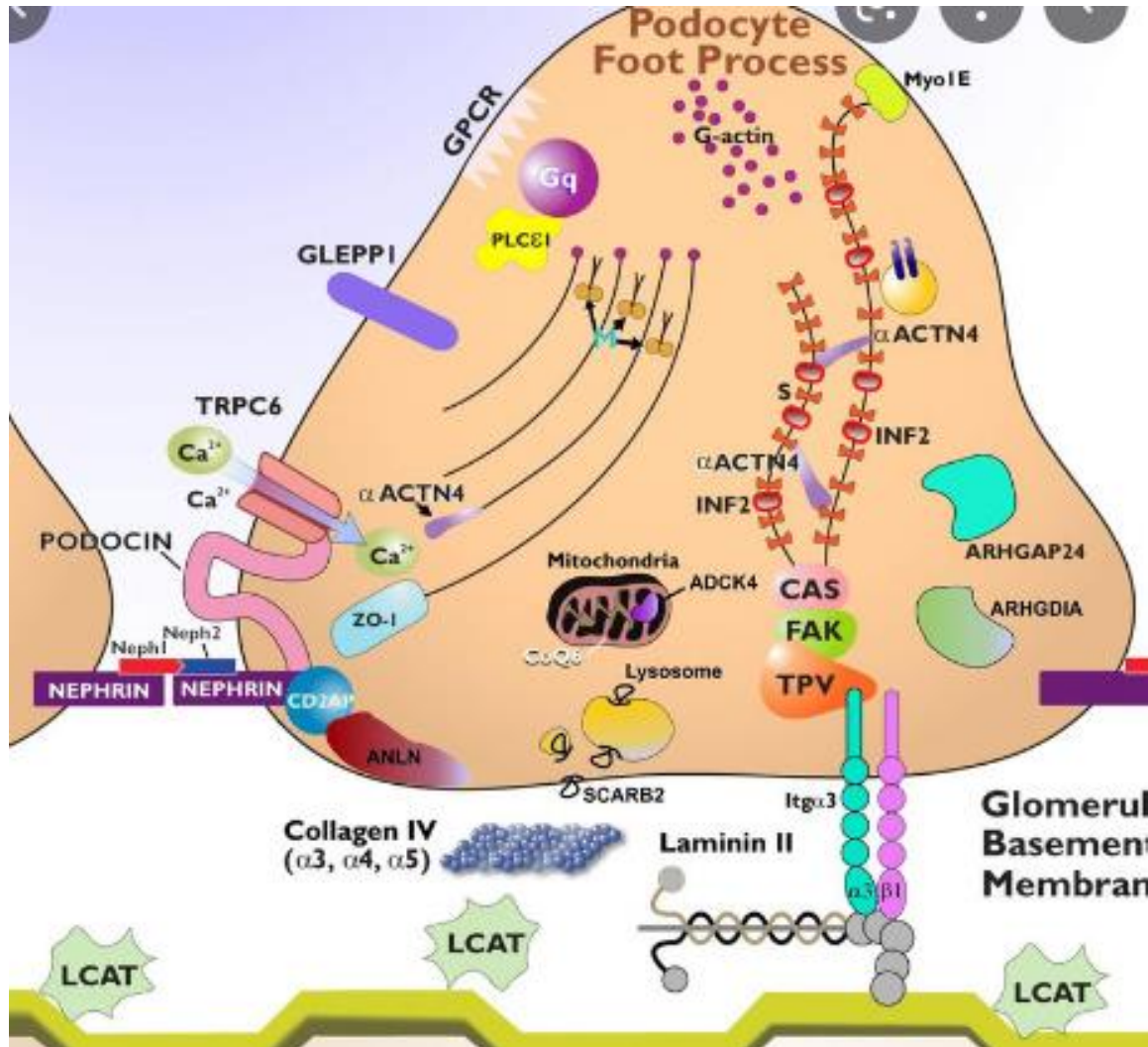
Reidy KJ<sup>1</sup>, Hjorten R<sup>1</sup>, Parekh RS<sup>2</sup> 

[Author information](#) ▶

Current Opinion in Pediatrics, 01 Apr 2018, 30(2):252-259



# Multiplés podocytopathies génétiques



- Néphrine
- Podocine
- INF2
- WT1
- Fabry (surcharge lysosomale)
- Cytopathies mitochondriales

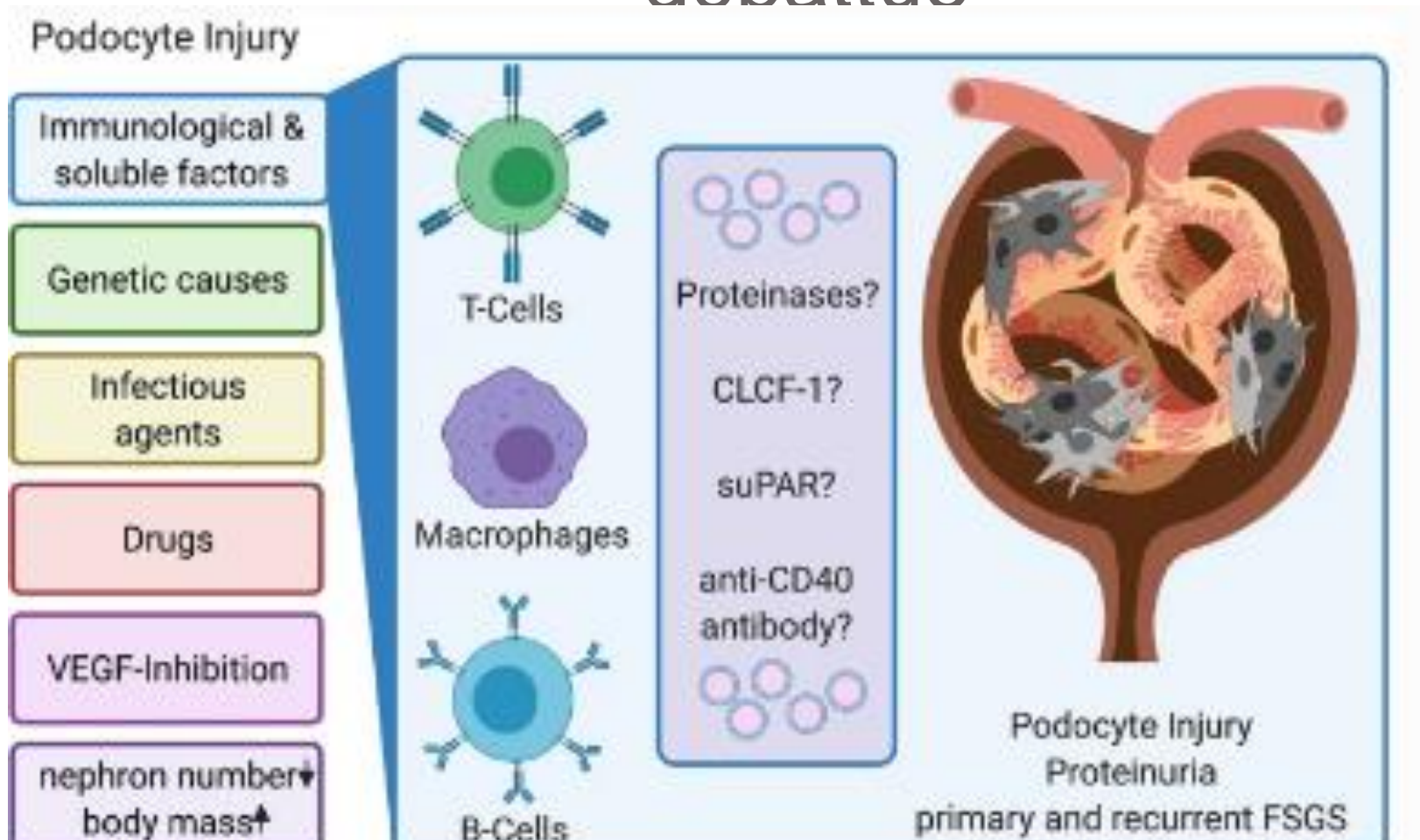
...

# La HSF « primitive » ou « dysimmunitaire »



- Pas de cause retrouvée par le néphrologue (« primitive »)
- Evolution rapide
- Syndrome néphrotique intense +++, impur (HTA, IRC...)
- Sujets jeunes
- Réponse médiocre aux traitements
- Risque d'évolution vers l'IRT élevé, récurrence post-greffe fréquente et précoce +++

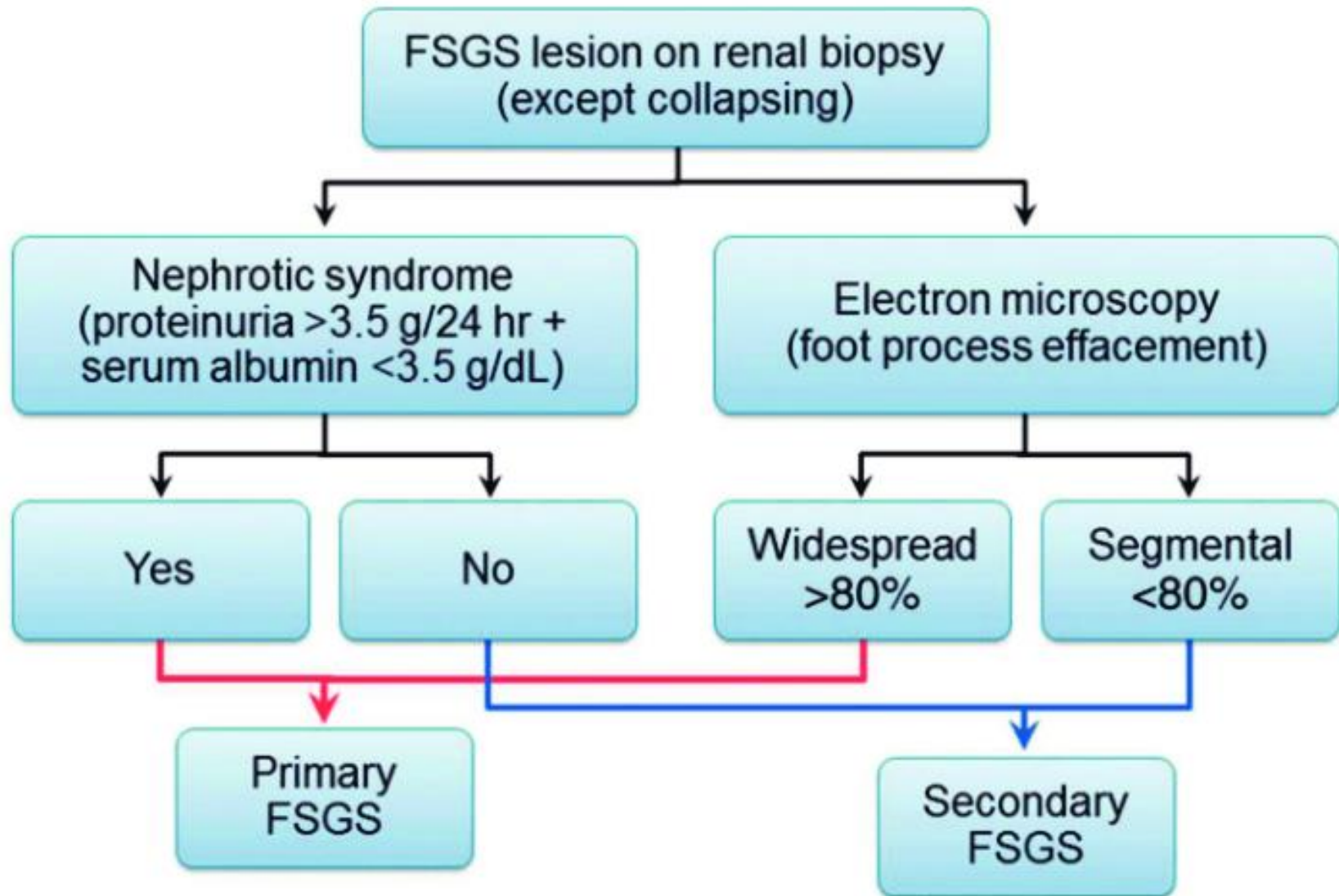
# HSF « primitive »: physiopathologie débattue



Immune-mediated entities of (primary) focal segmental glomerulosclerosis

[Fabian Braun](#) , [Inka Homeyer](#), [Nada Alachkar](#) & [Tobias B. Huber](#)

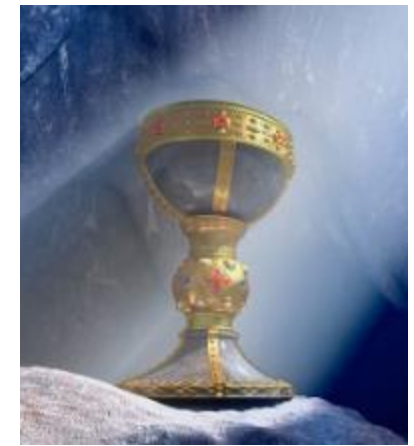
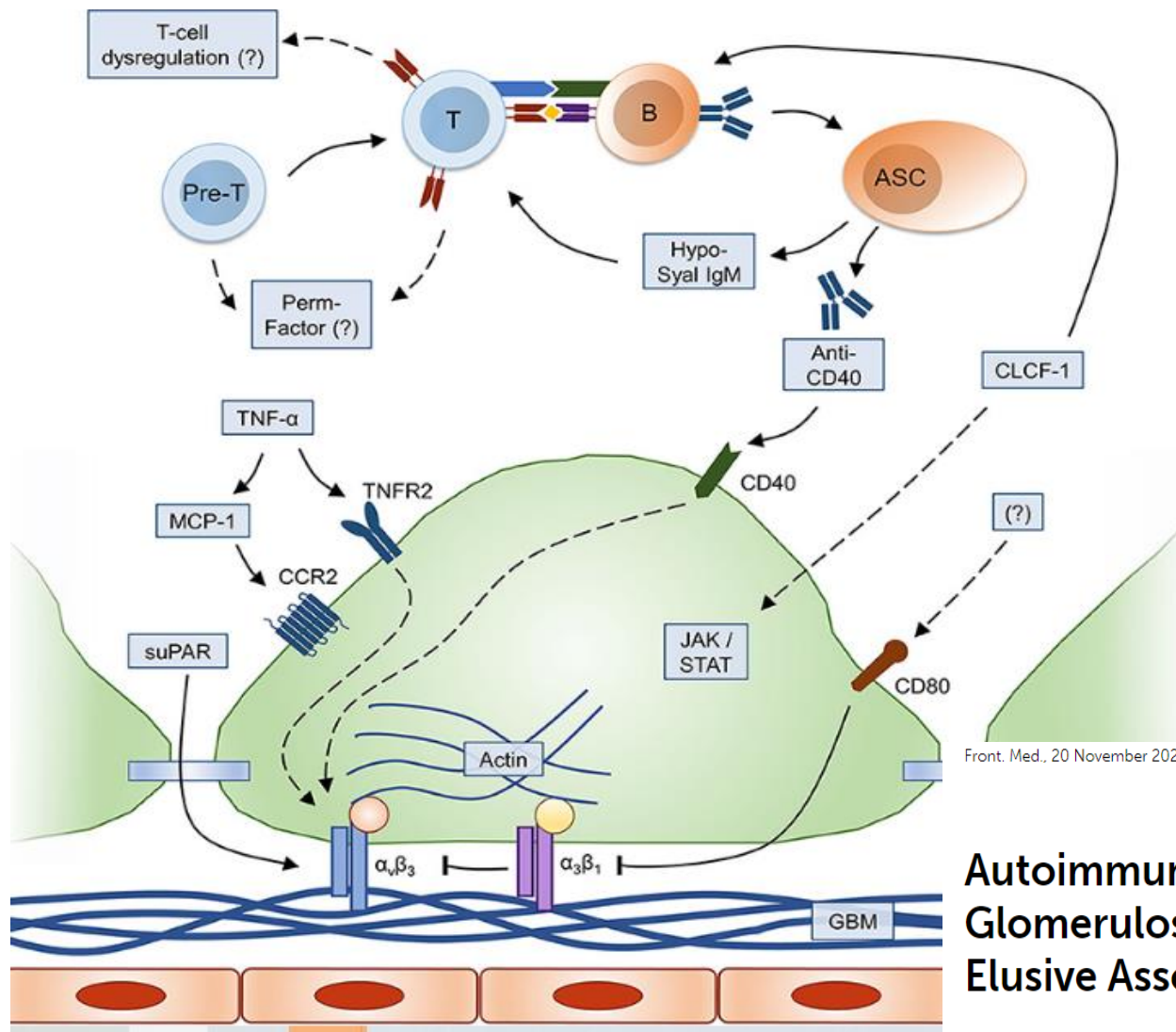
[Cell and Tissue Research](#) (2021) | [Cite this article](#)



Proposed diagram to differentiate between primary and secondary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) based on clinical presentation and electron microscopic examination (collapsing FSGS is excluded). Adapted from Sethi S, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:375-84, with permission of European Renal Association-European Dialysis and Transplant Assoc 20).



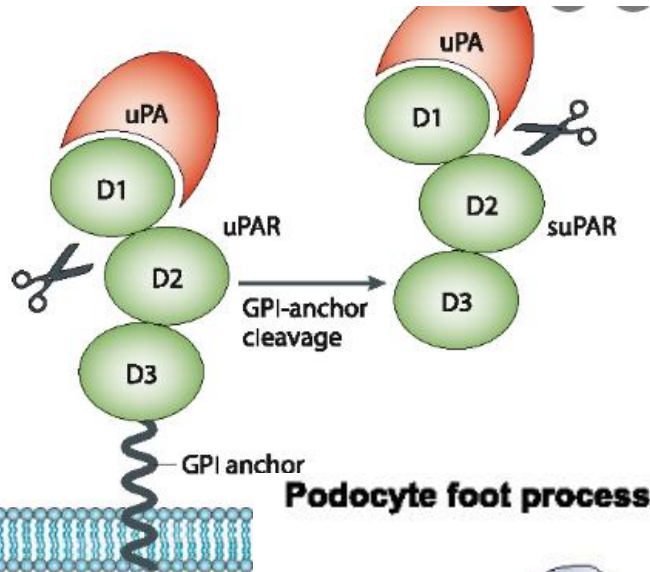
# Les facteurs de perméabilité circulants (FPC): le « Saint-Graal »



Front. Med., 20 November 2020 | <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.604961>

## Autoimmunity in Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Long-Standing Yet Elusive Association

# L'hypothèse suPAR (soluble urokinase-like Plasminogen Activator Receptor)



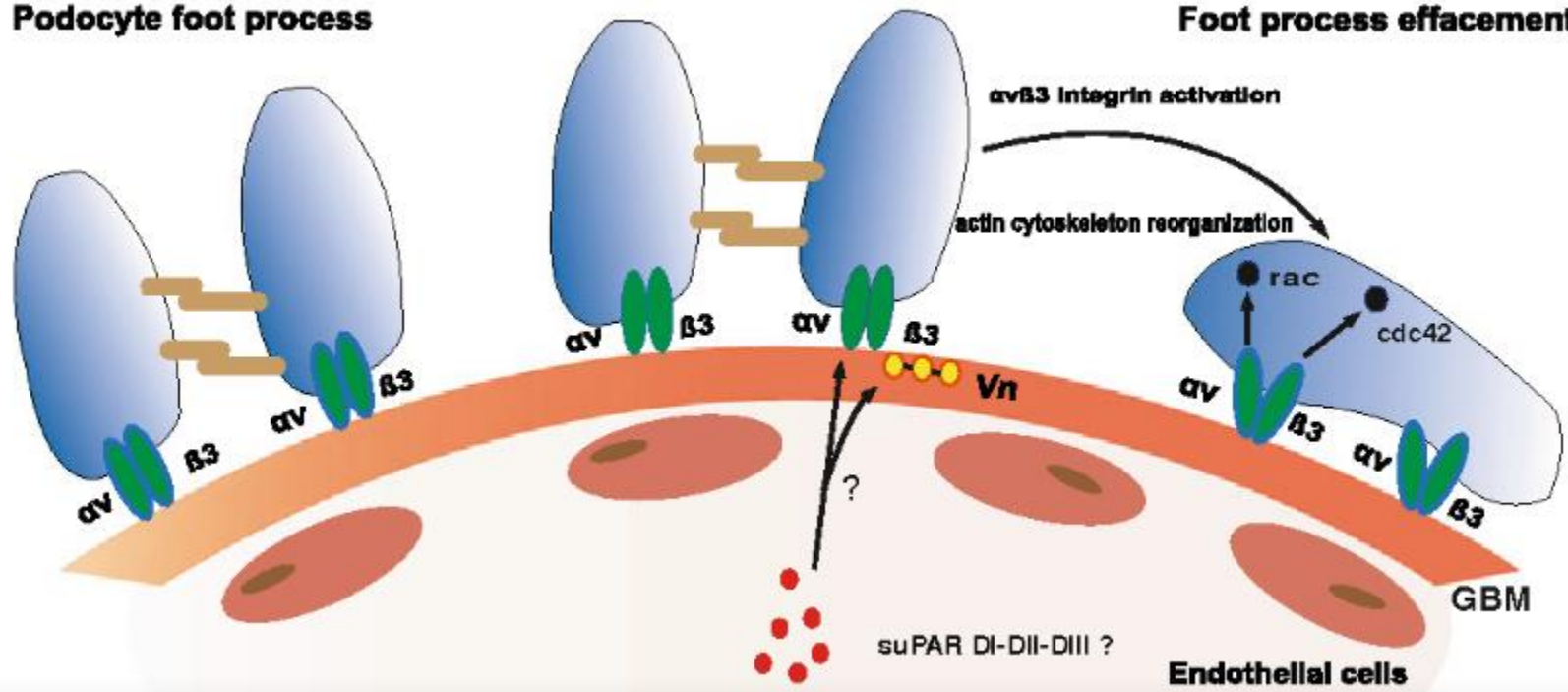
Published in Pediatric Nephrology 2013

**Serum suPAR in patients with FSGS: trash or treasure?**

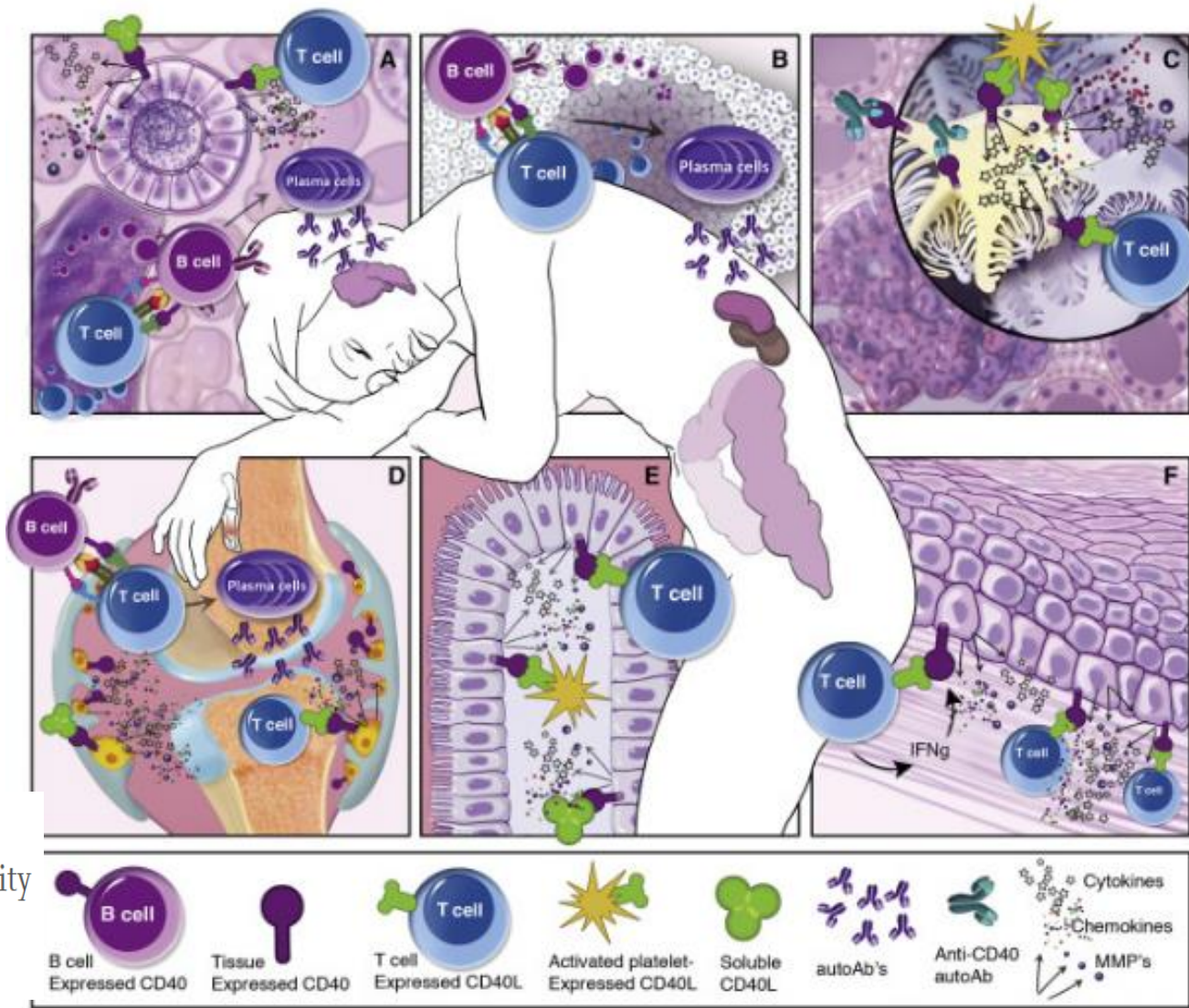
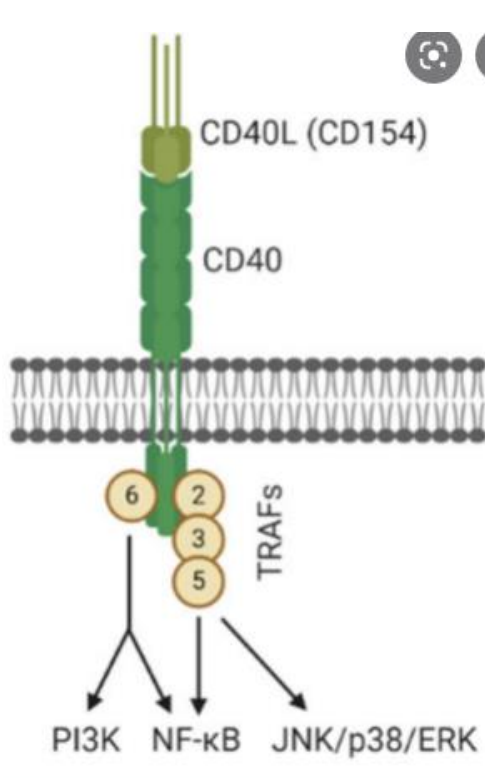
R. Maas, J. Deegens, J. Wetzels

**Podocyte foot process**

**Foot process effacement**



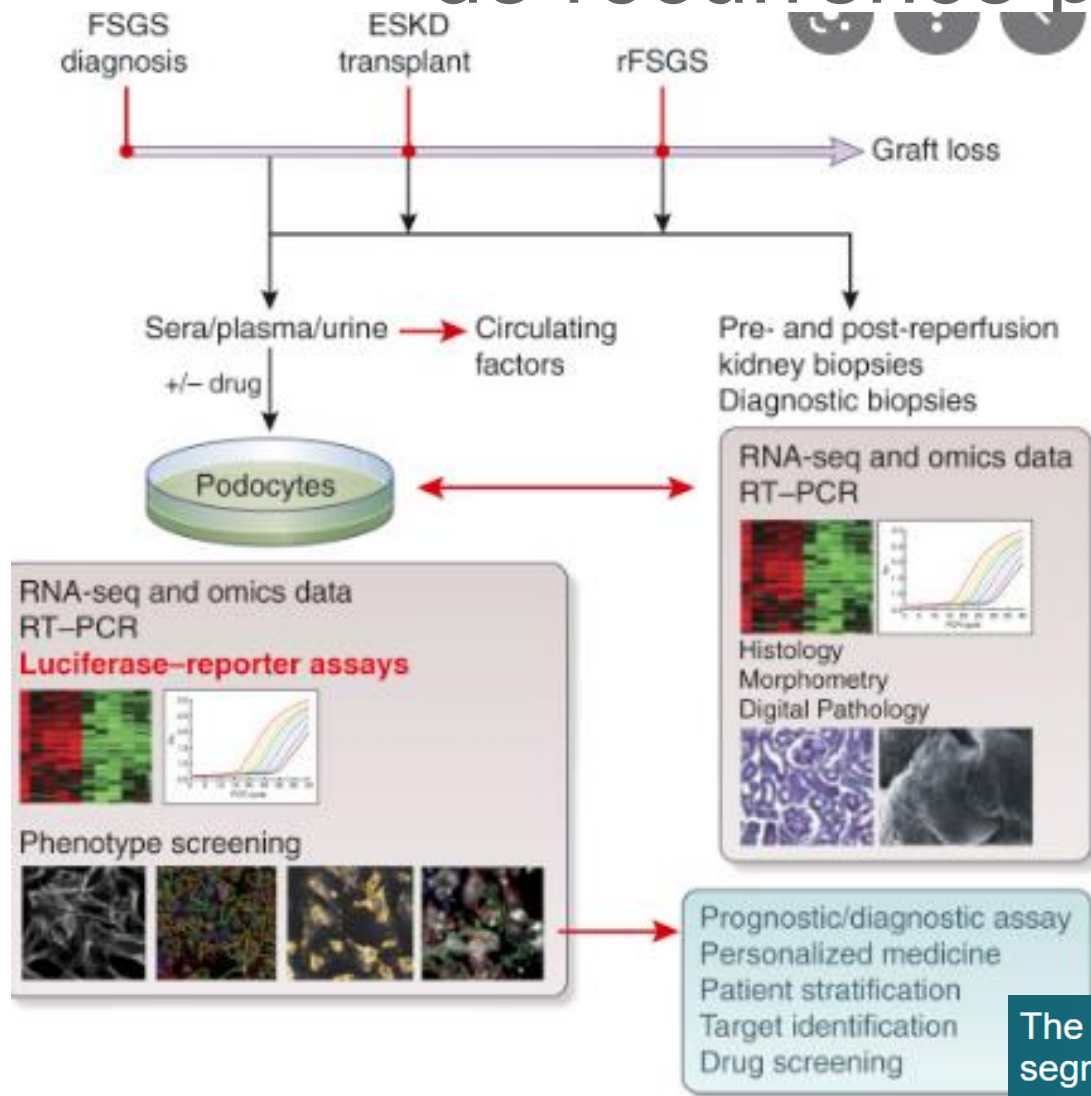
# L'hypothèse CD40 et CD40-L



Targeting the CD40-CD40L pathway in autoimmune diseases: Humoral immunity and beyond



# Dosage des FPC: prédictifs du risque de récurrence post-greffe



The elusive podocyte crossmatch for recurrent focal segmental glomerulosclerosis

George W. Burke III • Alessia Fornoni



# Quelles « armes thérapeutiques »?

**IEC et/ou ARA2**

**Corticostéroïdes**

**ICN (Ciclo/Tacro)**

**MMF (seul ou avec ICN)**

**Ciclophosphamide**

**Anti-CD20 (Ritux...)**

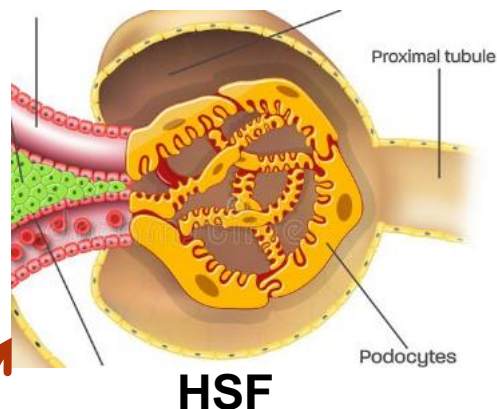


Malgré cela, beaucoup de patients  
multi-résistants ...

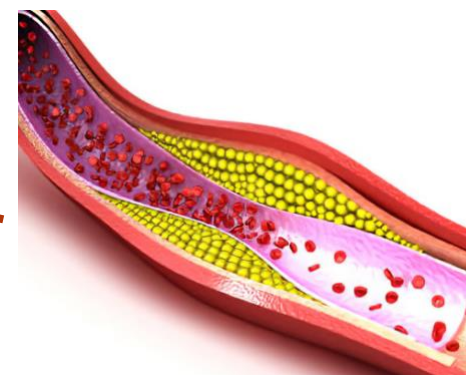


**> 50% des patients**

# Une hypothèse pour expliquer la résistance aux CS et aux ICN: le rôle des LDL

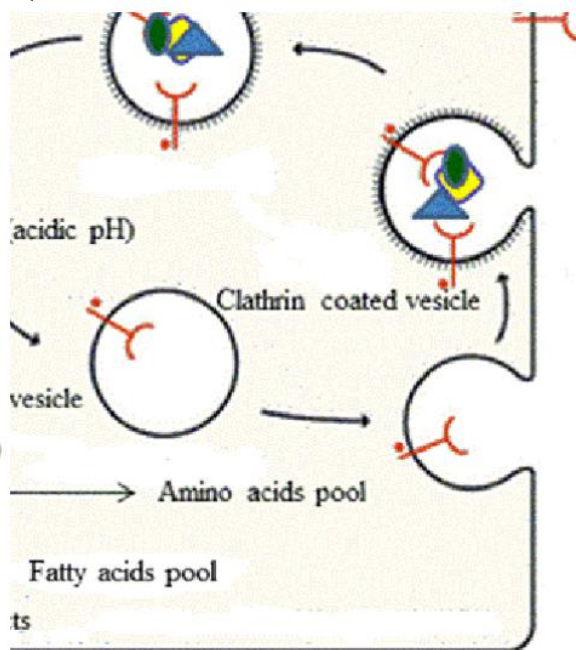


**Dyslipidémie  
secondaire**



**Néphrotoxicité  
directe**

**Résistance  
aux TTT**



LDL loaded with drug

Drug  
ApoB-10<sup>+</sup>

**Moindre pénétration  
des CS et des ICN  
dans les lymphocytes**

Low density lipoprotein bionanoparticles:  
From cholesterol transport to delivery of  
anti-cancer drugs

# LDL-aphérèse: proposée dans les HSF multirésistantes depuis les années 80

## 1. Direct effect of lipid (LDL, VLDL, oxLDL) adsorption

- (1) Reduction of macrophage stimulation by ox-LDL
- (2) Amelioration of macrophage dysfunction
- (3) Reduction of inflammatory cytokine

## 2. Vasodilatory and anticoagulant effect by absorption of various pathogenic factors by dextran sulfate

- (1) Reduction of fibrinogen and coagulatory factors
- (2) Increase of VEGF/NO/bradykinin production, and decrease in thromboxane A2
- (3) Absorption of vascular permeability factor

## 3. Enhancement of response immunosuppressant by amelioration of intracellular drug transport

- (1) Amelioration of corticosteroid response
- (2) Enhancement of transmembrane cyclosporine A transport via lipoprotein receptor
- (3) Restore via inhibitory effects upon *MDR-1* gene expression

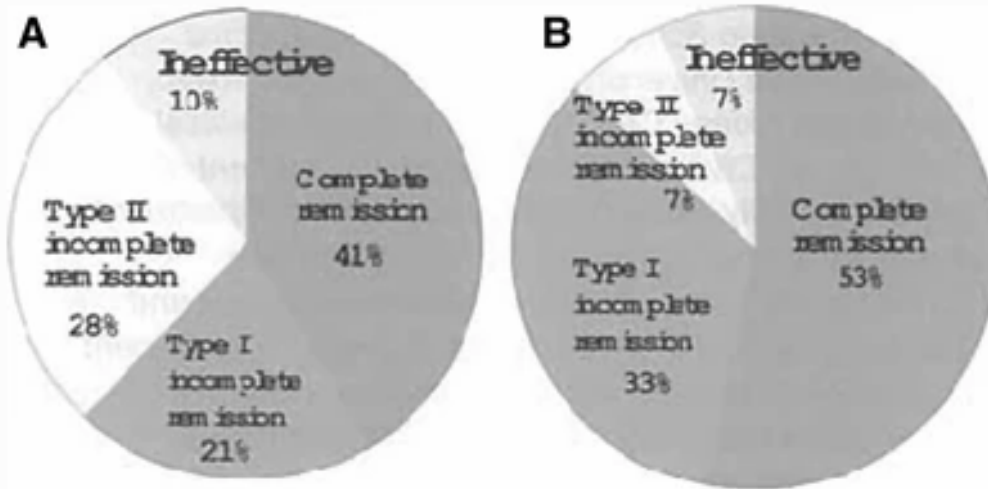
## Beneficial effect of LDL-apheresis in refractory nephrotic syndrome

[Eri Muso](#) 

[Clinical and Experimental Nephrology](#) **18**, 286–290 (2014) | [Cite this article](#)




# Efficacité de la LDL-aphérèse



Retrospective survey of outcome of FGS patients with refractory NS treated by LDL-apheresis. Two-year outcome of 29 FSGS patients (a) and 5-year outcome of 15 patients (b) are shown

Beneficial effect of LDL-apheresis in refractory nephrotic syndrome

[Eri Muso](#) 

[Clinical and Experimental Nephrology](#) **18**, 286–290 (2014) | [Cite this article](#)

# Et les échanges plasmatiques?

- **Avantages:**

- Elimine les lipoprotéines (comme la LDL-aphérèse)
- Elimine aussi les FPC +++

- **Inconvénients:**

- Pas sélectif => perte de facteurs de coagulation, perte d'Ig, perte d'albumine
- Nécessite des substitutions multiples (PFC, albumine, IVIg) => coûteux +++
- Souvent mal toléré lors de la substitution par du PFC (réactions d'allo-immunisation, allergies...)
- Petits volumes échangés (limite l'efficacité)

# Et la DFPP?

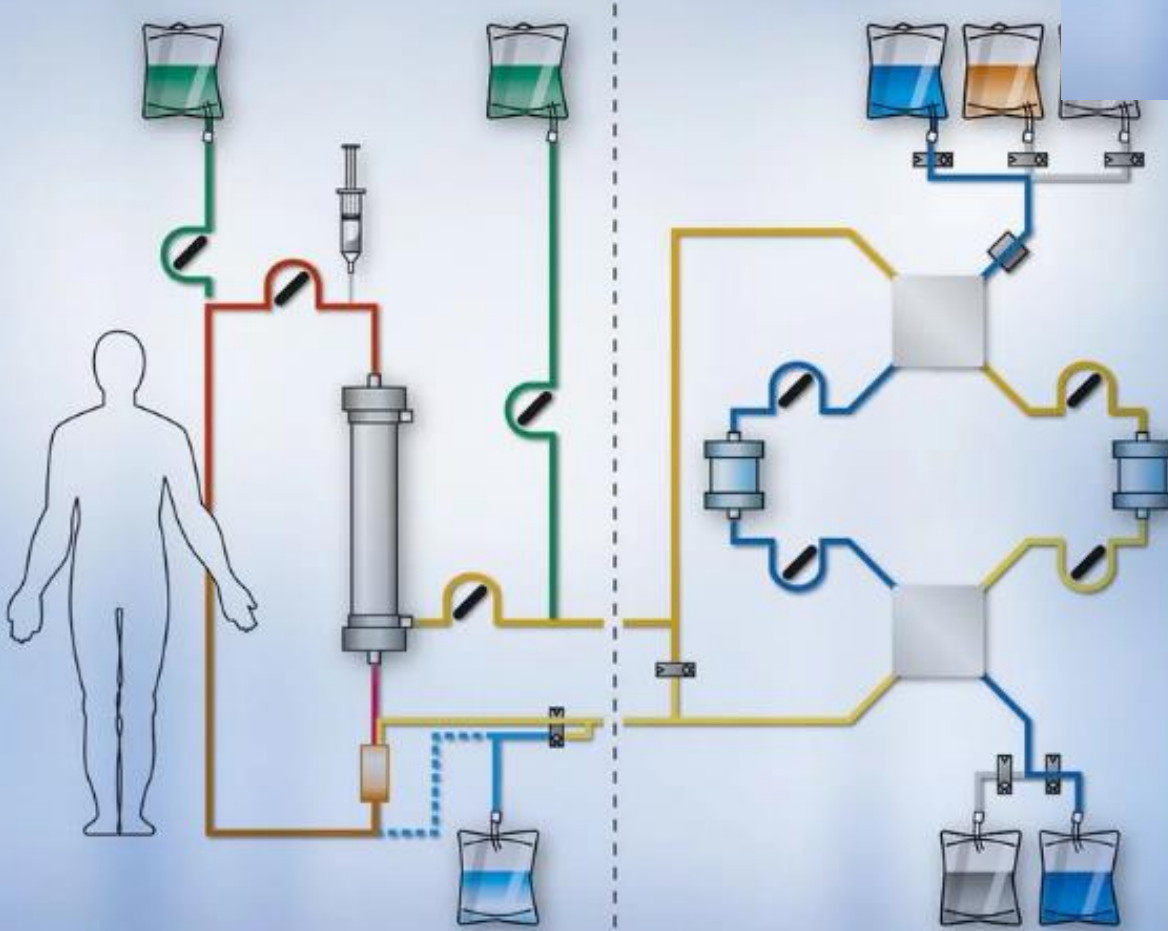
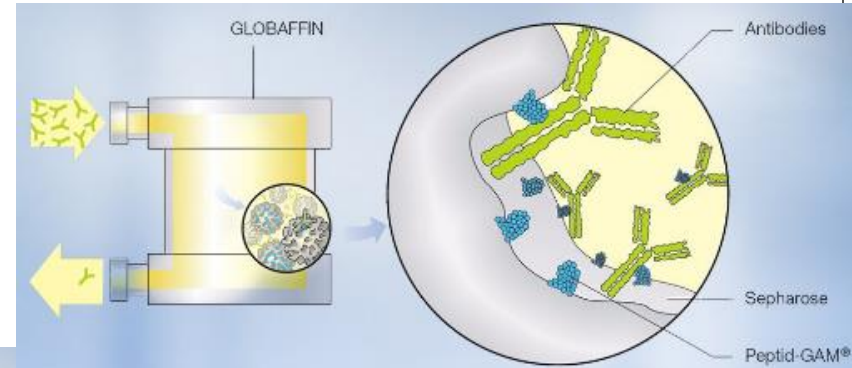
- **Avantages:**

- Plus sélectif que les EP
- Si choix d'une membrane de type 30W => élimination des lipoprotéines et des Ig
- Moindres pertes en albumine notamment qu'avec les EP

- **Inconvénients:**

- Reste une technique semi-sélective: pertes de facteurs de coagulation... => limite le volume d'échange (et donc l'efficacité)
- N'élimine pas les petites molécules qui sont réinjectées au patient (quid des FPC ???)

# Et l'immuno-adsorption?





# Et l'immuno-adsorption?

- **Avantages:**

- Technique plus sélective (quasi pas de pertes en facteurs de coagulation et en albumine, retire exclusivement des IgG) => substitution uniquement en IVIg si besoin (hypo-gamma sévère)
- Permet de traiter de très hauts volumes de plasma

- **Inconvénients:**

- Quid des lipoprotéines? (en principe pas épurées)
- Quid des FPC de petite taille (autres que des Ac)?
- Mode d'action dans les HSF primitives ???
- Coût et disponibilité de la technique

# Et l'immuno-adsorption?

- Pas d'essais cliniques, juste des séries de cas
- Semble très efficace si débutée tôt dans l'évolution de la maladie et si associée aux anti-CD20
- Beaucoup de patients deviennent « IA-dépendants »
- L'expérience grenobloise (Pr Rostaing):
  - Patient multi-résistant => traitement d'attaque par IA sur 2 ou 3 semaines (10 à 15 séances quotidiennes)
  - Puis entretien par DFPP (+/- au long cours)
  - Attention au risque infectieux ! => patients multi-vaccinés (Covid19, pneumocoque, méningocoque), sous Bactrim et Oracilline
  - Poursuite des ICN au long cours en prévention des rechutes



***Stop FSGS (Focal and Segmental Glomerulosclerosis)***

***Merci de votre attention !***

# Sources

Titre	Créateur
>  Treatment by immunoadsorption for recurrent focal segmental glomerulosclerosis after pae...	Allard et al.
>  The anti-CD40 auto-antibody: a biomarker or a factor for the permeability of recurrent focal ...	Beaudreuil et al.
>  Protein A immunoadsorption cannot significantly remove the soluble receptor of urokinase ...	Beaudreuil et al.
>  Antihuman immunoglobulin affinity immunoadsorption strongly decreases proteinuria in p...	Dantal et al.
>  A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney tra...	Delville et al.
>  Soluble CD40 ligand directly alters glomerular permeability and may act as a circulating per...	Doublrier et al.
>  Treatment of FSGS with plasma exchange and immunadsorption	Franke et al.
>  Immunoadsorption as a Long-Term Therapy in Recurrent Focal Segmental Glomeruloscleros...	Frimmel et al.
>  A combined low-density lipoprotein apheresis and prednisone therapy for steroid-resistant p...	Hattori et al.
>  Plasmapheresis and immunoadsorption for treatment and prophylaxis of recurrent focal seg...	Kandus et al.
>  Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis for focal and segmental glomerulos...	Kawasaki et al.
>  Disease Recurrence—The Sword of Damocles in Kidney Transplantation for Primary Focal Se...	Kienzl-Wagner et al.
>  Applications of LDL-apheresis in nephrology	Kobayashi
>  Effect of immunoadsorption on refractory idiopathic focal and segmental glomerulosclerosis	Kuhn et al.
>  Efficacy of the Combination of Immunoadsorption and Rituximab for Treatment in a Case of...	Martin-Moreno et al.
>  Beneficial effect of LDL-apheresis in refractory nephrotic syndrome	Muso
>  Immunoadsorption for Recurrent Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis on Kidney All...	Naciri Bennani et al.
>  Apheresis Therapy for Steroid-Resistant Idiopathic Nephrotic Syndrome: Report on a Case Se...	Naciri Bennani et al.
>  Autoimmunity in Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Long-Standing Yet Elusive Associat...	Podestà et Ponticelli
>  Dextran-Sulfate Plasma Adsorption Lipoprotein Apheresis in Drug Resistant Primary Focal Se...	Raina et al.
>  An update on LDL apheresis for nephrotic syndrome	Raina et Krishnappa
>  Extracorporeal Therapies in the Treatment of Focal Segmental Glomerulosclerosis	Raina et al.
>  Circulating permeability factor suPAR: from concept to discovery to clinic	Reiser
>  LDL-apheresis and immunoadsorption: novel methods in the treatment of renal diseases refr...	Sułowicz et Stompór
>  CD40/CD40L Signaling as a Promising Therapeutic Target for the Treatment of Renal Disease	Zhang et al.
>  Targeting the CD40-CD40L pathway in autoimmune diseases: Humoral immunity and beyon...	