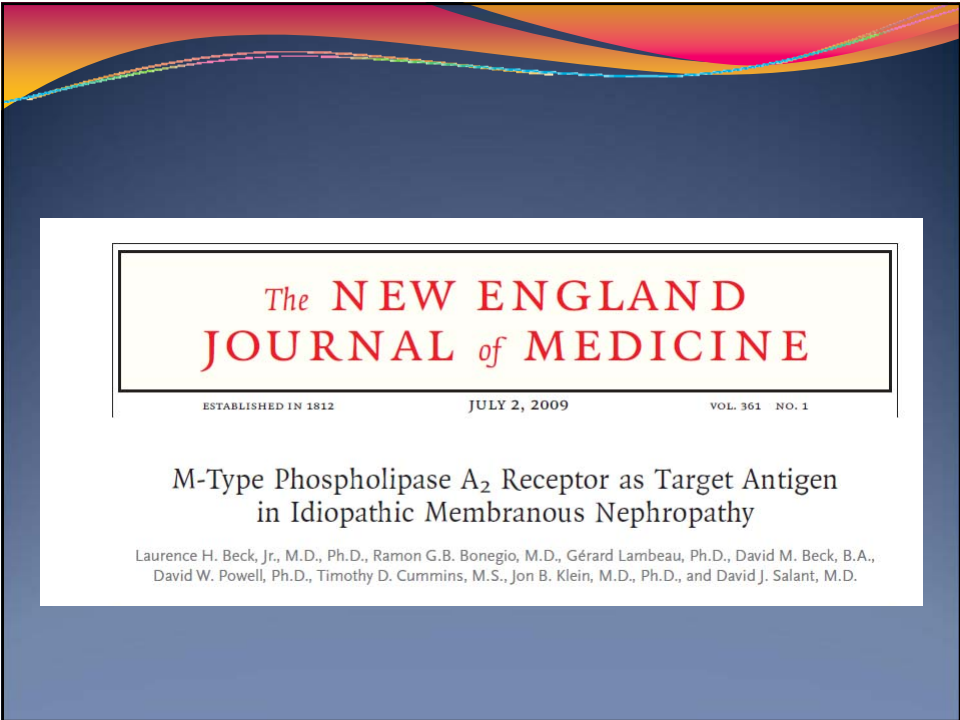




Anticorps anti- récepteur de la phospholipase A2

Joëlle Goetz et Catherine Johanet
GEAI, 3 décembre 2010



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 2, 2009

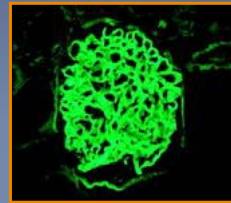
VOL. 361 NO. 1

M-Type Phospholipase A₂ Receptor as Target Antigen in Idiopathic Membranous Nephropathy

Laurence H. Beck, Jr., M.D., Ph.D., Ramon G.B. Bonegio, M.D., Gérard Lambeau, Ph.D., David M. Beck, B.A.,
David W. Powell, Ph.D., Timothy D. Cummins, M.S., Jon B. Klein, M.D., Ph.D., and David J. Salant, M.D.

Glomérulonéphrite extra-membraneuse

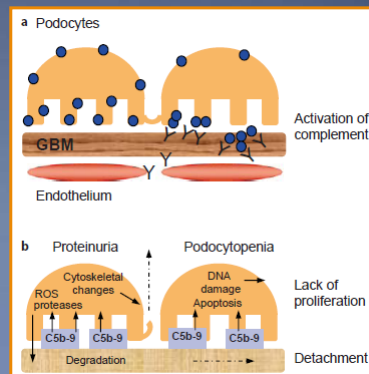
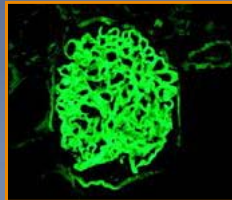
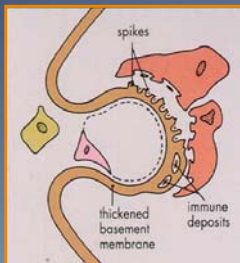
- Cause la plus fréquente de syndrome néphrotique
 - 70% GEM idiopathique
 - 30% GEM secondaire (MAI, infections, cancer, médicaments)
- Diagnostic à la PBR
 - 4 stades histologiques
 - IFD* : dépôts granulaires d'Ig G(4) sur le versant externe de la MBG



Autoanticorps et GEM

Néphrite de Heymann (rat)
 Dépôts d'Ig identiques
 Anticorps anti-mégaline

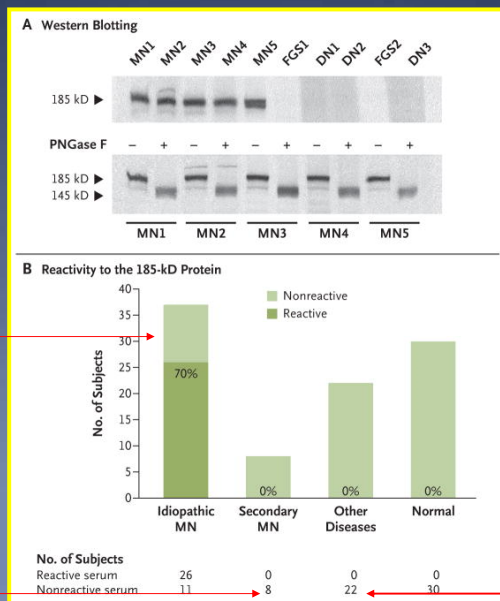
GEM allo-immune (N-né)
 Dépôts d'Ig identiques
 Ac anti-NEP (IgG4 + IgG1 ou 3)



Les Ac anti-PLA₂-R (type M)

Beck L. et al, NJE 2009; 361 : 11-21

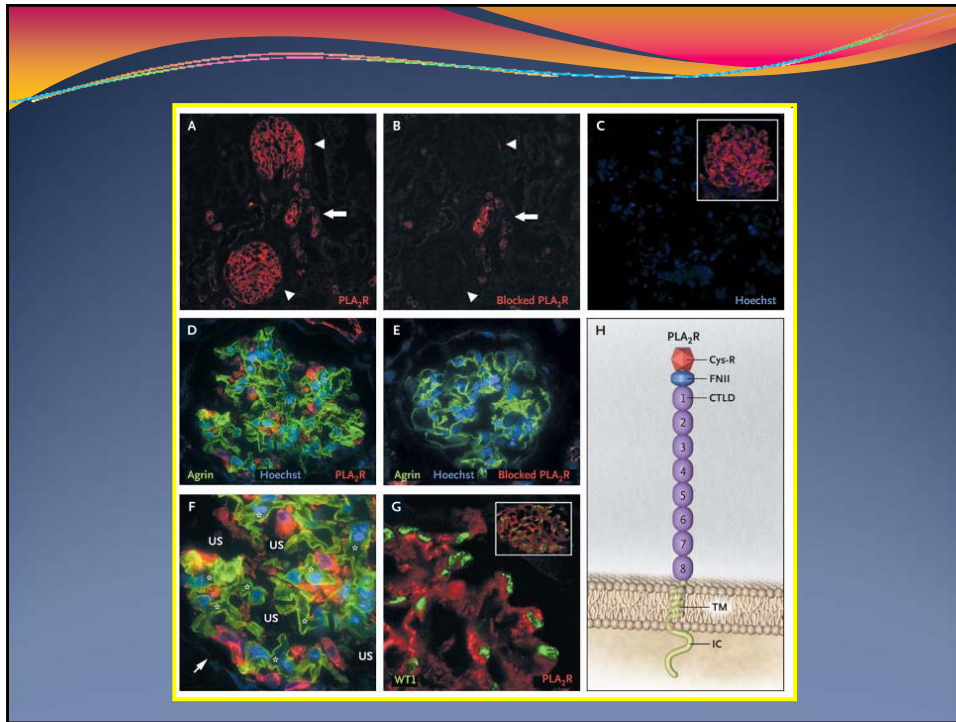
- WB dans conditions non dénaturantes d'un extrait de glomérules humains normaux avec sérums de GEMI (bande à 185 kDa)
- Identification de la bande par spectrométrie de masse : PLA₂-R
- Spécificité confirmée par PLA₂-R recombinant et IP
- PLA₂-R présent dans les podocytes des glomérules humains et dans les dépôts de GEMI où il colocalise avec les IgG4
- IgG éluées des biopsies de GEMI reconnaissent le PLA₂-R



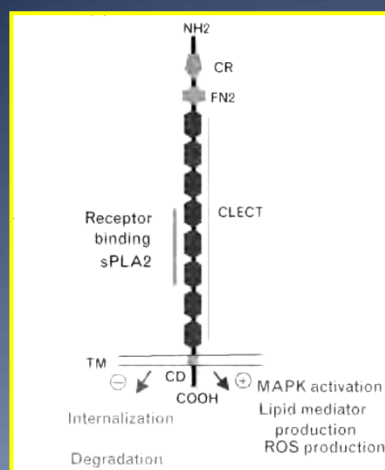
37 patients

6 GEM lupique
2 GEM VHB+

16 Npathie $\delta\beta$
7 MAI



Le récepteur de la phospholipase A2

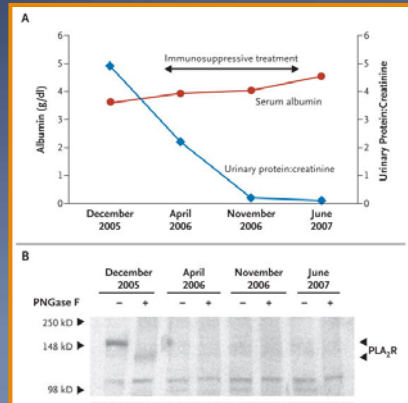


CR : 1 domaine riche en cystéine
 FN2 : 1 domaine de la fibronectine type 2
 CLECT : 8 domaines lectine-like type C

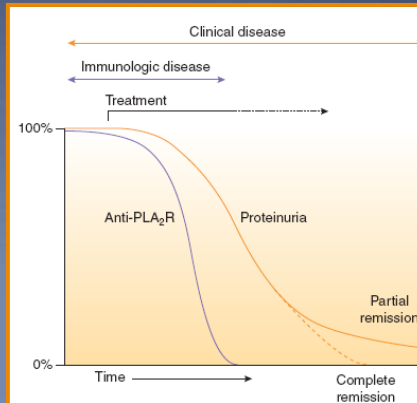
- Glycoprotéine de 180 kDa
- Membre de la famille des récepteurs du mannose
- Présent au niveau des
 - poumons, PNN
 - reins (podocytes) +++
- Se lie à différentes phospholipases A2 sécrétées
- Rôle biologique au niveau des podocytes inconnu
- Polymorphisme génétique

Suivi des Ac dans la GEM idiopathique

- Ac anti-PLA₂R présents dans 75% GEM idiopathiques
- Association ++ à l'activité de la GEMI

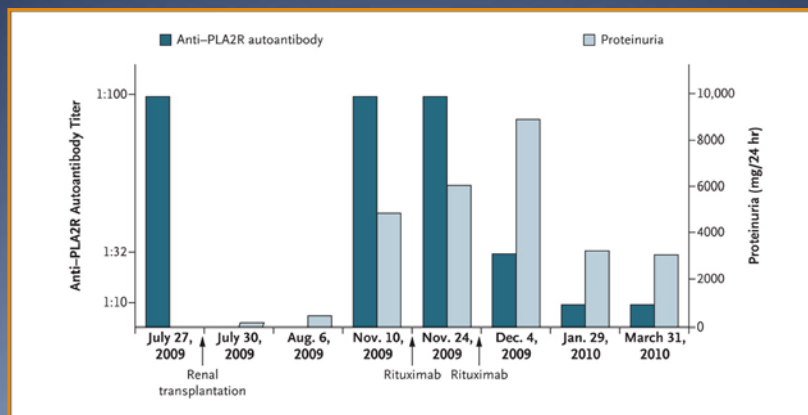


Beck L. et al, NJE 2009; 36 : 11-21



Beck L. et al, Kidney Int 2010; 77 : 765-770.

Ac anti-PLA₂-R et récurrence post-greffe



Ac détectés par IFID sur cellules HEK 293, Stahl R. et al, NEJM 201; 363: 497-8

PLA₂-R et susceptibilité génétique à la GEM

- Kim S. et al (*Nephron Clin Pract* 2010;117 : c253-8) **Corée**
Génotype C/C : plus grande susceptibilité pour la GEM idiopathique, OR 2.6 (IC : 1.8 et 4.0)
Pas d'impact du polymorphisme sur la survie rénale
- Liu YH. et al (*JBS* 2010; 17/81) **Taiïwan**
↑ fréquence de l'allèle G dans la GEM vs pop contrôle
Génotypes C/G et C/T associés à ↑ risque de progression de la GEM avec un taux faible de rémission .

Expérience strasbourgeoise

Sérums testés par Iblot par G. Lambeau (Valbonne)



Contr - Contr + Patient +

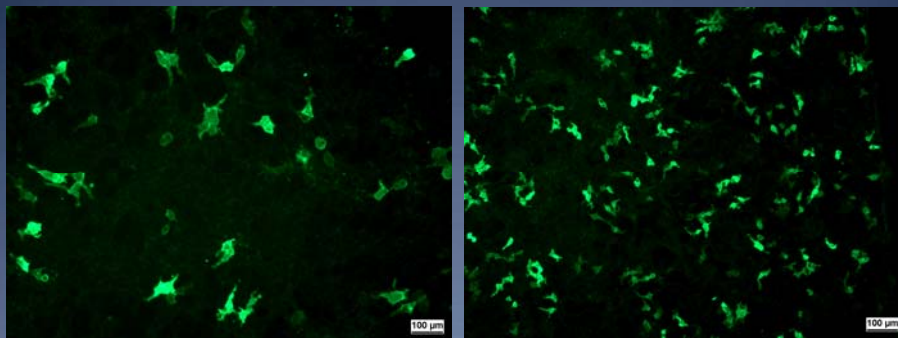
- 16 patients testés
4+ en Ac anti-PLA₂-R
- GEM active +++

GEM secondaire? Maladie clinique? Traitement?

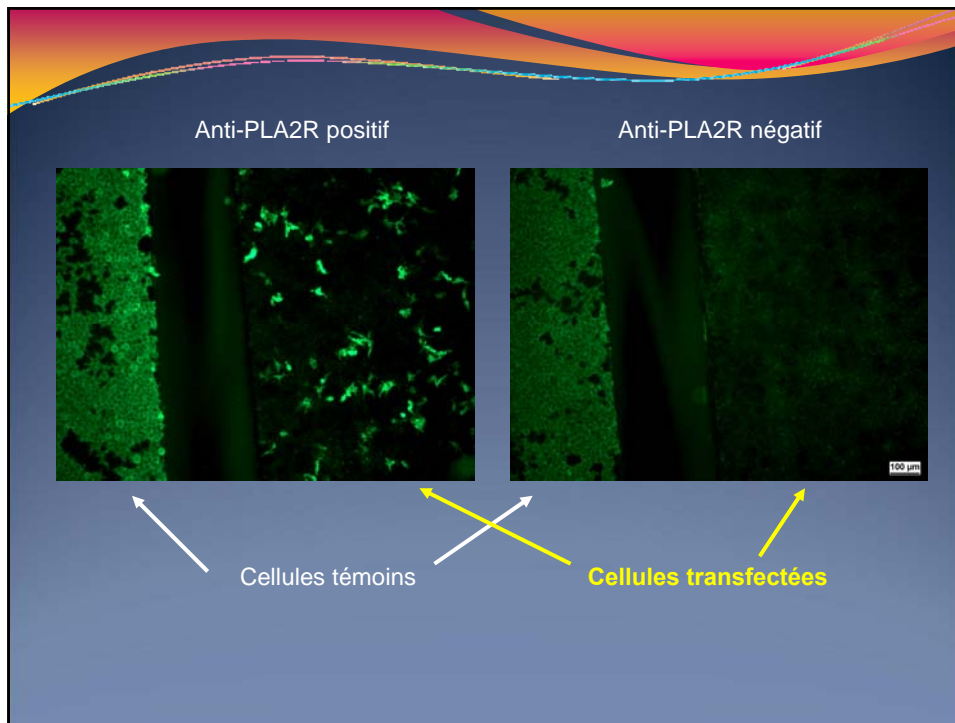
Anticorps anti-récepteur de la phospholipase A2 Expérience Parisienne

Sérums testés par IFI sur cellules transfectées

- Ag: cellules transfectées + cellules témoins de transfection (transfectées avec plasmide mais sans la séquence codante)
 - Dilutions des sérums préconisées par le fabricant
dépistage: 1/10
titrage: 1/10, 1/100, 1/1000 ...
 - Antiglobuline: anti-IgG
- Dilutions des sérums Saint-Antoine
dépistage: 1/10
titrage: 1/10, 1/50, 1/100, 1/500, 1/1000



2 sérums anti-PLA2R positifs



- Examen effectué depuis le 01/11/10
- 29 patients testés dont $\left[\begin{array}{l} 1: 5 \text{ prélèvements} \\ 1: 2 \text{ prélèvements} \end{array} \right] + 9 \text{ témoins}$

↓

- 13 patients positifs / 29

45%

- 4 sérums Tenon (2 neg, 2 pos) testés par IBlot
- 3 sérums Joelle (1 neg, 2 pos) testés par IBlot
- 2 ANA au 1/640 (1 homogène et 1 moucheté)

Concordance IFI / IBlot: 100%

Ac anti-PLA2R et clinique

13 sérums positifs

16 sérums négatifs

- 3 sérums GEM: 1 avant greffe (1/1000) et 2 avant traitement par rituximab (>1/1000, 1/1000)
- 4 sérums GEM (1/500, 1/50, 1/10, 1/100)
- 6 sérums sans renseignements cliniques (1/100, 1/100, 1/10, 1/50, 1/10, 1/100)

- 5 sérums GEM: 1 après 2 doses de rituximab, 3 sous IS
- 5 sérums: suspicion de GEM
- 6 sérums sans renseignements cliniques

Suivi des Ac

- 27/04/09: 1/1000
- 03/07/09: 1/500
- 25/05/10: 1/500
- 29/09/10: >1000
- 14/10/10: >1/100

- 04/10/10: 1/100
- 25/11/10: 1/100

transplantation

Rechute de GEM

Pas de renseignements