

Veille bibliographique – Novembre 2016

Les glomérulopathies extramembraneuses (GEM) sont des maladies rares (incidence annuelle 1 nouveau cas /100,000 habitants) qui sont le plus souvent auto-immunes, c'est-à-dire que la réponse anticorps est dirigée contre un antigène du soi, en l'occurrence un antigène du podocyte.

La GEM est la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique chez l'adulte. Des progrès considérables ont été accomplis ces dernières années dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques, avec l'identification d'un antigène chez le nouveau-né (endopeptidase neutre) et de 2 antigènes (récepteur de la phospholipase A2 [PLA2R], thrombospondine de type 1, domaine 7A [THSD7A]) (1-3) chez l'adulte.

L'identification de PLA2R a permis le développement de tests (dosage des anticorps, mise en évidence de l'antigène dans les biopsies) qui ont transformé la prise en charge de ces patients.

Cette veille bibliographique est consacrée aux publications majeures en 2016 sur cette maladie.

Mise au point d'un test de détection des anticorps anti-THSD7A en immunofluorescence



Pr Pierre RONCO

Hoxha E, Beck LH Jr, Wiech T, Tomas NM, Probst C, Mindorf S, Meyer-Schwesinger C, Zahner G, Stahl PR, Schöpfer R, Panzer U, Harendza S, Helmchen U, Salant DJ, Stahl RA. An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2016 Jul 19.

Les groupes de Rolf Stahl à Hambourg et de David Salant à Boston ont utilisé le premier test mis au point par Euroimmun pour la détection en immunofluorescence (IFT) des anticorps anti-THSD7A incubés avec des cellules transfectées selon le même principe que pour la détection des anti-PLA2R. Comparé au Western blot qui est la technique de référence, l'IFT a une sensibilité de 92% et une spécificité de 100%.

Trois cohortes totalisant 1276 patients ont été analysées. La prévalence cumulée des anticorps anti-THSD7A dans le sérum et de l'antigène THSD7A dans les biopsies est de 3.1%. Sur les 40 patients ayant une GEM en rapport avec une immunité anti-THSD7A, 8 ont développé un cancer dans un intervalle de temps inférieur à 3 mois. La prévalence des cancers semble plus élevée que chez les patients ayant une immunité anti-PLA2R.

En outre, contrairement à la prévalence beaucoup plus élevée des GEM chez les hommes, l'immunité anti-THSD7A semble être plus fréquente chez la femme. Ces résultats devront être confirmés dans d'autres séries. Le test IFT sera prochainement commercialisé et associera probablement sur la même « chip » les cellules transfectées avec le cDNA de PLA2R et de THSD7A.

Pathogénicité des anticorps anti-THSD7A



Pr Pierre RONCO

Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, Fester L, Helmchen U, Gerth J, Bachmann F, Budde K, Koch-Nolte F, Zahner G, Rune G, Lambeau G, Meyer-Schwesinger C, Stahl RA. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. J Clin Invest. 2016 126:2519-2532.

Anders HJ, Ponticelli C. Glomerular disease: Membranous nephropathy and the Henle-Koch postulates. Nat Rev Nephrol. 2016 12:447-448.

La pathogénicité des anticorps anti-PLA2R n'a pu être démontrée jusqu'à ce jour en raison de l'absence d'expression de l'antigène sur les podocytes murins et de modèle de souris transgénique, même si les corrélations entre le taux d'anticorps anti-PLA2R et l'activité clinique de la maladie suggèrent une relation de cause à effet.

L'équipe de Rolf Stahl a mis à profit la présence de l'antigène THSD7A à la surface des podocytes de souris pour établir la pathogénicité des anticorps anti-THSD7A humains après injection de sérums positifs ou des Ig purifiées à partir de ces sérums à la souris. Les animaux développent une GEM avec des dépôts immunologiques extramembraneux constitués d'Ig humaine et une protéinurie.

Toutefois, les effets semblent plus importants avec le sérum qu'avec les Ig purifiées, ce qui suggère que d'autres composants du sérum (Ig d'autre spécificité) pourraient jouer un rôle. Un effet direct des anticorps, indépendant du complément, est envisagé.

Ces résultats établissent que la pathogénie de la GEM obéit au postulat de Henle-Koch qui a été initialement établi pour établir les liens de causalité entre agent infectieux et maladie.

Association des anticorps anti-THSD7A avec une GEM paranéoplasique



Pr Pierre RONCO

Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, Zahner G, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, Wenzel U, Janneck M, Steinmetz OM, Panzer U, Harendza S, Stahl RA. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. N Engl J Med. 2016 374:1995-1996.

Le premier cas a été publié sous forme de lettre dans le NEJM chez une femme ayant un cancer de la vésicule biliaire métastasé. Cette patiente avait un taux élevé d'anticorps anti-THSD7A qui ont disparu après la mise en route de la chimiothérapie. L'antigène THSD7A a été détecté dans les cellules tumorales et un ganglion, à la fois dans la métastase et les cellules dendritiques dont le rôle est de présenter l'antigène aux cellules immunocompétentes.

Dans l'étude germano-américaine présentée ci-dessus, il y avait en outre 2 cancers de la prostate, 1 lymphome de MALT, 2 cancers digestifs, et 2 tumeurs gynécologiques dont 1 cancer de l'endomètre (mise en évidence de l'antigène THSD7A dans les ganglions métastatiques (cellules tumorales et dendritiques)).

Voies d'activation du complément dans les GEM



Pr Pierre RONCO

Bally S, Debiec H, Ponard D, Dijoud F, Rendu J, Fauré J, Ronco P, Dumestre-Perard C. Phospholipase A2 Receptor-Related Membranous Nephropathy and Mannan-Binding Lectin Deficiency. J Am Soc Nephrol. 2016 May 6.

Il existe un paradoxe lié à la prédominance de l'IgG4 dans les dépôts immunologiques alors que cette sous-classe d'Ig n'active pas le complément. On considère généralement que l'activation du complément conduisant à la formation de MAC (complexe d'attaque membranaire C5b-9) résulte de l'activation de la voie des lectines fixant le mannose (MBL) et d'une hyperactivité de la voie alterne.

Dans une étude collaborative avec Stéphane Bally à Chambéry et des biologistes de Grenoble chez un patient ayant présenté des infections ORL répétées dans l'enfance, mon groupe a montré qu'une déficience totale en MBL pouvait néanmoins développer une GEM typique. Des études de séquence du gène codant pour MBL (MBL2) ont montré que 4 patients sur les 77 ayant une GEM primitive étaient déficients en MBL.

Ces résultats mettent en évidence le rôle majeur de la suractivation de la voie alterne du complément dans la GEM, et suggèrent que des anomalies des protéines régulatrices de la voie alterne, génétiques ou immunologiques (anticorps), pourraient être à l'origine de cet emballement.

Allèles du complexe majeur d'histocompatibilité et prédisposition à la GEM



Pr Pierre RONCO

Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenhauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, Voinescu C, Patel N, Pearce K, Hubank M, Stephens HA, Laundry V, Padmanabhan S, Zawadzka A, Hofstra JM, Coenen MJ, den Heijer M, Kiemeneij LA, Bacq-Daian D, Stengel B, Powis SH, Brenchley P, Feehally J, Rees AJ, Debiec H, Wetzels JF, Ronco P, Mathieson PW, Kleta R. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 2011 364: 616–626

Cui Z, Xie LJ, Chen FJ, Pei ZY, Zhang LJ, Qu Z, Huang J, Gu QH, Zhang YM, Wang X, Wang F, Meng LQ, Liu G, Zhou XJ, Zhu L, Lv JC, Liu F, Zhang H, Liao YH, Lai LH, Ronco P, Zhao MH. MHC Class II Risk alleles and amino acid residues in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2016 Nov 16.

Nous avons montré au sein de notre consortium européen, que la GEM « idiopathique » était associé à des variants du gène de réponse immune HLA-DQA1 et du gène PLA2R1 codant pour l'antigène majoritaire des GEMs.

Dans une étude collaborative avec des chercheurs de l'Université de Pékin portant sur 261 patients atteints de GEM « idiopathique » et 599 contrôles, nous avons montré que les 2 haplotypes à risque dans une population Han chinoise étaient DRB1*1501 (HLA-DR2b)-DQA1*0102-DQB1*0602 et DRB1*0301 (HLA-DR3)-DQA1*0501-DQB1*0201. Ceci élargit donc le nombre des variants de prédisposition à la maladie dans le locus HLA-D. Il a été possible d'identifier les acides aminés présents dans les molécules HLA codées par ces variants, en particulier au niveau du site de reconnaissance des épitopes de PLA2R qui seront présentés au récepteur des cellules T, et d'en inférer les épitopes T potentiellement reconnus.

Rituximab pour le traitement des GEM idiopathiques sévères



Pr Pierre RONCO

Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, Michel PA, Mihout F, Dussol B, Matignon M, Mousson C, Simon T, Ronco P; GEMRITUX Study Group. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. J Am Soc Nephrol. 2016 Jun 27

Grâce à un PHRC national, nous avons mené à bien le premier essai randomisé comparant le rituximab ajouté à un traitement anti-protéinurique au traitement protéinurique seul dans une cohorte de 75 patients.

Cet essai qui a mobilisé 31 centres français a permis d'établir l'efficacité du rituximab sur la rémission immunologique (disparition des anticorps anti-PLA2R) à 3 mois, précédant la rémission clinique (rémission complète ou partielle de la protéinurie) qui peut être retardée en raison du temps nécessaire à la réparation de la paroi du capillaire glomérulaire. Il a confirmé que le rituximab était très bien toléré (même nombre d'évènements indésirables sévères que dans le groupe contrôle).

Deux enseignements supplémentaires sont la fréquence élevée des rémissions spontanées tardives chez des malades qui à l'inclusion avaient un syndrome néphrotique sévère et persistant, et l'augmentation du taux d'albumine sérique avant la diminution de la protéinurie.

Il reste des questions importantes concernant notamment le protocole d'administration, la dose de rituximab initiale, la nécessité éventuelle de réinjection notamment quand le taux d'anticorps anti-PLA2R ne baisse pas.

Cet essai est un élément supplémentaire en faveur de l'utilisation du rituximab en première intention dans les formes sévères de syndrome néphrotique et des anticorps anti-PLA2R, biomarqueur beaucoup plus sensible que la protéinurie pour la surveillance de l'efficacité du traitement.

Ces publications récentes montrent combien les progrès continuent à marche rapide tant dans le domaine de la physiopathologie que dans celui des biomarqueurs et du traitement.

Autres Références

1. *Debiec H, Guignonis V, Mougnot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, Ronco P. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. New Engl J Med 2002 346:2053-2060.*
2. *Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic MN. N Engl J Med 2009 361: 11-21.*
3. *Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, Dolla G, Hoxha E, Helmchen U, Dabert-Gay AS, Debayle D, Merchant M, Klein J, Salant DJ, Stahl RA, Lambeau G. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. N Engl J Med 2014 371: 2277-2287*