



الأكاديمية الجزائرية للعلوم أمراض الحساسية
Académie Algérienne d'Allergologie

Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



ARTICLE ORIGINAL

L'intérêt diagnostique des anticorps anti récepteur de la phospholipase A2 dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse : à propos de 5 cas.

The diagnostic relevance of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in extra-Membranous glomerulonephritis: A study of 5 cases.

Meroua Merzougui ^a, Hacene Meriche ^a Amina Allouch Kerboua ^a, Sabiha Gadiri ^a, Hichem Frigaa ^b, Khelifa Rahmouni ^b

^a Service d'Immunologie, Clinique Sainte Thérèse, CHU Annaba, 23000 Annaba, Algérie

^b Service de néphrologie, Hopital Ibn Sina, CHU Annaba 23000 Annaba, Algérie

MOTS CLÉS

auto-anticorps ;
Fonction rénale ;
GEM ;
PLA2-R.

Résumé

Introduction : La glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM) est la cause la plus fréquente des syndromes néphrotiques primitifs de l'adulte. La présence d'anticorps circulants anti-récepteur de la phospholipase A2 (AC anti-PLA2R) est un marqueur diagnostique de la GEM primitive

Méthodes : Nous rapportons des observations de 5 patients atteints de GEM d'âge moyen de 44 ans avec des âges extrêmes allant de 30 ans jusqu'à 58 ans et dont le sexe ratio est de 3H/2F étaient hospitalisés en néphrologie pour une exploration de GEM; ces patients ont en commun la contre-indication de la ponction biopsie rénale. La recherche des anticorps anti PLA2-R a été effectuée par un test immunoenzymatique ; la recherche des AAN ainsi que les ANCA a été réalisée par immunofluorescence indirecte et immunodot respectivement ; Une électrophorèse des protéines sériques a été également faite.

Résultats : Les signes cliniques varient selon le cas mais les anticorps anti PLA2-R étaient positifs chez tous les patients avec un titre différent ; les ANCA ainsi que les AAN étaient négatifs ; des profils similaires ont été rencontrés à l'électrophorèse des protéines sériques.

Conclusion : Les anti-PLA2R circulants s'avèrent un test d'une grande valeur diagnostique de la GEM pour les patients chez qui la biopsie rénale est contre-indiquée.

© 2023 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés.

KEYWORDS

autoantibodies;

Abstract

Introduction: Extramembranous glomerulonephritis (EMG) is the most common cause of primary nephrotic syndromes in adults. The presence of circulating anti-

EMG;
PLA2-R;
Renal function.

phospholipase A2 receptor (anti-PLA2R) antibodies is a diagnostic marker for primary EMG.

Methods: We report observations of 5 patients with GEM with a mean age of 44 years. The extreme ages ranging from 30 to 58 years old and whose sex ratio is 3M/2F; were hospitalized in nephrology for EMG exploration. These patients have in common the contraindication of renal puncture biopsy. The search for anti PLA2-R antibodies was carried out by an immunoenzymatic test; the search for ANA and ANCA was carried out by indirect immunofluorescence and immunodot respectively; Serum protein electrophoresis was also done.

Results: The clinical signs vary according to the case but the anti PLA2-R antibodies were positive in all patients with a different titer; the ANCA as well as the AAN were negative; similar profiles were encountered on serum protein electrophoresis.

Conclusion: Circulating anti-PLA2Rs prove to be a test of great diagnostic value for GEM for patients in whom renal biopsy is contraindicated.

© 2023 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : maroumer93@gmail.com (M. Merzougui)

Introduction :

La glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM) est la cause la plus fréquente des syndromes néphrotiques primitifs de l'adulte (1). La démarche de diagnostic étiologique de cette dernière associe classiquement la recherche d'arguments clinique et paraclinique et la réalisation d'une biopsie ponction rénale (PBR). La présence d'anticorps circulants anti-récepteur de la phospholipase A2 (AC anti-PLA2R) est un marqueur diagnostique de la glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) primitive (2). En 2009 une publication nord-américaine dans le New England Journal of Medicine identifie pour la première fois un antigène cible impliqué dans l'auto-immunisation responsable de la GEM idiopathique chez l'adulte 'le récepteur de type M de la phospholipase A2'. 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 (3). Le récepteur de PLA2 appartient à la famille des récepteurs du mannose recyclés par endocytose (4). 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'oxygène (5). On estime que 70% à 80% des patients souffrant de GEM primitive présentent des anticorps anti-PLA2R, ils peuvent être révélés par IFI sur cellules transfectées ou par test immunoenzymatique de type ELISA.

La disponibilité de tests immunologiques pour le dosage de cet anticorps a été à la base de nombreuses publications ces dernières années.

Le KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) a publié en 2021 de nouveaux algorithmes de diagnostic et pronostic pour la prise en charge des GEM. D'un point de vue diagnostique, la présence d'anticorps anti-PLA2R en l'absence de cause secondaire identifiée lors du bilan étiologique permettrait de s'affranchir de la PBR. (5)

Nous rapportons des observations de 5 patients atteints de GEM avec des anticorps anti-PLA2R positifs en absence des résultats des ponctions biopsie rénale suite à la contre-indication de cette dernière.

Patients et méthodes

Les patients inclus dans notre étude sont au nombre de 5, d'âge moyen de 44 ans avec des âges extrêmes allant de 30 ans jusqu'à 58 ans et dont le sexe ratio est de 3H/2F ; étaient hospitalisés en néphrologie pour une exploration de GEM. Ces patients ont en commun la contre-indication de la PBR. La recherche des anticorps anti PLA2-R a été effectuée par un test immunoenzymatique ELISA EUROIMMUN avec recherche des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ANCA et des anticorps anti nucléaires AAN par technique immunodot et immunofluorescence indirecte sur cellules HEP-2 (BIOSYSTEM) pour les diagnostics différentiels des vascularites et connectivites. Une électrophorèse des protéines sériques sur gel d'agarose a été également réalisée.

Résultats

OBSERVATION 1 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 30 ans de sexe féminin sans profession, hospitalisée en néphrologie (CHU ANNABA) qui présentait une faiblesse, fatigue, une dégradation de la fonction rénale avec une glomérulonéphrite extramembranaire rapidement progressive et une hémoptysie son bilan rénal d'admission était perturbé avec une concentration d'urée de 15 mmol/l et de créatinine de 200 µmol/l, la ponction biopsie rénale était contre indiquée à cause d'un trouble de coagulation chez cette patiente. Une recherche d'Ac anti-PLA2R a été réalisé qui s'est avérés positifs avec un titre de 63 RU/ml. Une électrophorèse des protéines sériques a été effectuée et a montré la présence d'une réaction inflammatoire subaigüe. Les ANCA et les AAN étaient négatifs.

OBSERVATION 2 :

Il s'agit d'un malade de sexe masculin âgé de 35 ans commerçant de profession, hospitalisé en néphrologie au CHU Annaba, qui souffrait d'une asthénie, œdèmes, d'un syndrome néphrotique profond avec une insuffisance rénale; le bilan rénal a donné les résultats suivants : une concentration d'urée de 35 mmol/l et de créatinine de 234 µmol/l. La ponction biopsie rénale était contre indiquée à cause de la non coopération du malade; le bilan immunologique réalisé au niveau du service d'immunologie a montré la présence des anticorps anti -PLA2-R avec un titre de 56 RU/ml; l'électrophorèse des protéines sériques a donné un profil sérique en faveur d'une fuite protéique. Les ANCA étaient négatifs mais les AAN étaient positifs en screening avec un aspect homogène AC1 de titre à un 1/1280^{ème} sans cibles antigéniques en identification.

OBSERVATION 3 :

Il s'agit d'une patiente âgée de 44 ans de sexe féminin sans profession; hospitalisée au niveau du service de néphrologie du CHU ANNABA qui présentait une fatigue intense, un syndrome néphrotique profond avec une insuffisance rénale sévère; des arthralgies au niveau des grandes articulations, un gonflement au niveau des chevilles et jambes et une myocardite. La ponction biopsie rénale était contre indiquée à cause de ces reins de petite taille; le bilan rénal d'admission était perturbé avec une concentration d'urée de 29 mmol/l et de créatinine de 301 µmol/l. La réalisation d'un bilan immunologique a montré des anticorps anti PLA2-R à un titre de 24 RU/ml; l'électrophorèse des protéines sériques a montré une réaction inflammatoire chronique évolutive avec une hypoalbuminémie; la recherche des ANCA ainsi que les AAN étaient négatives.

OBSERVATION 4 :

Il s'agit d'un patient du sexe masculin âgé de 53 ans, chauffeur de profession, qui présentait un syndrome néphrotique profond avec des œdèmes au niveau des membres inférieurs, des chevilles et des pieds; La ponction biopsie rénale était contre indiquée à cause de la non coopération du malade. Son bilan biologique était comme suit: la concentration de l'urée était de 50 mmol/l et celle de la créatinine était de 322 µmol/l, une protéinurie massive; une hypercholestérolémie et une hypoalbuminémie; pour son bilan immunologique effectué à notre laboratoire: les anticorps anti PLA2-R ont été retrouvés avec un titre de 45 RU/ml. L'électrophorèse des protéines sériques a montré un profil typique d'un syndrome néphrotique. Les ANCA et les AAN étaient négatifs.

OBSERVATION 5 :

Il s'agit d'un malade de 58 ans du sexe masculin hospitalisé en néphrologie (CHU ANNABA). Qui souffrait des œdèmes des membres inférieurs ainsi que du visage et de l'abdomen; une pression artérielle diastolique (PAD) \geq 160 mmHg; une protéinurie; une hématurie et une néphropathie glomérulaire. La ponction biopsie rénale était contre indiquée à cause de son HTA élevée; Le bilan biologique d'admission montrait une concentration d'urée de 43 mmol/l et celle de la créatinine de 299 µmol/l avec une hypoalbuminémie; son bilan immunologique a révélé la présence des anticorps anti PLA2-R avec un titre de 52 RU/ml, l'électrophorèse des protéines sériques a montré la présence d'une fuite protéique avec une hypoalbuminémie à 25g/l; les ANCA et les AAN étaient négatifs.

Discussion

La Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse (GEM) est une maladie auto-immune rénale rare qui représente la première cause de syndrome néphrotique de l'adulte (6). Elle est caractérisée par la présence des anticorps anti-PLA2R dont la spécificité semble proche de 100 % et la sensibilité de 78 % (7)

Ces anticorps ne sont détectés ni chez les patients avec d'autres maladies rénales ou systémiques, ni chez les sujets sains. Cela conduit certains auteurs à proposer que la ponction biopsie rénale ne soit plus systématique, plus particulièrement lorsqu'il existe des contre-indications relatives à sa réalisation (8) exactement comme dans les cas rapportés dans notre étude

Un test positif pour la recherche des anticorps anti-PLA2R se voit dans 50 à 80 % des GEM primaires.

La grande variabilité des résultats entre les études relève de plusieurs causes : la nature du test utilisé, avec les immunoempreintes, l'IFI et le multiplexage plus sensible que le test ELISA, l'origine ethnique, avec une plus faible prévalence dans les études japonaises (9)

L'âge moyen étaient de 44 ans avec un intervalle allant de 30 ans jusqu'à 58 ans, Nous avons retrouvé aussi une prédominance masculine avec un sexe ratio homme/femme de 1,5 ce qui concorde avec les données de la littérature qui disent que quatre-vingt pour cent des GEM sont donc primaires, touchant préférentiellement les hommes (sex-ratio de 2 :1) de 30 à 50 ans (8)

Pour les signes cliniques : on a observé la présence du syndrome néphrotique chez 4/5 de nos patients avec un ou plusieurs de ces signes tel que : la fatigue ,les œdèmes, la protéinurie, l'hypoalbuminémie ,l'hypercholestérolémie ce qui entente avec les données de plusieurs auteures : 60 à 80 % des patients atteints de néphropathie membraneuse présentent un syndrome néphrotique ; le reste se présente avec une protéinurie asymptomatique (<3,5 g/24 h) et environ 60% d'entre eux évolueront vers un syndrome néphrotique complet. (10) (11)

1 patient sur 5 a présenté une hématurie, une HTA a été observée seulement chez un seul patient ce qui corrèle avec les données de certains auteurs qui ont retrouvé que l'hématurie microscopique de faible débit est présente dans 30 à 50 % des cas. Une hypertension artérielle et un certain degré d'insuffisance rénale sont présents chez 30 % des patients au moment du diagnostic. (12)

L'insuffisance rénale aiguë est rare et peut être causée par une hypovolémie due à une diurèse agressive (8) et elle a été notée chez 2/5 de nos malades.

Les autres signes cliniques retrouvés : l'hémoptysie, l'arthralgie et la myocardie qui sont non spécifiques et probablement liés à d'autres maladies sous-jacentes.

Le bilan biologique a retrouvé une élévation des taux de créatinine et d'urée témoignant une perturbation de la fonction rénal, l'électrophorèse des protéines sériques a donné dans la plus part des cas 3/5 un profil d'un syndrome néphrotique dans les deux cas restants on a observé la présence d'une réaction inflammatoire résultant du processus auto-immun a l'origine de la GEM

Les ANCA et les AAN étaient négatifs, dans l'observation numéro 2 la positivité des AAN en IFI sans anti-DNA et anti-ENA en identification peu correspondre à une situation de dysrégulation immunitaire non auto-immune qui peut se rencontrer lors des infections aiguës ou chroniques ou suite à la prise de certains médicaments mais dans tous les cas un contrôle doit être fait chaque 3 mois pour suivre leur évolution.

La positivité des anticorps anti PLA2R chez tous les patients et en association avec les signes cliniques orientent le diagnostic vers la GEM même en absence de la ponction biopsie rénale qui est considérée comme le gold standard. Le diagnostic de la GEM a été retenu chez ces patients.

Conclusion

Les avancées récentes dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques des GEM idiopathiques ont induit un changement de paradigme pour le diagnostic et le suivi des patients (8) (13) (14) et la disponibilité des tests immunologique pour la recherche des anticorps anti-PLA2-R avec ses très bonnes performances en termes de sensibilité et de spécificité est un outil de grande valeur dans l'établissement de l'étiologie idiopathique des GEM et l'introduction raisonnée de la sérologie auto-immune dans les algorithmes décisionnels et surtout dans le cadre de contre-indications à la PBR.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Jdidou M, Bouattar T, Benamar L, Bayahia R, Ouzeddoun N. Les glomérulonéphrites extramembraneuses. Profil épidémiologique, clinique, étiologique et évolutif : à propos de 71 cas. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2021 Sep;17(5):325.
2. Jullien P, Seitz-Polski B, Maillard N, Thibaudin D, Laurent B, Claisse G, et al. Intérêt pronostique des anticorps anti-PLA2R dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses primitives. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2014 Sep;10(5):277-8.
3. 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. *New England Journal of Medicine*. 2009 Jul 2;361(1):11-21.
4. Pozdzik AA, Debiec H, Brochériou I, Husson C, Rorive S, Broeders N, et al. Anticorps anti-EPN et anti-PLA2R dans les glomérulopathies extramembraneuses : le point en 2014. *Rev Med Brux*. 2015;

5. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*. 2021 Oct;100(4):S1–276.
6. Seitz-Polski BS. Nouveaux marqueurs diagnostiques et pronostiques dans la glomérulonéphrite extra-membraneuse: suivi des anticorps anti-PLA2R1 chez le greffé rénal: caractérisation des épitopes reconnus par les anticorps anti-PLA2R1: identification d'une nouvelle cible antigénique. Université Nice Sophia Antipolis, 2014. Français. NNT : 2014NICE4142
7. Miot C, Poli C, Beauvillain C, Jeannin P, Renier G, Subra JF, et al. Apport de l'immunologie à la prise en charge diagnostique et thérapeutique des glomérulonéphrites extramembraneuses. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2017 Sep;2017(495):38–46.
8. Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *The Lancet*. 2015 May;385(9981):1983–92.
9. 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. Benigni A, editor. *PLoS ONE*. 2014 Aug 19;9(8):e104936.
10. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic Membranous Nephropathy: Diagnosis and Treatment. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008 May;3(3):905–19.
11. Hladunewich MA, Troyanov S, Calafati J, Cattran DC. The Natural History of the Non-Nephrotic Membranous Nephropathy Patient. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009 Sep;4(9):1417–22.
12. Dahan K. Physiopathologie, démarche diagnostique et avancées thérapeutiques dans les glomérulonéphrites extra-membraneuses. *La Revue de Médecine Interne*. 2016 Oct;37(10):674–9.
13. Obrisca B, Ismail G, Jurubita R, Baston C, Andronesi A, Mircescu G. Antiphospholipase A2 Receptor Autoantibodies: A Step Forward in the Management of Primary Membranous Nephropathy. *BioMed Research International*. 2015;2015:1–8.
14. De Vriese AS, Glasscock RJ, Nath KA, Sethi S, Fervenza FC. A Proposal for a Serology-Based Approach to Membranous Nephropathy. *JASN*. 2017 Feb;28(2):421–30.