

DIVERSITE ET UNITE DES HYALINOSES SEGMENTAIRES ET FOCALES DES GLOMERULES (HSF)

A. Meyrier

Service de Néphrologie,

H George Pompidou
Paris
et INSERM U 430

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

CUEN JUIN 2 004

DEFINITION DE LA HSF

Lésions glomérulaires segmentaires et focales:

- Altérations podocytaires, halo clair sous podocytaire
- Collapsus des anses ou leur oblitération par des dépôts hyalins ou des cellules spumeuses
- Adhérence(s) flocculo-capsulaire(s)
- Formation de "pseudotubules" et de "cobblestones"
- Sclérose
- La HSF est une lésion cellulaire conduisant à une lésion cicatricielle

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

DEFINITION DE LA HSF

- **Chacune des lésions peut prédominer au cours de l'évolution (forme cellulaire, forme scléreuse, forme avec collapsus du flocculus)**
- **Les lésions peuvent être globales et diffuses sur des coupes en deux dimensions**
- **Les coupes sériées (3-D) montrent que les lésions sont beaucoup moins localisées que ne le laissent prévoir les coupes en deux dimensions**

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

UNE DIVERSITE SOURCE DE CONFUSION

Dénominations
Morphologie
Topographie
Etiologies
Mécanisme(s)

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

DIVERSITE DES DENOMINATIONS

- **Hyalinose segmentaire et focale (HSF)**
- **Hyalinose et/ou sclérose focale et segmentaire**
- **Glomérulosclérose segmentaire et focale**
- **Glomérulosclérose focale**
- **Lésions glomérulaires sclérosantes segmentaires**
- **Hyalinose glomérulaire**
- **Glomérulosclérose**

AUCUNE N'EST SATISFAISANTE

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

DIVERSITE ETIOLOGIQUE DES HSF

- **HSF primitives**
- **HSF secondaires**

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

VARIANTES MORPHOLOGIQUES

- Formes " cellulaires " [Cell-FSGS]
- Formes "scléreuses" [Scar-FSGS]
- Formes avec collapsus des flocculus ["Collapsing Glomerulopathy"]
- "Glomerular tip lesion"
- Formes terminales

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

VARIANTES TOPOGRAPHIQUES (EN DEUX DIMENSIONS)

- Périhilaire
- Périphérique
- Centrale
- " Glomerular tip lesion "

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

FORMES CELLULAIRES ("Cell-FSGS")

- Lésions podocytaires segmentaires et focales
 - *Podocytes hypertrophiés vacuolisés*
 - *Division nucléaire*
 - *Division cellulaire*
 - *Détachement et recessus*
 - « *Cobblestone alignment* »
- Lésions endocapillaires sous- jacentes
 - *Cellules spumeuses*
 - *Macrophages*
 - *Prolifération des cellules mésangiales*

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

FORMES AVEC COLLAPSUS DES FLOCCULUS ("Collapsing Glomerulopathy")

- Lésions podocytaires globales et diffuses
 - *Podocytes hypertrophiés, vacuolisés*
 - *Multinucléation*
 - *Division cellulaire*
 - *Détachement de la membrane basale*
 - Collapsus des lobules sous- jacentes
 - Lésions précoces
- NB: grande incertitude sur l'individualité nosologique de cette "Collapsing Glomerulopathy". Se méfier des publications flamboyantes sur cette "New Entity"

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

FORMES TERMINALES

Présence dans les glomérules globalement scléreux de:

- Dépôts hyalins
- Halo clair sous les " cobblestones "
- Pseudotubules épithéliaux sans croissant fibreux

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

DIVERSITE PATHOGENIQUE

- Toxique
- Immunologique
- Hémodynamique
- Hypertrophie glomérulaire et facteurs de croissance
- Génétique
- Métabolique (hyperlipidémie)
- Monocytes / Macrophages
- Protéinurie
- Virus

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

DIVERSITE ETIOLOGIQUE DES HSF

Les lésions de HSF sont toujours surajoutées
à des lésions rénales diffuses

- Lésions glomérulaires
 - Lésions glomérulaires « minimes » initiales
 - Lésions glomérulaires chroniques
- Lésions tubulo- interstitielles chroniques
- Lésions vasculaires
- Lésions liées à l'étiologie
 - Pre-éclampsie
 - Obésité
 - Réduction néphronique

Diversité Clinique et Thérapeutique

- ◆ Formes néphrotiques *versus* formes seulement protéinuriques
- ◆ Formes néphrotiques corticosensibles *versus* formes néphrotiques corticorésistantes
- ◆ Formes sensibles *versus* formes résistantes à la cyclosporine
- ◆ Formes récidivant ou non sur un transplant rénal

UNE UNICITE RASSURANTE

La lésion cellulaire La HSF est une maladie du podocyte

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

UNICITE DES HSF: LA "PODOCYTOSE"

- DES ALTERATIONS PODOCYTAIRES ANALOGUES sont à l'origine de toutes les formes de la lésion chez l'homme et chez l'animal
- Localisées, elles évoluent vers la HSF classique
- Globales et diffuses, elles provoquent le collapsus de nombreux flocculus

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

LA LESION CELLULAIRE EST L' EVENEMENT INITIAL

- **Récidive sur le transplant**
- **Protocoles expérimentaux chez le rat (spontanés ou induits)**

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

CARACTERE INITIAL DES LESIONS PODOCYTAIRES

- **Corrélation entre le début du syndrome clinique et l'analyse de la lésion**
- **Histoire naturelle de la récurrence de la HSF chez le transplanté**
- **Histoire naturelle animale**

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

HSF: UNE MALADIE DU PODOCYTE

Identification du phénotype

- ◆ Fixation au Bouin alcoolique
- ◆ Inclusion en paraffine
- ◆ Coupes à 3 μ m
- ◆ Immunomarquage des coupes sériées
- ◆ Double immunomarquage sur la même coupe
 - Peroxydase: substrat AEC
 - Phosphatase alcaline : substrat Vector blue ou Fast red
- ◆ Microscope confocal (colocalisation de plusieurs épitopes)

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

IDENTIFICATION DES PODOCYTES

- *Les podocytes normaux expriment:*

Vimentine, Podocalyxine, Synaptopodine, WT-1,
GLEPP-1, CALLA, CR1

- *Les podocytes normaux n'expriment pas:*

- Cytokératine (marqueur des épithéliums)
- Epitopes du cluster CD 68 (marqueur des monocytes-macrophages)
- α SMA (marqueur des myofibroblastes)

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

G. Eguchi & R. Kodama
TRANSDIFFERENTIATION
Curr. Op. Cell Biol. 5:1023, 1993
Transdifferentiation is defined as a
switch of the phenotype of once-
differentiated cells to change into
other cell types

F Strutz, G.A. Müller, E.G. Neilson
TRANSDIFFERENTIATION:
A new angle on renal fibrosis
Exp. Nephrol. 4:267, 1996

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

TRANSDIFFERENCIATION CELLULAIRE DANS LES HSF (1)

- 1) Les podocytes perdent leurs épitopes normaux: WT-1,
Podocalyxine, GLEPP 1, Synaptopodine, CR₁,
Vimentine, CALLA
- 2) Les semelles des pédicelles perdent l'intégrine $\alpha_3\beta_1$
- 3) Les podocytes produisent du collagène ubiquitaire
[$\alpha_1(\text{IV})_2 \alpha_2(\text{IV})$] au lieu de collagène $\alpha_3 \alpha_4$ (MC Gubler)

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

TRANSDIFFERENCIATION CELLULAIRE DANS LES HSF (2)

- 4) Les podocytes acquièrent des épitopes macrophagiques, y compris des marqueurs d'activation (anti-HLA, anti-CD16)
- 5) Certains podocytes alignés en "cobblestones" expriment diverses cytokératines
- 6) Les podocytes expriment des marqueurs de prolifération cellulaire (PCNA, Ki 67)
- 6) Les cellules mésangiales expriment α SMA

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

CELLULES POSITIVES POUR DES MARQUEURS MACROPHAGIQUES

- Podocytes qui se multiplient ou se détachent
- Nombreuses cellules dans les lumières tubulaires proximales et distales

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

EXPRESSION DE LA CYTOKERATINE DANS LES HSF

- **Cellules positives isolées, dans les flocculus glomérulaires collabés et dans les formations pseudotubulaires**
- **Cellules positives rares dans les lumières tubulaires**

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

LES PODOCYTES SE DEDIFFERENCIENT

Ils perdent:

**CR1, WT-1, Synaptopodin,
Podocalyxine, GLEPP-1, CALLA,
Vimentine**

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

LES PODOCYTES SE TRANSDIFFERENCIENT

Ils acquièrent:

- **Des marqueurs macrophagiques**
- **HLA DR**
- **Cytokératine**

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

CES PHENOMENES S'ACCOMPAGNENT DE MODIFICATIONS DU CYCLE CELLULAIRE

- **Durant sa maturation normale le podocyte exprime les CDKI* p21, p27 et p57 (inhibiteurs de la prolifération cellulaire)**
- **Dans la HSF, les zones où s'expriment les marqueurs de prolifération PCNA et Ki 67 perdent l'expression de p27 et p57**

***Cyclin Dependent Kinase Inhibitors**

Séminaire juin 2004
www.cuen.org

CONCLUSIONS

- 1. Toutes les formes de HSF commencent par des altérations podocytaires**
- 2. Les modifications phénotypiques des podocytes suggèrent fortement un phénomène de transdifférenciation cellulaire**
- 3. La transdifférenciation cellulaire intéresse les glomérules et éventuellement les tubes**
- 4. La physiopathologie et les conséquences de ces phénomènes restent à élucider**