

## Glomérulonéphrite extramembraneuse lupique avec anticorps anti-PLA2R positifs.

Hassani Mohamed<sup>1</sup>, Harmouch Taoufiq<sup>2</sup>;

<sup>1</sup>Service de Néphrologie - Hémodialyse, Hôpital militaire Moulay Ismaïl Meknès.

<sup>2</sup>Service d'anatomopathologie. Faculté de Médecine et de Pharmacie - Université Mohamed ben Abdellah de Fès.

Correspondant : Hassani Mohamed.

### Résumé :

*Introduction : La glomérulonéphrite extra-membraneuse est l'une des causes les plus fréquentes du syndrome néphrotique de l'adulte non diabétique, pouvant atteindre jusqu'à un tiers des cas. Observation : Une patiente de 60 ans s'est présentée avec un syndrome néphrotique impur avec fonction rénale normale. Le bilan immunologique a noté des anticorps anti-nucléaires négatifs et des anticorps anti-DNA natifs positifs. Les fractions du complément ont été normales et les sérologies de l'hépatite B et C ainsi que celle de l'HIV ont été négatives. La recherche d'anticorps anti-PLA2R était positive. Une ponction biopsie rénale a mis en évidence une GEM lupique avec à l'immunofluorescence, des dépôts d'IgM, IgG, C3, C1q, kappa et lambda. Les anticorps anti-PLA2R étaient localisés avec PLA2R au niveau des fragments rénaux analysés. La mise sous mesures hygiéno-diététiques, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et statine a entraîné une rémission partielle du syndrome néphrotique. Deux ans après, la patiente est entrée en rémission complète maintenue pendant déjà une année. Conclusion : Les données sur la physiopathologie des glomérulonéphrites extra-membraneuses humaines ont progressé après la découverte d'anticorps anti-PLA2R et l'identification de l'antigène PLA2R. Il est évident que plus de données sont nécessaires avant que nous puissions conclure que la présence d'anticorps anti-PLA2R reflète toujours une GEM idiopathique sans nécessité de rechercher une cause secondaire sous-jacente.*

**Mots clés :** glomérulonéphrite extra-membraneuse ; Anticorps anti-PLA2R ; Antigène PLA2R.

### Abstract:

*Introduction: Membranous glomerulonephritis is one of the most common causes of nephrotic syndrome in non-diabetic adults, accounting for up to one third of cases. Case report: A 60-year-old woman presented with impure nephrotic syndrome and normal renal function. The immunoassay noted negative anti-nuclear antibodies and positive anti-DNA antibodies. The complement was normal, and hepatitis B and C and HIV serologies were negative. Anti-PLA2R antibodies were positive. A renal biopsy revealed membranous lupus nephritis with immunostaining deposits of IgM, IgG, C3, C1q, kappa and lambda. A positive glomerular capillary stain for anti-PLA2R antigen. The nonimmunosuppressive therapy, angiotensin II receptor blocker and lipid lowering drugs resulted in partial remission of the nephrotic syndrome. Two years later, the patient attained complete remission which has been maintained for a year. Conclusion: The pathophysiology of human membranous glomerulonephritis increased after the discovery of anti-PLA2R antibodies and the identification of PLA2R antigen. It is obvious that more data are needed before we can conclude that the presence of anti-PLA2R antibodies always reflects an idiopathic membranous without the need to look for an underlying secondary cause.*

**Keywords:** Membranous glomerulonephritis; Anti-PLA2R antibody; PLA2R antigen.

Date of Submission: 26-04-2018

Date of acceptance: 14-05-2018

### I. Introduction :

La glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM) est une cause majeure de syndrome néphrotique chez l'adulte. C'est une maladie auto-immune du rein dont l'évolution clinique est variable. Les signes histologiques de la GEM sont caractéristiques [1]. L'identification du récepteur de type M de la phospholipase A2 (PLA2R), le premier antigène podocytaire impliqué dans les GEM idiopathiques auto-immunes par Beck, a ouvert le domaine de la recherche dans ce sens pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la GEM.

## **II. Observation :**

Notre cas concerne une patiente de 60 ans sans antécédents pathologiques notables qui a présenté des arthralgies suivies d'œdèmes des membres inférieurs d'installation progressive sans autre manifestation extra-articulaire. L'examen clinique était sans particularité en dehors des œdèmes atteignant les genoux. La tension artérielle était normale haute à 140/90 mm Hg et l'examen des urines à la bandelette urinaire a trouvé une albuminurie avec hématurie microscopique. Le bilan biologique a montré un syndrome néphrotique avec protéinurie abondante à 9,60 g/24 heures, hypoprotidémie à 50 g/l et hypoalbuminémie à 21 g/l. La fonction rénale était normale avec créatinine sérique à 8 mg/l, sans syndrome inflammatoire et sans anémie, l'Hb était à 14,7 g/dl. Le bilan immunologique a noté des anticorps anti-nucléaires négatifs et des anticorps anti-DNA natifs positifs à 1/20 pour un seuil de positivité à 1/10. Les fractions C3 et C4 du complément ont été normales et les sérologies de l'hépatite B et C ainsi que celle de l'HIV ont été négatives. La recherche d'anticorps anti-PLA2R est revenue positive. Une ponction biopsie rénale a mis en évidence une GEM lupique (Figures 1 et 2) avec à l'immunofluorescence, des dépôts d'IgM, IgG, C3, C1q, kappa et lambda. Devant ce résultat inattendu, une relecture des lames par les anatomopathologistes a confirmé le même résultat. Une nouvelle recherche des anti-PLA2R par un laboratoire différent est revenue encore positive. Les anticorps anti-PLA2R étaient localisés avec PLA2R au niveau des fragments rénaux analysés. La patiente a été mise sous mesures hygiéno-diététiques, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et statine aboutissant à une résolution progressive du syndrome néphrotique avec persistance d'une protéinurie de l'ordre de 2 à 3g/24 heures. Deux ans après, la patiente est entrée en rémission complète pendant déjà une année, (protéinurie aux alentours de 200 à 300 mg/24 heures). La patiente est toujours sous traitement par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II et statine.

## **III. Discussion :**

Le récepteur phospholipase A2 de type M (PLA2R) a récemment été identifié comme un antigène cible majeur impliqué dans la GEM idiopathique chez l'adulte [2]. Des autoanticorps circulants dirigés contre PLA2R ont été retrouvés chez 70 à 80% des patients atteints de GEM idiopathique, mais pas chez ceux présentant une GEM secondaire ou d'autres maladies rénales. Il a été suggéré que le taux sérique d'auto-anticorps anti-PLA2R pourrait être utilisé pour le diagnostic de la GEM idiopathique et pour le suivi de la réponse au traitement [2,3,4].

Les mécanismes précis de la pathogénèse conduisant à la GEM primitive sont encore largement inconnus. Cependant, l'identification des autoanticorps anti-PLA2R a mis en évidence une association entre ces auto-anticorps et la pathogénèse de la maladie [2]. La présence d'autoanticorps anti-PLA2R dans des formes secondaires de GEM est supposée être soit sporadique, basée sur des différences ethniques ou due à une présence parallèle coïncidente de GEM primitive. Par conséquent, il ne pourrait pas être exclu que les autoanticorps anti-PLA2R soient présents dans quelques cas de GEM jugées secondaires en raison d'une autre pathologie connue [5].

Dans une étude récente, un des 20 patients chinois atteints de GEM lupique ainsi qu'un des 16 patients atteints de GEM secondaire à l'hépatite virale B et 3 des 10 patients atteints de GEM secondaire au cancer avaient l'anti-PLA2R positif [7]. Dans une autre étude, l'immunofluorescence anti-PLA2R sur le tissu de biopsie rénale était positive chez 14 des 80 patients atteints de GEM secondaire. Ces 14 patients comprenaient une personne atteinte du syndrome de Sjögren, trois ayant chacun une sarcoïdose et des néoplasies, et sept patients présentant une GEM liée à l'hépatite virale C [6]. Pourtant, la présence possible d'anticorps anti-PLA2R dans les GEM secondaires reste controversée. Ainsi, il a été observé un cas de GEM précédant de peu le diagnostic de sarcoïdose et le développement d'une néphrite interstitielle granulomateuse, dans lequel des anticorps anti-PLA2R et l'antigène PLA2R ont été mis en évidence dans le sérum et la biopsie rénale, respectivement [8]. Bien qu'il puisse s'agir d'une coïncidence de 2 maladies, la rémission du syndrome néphrotique sous corticoïdes plaide en faveur d'un lien de causalité. Cette observation illustre aussi la difficulté croissante de distinguer entre formes primitives et secondaires.

Dans notre cas, même s'il s'agit d'une patiente âgée et les anticorps anti-DNA natifs ne sont pas très fortement positifs, les lésions histologiques rénales et l'immunofluorescence confirment le diagnostic de GEM lupique. De plus, la recherche de l'anti-PLA2R sérique était positive à deux reprises avec confirmation par la mise en évidence de l'antigène PLA2R dans la biopsie rénale. L'analyse d'un nombre suffisamment grand de cas de GEM secondaires permettra d'éclaircir cette question. Il convient de noter que, même si l'association de ces autoanticorps anti-PLA2R avec la maladie suggère un rôle causal, cela n'a pas encore été confirmé expérimentalement.

## **IV. Conclusion :**

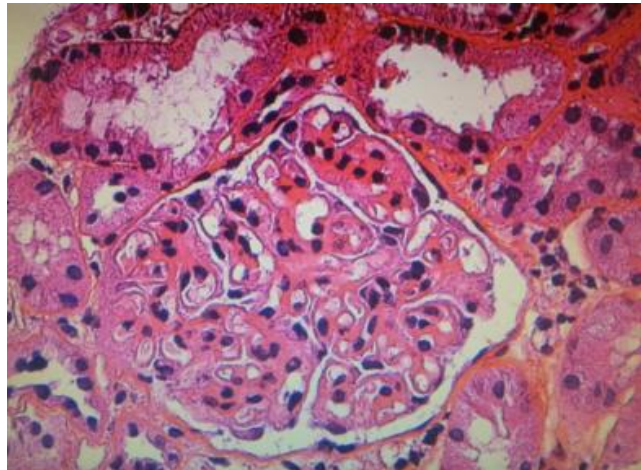
Les connaissances sur les mécanismes des GEM humaines ont progressé considérablement après la mise en évidence d'anticorps anti-PLA2R et l'identification de l'antigène PLA2R au niveau podocytaire. Ces avancées vont sûrement déboucher sur des progrès importants dans le diagnostic étiologique et la prise en

charge thérapeutique des patients atteints de GEM. Il reste quand même quelques zones d'ombre concernant certaines formes de GEM secondaires avec anti-PLA2R positifs qui restent à élucider. De toute façon, il est évident que plus de données sont nécessaires avant que nous puissions conclure sans risque, que la présence d'anticorps anti-PLA2R reflète toujours une GEM primitive sans nécessité de rechercher une cause secondaire sous-jacente.

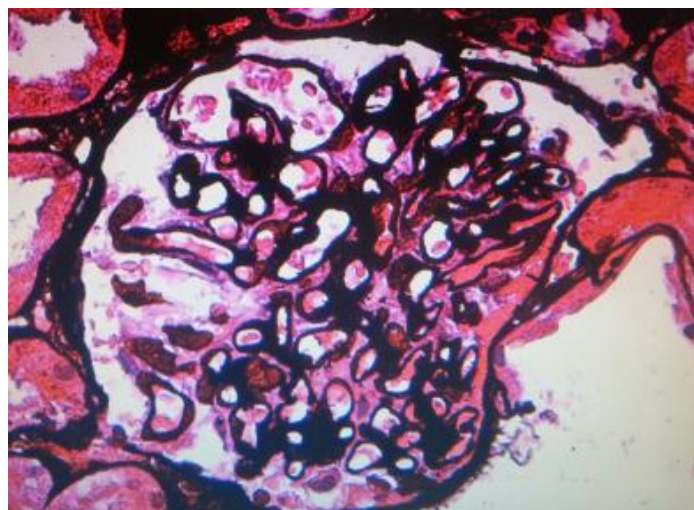
Conflits d'intérêt : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

### Références :

- [1]. Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3 : 905-919.
- [2]. 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.
- [3]. Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: recent travels and new roads ahead. *Kidney Int* 2010; 77:765-70.
- [4]. Stahl R, Hoxha E, Fechner K. PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. *N Engl J Med* 2010; 363:496-8.
- [5]. Schlumberger W, Hornig N, Lange S et al. Differential diagnosis of membranous nephropathy with autoantibodies to phospholipase A2 receptor 1. *Autoimmun Rev.* 2014 Feb;13(2):108-13.
- [6]. Larsen CP, Messias NC, Silva FG et al. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod. Pathol.* 2013; 26 (5): 709–715.
- [7]. Qin W, Beck LH Jr, Zeng C et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22 (6): 1137–1143.
- [8]. Knehtl M, Debiec H, Kamgang P et al. A case of phospholipase A receptor-positive membranous nephropathy preceding sarcoid-associated granulomatous tubulointerstitial nephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 57 (1): 140–143.



**Figure 1 :** MO : Epaissement de la paroi des anses capillaires avec prolifération mésangiale et élargissement matriciel associé (HES).



**Figure 2 :** MO : Paroi des anses capillaires hérissée de spicules et montrant des irrégularités avec aspect en chaînettes (Imprégnation argentique).