

GLOMÉRULONÉPHRITE EXTRAMEMBRANEUSE

Cherchez l'allèle responsable !

Avec chaque année une personne sur 100 000 atteinte, la glomérulonéphrite extramembraneuse se manifeste par une fuite massive de protéines dans les urines. Elle peut conduire à une insuffisance rénale si le malade ne répond pas au traitement. Bien qu'elle puisse apparaître à tout âge, elle se déclenche majoritairement entre 40 et 60 ans, bien tardivement pour une maladie auto-immune. Ce qui suscite des interrogations, en partie levées par des recherches, menées au niveau européen, qui ont identifié des gènes de susceptibilité à la maladie.

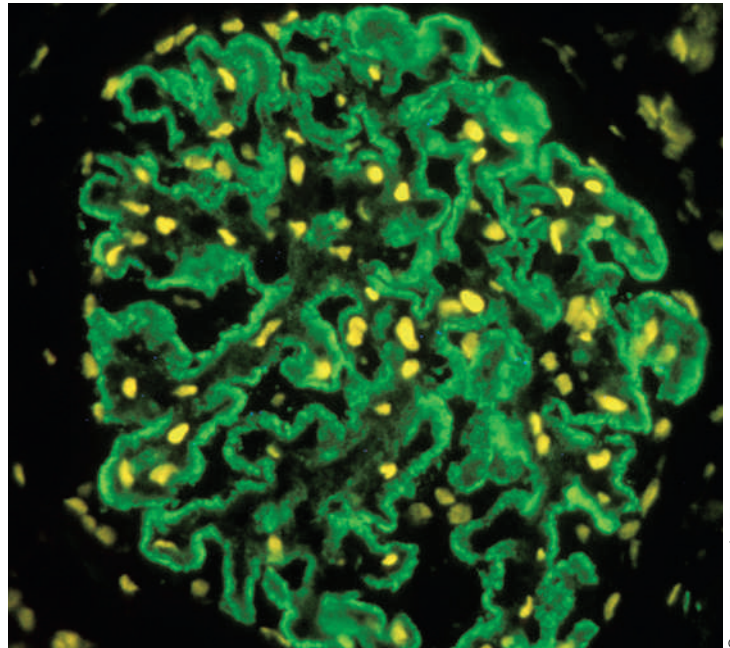
🔍 SNP

Variations d'une seule paire de bases du génome entre individus d'une même espèce

🔍 HLA (Human Leukocytes Antigens)

Classe de molécules présentes à la surface de toutes les cellules (sauf les globules rouges) et qui les identifient comme appartenant au soi. Une deuxième classe de molécules HLA est exprimée exclusivement par les cellules présentant l'antigène et reconnue par les lymphocytes T, ce qui induit le déclenchement de la réponse immunitaire.

Au départ, il y a la présence, chez 70 % des patients, d'autoanticorps spécifiques de la maladie, dirigés contre une molécule du soi, le récepteur de la phospholipase A2 (PLA₂R1). Pour épinglez les éventuelles variations génétiques qui prédisposent à la maladie, les scientifiques ont étudié le génome de 556 patients provenant de cohortes françaises, hollandaises et britanniques. Et ils ont utilisé plus de 240 000 marqueurs génomiques, les SNP (🔍), pour *single-nucleotide polymorphisms*. Les résultats sont clairs : la glomérulonéphrite extramembraneuse est associée à deux régions du génome, l'une sur le bras long du chromosome 2 (2q24), qui contient le gène du récepteur de la phospholipase A2, l'autre sur le bras court du chromosome 6 (6p21), où est situé le gène *HLA-DQA1*. Ce dernier est un élément du système d'histocompatibilité HLA (🔍) nécessaire à la présentation des antigènes, ici l'antigène PLA₂R2, aux cellules du système immunitaire, afin de déclencher la réponse immune. Certains variants de ces gènes, ou allèles, sont en effet plus fortement représentés chez les malades. « De plus, les patients homozygotes pour ces variants alléliques, c'est-à-dire portant deux allèles mutés, ont 80 fois plus de risque de développer la maladie ! », souligne Pierre Ronco, responsable d'une des équipes françaises ayant participé à l'étude. *La maladie est aussi plus fortement associée à la présence de l'allèle à risque du gène HLA-DQA1 qu'à celle de l'allèle à risque de PLA₂R1. Il est donc possible que HLA-DQA1 présente d'autres*



Coupe dans un glomérule de rein humain chez un malade. En vert, coloration des dépôts d'immunoglobulines extramembranaires, en jaune, les noyaux

© RAFAEL ORIOL/INSERM

antigènes que PLA₂R1 au système immunitaire, et provoque la formation d'autres autoanticorps. »

Deux hypothèses cohabitent pour expliquer le déclenchement de la maladie. La première fait intervenir un phénomène de mimétisme : si une bactérie vient infecter l'organisme et que certains de ses antigènes ressemblent à PLA₂R1, le système peut, par erreur, reconnaître ensuite le récepteur comme une protéine étrangère à éradiquer.

L'autre hypothèse suggère qu'une agression des podocytes qui exposent PLA₂R1, entraînerait une augmentation de la présentation de l'antigène au système immunitaire. Pour Pierre Ronco (👤), « cette publication est aussi l'occasion de saluer le dynamisme de la recherche européenne, puisque l'étude a

« Il faut saluer le dynamisme de la recherche européenne, »

été réalisée en un an seulement ! Elle prouve aussi qu'il n'y a pas besoin de réunir un nombre considérable de patients pour tirer des résultats significatifs d'études portant sur le génome entier. » L'identification de ces deux gènes de prédisposition vient aussi à l'appui de récents concepts sur les maladies auto-immunes, qui impliqueraient un gène de la réponse immune servant de gâchette, *HLA-DQA1*, des balles, les anticorps anti-PLA₂R1, et une cible, l'antigène glomérulaire PLA₂R1. Reste à identifier le tireur... ■ Julie Coquart

👤 **P. Ronco** : Directeur de l'unité 702 Inserm/ Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris

📄 Stanescu HC, et al. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : feb 17

📄 Debiec H, Ronco, P. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : feb 17