



Implications thérapeutiques du titrage sérique des anticorps anti-PLA2R dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse idiopathique : à propos d'un cas clinique
Serum anti-PLA2R antibody titration in membranous glomerulonephritis idiopathic: a case report

Delma S, Fotsing-Motsebo J R, Farah I

Service de Néphrologie-Hémodialyse, Hôpital de Meaux, France

Auteur correspondant : Delma Samuel

Résumé

Introduction : La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est à 80% primitive. Il s'agit d'une maladie auto-immune due à la présence d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de type M de la phospholipase A2 (PLA2R), dans 85% des cas. En l'absence de traitement, elle évolue vers la rémission spontanée dans 1/3 des cas, vers une glomérulonéphrite chronique non progressive dans 1/3 des cas et le tiers restant vers l'insuffisance rénale terminale. Le traitement peut être symptomatique ou associé à un immunosuppresseur (IS) qui n'est prescrit qu'en l'absence d'amélioration après au moins six (06) mois de traitement symptomatique.

Observation : Nous rapportons un cas de GEM idiopathique (GEMi) avec une confirmation histologique diagnostiquée dans un contexte de syndrome néphrotique impur chez un patient de 45 ans. Les anticorps anti-PLA2R sériques sont fortement positifs. Le patient est traité par quatre cures de Rituximab à la dose 375 mg/m². L'évolution est marquée par une rémission prolongée après deux ans de suivi.

Conclusion : Le titrage sérique des anticorps anti-PLA2R est indispensable pour ses intérêts diagnostique, thérapeutique, de surveillance et pronostic. Les anticorps sériques ont une spécificité de 100% et une sensibilité de 70-80%. Un titre très élevé est un signe d'activité de la maladie et constitue un critère solide pour un traitement immunosuppresseur d'emblée. Le monitoring du titre d'anticorps anti-PLA2R est très utile pour apprécier la réponse au traitement des patients atteints de GEMi et pour la surveillance. Il s'agit d'une avancée significative pour la pratique médicale en Afrique où la biopsie rénale est le plus souvent inaccessible.

Mots clés : Glomérulonéphrite extra-membraneuse idiopathique, Anticorps anti-PLA2R sériques, Rituximab.

Summary

Introduction: Membranous nephropathy (MN) is 80% primitive. It is an autoimmune disease due to the presence of autoantibodies directed against the phospholipase A2 M-type receptor (PLA2R) in 85% of cases. In the absence of treatment, it progresses to spontaneous remission in 1/3 of cases, to non-progressive chronic glomerulonephritis in 1/3 of cases and the remaining third to end-stage renal disease. Treatment may be symptomatic or associated with immunosuppressive drug (IS), which is prescribed only in the absence of improvement after at least six (6) months of symptomatic treatment.

Case Report: We report a case of idiopathic membranous nephropathy (iMN) with histological confirmation diagnosed in the context of impure nephrotic syndrome in a 45-year-old patient. Serum PLA2R antibodies are strongly positive. The patient is treated with four courses of Rituximab at the dose of 375 mg/m². The evolution is marked by prolonged remission after two years of follow-up.

Conclusion: Serum titration of PLA2R antibodies is essential for its diagnostic, therapeutic, surveillance and prognostic interests. Serum antibodies have a specificity of 100% and a sensitivity of 70-80%. A very high titer is a sign of disease activity and is a strong criterion for immunosuppressive treatment from the start. Monitoring the titer of PLA2R antibodies is very useful for assessing the response to treatment in patients with iMN and for surveillance. This is a significant advance for medical practice in Africa where kidney biopsy is most often inaccessible.

Keywords: Idiopathic membranous nephropathy, Serum PLA2R antibodies, Rituximab.

Introduction

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) a une incidence aux USA de 12/million par an [1–3]. C’est une néphropathie pouvant être associée à des maladies systémiques ou infectieuses ou encore à des cancers, et ce dans 20% des cas. Dans 80% des cas, il s’agit d’une maladie rénale primitive autrefois appelée glomérulonéphrite extra-membraneuse idiopathique (GEMi). La GEMi est une maladie auto-immune due à la présence d’auto-anticorps dirigés contre une protéine podocytaire dans 85% des cas : le récepteur de type M de la phospholipase A2 (PLA2R), présent dans les podocytes normaux. Ils ne sont (presque) pas retrouvés chez des patients atteints de GEM secondaires ou d’autres glomérulopathies, ainsi que chez des sujets sains [4]. 3-5% des GEMi sont liés à l’anticorps anti thrombospondin type 1 domain containing 7A (THSD7A). Les 10% des GEMi restants ne sont pas en lien avec un antigène ou un anticorps déterminé [1–3]. Notre travail porte sur les GEMi liées aux anticorps anti PLA2R. Elle vise à montrer l’importance du dosage des anticorps anti-PLA2R sériques dans la décision thérapeutique.

Observation

Nous rapportons un cas de GEM idiopathique diagnostiqué en janvier 2017 dans le service de néphrologie de l’Hôpital de Meaux, Région Ile de France.

Monsieur F. C., 45 ans est agent de banque. Il n’a pas d’antécédent personnel notable. Il présente des œdèmes bilatéraux des membres inférieurs avec une pression artérielle de 145/81 mm Hg. Il consulte un néphrologue et le bilan biologique initial retrouve un syndrome néphrotique impur avec une protéinurie à 5,2 g/24H et 713

mg/mmol de créatinurie, une albuminémie à 26 g/l, protidémie à 52 g/l, une hématurie microscopique à 105 500/ml, une créatininémie à 99 μ mol/l, correspondant à un DFG selon MDRD de 83 ml/min/m². On note également une dyslipidémie avec LDL cholestérol à 2,96 g/l.

Les autres explorations biologiques (sérologies des hépatites B et C, recherche de pic sérique et immunofixation urinaire, auto-anticorps, cryoglobulinémie) ne détectent pas d’anomalie.

Une ponction biopsie rénale (PBR) est réalisée et met en évidence une GEMi de type 2, sans prolifération endocapillaire ni extracapillaire, une fibrose interstitielle très minime, de rares tubes atrophiques, un infiltrat inflammatoire lymphocytaire autour de 4 glomérules sur 15 dont le nombre par glomérule n’a pas été précisé, des artérioles avec de discrets dépôts hyalins sous endothéliaux. L’étude immunohistochimique anti-PLA2R est positive sur les dépôts extra-membraneux glomérulaires.

L’immunofluorescence montre que ces dépôts sont faits d’une IgG et de C3 sans C1q, témoignant vraisemblablement d’une activation du complément par la voie alterne. Les sous classes d’IgG n’ont pu être précisés pour prélèvement trop exigü.

Les anticorps anti-PLA2R sériques sont fortement positifs, titre > 1/1000.

Le patient d’abord sous traitement néphroprotecteur est alors traité par quatre cures de Rituximab à la dose 375 mg/m².

L’évolution est marquée par une baisse importante de la protéinurie, une ascension de l’albuminémie et une négativation des anticorps anti-PLA2R. La rémission a été maintenue après deux ans de suivi. L’évolution de la protéinurie, de l’albuminémie et du titre sérique des anticorps anti PLA2R sont représentés dans la figure 1.

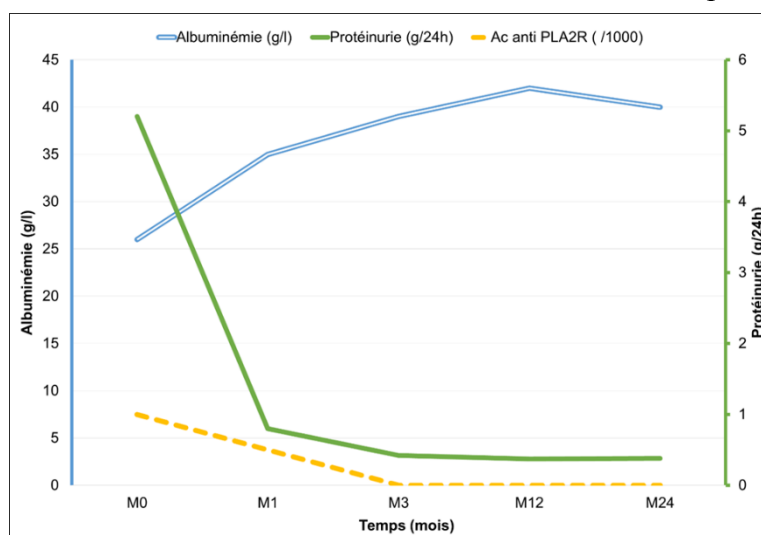


Figure 1 : Evolution de la protéinurie, de l’albuminémie et du titre sérique des anticorps anti-PLA2R



Discussion

En Afrique, la prévalence de la GEMi a été estimée respectivement dans une série de biopsie rénale au Maroc et une autre en Afrique du Sud à 12,3% et 18,5% de GEM idiopathique parmi les glomérulonéphrites primitives [5, 6].

En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers la rémission spontanée dans 1/3 des cas, vers une glomérulonéphrite chronique non progressive dans aussi 1/3 des cas et le tiers restant vers le stade terminal de l'insuffisance rénale après 10 ans [1].

La prise charge thérapeutique peut être uniquement symptomatique (néphroprotecteur) ou associée à un traitement étiopathogénique (corticothérapie, autres immunosuppresseurs). Dans la plupart des cas, le traitement immunosuppresseur (IS) n'est proposé qu'en l'absence d'amélioration après au moins six (06) mois de traitement symptomatique. Cependant, l'existence de certains facteurs peut indiquer une immunosuppression d'emblée. Il s'agit notamment d'un syndrome néphrotique intense, d'une progression de l'insuffisance rénale. A ces critères, s'ajoute désormais, le taux sérique d'anticorps anti-PLA2R [1].

Le taux d'anticorps anti-PLA2R est utile pour le diagnostic positif de GEMi. Quoique, l'antigène PLA2R1 à la biopsie soit plus sensible que le dosage sérique d'anticorps [7-9]. Les anticorps sériques ont une spécificité de 99% et une sensibilité de 78% selon une méta-analyse publiée en 2014 [10].

Toutefois, il y a quelques exceptions de GEM secondaires (Néoplasie, Lupus, Sarcoïdose, Hépatite B) avec antigène PLA2R positif et des anticorps anti-PLA2R1 sériques [11]. D'aucuns pensent qu'il s'agit d'une coïncidence de GEM idiopathique avec cette pathologie associée.

En effet, le type d'immunoglobuline permet de faire la différence, car dans la GEM idiopathique, il s'agit essentiellement d'IgG4, contrairement aux formes secondaires où l'on retrouve surtout des IgG1-2 [12-14].

Cambier J et Ronco P ont proposé un arbre de diagnostic différentiel, pour les GEM idiopathiques nouvellement diagnostiqués, basé sur 3 critères histologiques : l'identification de l'antigène PLA2R1 à la biopsie rénale ; les sous classes d'IgG ; le nombre de cellules inflammatoires par glomérule [7, 8, 15-21]. Lorsque l'antigène est positif, qu'il y ait une prédominance d'IgG4 et un nombre de cellules inflammatoires par glomérule inférieur à 8, il

s'agit d'une GEM idiopathique et il n'y a pas lieu de poursuivre la recherche de causes secondaires. Et lorsque l'antigène est négatif ou positif avec IgG1-2 prédominante et nombre de cellules inflammatoires par glomérule supérieur à 8, il s'agit d'une GEM secondaire.

Pour notre patient, les sous classes d'IgG et le nombre de cellules inflammatoires par glomérule n'ont pas pu être précisés. Toutefois, devant le titre élevé d'anticorps, le diagnostic de GEM idiopathique a été retenu.

Aussi, le titre sérique d'anticorps anti-PLA2R1 a une forte valeur prédictive. Un titre élevé est corrélé avec un plus haut risque d'apparition d'un syndrome néphrotique chez les patients non néphrotique ; un plus haut risque de détérioration de la fonction rénale ; un plus long temps à la rémission du traitement immunosuppresseur ; un plus faible taux de rémission, soit spontanée ou induite par traitement immunosuppresseur ; un risque élevé de rechute [1, 7, 15-20].

D'où un intérêt du titre d'anticorps anti-PLA2R pour la décision thérapeutique. Le monitoring des anticorps pourrait avoir un intérêt dans la surveillance de la réponse au traitement. La décroissance du taux d'Ac-PLA2R précède de plusieurs semaines celle de la protéinurie. L'intérêt pourrait aussi être pronostique, permettant de détecter les patients à plus haut risque de rechute. Son ascension précède la rechute de plusieurs semaines [20].

Le dosage du titre d'anticorps anti-PLA2R est indispensable actuellement pour ses intérêts diagnostic, thérapeutique, de surveillance et pronostic.

En effet, pour le diagnostic positif de GEM idiopathique, les anticorps sériques ont une spécificité de 100% et une sensibilité de 70-80%. Dans le contexte de la pratique néphrologique en Afrique où la PBR n'est le plus souvent pas accessible, ce dosage pourrait être un argument majeur d'orientation diagnostique.

Un titre très élevé est un signe d'activité de la maladie et constitue un critère solide pour un traitement immunosuppresseur d'emblée.

Conclusion

Le monitoring du titre d'anticorps anti-PLA2R est très utile pour apprécier la réponse au traitement des patients atteints de GEMi.

Le suivi des patients en rémission nécessite la surveillance du titre d'anticorps anti PLA2R, y compris chez les patients transplantés rénaux.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.



REFERENCES

1. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(6):983-97.
2. Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int*. 2017;91(3):566-74.
3. De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(2):421-30.
4. Beck LH, Bonegio RGB, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009;361(1):11-21.
5. Zajjari Y, Aatif T, Bahadi A, Hassani K, El Kabbaj D, Benyahia M. Kidney biopsy in the Military Hospital of Morocco: Complications and histopathological findings. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2015;26(5):1044-9.
6. Okpechi I, Swanepoel C, Duffield M, Mahala B, Wearne N, Alagbe S, et al. Patterns of renal disease in Cape Town South Africa: a 10-year review of a single-centre renal biopsy database. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1853-61.
7. Hofstra JM, Debiec H, Short CD, Pellé T, Kleta R, Mathieson PW, et al. Antiphospholipase A2 Receptor Antibody Titer and Subclass in Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1735-43.
8. Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, Steinmetz O, Fechner K, et al. An immunofluorescence test for phospholipase-A₂-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2526-32.
9. Qin W, Beck LH, Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(6):1137-43.
10. Du Y, Li J, He F, Lv Y, Liu W, Wu P, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(8): e104936.
11. Stehlé T, Audard V, Ronco P, Debiec H. Phospholipase A2 receptor and sarcoidosis-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(6):1047-50.
12. Noël LH, Aucouturier P, Monteiro RC, Preud'Homme JL, Lesavre P. Glomerular and serum immunoglobulin G subclasses in membranous nephropathy and anti-glomerular basement membrane nephritis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1988;46(2):186-94.
13. Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, Okuyama S, Masai R, Maki N, et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(3):574-9.
14. Qu Z, Liu G, Li J, Wu L, Tan Y, Zheng X, et al. Absence of glomerular IgG4 deposition in patients with membranous nephropathy may indicate malignancy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1931-7.
15. Ruggenti P, Debiec H, Ruggiero B, Chianca A, Pellé T, Gaspari F, et al. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody Titer Predicts Post-Rituximab Outcome of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(10):2545-58.
16. Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, Wetzels JFM. Association of anti-PLA₂R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(8):1386-92.
17. Hofstra JM, Beck LH, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A₂ receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(6):1286-91.
18. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RAK. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(6):1357-66.
19. Hoxha E, Harendza S, Pinnschmidt H, Panzer U, Stahl RAK. PLA2R antibody levels and clinical outcome in patients with membranous nephropathy and non-nephrotic range proteinuria under treatment with inhibitors of the renin-



- angiotensin system. *PloS One*. 2014;9 (10):e110681.
20. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, Roberts SA, Harris S, Nikam M, 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 (5):940-8.
21. Cambier J-F, Ronco P. Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7 (10):1701-12.