

BIO MED  **2023**
LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

9 & 10 MARS 2023 • Palais des Congrès de Paris Porte Maillot



Maladies auto-immunes et Néphrologie



Université
Paris Cité

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Marie-Agnès Dragon-Durey, MD, PhD

Université Paris Cité

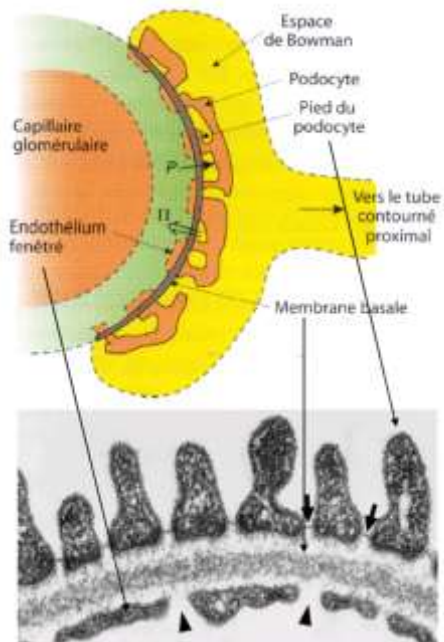
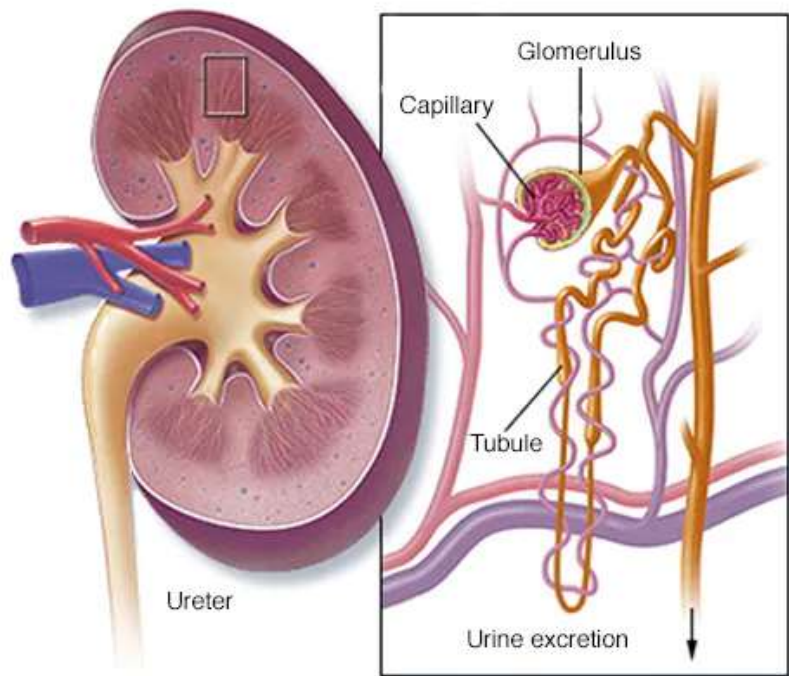
INSERM UMRS 1138, Centre de Recherche des Cordeliers

Laboratoire d'Immunologie

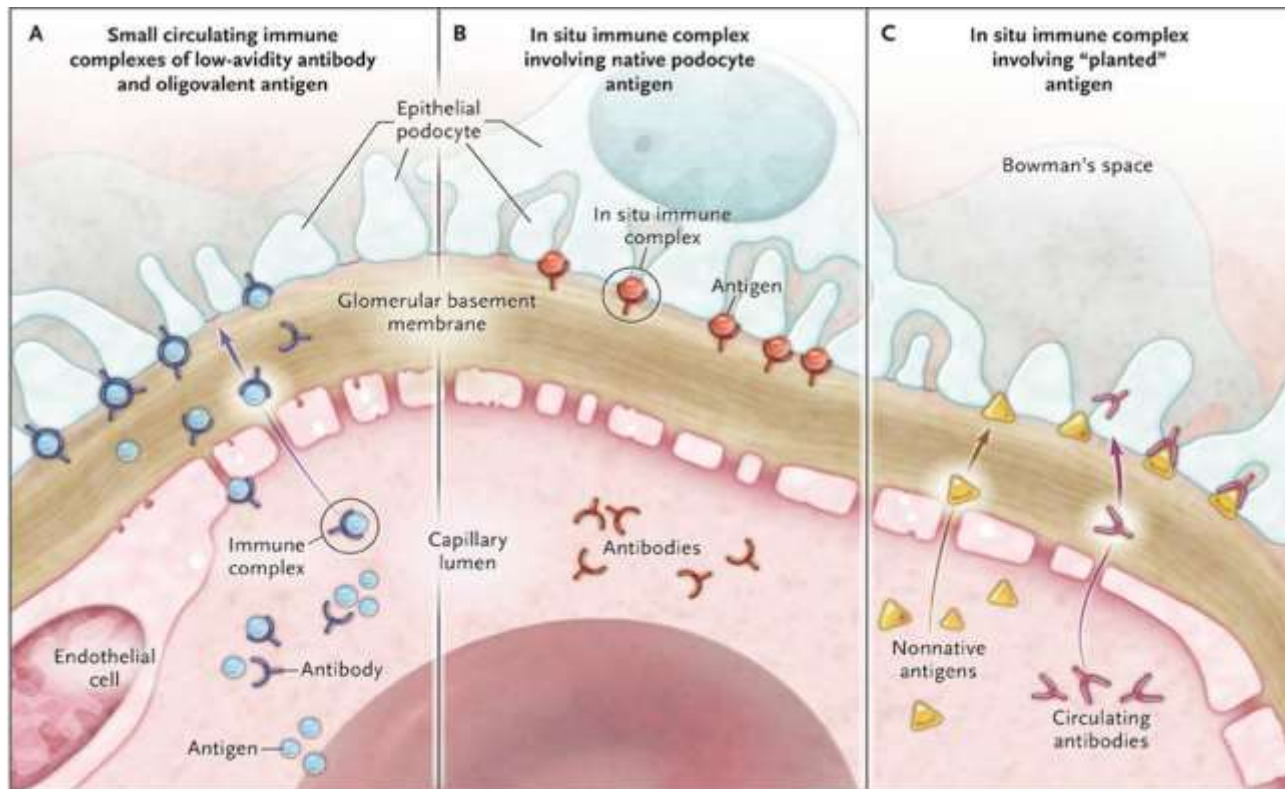
Hôpital Européen G Pompidou, APHP, Paris



HEGP
HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES POMPIDOU



Anticorps et Reins





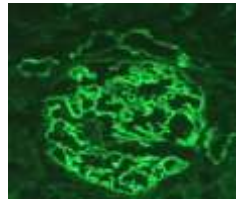
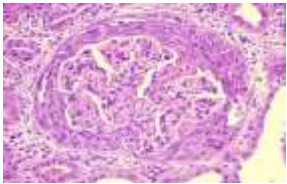
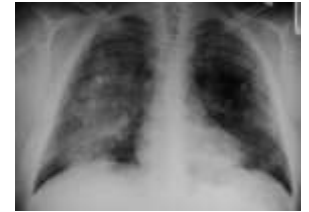
Mécanismes physiopathologiques variés

- **Anticorps spécifiquement dirigés contre un constituant du rein**
Sd de Goodpasture, Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse
- **Maladies systémiques auto-immunes**
Vascularites
Sclérodermies
Lupus Erythémateux systémique
- **Mécanismes immunologiques indirects**
Néphropathie à IgA
Glomérulopathies complément dépendantes:
 - Glomérulopathies à C3 (Anticorps anti-C3 Convertase alterne - C3 Nef)
 - Syndrome hémolytique Urémique atypique (Anticorps anti-Facteur H)



- Physiopathologie : production d'anticorps dirigés contre un **constituant de la membrane basale glomérulaire** : anti-Chaîne $\alpha 3$ du collagène IV. Dépôts des IgG, recrutement de cellules inflammatoires

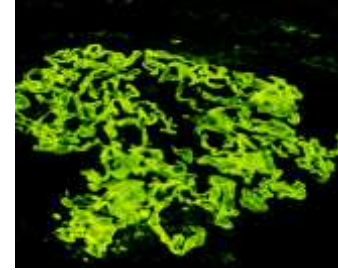
- S. Cliniques : syndrome pneumo-rénal :
Glomérulonéphrite Aigue (hématurie, Insuffisance rénale Aigue)
Atteinte pulmonaire : hémoptisie, hémorragie alvéolaire



- Traitement : échanges plasmatiques, Immunoabsorption, immunosuppresseurs

- Recherche d'anticorps anti-MBG :

- En IFI : Méthode de référence, coupe de rein (de primates ou humain)



- Immunoassays quantitatifs : **anti-Col(IV) α 3** : indispensable pour le suivi biologique++ (sensibilité>95%, spécificité>97%), taux à la phase aigüe pas toujours corrélé à la sévérité.

- En Immunodot : Non quantitatif, méthode de screening en Urgence

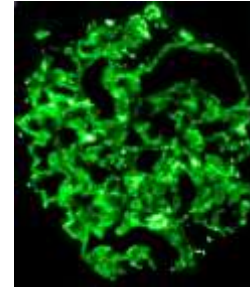
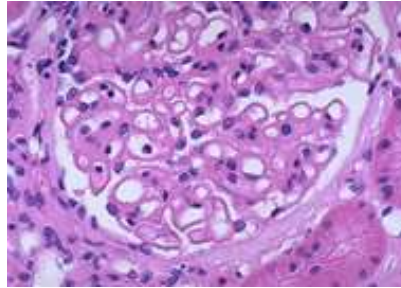


- Possible association avec ANCA positif (PR3+, (Wegpature), ou MPO+)

Glomérulonéphrite Extra-Membraneuse



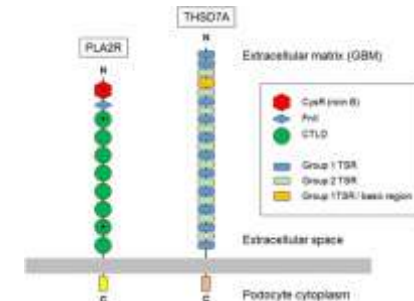
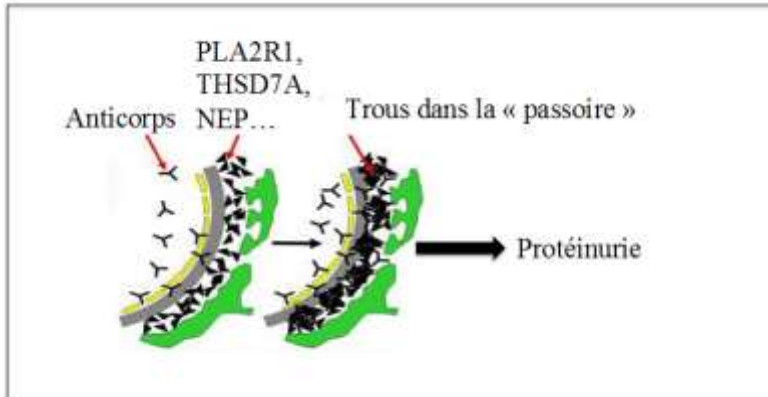
- L'une des principales causes de syndrome néphrotique chez l'adulte (21-35%) et l'enfant (1,5-9%)
- Anapath : altération de la MBG avec dépôts subépithéliaux d'IgG.



- **Plusieurs autoAg identifiés:**
- 2002: Modèle de GEM néonatal : dépôts d'allo-anticorps maternels sur les podocytes fœtaux, cible: **neutral endopeptidase** (*Debiec et al, NEJM, 2002, Lancet, 2004*)
- 2009: Identification du **Récepteur à la phospholipase A2 (PLA2-R)**, présent à la surface des podocytes comme cible d'auto-anticorps (**IgG4++**) chez 70% des **GEM primaires** (*Beck et al, NEJM, July 2009*), titre corrélé avec l'activité de la maladie (*Stahl et al, NEJM, July 2010*)

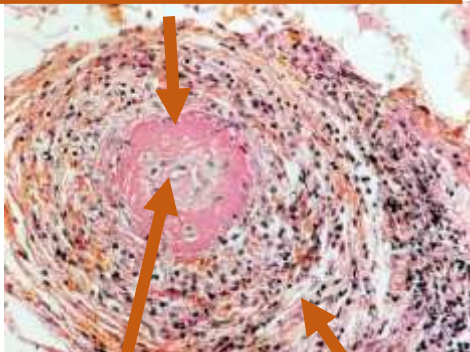


- 2014: identification des Ac anti-**Thrombospondin type 1 domain containing protein 7A (THSD7A)** (Tomas et al., 2014), plus souvent dans des **formes associées à des tumeurs**, bénignes ou malignes (Xian, L., 2019. BMC Nephrol) Depuis : (plus rares) **neural epidermal growth factor-like 1 (NELL-1)**, **exostosin 1/exostosin 2 (Ext1/Ext2)** and **semaphorin 3B (SEMA3B)**,
- Diagnostic biologique : IFI sur cellules transfectées avec PLA2-R et THSD7A et immunoassais quantitatifs



Maladies systémiques caractérisées par l'inflammation et/ou la nécrose de la paroi des vaisseaux

Nécrose fibrinoïde de la média

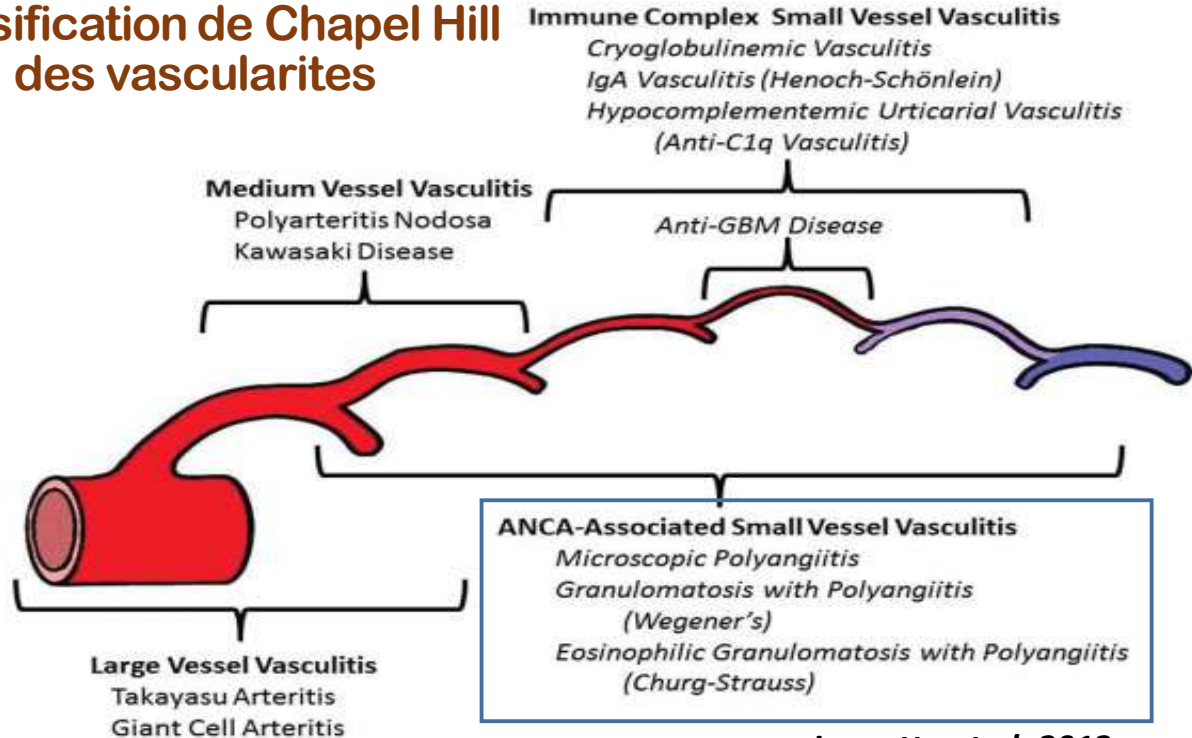


Thrombose

Inflammation
périvasculaire

Photo : Pr L Mouthon, APHP

Classification de Chapel Hill des vascularites



Jennette et al, 2012



- Association d'une vascularite systémique avec la présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (1982)
- Association de formes cliniques variées (peau, atteinte neurologique) avec **atteinte rénale (+/- pulmonaire) grévant le pronostic vital**
- Fréquence : entre 55-75 ans : 60/million (variations géographiques +++)

Vascularite	Atteinte rénale	Autres	Evolution	Type d'ANCA
GPA (ex- Wegener)	GN rapidement progressive	Poumons : capillarite alvéolaire nécrosante Granulomatose des voies aériennes	Mortelle si pas de ttt 80% Remission ss ttt 50% Rechute	c-ANCA anti-PR3 (80% formes systémiques 50% formes locales)
Polyangéite microscopique	90% GN nécrosante pauci-immune	Poumons : capillarite alvéolaire nécrosante Muscles, SN, Digest ...	Décès 33% à 5 ans 25-35% rechutes à 5 ans	p-ANCA anti-MPO
EGPA (ex Syndrome de Churg et Strauss)	Moins fréquente (5% IR Terminale)	Vascularite nécrosante et granulomatose à éosinophiles des voies respiratoires	75% rémission ss ttt Atteintes cardiaques	



- ANCA = Ac dirigés contre des constituants des granules des PN
- Cibles principales des ANCA :
 - protéinase 3 (PR3) :
 - Sérine protéase
 - Enzyme faiblement cationique
 - Localisée dans les granules alpha des cellules myéloïdes et dans les monocytes
 - myéloperoxydase (MPO) :
 - Protéine fortement cationique de 146 kDa d'où l'aspect observé des Ac anti-MPO sur les PN fixés à l'éthanol.
 - Autres cibles antigéniques :
Elastase, Cathepsine G, Lactoferrine, BPI (*Bactericidal permeability increasing protein*), lysosyme...



Diagnostic d'ANCA : IFI sur frottis de Polynucléaires neutrophiles

Méthode de référence, utilisation d'Ac anti-globulines humaines couplés à la fluorescéine

Fixation à l'Ethanol : libération du contenu des granules α
MPO : très cationique se fixe sur les charges négatives de la membrane nucléaire

localisation périnucléaire des Ac anti-MPO (P-ANCA)

PR3: peu cationique :

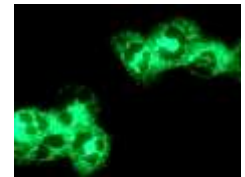
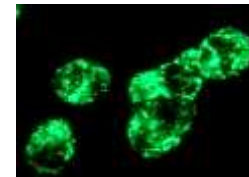
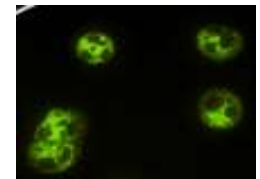
localisation cytoplasmique des Ac anti-PR3 (C-ANCA)

Fixation au formol, le contenu des granules n'est pas relargué dans le cytoplasme, localisation cytoplasmique dans les 2 cas

Ethanol



Formol





Techniques quantitatives :

Immunoassays: spécifiques anti-MPO et anti-PR3

Indispensables pour le suivi de la maladie, taux corrélé avec les rechutes

Autres techniques qualitatives :



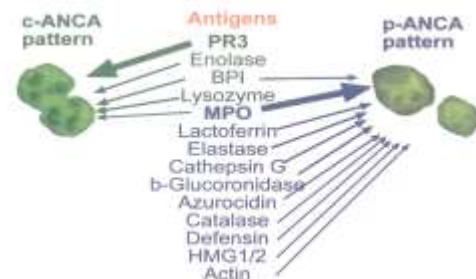
• **ELISA** (ANCA Profile, en barettes de 8 puits) :

Réponse qualitative avec calibrateur

Permet également d'identifier d'autres cibles antigéniques :

BPI, Elastase, Cathepsine G, Lactoferrine

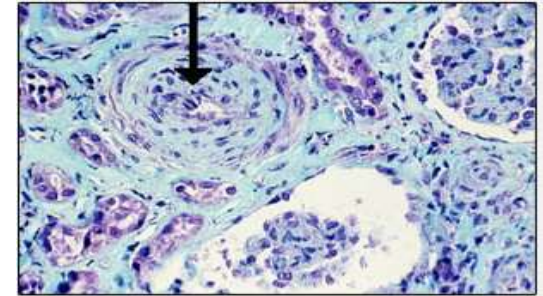
• **Immunodot** : Permet un diagnostic en Urgence
(souvent associé avec GBM)



Segelmark, 2000



- Sclérodermie systémique : maladie du tissu conjonctif avec lésions vasculaires
- Prévalence 10/millions, sex ratio 3/1
- Atteintes rénales histologiques: 80%, symptomatiques : 50% (protéinurie et augmentation créatinine modérées, HTA)
- 15%: **Crise rénale sclérodermique** : atteinte aigue, dans les 5 premières années d'évolution,
IRA, HTA sévère (rétinopathie), +/- Anémie hémolytique, OAP,
encéphalopathie hypertensive...
IRT en 1 à 2 mois
+ freqt chez les sujets noirs (HTA)



- Diagnostic :

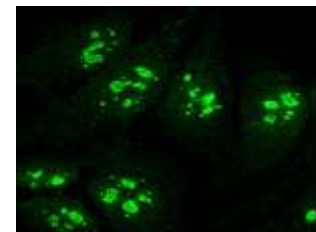
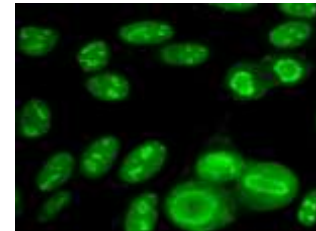
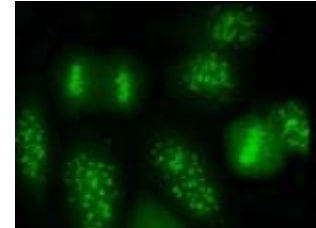
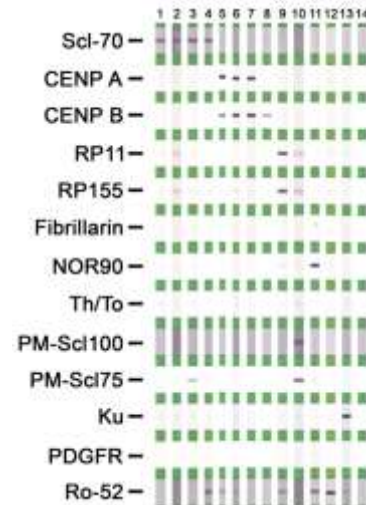
1/ Histologie rénale: artériosclérose non spécifique (id MAT, néphroangiosclérose, SAPL..)



2/ Présence de signes extra-rénaux de sclérodermie (peau, muqueuses)

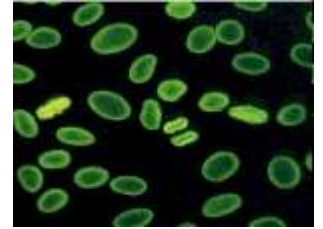
3/ Présence d'auto-anticorps +/- spécifiques (IFI sur cellules HEP-2 et immunodots):

- anti-centromères (syndrome de CREST)
- anti-topo-isomérase 1 (SCL70)
- anti-RNA polymérase 1 et 3
- anti-U3-RNP
- Nor 90, Fibrillarine, Th/TO...

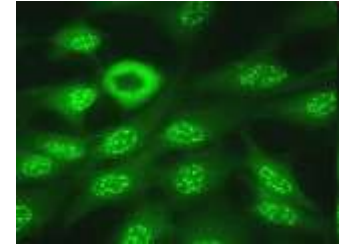




- Affection multigénique auto-immune touchant les femmes jeunes (9/10)
- **Pathologie polymorphe** : atteintes viscérales diverses, évoluant sous forme de poussées.
- Diagnostic reposant sur la présence d'une **association de symptômes cliniques et biologiques**.
- Production de nombreux auto-anticorps dont les **anticorps antinucléaires (AAN)**, pratiquement constants mais non spécifiques:
Anticorps anti-ADN, -Sm, -ribosomes, -RNP, SSA, SSB...
- Attitude thérapeutique adaptée en fonction de la gravité et du mécanisme des atteintes viscérales.
- **Pronostic dominé par 3 complications : rénales, neurologiques et iatrogènes.**
- **Taux d'anticorps anti-ADN** corrélé à l'activité de la maladie : dosage quantitatif nécessaire au suivi




AAN homogène
(ADN)



AAN moucheté
(Sm, RNP)



- Atteinte rénale quasi constante (résultats des biopsies rénales systématiques avec IF)
- Atteinte symptomatique dans 30 à 50 % des cas.
- La néphropathie peut être révélatrice de la maladie et survient dans la majorité des cas au cours des 5 premières années.
- Plus fréquente quand activité immunologique :
 - taux d'anticorps anti-ADN élevés
 - hypocomplémentémie de consommation.
- 20 à 30 % évoluent vers l'insuffisance rénale chronique dans un délai de 5 à 10 ans.
-  Syndrome catastrophique des anti-phospholipides :IRA, Ac anti-cardiolipides, anti-B2GP1, ACL
- **Dépistage de la NL :**
- **Biologiquement :** Créatininémie, protéinurie des 24 heures ; Étude du sédiment urinaire (ECBU) : recherche d'hématurie, d'une leucocyturie et de cylindres urinaires
- **Biopsie rénale :** si protéinurie >0,5 g/jour. **Examen en microscopie optique et en immunofluorescence.** Anomalies principalement glomérulaires, mais aussi tubulo-interstitielles et parfois vasculaires,
- Distinction des lésions actives, susceptibles de régresser sous traitement, et des lésions inactives irréversibles.



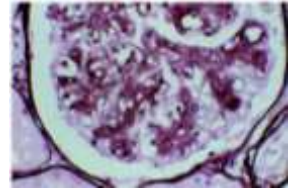
- Glomérulonéphrite la plus fréquente induisant une IRT, Incidence : 15-40 /Million

- Début 20-30 ans, M/F :6/1 (Europe) à 2/1 (Asie)

- S cliniques : début hématurie, protéinurie modérée,
IR (20-40% évolution vers IRT)

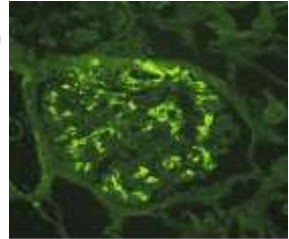
Parfois après infections (respiratoire haute, digestive)

Formes familiales : 10-20%



- **Diagnostic histologique** : GN avec dépôts mésangiaux, Dépôts d'IgA +++ (IgA1)

- **Biologiquement** : pas de marqueur spécifique, Hyper IgA polyclonales



- **Physiopathologie complexe**: défaut de galactosylation des IgA1 favorisant leur dépôt sur les cellules mésangiales, formation de complexes IgG-IgA^{Gal-}, activation du complément



C3 Glomérulopathies

Maladie chronique,

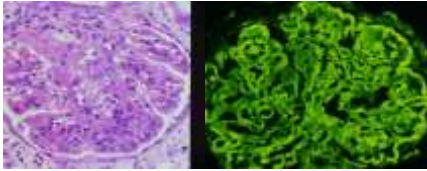
Protéinurie, hématurie

Syndrome néphrotique

Insuffisance rénale terminale après 10 ans
d'évolution

1/ Cliniquement

2/ histologiquement



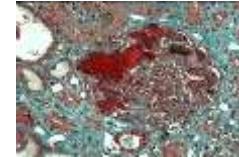
Prolifération des cellules Mésangiales,
Dépôts sur la membrane basale glomérulaire
(DDD)
Dépôts de C3

Syndrome Hémolytique Urémique atypique

Urgence avec pronostic vital engagé

Anémie aiguë et sévère et
thrombocytopénie

Insuffisance rénale aiguë sévère

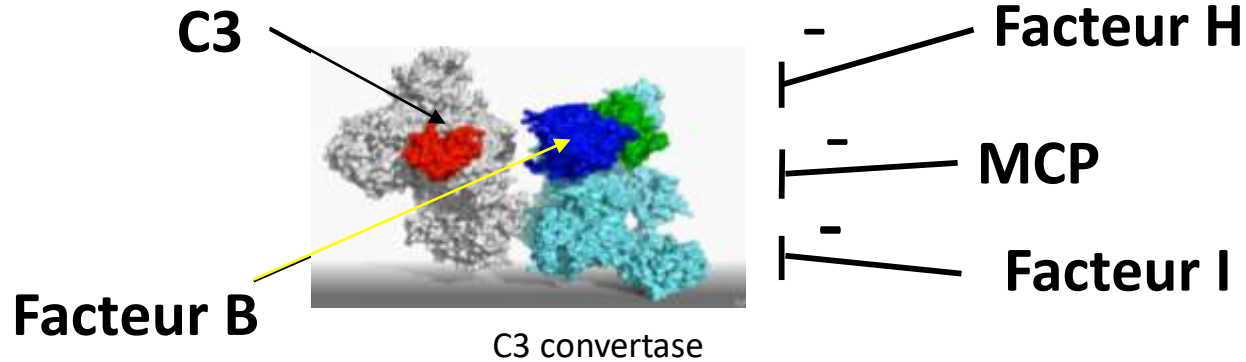


Microangiopathie thrombotique
Lésions des cellules endothéliales,
Thrombi glomérulaires



SHUa

GC3



Maladies liées à une dérégulation de la voie alterne

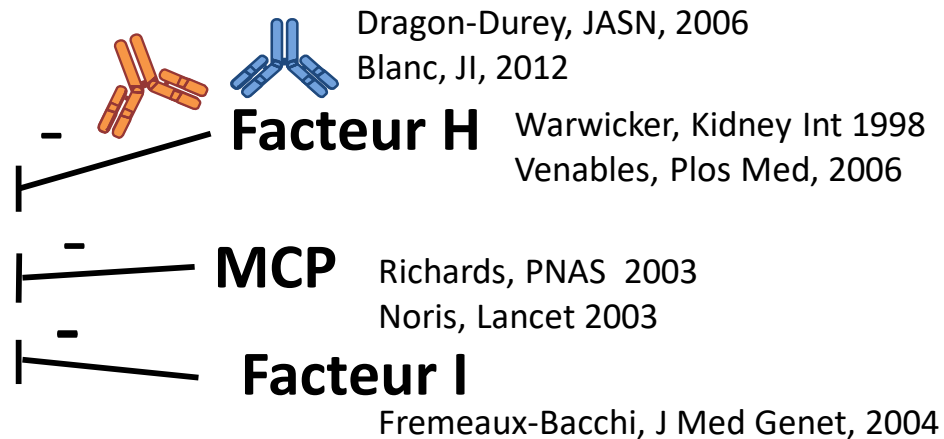
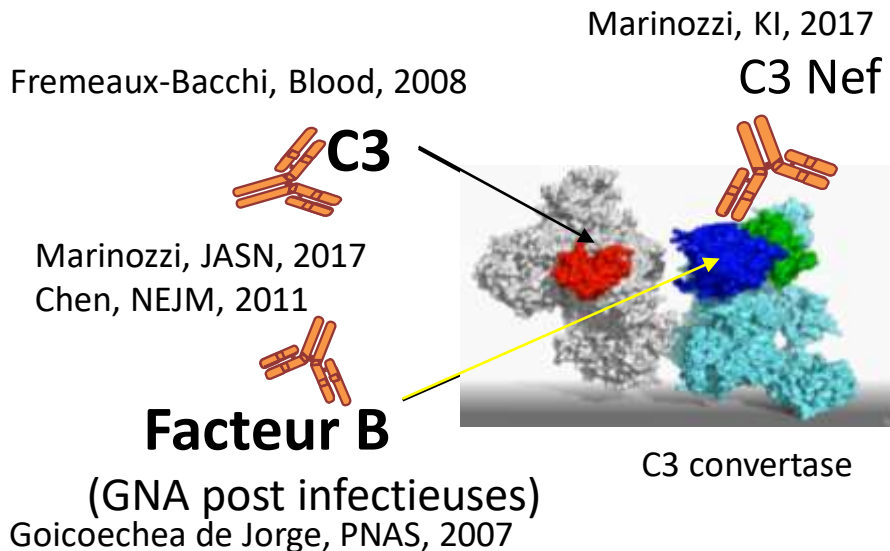


SHUa

60% formes génétiques
10% formes acquises

GC3

10% formes génétiques
70% formes acquises



Pas d'autres stigmates d'autoimmunité



- **Clinique souvent peu discriminante** pour faire le diagnostic étiologique d'une néphropathie
- **L'atteinte rénale** d'une maladie auto-immune systémique est souvent un critère **déterminant pour le pronostic**
- Utilité de **l'étude anatomopathologique** mais souvent critères communs pour différentes pathologies
- Importance des **marqueurs auto-immuns associés** :
 - Pour le diagnostic
 - Pour le suivi: monitoring des taux:
 - anti-MBG, -PLA2R, -ADN, -MPO, -PR3, -FH, -FB
- **Mécanismes physiopathologiques variés**
- + atteintes rénales iatrogènes.