

GLOMÉRULOPATHIES AVEC « COLLAPSUS » DU FLOCCULUS

par

V. D'AGATI*

La glomérulonéphrite segmentaire de type « Hyalinose Segmentaire et Focale » (HSF) est un syndrome clinico-pathologique qui se manifeste par une protéinurie, généralement de niveau néphrotique, associée à des lésions de sclérose glomérulaire segmentaire et focale et à un effacement des pédicelles [1-4]. Dès les premiers stades du processus pathologique, il existe une sclérose glomérulaire *focale*, n'impliquant pas tous les glomérules, et *segmentaire*, impliquant une partie du flocculus glomérulaire. À mesure que la maladie progresse, la sclérose prend un aspect plus diffus et plus global. Les altérations des podocytes constituent la principale anomalie ultrastructurale.

La démarche diagnostique pour une « HSF » est délicate, car les traits morphologiques ne sont pas spécifiques et peuvent s'observer dans diverses autres maladies ou se superposer à d'autres processus pathologiques glomérulaires [5, 6]. La « HSF » primitive (ou idiopathique) doit être distinguée des formes secondaires de causes connues, comme les mutations géniques codant pour des protéines podocytaires (comme l' α -actinine-4, la podocine, la protéine WT-1 de la tumeur de Wilms et l'intégrine β 4) [7-10] avec des virus (comme le virus de l'immunodéficience humaine [VIH-1] et le parvovirus B-19) [11, 12] et lors des toxicités médicamenteuses (héroïne, interféron, lithium et pamidronate) [13-16]. En outre, la « HSF » primitive doit être distinguée du grand groupe des « HSF » secondaires correspondant à des mécanismes d'adaptation structurelle et fonctionnelle, induits par une vasodilatation intrarénale, une augmentation de la pression capillaire glomérulaire et du débit plasmatique, et d'autres processus d'adaptation [6]. De telles altérations glomérulaires peuvent résulter d'une baisse du nombre de néphrons fonctionnels (comme par exemple, dans l'agénésie rénale unilatérale, la néphrectomie chirurgicale, l'oligoméganéphronie ou toute néphropathie primitive avancée) ou de méca-

* Department of Pathology, Columbia University, College of Physicians and Surgeons, New York, USA.

nismes exerçant une contrainte hémodynamique sur une population de néphrons initialement normaux (comme dans l'obésité morbide, la cardiopathie congénitale cyanogène et la drépanocytose) [6]. Enfin, les formes primaires et secondaires de « HSF » doivent également être distinguées de la nébuleuse non spécifique des lésions cicatricielles glomérulaires segmentaires et focales qui peuvent suivre diverses affections inflammatoires, prolifératives, thrombotiques et héréditaires, comme les glomérulonéphrites chroniques, le syndrome d'Alport (néphropathie familiale avec surdité) et les cytopathies mitochondriales [6, 17-19].

Au cours des 20 dernières années, un nombre croissant de publications ont porté sur l'hétérogénéité morphologique des « HSF » primitives et secondaires [5, 6, 20]. Les lésions des « HSF » différaient par leur emplacement topographique au sein du flocculus glomérulaire et par la nature des altérations endocapillaires et extracapillaires associées. Pour tenter de parvenir à une approche standardisée de la classification de ces maladies, une équipe de pathologistes rénaux s'est réunie à Columbia University lors d'une réunion de consensus pour élaborer une classification morphologique des « HSF » [21]. Cinq sous-groupes morphologiques de « HSF » ont été proposés : « HSF » non spécifiques (NS), périhilare, cellulaire, du pôle tubulaire (*tip lesion*) et avec collapsus. Cette revue se focalisera sur les glomérulopathies avec collapsus du flocculus, insistant sur les points suivants : morphologie, épidémiologie, caractéristiques cliniques, associations étiologiques, pathogénie et modèles expérimentaux.

DÉFINITION

La désignation de « HSF avec collapsus » (dite également *glomérulopathie destructive*) est appliquée aux cas de « HSF » dans lesquels au moins un glomérule présente une disparition segmentaire ou globale des lumières du capillaire glomérulaire, avec un plissement et un collapsus des membranes basales glomérulaires, associée à une hypertrophie et un gonflement des podocytes à la périphérie [21]. Le collapsus touchant un seul glomérule est considéré comme significatif, de sorte que la présence d'un collapsus glomérulaire quelconque prime sur les autres catégories morphologiques de « HSF ». Cette définition s'appuie sur plusieurs études cliniques qui ont défini la glomérulopathie avec collapsus comme la présence d'au moins un glomérule présentant cet aspect [22, 23].

Microscopie optique

La « HSF avec collapsus » présente un aspect lésionnel spectaculaire. Les lumières des capillaires glomérulaires sont invisibles avec plissement et rétraction des membranes basales glomérulaires touchant plus souvent tout le flocculus plutôt qu'une partie, sans prédilection pour la région périhilare. Le collapsus des membranes basales glomérulaires est surtout visible en utilisant la coloration par le PAS ou la coloration argentique de Jones (fig. 1 ; voir Planche en couleurs, p. 291). La nature aiguë des lésions glomérulaires est mise en évidence par l'absence d'augmentation appréciable de la matrice intercapillaire ou mésangiale. Le collapsus glomérulaire s'accompagne d'une hypertrophie et d'une hyperplasie frappantes des podocytes à la périphérie du flocculus : ils sont turgescents, présentent des

noyaux vésiculaires ouverts, avec plusieurs nucléoles, parfois des formes binucléées et de rares figures mitotiques. Les cellules épithéliales viscérales peuvent être si nombreuses qu'elles comblent l'espace urinaire, formant des pseudo-croisants. Le cytoplasme des podocytes est typiquement vacuolisé, contenant d'énormes gouttelettes hyalines de protéines de résorption. Le flocculus glomérulaire peut se rétracter en une petite boule compacte, cerné par des podocytes. La chambre urinaire peut apparaître dilatée, contenant un matériel d'allure protéique.

La « HSF avec collapsus » se distingue de la forme cellulaire par l'absence d'hypercellularité endocapillaire [21]. En fait, il y a souvent une réduction apparente du nombre de cellules endothéliales glomérulaires dans les lobules avec collapsus. À la différence de la « HSF » classique, les glomérules avec collapsus ne présentent généralement pas de dépôts hyalins, de cellules spumeuses endocapillaires ni d'adhérences à la capsule de Bowman. Toutefois, des glomérules avec collapsus peuvent exister à côté d'autres glomérules montrant des lésions plus usuelles d'« HSF » ainsi que des lésions cellulaires. L'hypercellularité mésangiale, la glomérulomégalie et la hyalinose artériolaire sont rares. Des biopsies itératives ont montré que la glomérulopathie avec collapsus peut, avec le temps, évoluer vers une forme plus typique de « HSF ».

L'atteinte tubulo-interstitielle est une composante importante de cette pathologie et apparaît souvent sans relation avec le degré de sclérose glomérulaire. Outre l'atrophie tubulaire, la fibrose interstitielle, l'œdème et l'inflammation, il existe des altérations tubulaires dégénératives et régénératives étendues [23]. Elles comportent des raréfactions des cellules épithéliales tubulaires, certaines avec des noyaux hyperchromatiques augmentés de taille, d'autres avec des figures mitotiques ou d'apoptose focale. Il n'est pas rare d'observer des microkystes tubulaires contenant des cylindres protéiques lâches [11, 23].

Immunofluorescence

En immunofluorescence, les segments avec collapsus présentent des dépôts segmentaires ou globaux d'IgM, de C3 et, moins fréquemment, de C1. Il n'est pas observé de dépôts d'IgG et d'IgA dans les glomérules. Les gouttelettes de résorption protéique épithéliale dans les cellules épithéliales viscérales donnent souvent une fluorescence positive pour les IgG, les IgA et l'albumine. Il est observé une fluorescence similaire dans les gouttelettes des cellules tubulaires, traduisant une augmentation de la circulation intracellulaire des protéines.

Microscopie électronique

À l'échelle ultrastructurale, les lobules avec collapsus comportent des membranes basales glomérulaires plissées, non épaissies. Les podocytes à la périphérie sont très hypertrophiés, avec effacement important des pédicelles, décollement focal et augmentation du nombre d'organites, y compris des gouttelettes de résorption protéique denses aux électrons, des vésicules de transport claires aux électrons et un abondant réticulum endoplasmique. Le cytosquelette d'actine apparaît généralement désorganisé, donnant aux cellules un cytoplasme d'aspect relativement large. Les podocytes des capillaires non rétractés sont également le siège d'effacement des pédicelles, habituellement plus de 50 p. 100 et parfois plus de 90 p. 100 de la surface capillaire. Aucun dépôt dense aux électrons n'est observé, à l'except-

tion de rares petits amas denses paramésangiaux correspondant aux dépôts mésangiaux d'IgM. La présence d'inclusions endothéliales tubulo-réticulaires peut aider à identifier ces formes de glomérulopathie avec collapsus dans les formes de néphropathies liées à l'infection par le VIH ou au traitement par interféron [11]. Les inclusions tubulo-réticulaires sont généralement absentes dans la glomérulopathie avec collapsus idiopathique, ainsi que dans les cas associés à une toxicité du pamidronate et à une infection par le parvovirus B19 [12, 16].

Diagnostic différentiel

La glomérulopathie avec collapsus peut être confondue avec certaines formes de glomérulonéphrite à croissant. Les cellules épithéliales glomérulaires proliférantes de la « HSF avec collapsus » ne présentent ni l'aspect fusiforme ni la matrice péricellulaire qui entoure de façon caractéristique les cellules épithéliales pariétales proliférantes dans les croissants typiques [24]. De plus, la glomérulonéphrite à croissants se distingue par la présence habituelle de lésions nécrotiques dans le flocculus et de ruptures de la membrane basale glomérulaire, ces deux anomalies étant absentes dans la glomérulopathie avec collapsus.

La glomérulopathie avec collapsus doit également être distinguée de la variante cellulaire de la « HSF », ce qui a été une source de controverse. Schwartz et Lewis ont été les premiers à attirer l'attention sur les « lésions cellulaires » de la « HSF », qui peut présenter une hypercellularité endocapillaire et extracapillaire, comportant des cellules spumeuses endocapillaires, des leucocytes circulants, des débris cellulaires pycnotiques et une hyperplasie des podocytes [25]. Ils ont remarqué qu'une hyperplasie des podocytes pouvait s'observer en regard de capillaires d'aspect normal, de capillaires sclérosés, de capillaires rétractés ou de capillaires avec une hypercellularité endocapillaire et des cellules spumeuses [25]. Lors du Workshop de 2004, le terme « cellulaire » a été appliqué exclusivement à cette dernière catégorie (c'est-à-dire à la « HSF » avec augmentation absolue du nombre de cellules endocapillaires, typiquement avec des cellules spumeuses et des leucocytes circulants, formant souvent des lésions expansives) [21]. Les formes avec hypercellularité extracapillaire recouvrant les capillaires rétractés sont maintenant désignées par le terme de « glomérulopathie avec collapsus ». Ces deux formes se chevauchent quelque peu, puisque les deux peuvent avoir une hypercellularité extracapillaire. Schwartz et Lewis ont fait une importante observation, à savoir que l'hypercellularité était associée à un intervalle plus court entre le début de la maladie clinique et la biopsie rénale, ce qui suggère qu'elle représente un stade précoce du développement des cicatrices segmentaires [25].

ÉPIDÉMIOLOGIE ET CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

La plupart des exemples de glomérulopathie avec collapsus sont idiopathiques ou associés au VIH [11]. D'autres associations ont été observées avec l'infection par le parvovirus B19 [12], l'infection par le SV40 [26], l'infection aiguë par le CMV [27], le traitement par interféron [14], la toxicité du pamidronate [16, 28], les lésions vaso-occlusives aiguës [29, 30]. Il existe aussi de rares formes familiales [31]. Ces lésions peuvent s'observer après une transplantation rénale [32-34].

Plusieurs études ont montré que la glomérulopathie avec collapsus idiopathique était une variante particulièrement sévère de « HSF », rencontrée avec prépondérance chez les sujets noirs, marquée par un syndrome néphrotique sévère et une évolution rapide vers l'insuffisance rénale [22, 23, 35-39]. Le terme de « collapsus glomérulaire » a été créé par Weiss et al. en 1986 pour décrire un tableau clinico-pathologique inhabituel de syndrome néphrotique sévère, d'insuffisance rénale rapidement progressive et de collapsus glomérulaire chez six patients noirs [35]. Deux patients ont eu besoin d'une hémodialyse dans les dix semaines suivant la présentation clinique et cinq patients avaient une maladie fébrile mal définie. Bien que les observations cliniques et pathologiques suggèrent une possible néphropathie associée au VIH, un seul de ces patients a développé un SIDA par la suite. Deux études parallèles, l'une de l'Université Columbia à New York et l'autre, de l'Université de Caroline du Nord à Chapel Hill ont rapporté une évolution « maligne » similaire vers l'insuffisance rénale chez des patients atteints de « HSF avec collapsus » non infectés par le VIH [22, 23]. Les deux rapports décrivaient une prépondérance masculine (ratio H/F : 2,2 et 1,38), une prépondérance chez les Noirs (81 p. 100 et 61 p. 100), une protéinurie sévère à la présentation (protéinurie moyenne : 13,2 et 10,2 g/j), une insuffisance rénale sévère à la présentation (créatinine sérique : 35 et 42 mg/l) et une faible survie rénale (médiane de survie : 15 et 13 mois) [22, 23]. Comparés aux témoins atteints de « HSF classique », les patients atteints de glomérulopathie avec collapsus comptaient une plus forte proportion de Noirs (81 p. 100 vs 44 p. 100 et 61 p. 100 vs 22 p. 100, respectivement) et présentaient une incidence significativement plus élevée de syndrome néphrotique franc (91 p. 100 vs 60 p. 100) [22, 23]. Des résultats similaires ont été décrits dans les séries de Boston [38], de Chicago [36] et de Paris [37]. Les caractéristiques cliniques et les évolutions sont résumées dans le tableau I.

TABLEAU I. — CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET ÉVOLUTION DE LA GLOMÉRULOPATHIE DESTRUCTIVE IDIOPATHIQUE.

SÉRIE	PATIENTS (N)	ÂGE MOYEN, ANS (LIMITES)	NOIRS (p. 100)	PROTÉINURIE (g/j)	CRÉATININE (mg/l)	SURVIE DU REIN (MÉDIANE)
Weiss (1986)	6	35 (17-75)	100 p. 100	NR	26	9 mois
Detwiler (1994)	16	41 (19-81)	81 p. 100	13,2	35	15 mois
Haas (1995)	21	30	86 p. 100	14,3	38	15 mois
Valeri (1996)	43	32 (1,5-72)	61 p. 100	10,2	42	13 mois
Bariety (1998)	8	42 (28-57)	63 p. 100	15,4	73	NR*
Laurinavicius (1999)	42	38 (13-77)	57 p. 100	13,3	54	15,7 mois

NR = non rapporté.

* 63 p. 100 d'IRT en 23 mois en moyenne.

L'âge moyen des patients atteints de glomérulopathie avec collapsus idiopathique est de 36 ans, mais cette forme a également été décrite chez de jeunes enfants [23] et chez des sujets âgés [22]. Dans une série de 6 enfants atteints de glomérulopathie avec collapsus idiopathique de l'Université de Caroline du Nord, l'âge moyen au diagnostic était de 12 ans (limites : 2-17 ans) ; tous les 6 étaient des garçons, 5 étaient Noirs et 1 était Hispanique [40].

L'incidence de la glomérulopathie avec collapsus est en augmentation. À Columbia, le premier cas de glomérulopathie avec collapsus a été identifié en 1979 [23]. La « HSF avec collapsus » représentait 11 p. 100 de l'ensemble des « HSF » primitives au Centre Médical Presbytérien de l'Université Columbia de 1979 à 1985, 20 p. 100 de 1986 à 1989 et 24 p. 100 de 1990 à 1993 [23]. Le premier cas de glomérulopathie avec collapsus identifié à l'Université de Chicago par Haas et al. l'a été après 1980 [36]. Dans cette institution, l'incidence a également augmenté, passant de 5,3 p. 100 de l'ensemble des « HSF » idiopathiques entre 1980 et 1993 à 9 p. 100 entre 1995 et 1997 [36]. Il est intéressant de noter que le rythme de l'augmentation est parallèle à celui de l'émergence de l'épidémie d'infection par le VIH. Les raisons de cette augmentation ne sont pas connues avec certitude, mais seraient liées à des facteurs environnementaux ou infectieux, ainsi qu'à une meilleure reconnaissance des traits morphologiques caractéristiques par les anatomo-pathologistes. En fait, des travaux décrivant des altérations pathologiques pouvant évoquer une glomérulopathie avec collapsus ont été publiés dès 1970 par Churg et al. [2] et 1975 par Velosa et al. [41], même si le terme « collapsus » n'existait pas encore.

L'évolution et la réponse thérapeutique de la glomérulopathie avec collapsus sont généralement mauvaises [42]. D'après les premières études rétrospectives, le taux de réponse à la prednisone apparaissait désespérément bas, avec seulement un patient sur quatre évoluant vers une rémission dans l'étude de Detwiler et al. [22] et aucun patient sur 26 dans l'étude de Valeri et al. [23]. Toutefois, la corticothérapie administrée n'était pas aussi prolongée que dans les traitements modernes de la « HSF », au point que seuls 5 des 26 patients (19 p. 100) avaient reçu le traitement pendant la durée conseillée (6 mois). Dans l'étude de Valeri et al. [23], sur les trois patients traités par ciclosporine, un a eu une rémission complète et un une rémission partielle. Sur les six patients traités par agents cytotoxiques, un seul a eu une rémission partielle et aucun une rémission complète. À noter toutefois que trois patients ont eu une rémission spontanée, dont deux complètes. Les données sur l'évolution clinique, d'après l'étude de Boston [38], indiquent une rémission complète chez seulement deux (8,7 p. 100) des 23 patients traités par prednisone, et une rémission partielle chez sept patients (30,4 p. 100). Sur les trois patients traités par ciclosporine, il n'y a eu aucune rémission complète et seulement une rémission partielle. Aucun des six patients traités par agents cytotoxiques n'a eu de rémission. Dans l'étude pédiatrique de Singh et al. [40], les six patients étaient résistants aux corticoïdes ; les deux qui ont ensuite été traités par ciclosporine ont obtenu une rémission complète et les quatre autres ont évolué vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) en l'espace de sept mois en moyenne. Ainsi, pour les patients atteints de glomérulopathie avec collapsus qui se montrent réfractaires à la corticothérapie, la ciclosporine semble être un traitement de seconde ligne raisonnable. Il faut attendre un plus grand nombre d'études avant de définir le rôle des agents cytotoxiques.

Les quatre études qui ont comparé la survie rénale dans la glomérulopathie avec collapsus idiopathique à celle observée dans la « HSF classique » ont montré que l'évolution clinique est plus défavorable dans le premier cas [22, 23, 36, 39]. Dans

l'étude de Caroline du Nord, sur les 14 patients suivis pendant 15 mois, 5 (36 p. 100) étaient en hémodialyse et 3 (21 p. 100) étaient décédés de complications de l'insuffisance rénale, alors qu'aucun des patients du groupe témoin n'était décédé ni hémodialysé [22]. Dans l'étude de Chicago, le pourcentage de patients arrivant en IRT était significativement plus important dans le groupe « glomérulopathie avec collapsus » (71 p. 100 vs 20 p. 100), tout comme le temps de progression (survie rénale moyenne : 15 vs 38 mois) [36]. Dans une étude conduite en Macédoine chez 16 patients atteints de glomérulopathie avec collapsus, Grcevska et al. ont observé que 100 p. 100 étaient arrivés au stade de l'IRT en 5 ans de suivi, contre 41,4 p. 100 des patients atteints de « HSF classique » [39]. Dans la série de New York, l'analyse des survies a montré que la médiane de survie rénale était significativement plus courte dans le groupe glomérulopathie avec collapsus que dans le groupe témoin (13,0 vs 62,5 mois) [23]. Les signes prédictifs de l'évolution clinique sont la créatininémie à la biopsie ($p < 0,01$), la présence d'une hypertension ($p < 0,05$) et l'absence de disparition de la protéinurie ($p < 0,001$). Il n'a pas été noté de corrélation entre l'évolution clinique et l'importance de la protéinurie ou d'autres anomalies liées au syndrome néphrotique. La proportion de glomérules totalement sclérosés (22 p. 100 vs 4,3 p. 100, $p < 0,05$) et la sévérité de l'atrophie tubulaire (cotée 1 ou 2+) (64 p. 100 vs 21 p. 100, $p < 0,05$) étaient les seules variables histologiques qui distinguaient les patients à évolution rapide vers l'IRT de ceux à évolution lente, ou n'évoluant pas vers l'IRT [23]. En revanche, une récente étude de Chicago n'a pu déceler aucune association entre les différents variants histologiques de la « HSF » idiopathique et l'évolution clinique, le seul fait prédictif favorable étant la réponse à une corticothérapie initiale [43]. Toutefois, il est difficile de tirer des conclusions de cette étude car les auteurs n'ont pas appliqué la même définition morphologique du sous-type avec collapsus que celle utilisée par d'autres auteurs.

ASSOCIATIONS ÉTIOLOGIQUES DE LA GLOMÉRULOPATHIE AVEC COLLAPSUS

Infection par le VIH

La glomérulopathie avec collapsus est l'aspect caractéristique de la néphropathie associée au VIH (HIVAN) [11]. Ces cas présentent typiquement des microkystes tubulaires et d'importantes inclusions tubulo-réticulaires endothéliales (« empreintes de l'interféron »). Des arguments sont en faveur d'une infection virale directe des cellules parenchymateuses rénales, plutôt que d'une dysrégulation systémique ou immunitaire indirecte provoquée par le VIH. Cohen et al. ont été les premiers, en 1989, à rapporter la détection du VIH-1 dans des cellules épithéliales rénales par hybridation *in situ* de l'ADN [44]. En 1993, Kimmel et al. ont rapporté la détection du VIH-1 par PCR dans des cellules tubulaires rénales micro-disséquées à partir de biopsies rénales [45]. En 2000, Bruggeman et al. ont détecté le VIH-1 dans les cellules épithéliales rénales chez 11 des 15 patients atteints d'HIVAN, par hybridation *in situ* de l'ARN [46]. Ces observations ont été confirmées par hybridation *in situ* de l'ADN et par application de ribosondes spécifiques reconnaissant à la fois les gènes *nef* et *gag*. Le virus a été identifié dans les cellules tubulaires rénales, impliquant souvent de nombreuses cellules contiguës dans des segments tubulaires défi-

nis, ainsi que des podocytes, des cellules épithéliales pariétales et quelques leucocytes interstitiels [46]. Dans un cas particulièrement évocateur soumis à un traitement anti-rétroviral hautement actif (HAART), le virus était encore détectable dans l'épithélium tubulaire, d'après les analyses par hybridation *in situ* de l'ARN, alors même que la charge virale dans le sang périphérique était devenue indétectable et que l'histologie rénale s'était améliorée [47]. La capacité du rein à servir de réservoir au VIH-1 a été confirmée plus tard par Marras et al. par la caractérisation des différents variants de VIH-1 présents dans l'épithélium tubulaire, en utilisant une microdissection par capture à laser [48]. La comparaison des séquences des protéines de l'enveloppe virale présentes dans les cellules épithéliales tubulaires rénales et celles présentes les leucocytes du sang périphérique, chez un même patient, a montré des variations de la séquence de l'enveloppe du VIH-1 dans l'épithélium tubulaire comparé aux leucocytes circulants, indiquant que le rein est capable d'entretenir la réplication virale et l'évolution de variants dans un compartiment séparé [48]. Plusieurs modèles expérimentaux chez l'animal ont donné des aperçus sur la pathogénie de la maladie. L'un des premiers modèles a été établi chez des souris transgéniques pour une construction déficiente pour la réplication du VIH, dépourvu des gènes *gag* et *pol* et placé sous le contrôle du promoteur viral à LTR (*Late Terminal Repeat*) [49]. Dans ce modèle, qui reproduit étroitement les aspects morphologiques de l'HIVAN humaine, un transgène viral a été exprimé dans des cellules épithéliales glomérulaires et tubulaires [50]. Un modèle similaire a été établi récemment chez le rat en utilisant le même modèle transgénique [51]. Hanna et al. ont généré plusieurs lignées transgéniques différentes portant des mutations sur un ou plusieurs des gènes du VIH, et découvert que le gène *nef* était nécessaire et suffisant pour produire les lésions rénales [52]. Des études *in vitro* avec des podocytes en culture suggèrent que l'activation induite par *nef* de Stat3 et de Ras-MAPK1,2 *via* les voies dépendantes de Src est responsable de la prolifération et de la dédifférenciation des podocytes [53].

Autres agents infectieux

Récemment, un certain nombre d'autres infections virales ont été observées en association avec une glomérulonéphrite avec collapsus, notamment les infections par le parvovirus (PV) B19 [12], le virus SV40 [26] et, dans de rares cas, le CMV [27]. Moudgil et al. ont analysé un groupe de cas considérés comme des glomérulopathies avec collapsus idiopathique en recherchant l'ADN du PVB19 dans le tissu rénal et les leucocytes du sang périphérique [12]. L'ADN du PVB19 a été détecté dans les biopsies rénales de 18 patients sur 23 (78,3 p. 100) atteints de glomérulopathie avec collapsus contre 7 témoins sur 27 (25,9 p. 100), 3 patients sur 19 (15,8 p. 100) atteints d'HIVAN et 6 patients sur 27 (22,2 p. 100) atteints de « HSF » ($p < 0,01$, glomérulopathie avec collapsus *vs* témoins, HIVAN et « HSF »). Le PVB19 a également été détecté dans le sang périphérique de 7 patients sur 8 (87,5 p. 100) atteints de glomérulopathie avec collapsus, contre 2 témoins sur 50 (4 p. 100). Par hybridation *in situ*, l'ADN du PVB19 a été identifié dans des cellules épithéliales glomérulaires pariétales et viscérales, ainsi que dans des cellules épithéliales tubulaires. La présence d'ADN du PVB19 a également été rapportée avec une plus grande prévalence dans les biopsies rénales de patients atteints de formes idiopathiques et avec collapsus de « HSF », comparées aux biopsies de « lésions glomérulaires » minimales et de glomérulopathie extramembraneuse [54]. Cependant, en raison du fort taux d'infection par le PVB19 (qui donne généralement très peu

de symptômes) dans la population générale, et de sa prévalence croissante avec l'âge [55], la signification de cette association reste obscure.

Le virus simien 40 (SV40) est un polyoma virus à tropisme rénal chez le singe. Il serait passé chez l'homme par le biais de vaccins antipoliomyélitique contaminés. Des séquences de l'ADN du SV40 ont été détectées par PCR dans les cellules retrouvées dans l'urine de 15 patients sur 36 (41 p. 100) atteints de « HSF », 2 sur 20 (10 p. 100) atteints d'autres maladies rénales et 1 témoin sain sur 22 (4 p. 100) [26]. Le génome du SV40 a été détecté par PCR dans les tissus rénaux de 17 patients sur 30 (56 p. 100) atteints de « HSF » (dont 6 sur 10 atteints de glomérulopathie avec collapsus) et de 4 patients sur 20 (20 p. 100) atteints de formes à lésions glomérulaires minimales et de glomérulopathie extramembraneuse ($p < 0,01$). Par hybridation in situ, le génome viral a été localisé dans les noyaux des cellules épithéliales tubulaires rénales [26]. Ces observations suggèrent que le rein peut être un réservoir pour le SV40, même si la question demeure de savoir s'il joue un rôle pathogène dans le développement de la « HSF ».

On connaît des exemples rares, anecdotiques, de glomérulopathie avec collapsus chez des patients atteints d'infection aiguë par le CMV [27, 56] et de syndrome pseudo-monoonucléosique lié à une infection aiguë par l'EBV (observations personnelles). Dans un exemple, le diagnostic d'infection aiguë par le CMV était basé sur la présence d'IgM spécifiques du CMV dans le sang, une détection du CMV par un test antigénique rapide, une mesure semi-quantitative de la charge virale ADN par PCR et une détection qualitative de l'ARN viral [27]. Tandis que ce dernier patient développait une insuffisance rénale irréversible [27], un autre patient avec glomérulonéphrite avec collapsus excréta abondamment le CMV dans ses urines à répondeu au traitement par corticoïdes et ganciclovir [56]. La survenue d'une glomérulopathie avec collapsus a également été décrite chez une jeune fille de 16 ans atteinte de tuberculose pulmonaire, ce qui suggère un rôle des médiateurs inflammatoires comme les cytokines [57].

Toxicité du pamidronate

Récemment, quelques cas de « HSF » avec collapsus ont été identifiés et considérés comme une forme de néphrotoxicité médicamenteuse chez des patients âgés traités par pamidronate (Aredia®), un inhibiteur des ostéoclastes qui réduit la résorption osseuse utilisé dans le traitement du myélome ou des métastases osseuses de carcinome [16, 28]. Nous avons décrit 7 cas atypiques de glomérulopathie avec collapsus chez des sujets caucasoïdes (5 femmes et 2 hommes) âgés de 62,7 ans en moyenne (limites : 49-77), dont 6 avaient un myélome multiple et 1 un carcinome du sein [16]. Tous étaient séronégatifs pour le VIH et le seul agent thérapeutique commun était le pamidronate. Les patients étaient traités depuis 15 à 48 mois et 5 sur les 7 avaient reçu des doses supérieures à la posologie conseillée (> 90 mg IV tous les mois). Tous avaient initialement une créatininémie normale et présentaient une insuffisance rénale aiguë (créatinine 36 mg/l en moyenne) et un syndrome néphrotique franc (protéinurie moyenne 12,4 g/j). Outre son effet inhibiteur sur la réabsorption osseuse, le pamidronate exerce un certain nombre d'effets intracellulaires sur l'ostéoclaste, dont une inhibition de la voie du mévalonate et une baisse de la prénylation des petites GTPases, entraînant une désorganisation du cytosquelette d'actine, une disparition de la bordure festonnée (*ruffled*) et des altérations du trafic des protéines et de la signalisation intracellulaire. Comme l'ostéoclaste et le podocyte

possèdent tous deux un cytosquelette spécialisé à base d'actine avec des extensions cellulaires hautement différenciées, il est tentant d'imaginer qu'une cytotoxicité analogue pourrait être dirigée contre le podocyte.

Forme avec occlusion vasculaire

Une forme de glomérulopathie avec collapsus a également été décrite chez des patients souffrant d'occlusion vasculaire aiguë, tels que des emboles de cholestérol [29]. Parmi les 24 patients ayant des emboles de cholestérol à la biopsie rénale, 10 avaient une glomérulopathie avec collapsus avec importante hypertrophie des podocytes et présence de gouttelettes de résorption protéique intracytoplasmiques [29]. Sept de ces patients avaient une protéinurie de type néphrotique et trois une protéinurie non néphrotique. Dans certains cas, des emboles de cholestérol ont été détectés dans les artérioles préglomérulaires irrigant directement les glomérules rétractés. Des collapsus peuvent également s'observer chez certains patients présentant un syndrome hémolytique et urémique, une hypertension artérielle d'origine rénale ou une hypertension maligne [30].

Allogreffes rénales

La glomérulopathie avec collapsus peut s'observer lors de la récurrence de la maladie ou *de novo* après une transplantation rénale. Nadasy a rapporté une distribution par zones de glomérulopathies avec collapsus *de novo*, non associées à un syndrome néphrotique, chez des receveurs d'allogreffe rénale [32]. L'examen des néphrectomies d'allogreffe a mis en évidence une distribution des lésions glomérulaires avec collapsus restreinte aux zones ayant des lésions vasculaires, secondaires à une artériopathie chronique du greffon, à un rejet vasculaire aigu ou à une micro-angiopathie thrombotique, suggérant un rôle pathogène de l'ischémie locale [32]. Nous avons observé une distribution similaire des glomérulopathies avec collapsus dans certains territoires lors de l'ischémie rénale aiguë due à une périartérite noueuse (classique) impliquant les artères interlobaires et arquées (*observations non publiées*). De même, Stokes et al. ont décrit un aspect non spécifique de glomérulopathie avec collapsus dans des biopsies d'allogreffe rénale présentant diverses anomalies, résultant de lésions des petits vaisseaux, d'une toxicité des inhibiteurs de la calcineurine, d'un rejet aigu ou d'une néphropathie diabétique récidivante [33]. Seuls 2 des 7 patients avaient une protéinurie de type néphrotique, ce qui conforte la non-spécificité de cette forme histologique dans les reins transplantés avec lésions des petites vaisseaux. Cet aspect histologique non spécifique doit être distingué de la véritable « HSF » avec collapsus récidivant ou idiopathique *de novo* dans le transplant, qui se présente typiquement avec un syndrome néphrotique franc et peut bénéficier d'une plasmaphérese.

BIOLOGIE CELLULAIRE ET PHÉNOTYPE

Le podocyte est aujourd'hui reconnu comme la cible primaire dans de nombreux types de lésions sclérosantes. Les podocytes sont des cellules hautement différenciées dont les fonctions sont le soutien des capillaires glomérulaires, la synthèse de

la membrane basale glomérulaire et la régulation de la perméabilité sélective du glomérule. Les domaines membranaires spécialisés du podocyte – dont la membrane apicale limitant l'espace urinaire, la membrane entre les pédicelles et la membrane de la semelle des pédicelles – assurent chacun une fonction propre relayée par le cytosquelette d'actine qui fait fonction d'organisateur central [58]. L'interruption des voies de signalisation de n'importe lequel de ces domaines membranaires peut entraîner une réorganisation du cytosquelette d'actine et des réponses stéréotypées avec effacement des pédicelles [58]. Alors que les anomalies de l'organisation intracellulaire des podocytes (dont l'effacement des pédicelles) apparaissent secondairement dans de nombreuses glomérulopathies avec protéinurie, dans la « HSF », elles constituent une anomalie primitive, définissant cette pathologie.

Au cours du développement glomérulaire normal, les podocytes entament un programme génétique de prolifération et de maturation progressive bien ordonné, aboutissant à un phénotype pleinement différencié. Alors que la prolifération diminue, les podocytes matures expriment des inhibiteurs des cycline kinases et acquièrent un ensemble de marqueurs de différenciation [59]. Dans le podocyte mature, l'expression de WT-1, un facteur de transcription à doigt de zinc qui diminue la prolifération, apparaît quand le podocyte sort du cycle cellulaire et exprime les inhibiteurs des cyclines kinases p27 et p57. Dans les conditions normales et lors d'anomalies hémodynamiques, les podocytes ne peuvent plus proliférer et conservent leur phénotype différencié [60]. Dans les formes de « HSF » primitive avec collapsus et dans l'HIVAN, les podocytes retournent à un programme génétique de développement qui comprend la régulation négative des inhibiteurs des cycline kinases, l'entrée dans le cycle cellulaire et la perte des marqueurs de la cellule mature [61-65]. Une trans-différenciation des podocytes en phénotype de macrophage a également été décrite [64, 65]. Comme cela implique une perte d'expression par le podocyte, de la protéine régulatrice WT-1, ce phénotype altéré a été appelé « dysrégulé » [61].

Dans l'HIVAN comme dans la glomérulopathie avec collapsus idiopathique, les podocytes présentent un phénotype immature, dysrégulé [61]. Ki-67, un marqueur de prolifération, était exprimé dans les zones de prolifération épithéliale glomérulaire floride [61]. Tous les glomérules (100 p. 100) touchés par le collapsus scléreux global présentaient une disparition complète des marqueurs de maturité podocytaire (CD10/CALLA, récepteur C3b, GLEPP-1, podocalyxine, synaptopodine et WT-1). Une perte similaire a été observée à la périphérie des zones de collapsus segmentaire des capillaires du flocculus. Fait intéressant, une diminution de l'expression de la synaptopodine, contrairement aux autres marqueurs, a également été observée dans les glomérules histologiquement normaux, ce qui suggère que cette diminution précède le collapsus. En revanche, de telles altérations phénotypiques n'ont pas été identifiées dans les podocytes de biopsies avec lésions glomérulaires minimales ou avec glomérulopathie extramembraneuse, malgré des protéinuries identiques et des effacements des pédicelles superposables. Dans les glomérules avec collapsus, l'expression endothéliale de la podocalyxine était préservée malgré les altérations importantes de structure du flocculus et la disparition totale de l'expression des podocytes [61]. Ces observations tendent à prouver que les modifications sélectives du phénotype des podocytes est l'événement primitif, plutôt que la conséquence du collapsus.

Chaque phase du cycle cellulaire est régie par des protéines de régulation positive (cyclines et cycline kinases) et des protéines de régulation négative (inhibi-

teurs des cycline kinases). La progression du cycle cellulaire nécessite l'activation des inhibiteurs des cycline kinases qui se lient avec des cyclines spécifiques. La famille Cip/Kip des inhibiteurs des cycline kinases (p21, p27, p57) fonctionne dans les phases G1 et S, et p21 inhibe également les complexes impliqués dans les phases G2 et M. Les Pp27 et p57 sont constitutivement exprimés dans les podocytes matures, mais pas p21 [62]. Dans les formes de « HSF » cellulaire et dans les formes idiopathiques « avec collapsus » aussi bien que dans l'HIVAN, on observe une baisse de l'expression de p27 et p57 dans les podocytes, accompagnée d'une expression *de novo* de p21 et la réapparition de Ki-67 [62]. Fait intéressant, une diminution généralisée de p27 et de p57 a également été identifiée dans les podocytes de certains glomérules histologiquement normaux. Tous ces résultats confortent l'idée que la réduction de p27 et de p57 précède le développement de lésions de collapsus et permet le phénotype proliférant des podocytes. En revanche, la mise en évidence de Ki-67 était négative et l'expression de p21, p27 et p57 était inchangée chez les témoins atteints de forme avec lésions glomérulaires minimales et de glomérulonéphrite extramembraneuse [62].

Il est intéressant de noter que des modifications similaires du phénotype des podocytes, ainsi qu'une dédifférenciation du phénotype des épithéliums tubulaires, ont été observées dans le modèle transgénique de néphropathie associée au VIH [66]. Les altérations pathologiques rénales ont été atténuées ou corrigées par l'administration d'un inhibiteur des cycline kinases, la R-roscovitine, ce qui indique le rôle crucial de la dysrégulation du cycle cellulaire dans ce modèle [67].

Bariety et al. ont étudié six cas de « HSF » idiopathique récidivant dans un transplant rénal [65]. Les altérations glomérulaires de type « HSF » englobaient la forme avec collapsus, la forme cellulaire et la forme classique. Ces auteurs ont noté que les cellules comportant des marqueurs spécifiques des podocytes (dont la podocalyxine, la synaptopodine et GLEPP-1) étaient détachées du glomérule et flottaient dans l'espace urinaire [65]. Ces résultats sont corrélés avec l'identification de cellules portant des marqueurs spécifiques des podocytes dans l'urine de certains patients atteints de « HSF » [68]. De fait, la podocyturie a été proposée comme possible marqueur clinique de l'activité de la maladie, ce qui mérite une étude plus approfondie [69]. Corroborant d'autres publications, Bariety et al. ont observé que les cellules épithéliales glomérulaires dans les zones d'hyperplasie ne portent pas les marqueurs spécifiques des podocytes (podocalyxine, synaptopodine, GLEPP-1 et vimentine) [65]. Les monocouches cellulaires recouvrant les cicatrices segmentaires, souvent décrites comme des cellules disposées « en pavés » ou zones de « *capping* », étaient également négatives pour les marqueurs des podocytes et avaient acquis des marqueurs des cellules pariétales (dont les cytokératines AE1/AE3, C2562, CK22). En outre, de nombreuses cellules pariétales tapissant la capsule de Bowman présentaient une expression *de novo* de cytokératines comme AE1/AE3. Certaines cellules flottaient dans l'espace urinaire ou à la périphérie du flocculus exprimant des marqueurs des macrophages (dont CD68, HAM56 et 25F9), suggérant une trans-différenciation des cellules épithéliales glomérulaires en macrophages [65].

L'origine de l'hyperplasie épithéliale glomérulaire a été discutée. Certains investigateurs ont interprété l'expression de marqueurs des cellules pariétales comme indiquant qu'il s'agissait de cellules pariétales, et non comme une dysrégulation des podocytes. Nagata et al. [70] ont montré que les zones d'hypercellularité extracapillaire glomérulaire (y compris les lésions cellulaires et

épithéliales monocouches) exprimaient la cyokératine (100 p. 100), souvent Ki-67 (82,4 p. 100) et moins souvent la cycline A (17,7 p. 100), et étaient toujours dépourvues de marqueurs des podocytes (podocalyxine, PHM-5 et synaptopodine) et d'inhibiteurs des cycline kinases (p27 et p57). En microscopie électronique, il est noté que les grandes cellules extracapillaires dans les zones d'hyperplasie épithéliale présentaient des cils et formaient des complexes jonctionnels avec les cellules adjacentes, suggérant l'origine épithéliale pariétale [70]. Dans des reconstructions tridimensionnelles de glomérules entiers à partir d'un échantillon de néphrectomie d'un patient atteint de « HSF » primitive récidivante avec collapsus et anomalies cellulaires, Dijkman et al. ont montré que les cellules épithéliales des zones cellulaires étaient négatives pour les marqueurs des podocytes et des macrophages, mais comportaient des marqueurs probables des cellules épithéliales pariétales (PAX-2 et CK-8) et étaient toujours en contact avec les cellules épithéliales pariétales tapissant la capsule de Bowman [71]. Une observation similaire a été faite par Asano et al. [72] chez des souris transgéniques (NEP25) exprimant sélectivement le CD25 humain dans les podocytes. Après injection d'immunotoxine recombinante (LMB2), ces souris développent un syndrome néphrotique et une « HSF » avec collapsus [72]. L'expression spécifique de lacZ dans le podocyte a permis d'identifier les cellules épithéliales cuboïdes viscérales comme des cellules pariétales lacZ⁻ qui avaient migré à la périphérie du floculus glomérulaire. Ces observations suggèrent que les cellules pariétales, et non les podocytes, seraient la source majeure de l'hypercellularité extracapillaire observée dans la glomérulopathie avec collapsus. D'autres études sont nécessaires pour déterminer les contributions relatives des podocytes et des cellules pariétales à la morphogenèse de ces lésions.

De nombreux patients atteints de glomérulopathie avec collapsus ont dans leur sérum un facteur de perméabilité qui est détectable par des tests de perméabilité *in vitro* sur des glomérules isolés [73]. Ce facteur est probablement important pour expliquer les « HSF » qui récidivent chez le transplanté rénal, parfois dans les heures qui suivent la transplantation avec typiquement un phénotype avec collapsus cellulaire. McCarthy et al. ont identifié un facteur de perméabilité dans les sérums de 10 patients sur 11 atteints de glomérulopathie avec collapsus idiopathique, et la capacité de ce facteur à augmenter la perméabilité de l'albumine dans des glomérules isolés pouvant être inhibés en ajoutant du sérum normal dans le milieu d'incubation [73]. Les caractéristiques du facteur de perméabilité et de son facteur inhibiteur hypothétique restent inconnues. Chez le rat, l'injection de sérum avec ou sans immunoglobulines de patients atteints de glomérulopathie avec collapsus induit une protéinurie et une glomérulopathie avec collapsus ressemblant à la maladie humaine [74].

MODÈLES EXPÉRIMENTAUX

Les modèles expérimentaux de glomérulopathie avec collapsus incluent des modèles transgéniques d'HIVAN chez la souris et le rat, comme discuté plus haut [49-51].

Smeets et al. ont décrit un modèle de glomérulopathie avec collapsus chez des souris transgéniques Thy-1.1 qui expriment le transgène sur les podocytes [75]. L'injection d'un anticorps monoclonal anti-Thy1.1 entraîne une albuminurie aiguë

et le développement d'une glomérulopathie avec collapsus. La première anomalie détectable à J1 était une lésion sévère des cellules épithéliales pariétales, aboutissant à une dénudation segmentaire de la capsule de Bowman à J7. À J3, on pouvait observer une hypertrophie des podocytes, avec réduction de l'expression de la synaptopodine et expression normale de WT-1 et de Thy1.1. Les podocytes formaient des ponts cellulaires vers la capsule de Bowman dénudée. À J6, l'espace urinaire était comblé par une prolifération de cellules épithéliales glomérulaires qui étaient positives pour CD10 et négatives pour tous les marqueurs des podocytes, suggérant qu'il s'agissait de cellules épithéliales pariétales. Ce modèle conforte l'idée que les cellules pariétales constituent la source majeure de l'hypercellularité extracapillaire glomérulaire dans la glomérulopathie avec collapsus.

Au cours du développement glomérulaire normal, les podocytes expriment VEGF-A, un facteur de croissance vasculaire, tandis que les cellules endothéliales glomérulaires expriment les récepteurs du VEGF, dont la kinase hépatique fœtale 1 (Flk1) et la tyrosine kinase fms-like 1 (Flt1). Pendant la glomerulogénèse, cette interaction entre le podocyte en développement et les cellules endothéliales glomérulaires serait importante pour diriger la migration des cellules endothéliales dans la fente glomérulaire. Eremina et al. ont montré que la sur-expression de l'isoforme 164 du VEGF-A dans les podocytes produit un modèle de glomérulopathie avec collapsus [76]. En revanche, des souris hétérozygotes pour VEGF dans les podocytes ont développé une endothéliose évoquant les lésions observées dans la pré-éclampsie humaine [76]. Globalement, ces observations confortent l'idée que des lésions glomérulaires différentes peuvent résulter d'altérations de la dose de VEGF et que la signalisation VEGF est, dans les conditions normales, étroitement régulée. On ignore pourquoi le flocculus est détruit dans le modèle précédent. Une hypothèse possible est que l'augmentation de la dose de VEGF-A favorise une coalescence des cellules endothéliales, avec réduction secondaire des débits de la pression dans les capillaires glomérulaires, ce qui entraîne une disparition de la lumière. Fait intéressant, dans ce modèle, la destruction se produit sans dédifférenciation ni dysrégulation des podocytes, ce qui ressemble à la destruction secondaire observée dans les processus d'obstruction vasculaire aiguë.

BIBLIOGRAPHIE

1. RICH AR. A hitherto undescribed vulnerability of the juxta-medullary glomeruli in lipid nephrosis. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 1957, **100**, 173-186.
2. CHURG J, HABIB R, WHITE RH. Pathology of the nephrotic syndrome in children : a report for the International Study of Kidney Disease in Children. *Lancet*, 1970, **760**, 1299-1302.
3. HABIB R. Focal glomerular sclerosis. *Kidney Int*, 1973, **4**, 355-361.
4. SOUTHWEST PEDIATRIC NEPHROLOGY STUDY GROUP. Focal segmental glomerulosclerosis in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 1985, **27**, 442-449.
5. D'AGATI V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 1994, **46**, 1223-1241.
6. RENNKE H, KLEIN PS. Pathogenesis and significance of non-primary focal and segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*, 1989, **13**, 443-455.
7. KAPLAN JM, KIM SH, NORTH KN et al. Mutations in ACTN4, encoding α -actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet*, 2000, **24**, 251-256.

8. BOUTE N, GRIBOUVAL O, ROSELLI S et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet*, 2000, **24**, 349-354.
9. DENAMUR E, BOCQUET N, MOUGENOT B et al. Mother-to-child transmitted WT1 splice-site mutation is responsible for distinct glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 2219-2223.
10. KAMBHAM N, TANJI N, SEIGLE RL et al. Congenital focal segmental glomerulosclerosis associated with $\beta 4$ integrin mutation and epidermolysis bullosa. *Am J Kidney Dis*, 2000, **36**, 190-196.
11. D'AGATI V, SUH J-I, CARBONE L et al. Pathology of HIV-associated nephropathy : A detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int*, 1989, **35**, 1358-1370.
12. MOUDGIL A, NAST CC, BAGGA A et al. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int*, 2001, **59**, 2126-2133.
13. RAO TK, NICASTRI AD, FRIEDMAN EA. Natural history of heroin-associated nephropathy. *N Engl J Med*, 1974, **290**, 19-23.
14. SHAH M, JENIS EH, MOOKERJEE BK et al. Interferon-alpha-associated focal segmental glomerulosclerosis with massive proteinuria in patients with chronic myeloid leukemia following high-dose chemotherapy. *Cancer*, 1998, **83**, 1938-1946.
15. MARKOWITZ GS, RADHAKRISHNAN J, KAMBHAM N et al. Lithium nephrotoxicity : a progressive combined glomerular and tubulo-interstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, 1439-1448.
16. MARKOWITZ GS, APPEL GB, FINE PL et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 1164-1172.
17. FOGO AB. Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth and progression of renal disease. *Kidney Int*, 2000, **57**, S15-S21.
18. KASHTAN CE, GUBLER MC, SISSON-ROSS S et al. Chronology of renal scarring in males with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*, 1998, **12**, 269-274.
19. GUERY B, CHOUKROUN G, NOEL LH et al. The spectrum of systemic involvement in adults presenting with renal lesion and mitochondrial tRNA (Leu) gene mutation. *J Am Soc Nephrol*, 2003, **14**, 2099-2108.
20. SCHWARTZ MM, KORBET SM, RYDELL J et al. Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults : prognostic value of histologic variants. *Am J Kidney Dis*, 1995, **25**, 845-852.
21. D'AGATI VD, FOGO AB, BRUJN JA et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis : A working proposal. *Am J Kidney Dis*, 2004, **43**, 368-382.
22. DETWILER RK, FALK RJ, HOGAN SL et al. Collapsing glomerulopathy : A clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*, 1994, **45**, 1416-1424.
23. VALERI A, BARISONI L, APPEL GB et al. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis : A clinico-pathologic study. *Kidney Int*, 1996, **50**, 1734-1746.
24. D'AGATI V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol*, 2003, **23**, 117-134.
25. SCHWARTZ MM, LEWIS EJ. Focal segmental glomerular sclerosis : The cellular lesion. *Kidney Int*, 1985, **28**, 968-974.
26. LI R-M, BRANTON MH, TANAWATTANACHAROEN S et al. Molecular identification of SV40 infection in human subjects and possible association with kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 2320-2330.
27. TOMLINSON L, BORISKIN Y, MCPHEE I et al. Acute cytomegalovirus infection complicated by collapsing glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, **18**, 187-189.
28. BARRI YM, MUNSHI NC, SUKUMALCHANTRA S et al. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney Int*, 2004, **65**, 634-641.
29. GREENBERG A, BASTACKY SI, IQBAL A et al. Focal segmental glomerulosclerosis associated with nephrotic syndrome in cholesterol atheroembolism : Clinicopathological correlations. *Am J Kidney Dis*, 1997, **29**, 334-344.
30. THADHANI R, PASCUAL M, NICKELEIT V et al. Preliminary description of focal segmental glomerulosclerosis in patients with renovascular disease. *Lancet*, 1996, **347**, 231-233.
31. AVILA-CASADO MC, VARGAS-ALARCON G, SOTO ME et al. Familial collapsing glomerulopathy : Clinical, pathological and immunogenetic features. *Kidney Int*, 2003, **63**, 233-239.
32. NADASDY T, ALLEN C, ZAND MS. Zonal distribution of glomerular collapse in renal allografts : Possible role of vascular changes. *Hum Pathol*, 2002, **33**, 437-441.

33. STOKES MB, DAVIS CL, ALPERS CE. Collapsing glomerulopathy in renal allografts : a morphological pattern with diverse clinicopathologic associations. *Am J Kidney Dis*, 1999, **33**, 658-666.
34. MEEHAN SM, PASCUAL M, WILLIAMS WW et al. *De novo* collapsing glomerulopathy in renal allografts. *Transplantation*, 1998, **65**, 1192-1197.
35. WEISS MA, DAQUIOAG E, MARGOLIN EG et al. Nephrotic syndrome, progressive irreversible renal failure, and glomerular « collapse ». A new clinico-pathologic entity ? *Am J Kidney Dis*, 1986, **7**, 20-28.
36. HAAS M, SPARGO BH, COVENTRY S. Increasing incidence of focal-segmental glomerulosclerosis among adult nephropathies : A 20-year renal biopsy study. *Am J Kidney Dis*, 1995, **26**, 740-750.
37. BARIETY J, NOCHY D, MANDET C et al. Podocytes undergo phenotypic changes and express macrophagic-associated markers in idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int*, 1998, **53**, 918-928.
38. LAURINAVICIUS A, HURWITZ S, RENNKE HG. Collapsing glomerulopathy in HIV and non-HIV patients : a clinicopathological and follow-up study. *Kidney Int* 1999, **56**, 2203-2213.
39. GRCEVSKA L, POLENAKOVIK M. Collapsing glomerulopathy : Clinical characteristics and follow-up. *Am J Kidney Dis*, 1999, **33**, 652-657.
40. SINGH HK, BALDREE LA, MCKENNEY DW et al. Idiopathic collapsing glomerulopathy in children. *Pediatr Nephrol*, 2000, **14**, 132-137.
41. VELOSA JA, DONADIO JV, HOLLEY KE. Focal sclerosing glomerulonephropathy : a clinicopathologic study. *Mayo Clin Proc*, 1975, **50**, 121-133.
42. SCHWIMMER JA, MARKOWITZ GS, VALERI A et al. Collapsing glomerulopathy. *Semin Nephrol*, 2003, **23**, 209-218.
43. CHUN MJ, KORBET SM, SCHWARTZ MM et al. Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults : presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol*, 2004, **15**, 2169-2177.
44. COHEN AH, SUN NC, SHAPSHAK P et al. Demonstration of human immunodeficiency virus in renal epithelium in HIV-associated nephropathy. *Mod Pathol*, 1989, **2**, 125-128.
45. KIMMEL PL, FERREIRA-CENTENO A, FARKAS-SZALLASI T et al. Viral DNA in microdissected renal biopsy tissue from HIV infected patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 1993, **43**, 1347-1352.
46. BRUGGEMAN LA, ROSS MD, TANJI N et al. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. *J Am Soc Nephrol*, 2000, **11**, 2079-2087.
47. WINSTON JA, BRUGGEMAN LA, ROSS MD et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1979-1984.
48. MARRAS D, BRUGGEMAN LA, GAO F et al. Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. *Nat Med*, 2002, **8**, 522-526.
49. KOPP JB, KLOTMAN ME, ADLER SH et al. Progressive glomerulosclerosis and enhanced renal accumulation of basement membrane components in mice transgenic for human immunodeficiency virus type 1 genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, **89**, 1577-1581.
50. BRUGGEMAN LA, DIKMAN S, MENG C et al. Nephropathy in human immunodeficiency virus-1 transgenic mice is due to renal transgene expression. *J Clin Invest* 1997, **100**, 84-92.
51. REID W, SADOWSKA M, DENARO F et al. An HIV-1 transgenic rat that develops HIV-related pathology and immunologic dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**, 9271-9276.
52. HANNA Z, WENG X, KAY DG et al. The pathogenicity of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 Nef in CD4C/HIV transgenic mice is abolished by mutation of its SH3-binding domain, and disease development is delayed in the absence of Hck. *J Virol*, 2001, **75**, 9378-9392.
53. HE JC, HUSAIN M, SUNAMOTO M et al. Nef stimulates proliferation of glomerular podocytes through activation of Src-dependent Stat3 and MAPK1,2 pathways. *J Clin Invest*, 2004, **114**, 643-651.
54. TANAWATTANACHAROEN S, FALK RJ, JENNETTE JC et al. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis*, 2000, **35**, 1166-1174.
55. COHEN BJ, BUCKLEY MM. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales. *J Med Microbiol*, 1988, **25**, 151-153.
56. PRESNE C, CORDONNIER C, MAKDASSI R et al. Collapsing glomerulopathy and cytomegalovirus, what are the links ? *Presse Med*, 2000, **29**, 1815-1817.
57. COVENTRY S, SHOEMAKER LR. Collapsing glomerulopathy in a 16-year-old girl with pulmonary tuberculosis : the role of systemic inflammatory mediators. *Pediatr Dev Pathol*, 2004, **7**, 166-170.

58. KERJASCHKI D. Caught flat-footed : podocyte damage and the molecular bases of focal glomerulosclerosis. *J Clin Invest*, 2001, **108**, 1583-1587.
59. NAGATA M, NAKAYAMA K, TERADA Y. Cell cycle regulation and differentiation in the human podocyte lineage. *Am J Pathol*, 1998, **153**, 1511-1520.
60. PAVENSTADT H, KRIZ W, KRETZLER M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev*, 2003, **83**, 253-307.
61. BARISONI L, KRIZ W, MUNDEL P et al. The dysregulated podocyte phenotype ; a novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 51-61.
62. SHANKLAND SJ, EITNER F, HUDKINS KL et al. Differential expression of cyclin-dependent kinase inhibitors in human glomerular disease : role in podocyte proliferation and maturation. *Kidney Int*, 2000, **58**, 674-683.
63. BARISONI L, MOKRZYCKI M, SABLAY L et al. Podocyte cell cycle regulation and proliferation in collapsing glomerulopathies. *Kidney Int*, 2000, **58**, 137-143.
64. BARIETY J, NOCHY D, MANDET C et al. Podocytes undergo phenotypic changes and express macrophagic-associated markers in idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int*, 1998, **53**, 918-925.
65. BARIETY J, BRUNEVAL P, HILL G et al. Post-transplantation relapse of FSGS is characterized by glomerular epithelial cell transdifferentiation. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 261-274.
66. BARISONI L, BRUGGEMAN LA, MUNDEL P et al. HIV-1 induces renal epithelial dedifferentiation in a transgenic model of HIV-associated nephropathy. *Kidney Int*, 2000, **58**, 173-181.
67. GHERARDI D, D'AGATI V, CHU TH et al. Reversal of collapsing glomerulopathy in mice with the cyclin-dependent kinase inhibitor CYC202. *J Am Soc Nephrol*, 2004, **15**, 1212-1222.
68. KANNO K, KAWACHI H, UCHIDA Y et al. Urinary sediment podocalyxin in children with glomerular diseases. *Nephron Clin Pract*, 2003, **95**, c91-c99.
69. MUNDEL P. Urinary podocytes : lost and found alive. *Kidney Int*, 2003, **64**, 1529-1530.
70. NAGATA M, HORITA S, SHU Y et al. Phenotypic characteristics and cyclin-dependent kinase inhibitors repression in hyperplastic epithelial pathology in idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Lab Invest*, 2000, **80**, 869-880.
71. DIJKMAN HB, SMEETS B, VAN KUPPEVELT TH et al. The parietal epithelial cell is involved in human idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*, 2004, **15**, 501A.
72. ASANO T, MATSUSAKA T, FOGO AB et al. Identity of the origin of proliferating visceral epithelial cells. *J Am Soc Nephrol*, 2004, **15**, 37A.
73. MCCARTHY ET, SHARMA M, SHARMA R et al. Sera from patients with collapsing focal segmental glomerulosclerosis increase albumin permeability of isolated glomeruli. *J Lab Clin Med*, 2004, **143**, 225-229.
74. AVILA-CASADO MC, PEREZ-TORRES I, AURON A et al. Proteinuria in rats induced by serum from patients with collapsing glomerulopathy. *Kidney Int*, 2004, **66**, 133-143.
75. SMEETS B, TE LOEKE NA, DIJKMAN HB et al. The parietal epithelial cell : A key player in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis in Thy1.1 transgenic mice. *J Am Soc Nephrol*, 2004, **15**, 928-939.
76. EREMINA V, SOOD M, HAIGH J et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest*, 2003, **111**, 707-716.