Autoantibodies Targeting Nephrin in Podocytopathies

Hengel FE, Dehde S, Lassé M, Zahner G, Seifert L, Schnarre A, Kretz O, Demir F, Pinnschmidt HO, Grahammer F, Lucas R, Mehner LM, Zimmermann T, Billing AM, Oh J, Mitrotti A, Pontrelli P, Debiec H, Dossier C, Colucci M, Emma F, Smoyer WE, Weins A, Schaefer F, Alachkar N, Diemert A, Hogan J, Hoxha E, Wiech T, Rinschen MM, Ronco P, Vivarelli M, Gesualdo L, Tomas NM, Huber TB; International Society of Glomerular Disease.

Publication : NEJM ; https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314471

Mots clés : syndrome néphrotique, néphrine, auto-immunité, hyalinose segmentaire et focale

Introduction :

Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes (LGM) et la hyalinose segmentaire et focale (HSF) primitive sont deux pathologies glomérulaires qui entrainent un syndrome néphrotique d'apparition souvent brutale et dont la physiopathologie exacte est restée longtemps obscure. L'hypothèse d'un facteur circulant altérant la perméabilité glomérulaire a été avancée sans que ce facteur soit identifié à ce jour. L'efficacité des traitements déplétifs des cellules B (tels que les anti-CD 20) dans les syndromes néphrotiques primitifs suggère par ailleurs une action thérapeutique médiée par des anticorps.

La néphrine est une protéine essentielle dans la composition du diaphragme de fente au niveau de la barrière de filtration glomérulaire. Des variants pathogènes bi-alléliques du gène *NPHS1* codant pour la néphrine ont été identifiés à la fin des années 90. Ils entrainent l'absence d'expression de cette protéine au niveau de la barrière glomérulaire et causent cliniquement un syndrome néphrotique congénital, appelé syndrome néphrotique de type finlandais.

En 2022, une équipe de Boston (Laurence Beck, Astrid Weins et collègues) a décrit la présence d'auto-anticorps anti-néphrine chez des patients provenant de la cohorte longitudinale NEPTUNE (Nephrotic Syndrome Study Network) comprenant 41 adultes et 21 enfants avec un syndrome néphrotique. Ils ont développé un dosage par ELISA indirect à base de néphrine humaine recombinante.

En phase aigüe du syndrome néphrotique, 18 patients sur les 62 de la cohorte (29 %) avaient des anticorps sériques anti-néphrine . Les patients contrôles étaient des patients avec des GEM anti-PLA2R positive et 53 sur 54 d'entre eux étaient négatifs pour les anti-néphrine circulant. Le sérum de 12 patients sur les 18 de la cohorte NEPTUNE avec des anti-néphrine positifs montrait une disparition ou une diminution des taux d'anticorps lorsque la protéinurie était normalisée (rémission complète) ou en rémission partielle suggérant une corrélation entre le titre d'anticorps et l'activité clinique de la maladie glomérulaire. L'équipe américaine a également observé des dépôts punctiformes d'IgG glomérulaires qui co-localisaient avec la néphrine sur les biopsies rénales des patients avec des anticorps anti-néphrine positifs dans le sérum. Ces dépôts étaient observés chez 9 patients sur 9 (100%) de leur propre cohorte. Les 12 patients anti-néphrine négatifs n'avaient pas de dépôt d'IgG retrouvés sur la biopsie rénale. Enfin, les auteurs ont montré que la présence d'anticorps anti-néphrine circulant avant transplantation rénale était associée à la récidive précoce de la maladie sur le greffon chez un patient.

Méthode :

Étude multicentrique européenne qui analyse la présence d'anticorps anti-néphrine circulant par une méthode d'immunoprécipitation chez des patients adultes atteints de maladies glomérulaires incluant les syndromes néphrotiques à lésions glomérulaires minimes, les hyalinoses segmentaires et focales primitives, les glomérulonéphrites extra-membraneuses (GEM), les glomérulopathies à dépôts mésangiaux d'IgA, les vascularites à ANCA, les néphrites lupiques et également chez des enfants atteints de syndrome néphrotique idiopathique ainsi que dans un groupe contrôle sans maladie rénale. Les auteurs ont également développé un modèle murin par immunisation active à l'aide d'une néphrine murine recombinante.

Résultats :

Cinq-cent-trente-neuf patients ont été inclus, 357 adultes et 182 enfants avec 117 individus sains dans le groupe contrôle. Parmi les adultes, des anticorps anti-néphrine ont été retrouvés chez 44 % des patients avec un syndrome néphrotique à LGM (46 sur 105), 9% avec une HSF primitive (7 sur 74), rarement dans les autres glomérulopathies (2% des GEM) et aucun anticorps chez les contrôles sains adultes. Parmi les enfants, 52 % avaient des anticorps circulant (94/182) versus un seul enfant dans le groupe contrôle sain. Chez les enfants ayant un syndrome néphrotique idiopathique avec une protéinurie néphrotique et sans traitement immunosuppresseur au moment de la collecte du sérum, le taux de positivité s'élevait à 90% (35/39). Les taux d'anticorps circulant (déterminés par une technique d'immunoprécipitation couplée à un ELISA) durant le follow-up étaient corrélés à l'activité de la maladie (albuminurie) aussi bien chez les adultes que chez les enfants.

L'immunisation active murine à l'aide de néphrine recombinante murine a engendré la formation d'auto-anticorps et le développement rapide d'un syndrome néphrotique chez la souris avec des dépôts d'IgG sur la biopsie rénale localisés au niveau du diaphragme de fente, induisant une phosphorylation de la néphrine et des changements structurels au niveau du cytosquelette.

Points forts :

- Large cohorte multicentrique avec des âges variables
- Modèle murin validant la physiopathologie suggérée
- Nouvelle méthode de détection fiable des anticorps anti-néphrine (immunoprécipitation avec un ELISA néphrine) qui permet également une quantification

Points faibles :

- Cohorte essentiellement caucasienne
- 1 patient avec GEM et des anticorps positifs et un enfant sain avec des anticorps positifs, ce qui questionne la spécificité parfaite du test
- Pas de donnée histologique disponible chez les patients pour visualiser des dépôts punctiformes d'IgG comme suggéré en 2022 et éventuellement la phosphorylation de la néphrine comme dans le modèle murin

Conclusions :

Cette étude confirme les données de 2022 suggérant que la présence d'anticorps anti-néphrine était associée au développement d'un syndrome néphrotique primitif de type LGM ou plus rarement d'une HSF primitive chez des patients adultes et enfants. La méthode de détection par immunoprécipitation couplée avec un ELISA néphrine permet également une quantification de ces anticorps. Les taux d'anticorps sont corrélés à l'activité de la maladie rénale (protéinurie) ce qui confirme leur rôle de biomarqueurs pour le diagnostic et le suivi de la maladie glomérulaire. Le mécanisme de toxicité glomérulaire de ces auto-anticorps a par ailleurs été confirmé par un modèle murin d'immunisation active.

Valentine Gillion pour la Commission néphrologie clinique SFNDT