

## Recurrence of PLA2R-associated membranous nephropathy in the absence of serum Anti-PLA2R antibodies reappearance

*Ilias Bensouna, Marion Delafosse, Claire Cartery, Thomas Stehlé, Clementine Rabate, Fanny Boullenger, David Buob, Jean-Jacques Boffa, Karine Dahan, Emmanuel Esteve*

Publication : *Kidney International Reports*, Volume 10, Issue 3, March 2025

[DOI:10.1016/j.ekir.2024.12.009](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.12.009)

**Mots-clés** : Glomérulonéphrite extra-membraneuse – anticorps anti-PLA2R – Rechute

### Introduction

La découverte des anticorps anti-PLA2R a révolutionné la prise en charge de la glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM). Avec une spécificité de près de 100 %, une sérologie PLA2R positive suffit à confirmer le diagnostic de GEM. De plus, dans la GEM associée à PLA2R, la rémission immunologique précède la rémission clinique, en faisant un critère d'évaluation précoce. Une persistance ou une réapparition des anticorps anti-PLA2R est fortement prédictive d'une rechute.

Toutefois, leur sensibilité n'est pas parfaite : dans une cohorte rétrospective chinoise de 514 patients atteints de GEM histologiquement prouvée associée à PLA2R, 127 (24,8 %) étaient séronégatifs, ces derniers présentant une évolution plus favorable.

La rechute en l'absence d'anticorps détectables reste peu décrite dans la littérature, et est l'objet de ce travail.

### Méthodes

Une analyse rétrospective a été réalisée, identifiant 16 patients ayant présenté une rechute clinique GEM entre octobre 2016 et juin 2022, sans anticorps anti-PLA2R circulants détectables, évalués par immunofluorescence indirecte (IFI). Tous les patients avaient un diagnostic préalable de GEM associée à PLA2R.

Le diagnostic initial de GEM associée à PLA2R reposait sur la détection d'anticorps anti-PLA2R (n=14) et/ou sur un examen histologique (n=15). Deux patients, diagnostiqués avant la disponibilité du test sérologique, avaient un diagnostic basé uniquement sur l'histologie. Aucun patient ne présentait de discordance entre sérologie et histologie.

Après le traitement initial, ils avaient atteint une rémission partielle (7/16) ou complète (9/16). La rechute clinique était définie de manière variable selon les néphrologues référents, mais

incluait systématiquement une augmentation rapide d'au moins 50 % du rapport protéinurie/créatininurie (RPC).

Tous les patients inclus ont présenté une rechute clinique sans rechute immunologique, avec une sérologie PLA2R négative lors de la rechute, évaluée par IFI et ELISA (EUROIMMUN AG, seuil de positivité de 14 RU/mL).

## Résultats

Après un intervalle médian de 65 mois depuis le précédent épisode, tous ont présenté une augmentation significative du RPC, avec un RPC > 3,5 g/g chez 10/16 patients, ainsi qu'une baisse significative de l'albuminémie. 5/16 patients ont développé un syndrome néphrotique. Le DFG est quant à lui resté stable.

Les biopsies rénales disponibles (n=8) ont systématiquement confirmé des dépôts extra-membraneux d'IgG et de PLA2R. L'analyse en microscopie électronique d'un patient a révélé la présence de dépôts anciens et récents. Comparés aux biopsies initiales, les patients en rechute présentaient une fréquence plus élevée de GEM stade 3 (75 %, p=0,018) et au moins un glomérule globalement scléreux (p=0,007). Une tendance vers des lésions FSGS plus fréquentes (50 % vs 23 %, p=0,3) a été observée.

Les tests ELISA réalisés chez 7 patients étaient tous sous le seuil de positivité (14 RU/mL), avec des valeurs variant entre < 2 RU/mL et 10 RU/mL. Chez trois patients, la sérologie anti-PLA2R est devenue positive 2 à 6 mois après la rechute.

Tous les patients ont reçu un traitement symptomatique, et 14/16 ont été traités par rituximab. À 12 mois, le RPC médian a diminué de 3,70 g/g [2,41–5,16] à 0,69 g/g [0,52–0,95] (p < 0,001) et l'albuminémie a augmenté de 29,5 g/L [26,0–35,0] à 38,0 g/L [35,8–40,0] (p < 0,001). Tous ont atteint une rémission partielle, et 3 patients (traités par rituximab) une rémission complète à 12 mois (7 patients après un délai médian de 39 mois, alors que 5 patients ont rechuté). Aucun événement indésirable grave n'a été signalé.

## Points forts

- Ce travail décrit une sous-population de patients atteints de GEM très peu étudiés jusque-là : rechute de GEM à PLA2R sans anticorps circulant détectable.
- Ce travail souligne l'importance de ne pas se fier uniquement à la sérologie anti-PLA2R, mais également à l'évolution de la protéinurie et de l'albuminurie pour le diagnostic de rechute, afin d'éviter un retard de prise en charge lors d'une rechute.
- Les taux d'ELISA étaient analysés même pour les patients avec une valeur sous le seuil de positivité.

### Points faibles

- Certains patients n'avaient pas d'analyse par ELISA, qui n'était pas systématique en cas de négativité de l'IFI. L'analyse par Western Blot, non disponible en routine, n'était pas disponible pour ce travail.
- Il s'agit d'une étude observationnelle sur une série de cas rétrospective avec un nombre limité de participants, cette situation étant peu courante.

### Conclusion

Les rechutes de GEM associée à PLA2R peuvent être séronégatives. L'albuminémie et la protéinurie restent des marqueurs d'activité essentiels. Les patients séronégatifs pourraient tirer un bénéfice d'un nouveau traitement par anti CD20.

Des résultats ELISA sous le seuil de 14 RU/mL pourraient refléter une activité immunologique persistante, et un double test par IIF et ELISA pourrait aider à détecter une activité immunologique résiduelle.

**Ilias Bensouna et Emmanuel Esteve pour la *commission de Néphrologie Clinique de la SFNDT***