

Anticorps anti-EPN et anti-PLA2R dans les glomérulopathies extramembraneuses : le point en 2014

Anti-NEP and anti-PLA2R antibodies in membranous nephropathy : an update

A.A. Pozdzik^{1,2}, H. Debiec^{3,4}, I. Brochériou^{3,4,5}, C. Husson², S. Rorive⁶, N. Broeders¹, A. Le Moine¹, P. Ronco^{3,4} et J. Nortier^{1,2}

¹Service de Néphrologie, de Dialyse et de Transplantation rénale, Hôpital Erasme, ULB,

²Laboratoire de Néphrologie expérimentale, Département de Biochimie, Faculté de la Médecine, ULB, ³Université Paris-Sorbonne, ⁴INSERM, UMR_S 1155, Paris, ⁵Service d'Anatomie pathologique, Hôpital Tenon, Université Pierre et Marie Curie, Paris VI, ⁶Service d'Anatomie pathologique, Hôpital Erasme, ULB

RESUME

La glomérulopathie extramembraneuse (GEM) est la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique chez l'adulte. Depuis le début des années 2000, des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension des mécanismes moléculaires des GEM. L'endopeptidase neutre (EPN) et le récepteur de la phospholipase A2 (PLA2R) ont été identifiés comme étant les antigènes cibles sur les podocytes glomérulaires des anticorps circulants, respectivement dans les rares formes allo-immunes néonatales et dans les formes communes dites " idiopathiques " de l'adulte. Les anticorps néphritogènes reconnaissent ces antigènes, précipitent sous forme de complexes immuns sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire et activent le complément conduisant à la protéinurie. La découverte des anticorps dirigés contre le récepteur de type M de la phospholipase de type A2 (PLA2R) a une importance clinique particulière. En effet, ils sont détectés dans environ 70 % des cas de GEM primitives de l'adulte et ils font de la GEM primitive une maladie auto-immune spécifique d'organe. Les études pangénomiques ont montré une forte association de la GEM primitive chez les individus européens à des allèles du gène PLA2R1 et du gène de réponse immune HLA DQA1 codant pour une molécule du système d'histocompatibilité tissulaire de classe II. D'un point de vue clinique, ces découvertes physiopathologiques

ABSTRACT

Membranous nephropathy (MN) is the most common cause for nephrotic syndrome in adults and occurs as an idiopathic (primary) or secondary disease. Since the early 2000's, substantial advances have been made in the understanding of the molecular bases of MN. The neutral endopeptidase (NEP) and the receptor for secretory phospholipase A2 (PLA2R) have been identified as target antigens for circulating and deposited antibodies in allo-immune neonatal and adult " idiopathic " MN, respectively. These antibodies recognize specific antigens of podocytes, precipitate as subepithelial immune complexes and activate complement leading to proteinuria. Anti-PLA2R antibodies are of particular clinical importance. Indeed, they are detected in approximately 70 % of primary MN in adults, demonstrating that MN actually is an auto-immune condition specific to the kidney. In Europeans, genome-wide studies have shown an association between alleles of PLA2R1 and HLA DQA1 (class II genes of tissue histocompatibility complex) genes and idiopathic MN. Newly developed diagnostic tests detecting circulating anti-PLA2R antibody and PLA2R antigen in glomerular deposits have induced a change in paradigm in the diagnostic approach of idiopathic MN. Measurement of circulating anti-PLA2R antibody is also very useful for the monitoring of MN activity. However, the mechanisms responsible for the formation of anti-PLA2R

nouvelles ont conduit à des nouveaux tests diagnostiques : la détection des anticorps anti-PLA2R dans la circulation et de l'antigène PLA2R dans les dépôts immuns glomérulaires est désormais possible. Le dosage des anticorps permet un " monitoring " de l'activité de la GEM primitive. Cependant, les mécanismes responsables de la formation des anticorps et leur rôle dans la progression de certaines formes de GEM vers le stade de l'insuffisance rénale terminale restent à définir.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 166-71

antibodies as well as those involved in the progression of MN to end-stage renal disease remain to be defined.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 166-71

Key words : nephrotic syndrome, membranous nephropathy, NEP, phospholipase A2 receptor

INTRODUCTION

La glomérulopathie extramembraneuse (GEM) est la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique chez l'adulte, toutes causes confondues (\pm 25 % des cas)¹. Elle peut survenir à tout âge, bien qu'elle soit plus rare chez l'enfant. L'incidence de la GEM augmente progressivement avec l'âge, atteignant un pic entre la 4^e et la 5^e décennie. Les hommes sont deux fois plus fréquemment atteints que les femmes¹.

Dans cet article de synthèse, nous décrivons après un bref rappel sur la GEM, les anticorps récemment identifiés ainsi que la nature des antigènes ciblés par ces anticorps et produits par les podocytes. Il s'agit principalement des anticorps dirigés contre l'endopeptidase neutre (EPN) chez le nouveau-né et le récepteur de type M de la phospholipase de type A2 (PLA2R) chez l'adulte. Dans une seconde partie, nous présentons les nouveaux tests diagnostiques reposant principalement sur le dosage des anticorps circulants anti-PLA2R et sur la détection de l'antigène dans les dépôts immuns.

CARACTERISTIQUES CLINIQUES

Habituellement, la survenue de la GEM n'est précédée d'aucun prodrome, en particulier d'ordre infectieux. L'hypertension artérielle est rapportée dans 13 % à 55 % des cas selon les séries. La majorité des patients (80 %) présente un syndrome néphrotique floride avec une fonction rénale normale ou légèrement altérée. L'incidence de la GEM est probablement sous-estimée car dans 10 à 20 % des cas, la protéinurie est inférieure à 2 g/jour sans syndrome néphrotique².

Dans environ 40 % des cas, une rémission complète spontanée de la protéinurie est observée après une période variable (4 à 120 mois). Dans moins de 30 % des cas, la maladie évolue lentement vers l'insuffisance rénale sévère malgré le traitement néphroprotecteur^{1,3}. Les facteurs prédictifs reconnus d'un mauvais pronostic sont une diminution du débit de filtration glomérulaire au moment du diagnostic, une protéinurie néphrotique persistante, le sexe masculin, un âge supérieur à 50 ans, une hypertension artérielle non contrôlée, la présence de fibrose interstitielle et

d'atrophie tubulaire à la biopsie rénale et un taux élevé d'anticorps anti-PLA2R, facteur pronostique récemment rapporté⁴⁻⁶.

LES DEUX ENTITES CLINIQUES DE LA GLOMERULOPATHIE EXTRAMEMBRANEUSE

Les GEM secondaires sont plus fréquentes chez les enfants et chez les patients âgés de plus de 60 ans. Elles sont associées à la présence de complexes immuns pouvant contenir des antigènes étrangers. Elles surviennent au cours de certaines infections (hépatite virale B, hépatite virale C, syphilis), de maladies auto-immunes (lupus érythémateux aigu disséminé, glomérulonéphrite à ANCA, thyroïdite de Hashimoto, syndrome de Sjögren), du syndrome d'hyper IgG4, d'affections néoplasiques (tube digestif, poumon, sein), de prise de médicaments (sels de métaux lourds, en particulier sels d'or, D-pénicillamine et ses dérivés, anti-inflammatoires non stéroïdiens) et de la sarcoïdose^{2,7}.

Les GEM primitives représentent plus de 70 % des cas de GEM². Elles sont à la 2^e, voire à la 3^e place des glomérulonéphrites primitives à l'origine d'une insuffisance rénale terminale chez l'adulte². La GEM primitive est liée à la présence d'anticorps néphrotoxiques récemment identifiés et dirigés contre les antigènes du podocyte⁸. La découverte des anticorps anti-PLA2R a apporté finalement la preuve incontestable que la GEM primitive est une maladie auto-immune ciblant les antigènes spécifiques des podocytes⁹.

HISTOPATHOLOGIE DE LA GLOMERULOPATHIE EXTRAMEMBRANEUSE

Une caractéristique histologique essentielle de la GEM consiste en la formation de dépôts immuns sous-épithéliaux (extramembraneux), associés à des remaniements plus ou moins importants de la membrane basale glomérulaire. Ces anomalies glomérulaires, presque toujours diffuses, sont classées en 4 stades (figure 1). Ces dépôts immuns extramembraneux contiennent : 1) des antigènes " étrangers " ou intrinsèques aux podocytes, 2) des immunoglobulines dirigées contre ces antigènes, et

3) des composés du système de complément, en particulier le complexe d'attaque membranaire (CAM) C5b-9 responsable de la protéinurie¹⁰. L'examen en immunofluorescence est l'étape-clé du diagnostic car c'est elle qui révèle la présence d'immunoglobulines G au sein des dépôts. Toutes les sous-classes des IgG ont été rapportées au sein des dépôts immuns, toutefois la sous-classe IgG4 est le plus souvent mise en évidence dans les GEM primitives¹¹.

NOUVEAUX ANTIGENES PODOCYTAIRES ET ANTICORPS NEPHRITOGÈNES

Le concept de maladie auto-immune ciblant les podocytes est né à la suite des observations faites au cours de la néphrite de Heymann, modèle expérimental de la GEM chez le rat¹². Dans ce modèle, la mégaline présente à la surface des podocytes du rat a été identifiée comme étant l'antigène cible responsable de la formation de dépôts extramembraneux. Cependant, la mégaline n'est pas l'antigène de la GEM chez l'homme car son expression dans les podocytes humains est très faible, et surtout elle n'a jamais été mise en évidence dans les dépôts extramembraneux.

La preuve du concept selon lequel la GEM chez l'homme implique également un antigène podocytaire a été apportée par deux découvertes majeures. La première est l'identification de l'endopeptidase neutre (EPN), antigène impliqué dans de rares cas de GEM néonatale (groupe français)¹³ ; la seconde est la caractérisation d'anticorps dirigés contre le récepteur de type M de la phospholipase A2 (PLA2R) dans environ 70 % des cas de GEM chez l'adulte (groupe américain)⁹.

ANTICORPS ANTI-ENDOPEPTIDASE NEUTRE (EPN)

La première identification d'un antigène podocytaire responsable de GEM chez l'homme a été rapportée par Hanna Debiec *et al.* à la suite de l'observation d'un cas de GEM chez un nouveau-né¹³. Dans ce cas exceptionnel, la GEM a été induite par le transfert placentaire d'anticorps maternels dirigés contre l'endopeptidase neutre (EPN) des glomérules du fœtus pendant le dernier trimestre de la grossesse¹³. L'EPN, appelée également CD10 ou antigène commun des leucémies aiguës lymphoblastiques (CALLA), est une métalloprotéinase impliquée dans la dégradation de peptides (enképhaline, facteurs natriurétiques, endothéline, etc.). Elle est exprimée par les podocytes, la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales et aussi par l'endothélium, les granulocytes et les syncytiotrophoblastes. Les mères sont porteuses d'une mutation homozygote ou hétérozygote composite du gène MME codant pour l'EPN qui empêche la synthèse de la protéine qu'on ne met plus en évidence dans les urines^{14,15}. Cinq familles ont été identifiées en Europe et au Maghreb dans lesquelles la même mutation du gène MME a été identifiée. Bien qu'étant déficientes en EPN, les mères sont asymptomatiques. Pendant la grossesse, le système immunitaire de ces mères est exposé pour la première fois à l'EPN présente sur les

syncytiotrophoblastes. Il s'ensuit un processus d'allo-immunisation materno-fœtale comparable à l'incompatibilité Rhésus. Les anticorps anti-EPN de sous-classe IgG1 et IgG4 sont détectés dans le sérum de la mère et transitoirement dans le sérum du nouveau-né ainsi que dans le lait maternel, tandis que l'antigène est mis en évidence dans les dépôts glomérulaires extramembraneux chez le nouveau-né¹⁴. La responsabilité des anticorps maternels anti-EPN dans la physiopathologie de la GEM a été confirmée *in vivo* par l'injection des anticorps maternels au lapin qui a conduit à la formation de dépôts extramembraneux typiques de la GEM chez le lapereau¹³. Ce travail a apporté la première preuve irréfutable de l'implication d'un antigène podocytaire servant de cible aux anticorps néphritogènes, confirmant ainsi chez l'homme les mécanismes physiopathologiques de la néphrite de Heymann¹⁶.

ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE TYPE M DE LA PHOSPHOLIPASE A2 (PLA2R)

Le nouveau concept physiopathologique de GEM allo-immune a stimulé la recherche d'autres antigènes humains podocytaires susceptibles de servir de cibles à des anticorps pathogènes circulants chez l'homme, ouvrant ainsi la voie à l'identification en 2009 du premier antigène (PLA2R) responsable de la GEM primitive chez l'adulte⁹. Cette publication est importante car elle apporte la preuve que la GEM primitive chez l'adulte est, en fait, une maladie auto-immune associée à la production d'anticorps anti-PLA2R. Toutefois, il n'est pas prouvé que ces anticorps soient néphritogènes en l'absence de modèle expérimental et il reste possible que plusieurs systèmes antigène-anticorps soient impliqués chez différents patients ou à différentes phases de la maladie.

Le récepteur de PLA2 appartient à la famille des récepteurs du mannose recyclés par endocytose¹⁷. Il est considéré comme un récepteur de clairance de la phospholipase A2, son internalisation dans la cellule inhibant les puissants effets inflammatoires de l'enzyme soluble (sPLA2). PLA2R est aussi impliqué dans l'apoptose, la migration et la sénescence cellulaire via l'induction de la production de dérivés actifs de l'oxygène¹⁷.

PRODUCTION D'ANTICORPS ANTI-PLA2R ET PREDISPOSITION GENETIQUE

L'association de la GEM idiopathique à certains gènes du système de compatibilité tissulaire HLA, en particulier à des allèles HLA-DR chez les Européens, a été démontrée par des études sérologiques et de biologie moléculaire. Une association avec HLA-DRW3 a été mise en évidence dès 1979. Une étude pangénomique (" *Genome Wide Association Study* " - GWAS) reposant sur l'analyse de plus de 280.000 marqueurs individuels de polymorphisme (" *single nucleotide polymorphism* " - SNP) dans l'ensemble du génome a été réalisée par un consortium formé par des groupes britanniques, hollandais et

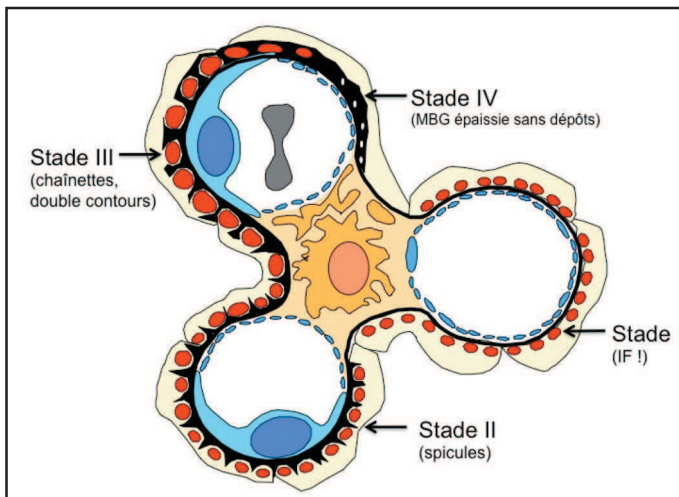


Figure 1 : Classification histologique de la glomérulopathie extramembraneuse.

Stade 1 : En microscopie optique, il n'y a pas d'anomalie de la membrane basale glomérulaire visualisée ; néanmoins, les parois capillaires sont plus rigides en imprégnation argentique. L'étude en immunofluorescence (IF) est indispensable au diagnostic : elle montre de façon typique des dépôts fins de type granuleux tout au long de la paroi capillaire. Une caractéristique histologique importante des GEM idiopathiques est la localisation pariétale exclusive des dépôts immuns. La présence de dépôts immuns dans le mésangium doit faire suspecter une GEM secondaire, par exemple, au lupus érythémateux disséminé. En microscopie électronique, les dépôts extramembraneux sont denses aux électrons. Au stade 1, ces dépôts sont localisés contre les semelles des podocytes, dans la *lamina rara externa*. Ils sont responsables des lésions podocytaires précoces (rétraction des pédicelles, zones de condensation du cytosquelette d'actine, vacuoles microkystiques).

Stade 2 : En microscopie optique, tous les glomérules ont un épaississement diffus et régulier des membranes basales glomérulaires du fait de la présence de dépôts immuns qui se colorent en rouge orange au trichrome de Goldner (TG). Une caractéristique typique de ce stade est la formation d'excroissances de la MBG dénommées spicules (" *spikes* " en anglais) sur son versant externe, autour des dépôts immuns ; elles sont mises en évidence en imprégnation argentique. Ces excroissances confèrent à la MBG un aspect typiquement hérissé et témoignent de l'accumulation d'un nouveau matériel membranaire produit par les podocytes.

Stade 3 : Les dépôts extramembraneux sont entièrement recouverts par le matériel membranaire et se trouvent au sein d'une nouvelle MBG nettement épaissie. L'imprégnation argentique et la coloration Periodic Acid-Schiff (PAS) montrent des membranes basales irrégulières, tortueuses avec parfois des aspects en chaînette, en rail, voire même en double contour. Progressivement, les dépôts immuns perdent leur colorabilité en TG.

Stade 4 : Les glomérules ont des parois capillaires épaissies qui sont associées fréquemment à des lésions fibreuses segmentaires. Les dépôts immuns ne sont plus discernables même en IF. Le mésangium est épaissi et de nombreux glomérules sont entièrement sclérosés ; ils sont dits en "pain à cacheter", témoignant de lésions irréversibles entraînant une perte de fonction. Adapté avec la permission du Pr I. Brochériou (source - DIU Néphropathologie, Université Paris Sud - Marseille).

français et a montré une association très significative avec HLA-DQA1¹⁸.

AUTRES ANTICORPS POTENTIELLEMENT NEPHRITOGÈNES

Chez 10 patients sur 35 présentant une GEM primitive rapportée initialement, les anticorps anti-

PLA2R étaient indétectables, suggérant l'existence possible d'auto-anticorps néphritogènes dirigés contre d'autres antigènes podocytaires⁹. On savait depuis longtemps que les anticorps contre l'alpha-énolase cytoplasmique étaient présents dans le sérum de patients atteints de GEM et d'autres maladies auto-immunes. Des anticorps contre d'autres protéines podocytaires cytoplasmiques incluant l'aldose réductase et le manganèse superoxyde dismutase 2 ont également été détectés dans le sérum et dans l'éluat tissulaire de glomérules micro-disséqués provenant de biopsies de patients atteints de GEM¹⁹. Ces antigènes cytoplasmiques ne sont pas accessibles aux anticorps circulants dans les situations normales. Leur rôle pathogène dans les GEM primitives reste hypothétique.

ANTICORPS ANTI-PLA2R : PREMIER BIOMARQUEUR DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DE LA GEM

Bien que le rôle pathogène des anticorps anti-PLA2R ne soit pas démontré, leur découverte représente un progrès majeur dans la prise en charge des patients ayant une GEM " idiopathique " car ces anticorps sont des marqueurs diagnostiques et pronostiques de la GEM.

Spécificité des anticorps anti-PLA2R vis-à-vis de la GEM primitive

La compilation des résultats obtenus par Hanna Debiec *et al.* et des séries de la littérature indique que les anticorps anti-PLA2R sont détectés chez environ 70 % des patients ayant une GEM primitive en Europe, aux USA et en Asie, à l'exception du Japon où la prévalence de ces anticorps semble plus faible, de l'ordre de 50 % ; en revanche, leur prévalence est beaucoup plus faible dans les GEM " secondaires " associées au lupus, au cancer, au virus de l'hépatite B et à la maladie du greffon contre l'hôte (figure 2)¹¹. En plus de leur grande sensibilité, la spécificité des anticorps anti-PLA2R pour la GEM est voisine de 100 % car ils ne sont détectés ni chez les sujets sains ni chez ceux affectés d'une autre glomérulopathie ou d'une maladie auto-immune. Cette donnée très importante modifie les indications de la biopsie rénale en particulier chez les sujets âgés, chez ceux avec un seul rein ou à haut risque chez lesquels on peut " faire l'impasse " sur la biopsie rénale. En résumé, les anticorps anti-PLA2R sont très spécifiques de la GEM et ils sont très suggestifs de son caractère primitif.

Les anticorps anti-PLA2R, biomarqueurs de l'activité de la maladie et de l'efficacité du traitement

Outre leur valeur diagnostique, les anticorps anti-PLA2R sont des marqueurs de l'activité de la maladie. Dans une petite série hollandaise chez les patients ayant des anticorps anti-PLA2R, une rémission était associée à la disparition des anticorps et la rechute avec leur réapparition (à l'exception d'un cas)²⁰. Ces données ont été confirmées par l'étude de plus grandes

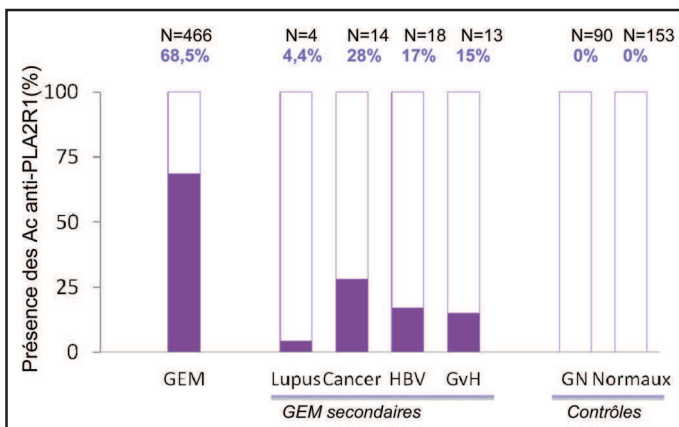


Figure 2 : Compilation des résultats des dosages d'anticorps anti-PLA2R chez des patients atteints de glomérulopathie extramembraneuse primitive et secondaire, chez des patients ayant une autre pathologie et chez des individus sains. Ces résultats démontrent la spécificité des anticorps anti-PLA2R1 pour la glomérulopathie extramembraneuse. Les anticorps anti-PLA2R1 sont présents dans 70 % des cas environ. Leur prévalence est nettement plus faible dans les GEM secondaires associées au lupus, au cancer, au virus de l'hépatite virale B (HBV) et à la maladie du greffon contre l'hôte (GvH). Les anticorps anti-PLA2R1 ne sont pas détectés dans les autres glomérulopathies (GN) et maladies auto-immunes et chez les sujets normaux. Données reproduites avec la permission du Pr P. Ronco (Debiec H et Ronco P. " Anticorps anti-PLA2R : enfin un biomarqueur des glomérulopathies extra-membraneuses idiopathiques " Séminaires Universitaires de Néphrologie : Association Uro-Néphrologie de la Pitié-Salpêtrière, 2012, chapitre 3 : 34-40).

séries qui ont montré une corrélation entre le taux d'anticorps anti-PLA2R et le pourcentage de rémissions d'une part, le temps de doublement de la créatinémie d'autre part^{4,5}. En outre, chez les patients qui ont un taux élevé d'anticorps, le délai de rémission est plus long²¹. Ces observations illustrent l'intérêt pronostique du dosage des anticorps anti-PLA2R.

Les anticorps anti-PLA2R semblent également être des outils précieux pour l'appréciation de l'efficacité des traitements. Dans une série de patients traités par l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) à la " Mayo Clinic ", les pourcentages de rémission complète ou partielle après 12 et 24 mois étaient respectivement de 59 % et 88 % chez les patients devenus séronégatifs, comparés à 0 % et 33 % chez les patients gardant des anticorps anti-PLA2R malgré le traitement²². La disparition des anticorps anti-PLA2R a été observée quelques mois avant la disparition de la protéinurie, indiquant ainsi que la rémission immunologique précède la rémission clinique.

ANTICORPS ANTI-PLA2R - METHODES DE DETECTION SERIQUE

Les techniques de détection et de mesure des anticorps anti-PLA2R se sont développées très rapidement. Le *Western blot* initial, utilisant les extraits protéiques de reins impropres à la transplantation ou les extraits de cellules transfectées avec l'ADN PLA2R1, a été remplacé par un bio-essai commercialisé utilisant une technique d'immunofluorescence sur lames sur lesquelles sont déposées des " biopuces " revêtues de cellules de rein

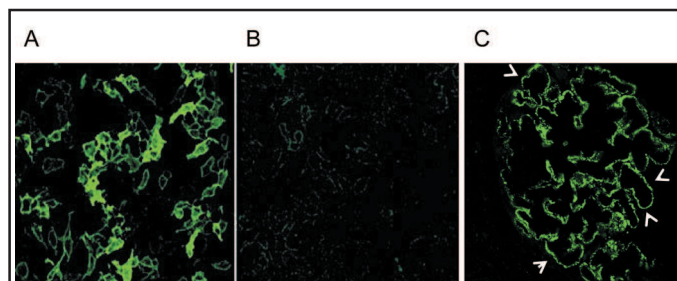


Figure 3 : A, B : Détection des anticorps anti-PLA2R sériques par la technique d'immunofluorescence sur biopuces. Cette technique utilise des lames sur lesquelles sont déposées des " biopuces " revêtues de cellules de rein embryonnaire humain (HEK293) transfectées ou non avec l'ADN de PLA2R. Les sérums sont incubés à des dilutions croissantes. A) Contrôle positif : cellules transfectées avec l'ADN de PLA2R incubées avec un sérum contenant des anticorps anti-PLA2R. B) Contrôle négatif : cellules non transfectées incubées avec le même sérum (tests réalisés au Laboratoire de Néphrologie Expérimentale, Département de Biochimie, Faculté de Médecine, ULB). C) Identification de l'antigène PLA2R au sein des dépôts extramembraneux glomérulaires. Présence de dépôts finement granulaires sur le versant externe de la MBG chez un patient ayant bénéficié d'une biopsie rénale diagnostique suite à la mise en d'un syndrome néphrotique (données personnelles A. Pozdzik).

embryonnaire humain (HEK 293), transfectées ou non avec l'ADN de PLA2R (figure 3A, B)²³. Les sérums des patients sont incubés à des dilutions croissantes et les résultats sont exprimés en dilution comme pour les anticorps antinucléaires. Les résultats comparant le test d'IF et le *Western blot* dans une série de 42 cas ont révélé une très bonne concordance qualitative entre les deux tests (100 %) mais certaines discordances quantitatives ont été observées. Une méthode de dosage immuno-enzymatique (ELISA) plus quantitative que l'IF est maintenant également disponible chez *Euroimmune*²⁴.

ANTIGENE PLA2R - DONNEES IMMUNOHISTOCHIMIQUES

La présence de l'antigène PLA2R au sein des dépôts extramembraneux glomérulaires a été démontrée pour la première fois par Larry Beck *et al.*⁹. Des anticorps anti-PLA2R commercialisés permettent d'identifier l'antigène PLA2R au sein des dépôts extramembraneux dans les coupes en paraffine par une technique immuno-histochimique²⁵. De façon intéressante, cette technique permet de poser rétrospectivement un diagnostic de GEM primitive associé à PLA2R chez les patients traités par immunosuppresseurs qui n'ont plus d'anticorps circulants détectables (figure 3C)²⁶. Ce test permet également d'étudier la présence de l'antigène PLA2R dans les reins natifs chez les patients qui vont bénéficier d'une transplantation, ce qui est important pour l'appréciation du risque de récurrence²⁷.

ANTICORPS ANTI-PLA2R - PERSPECTIVES

Les recherches actuelles sont ciblées sur les mécanismes physiopathologiques responsables de la production des anticorps, de leur implication dans le processus des lésions podocytaires et de la fibrose

rénale interstitielle. Indépendamment du débit de protéinurie et du développement éventuel d'une insuffisance rénale, le taux de l'anticorps anti-PLA2R représentera vraisemblablement dans un avenir proche un des critères majeurs d'évaluation de l'efficacité de nouveaux traitements et des modalités de surveillance des patients ayant une GEM primitive.

CONCLUSION

Les progrès récents des connaissances conduisent à la recherche d'une GEM auto-immune liée aux anticorps anti-PLA2R chez l'adulte et d'un processus d'allo-immunisation maternelle contre l'EPN chez le nouveau-né. Dans les GEM primitives de l'adulte, la prévalence des anticorps anti-PLA2R est d'environ 70 % ; elle est très faible dans les GEM secondaires. La négativité de la recherche d'anticorps anti-PLA2R en l'absence de traitement immunosuppresseur et/ou l'absence d'antigène PLA2R dans les dépôts devraient inciter à rechercher méthodiquement une cause secondaire, en particulier néoplasique chez les patients au-delà de 60 ans. Le taux des anticorps anti-PLA2R et plus encore leur évolution permettent de prévoir la réponse au traitement immunosuppresseur. Le suivi longitudinal des patients ayant une GEM primitive devrait inclure un " monitoring " du taux des anticorps anti-PLA2R.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Glasscock RJ : Pathogenesis of membranous nephropathy : a new paradigm in evolution. *Contrib Nephrol* 2013 ; 181 : 131-42
2. Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ : Primary Glomerular Disease. In : Brenner BM, ed. *Brenner and Rector's the Kidney*. Philadelphia, Elsevier, 2008 : 1007-15
3. Ponticelli C, Glasscock RJ : Glomerular diseases : membranous nephropathy - a modern view. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 609-16
4. Hofstra JM, Debiec H, Short CD *et al.* : Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1735-43
5. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA *et al.* : Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 940-8
6. Hofstra JM, Wetzels JF : Phospholipase A2 Receptor Antibodies in Membranous Nephropathy : Unresolved Issues. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 1137-9
7. Beck LH Jr : Membranous nephropathy and malignancy. *Semin Nephrol* 2010 ; 30 : 635-44
8. Ronco P, Debiec H : Antigen identification in membranous nephropathy moves toward targeted monitoring and new therapy. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 564-9
9. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G *et al.* : M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 11-21
10. Ma H, Sandor DG, Beck LH Jr : The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol* 2013 ; 33 : 531-42
11. Ronco P, Debiec H : Pathogenesis of membranous nephropathy : recent advances and future challenges. *Nature Rev Nephrol* 2012 ; 8 : 203-13
12. Ronco P, Debiec H : Molecular pathomechanisms of membranous nephropathy : from Heymann nephritis to alloimmunization. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1205-13
13. Debiec H, Guignon V, Mougenot B *et al.* : Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 2053-60
14. Nortier JL, Debiec H, Tournay Y *et al.* : Neonatal disease in neutral endopeptidase alloimmunization : lessons for immunological monitoring. *Pediatr Nephrol* 2006 ; 21 : 1399-405
15. Debiec H, Nauta J, Coulet F *et al.* : Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies. *Lancet* 2004 ; 364 : 1252-9
16. Ronco P, Debiec H, Guignon V : Mechanisms of disease : Alloimmunization in renal diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006 ; 2 : 388-97
17. Hanasaki K : Mammalian phospholipase A2 : phospholipase A2 receptor. *Biol Pharm Bull* 2004 ; 27 : 1165-7
18. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A *et al.* : Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 616-26
19. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G *et al.* : Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 507-19
20. Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ : Anti-phospholipase A(2) receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1286-91
21. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA : Phospholipase A2 Receptor Autoantibodies and Clinical Outcome in Patients with Primary Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014 ; 25 : 1357-66
22. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM *et al.* : Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1543-50
23. Debiec H, Ronco P : Nephrotic syndrome : A new specific test for idiopathic membranous nephropathy. *Nature Rev Nephrol* 2011 ; 7 : 496-8
24. Dähnrich C, Komorowski L, Probst C *et al.* : Development of a standardized ELISA for the determination of autoantibodies against human M-type phospholipase A2 receptor in primary membranous nephropathy. *Clin Chim Acta* 2013 ; 421 : 213-8
25. Debiec H, Ronco P : PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 689-90
26. Svobodova B, Honsova E, Ronco P, Tesar V, Debiec H : Kidney biopsy is a sensitive tool for retrospective diagnosis of PLA2R-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ; 28 : 1839-44
27. Debiec H, Martin L, Jouanneau C *et al.* : Autoantibodies specific for the phospholipase A2 receptor in recurrent and De Novo membranous nephropathy. *Am J Transplant* 2011 ; 11 : 2144-52

Correspondance et tirés à part :

A.A. POZDZIK
Hôpital Erasme
Service de Néphrologie, de Dialyse et de Transplantation rénale
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : Agnieszka.Pozdzik@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 7 avril 2014 ; accepté dans sa version définitive le 29 août 2014.