

Syndrome Néphrotique Idiopathique : **les nouveaux anticorps**

Congrès SNP – Reims – 20/11/25

Claire Dossier

Néphrologie pédiatrique – CHU Robert-Debré – CRMN SNI

Physiopathologie du SNI

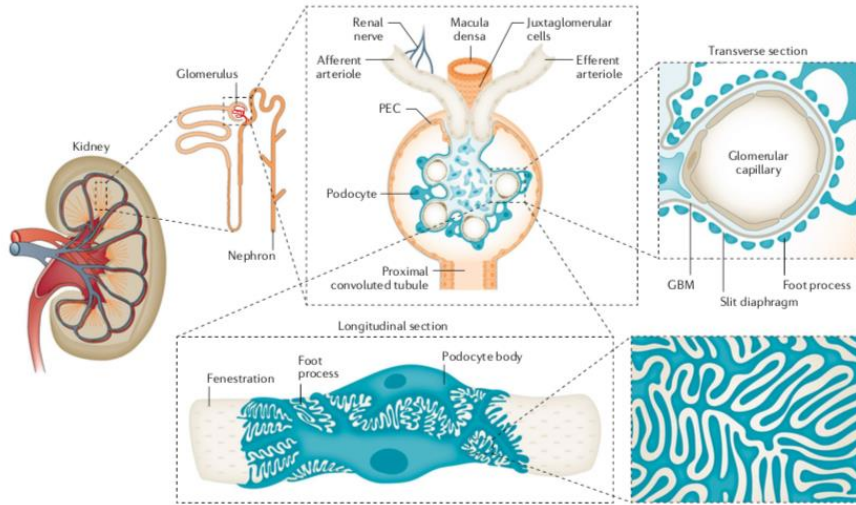
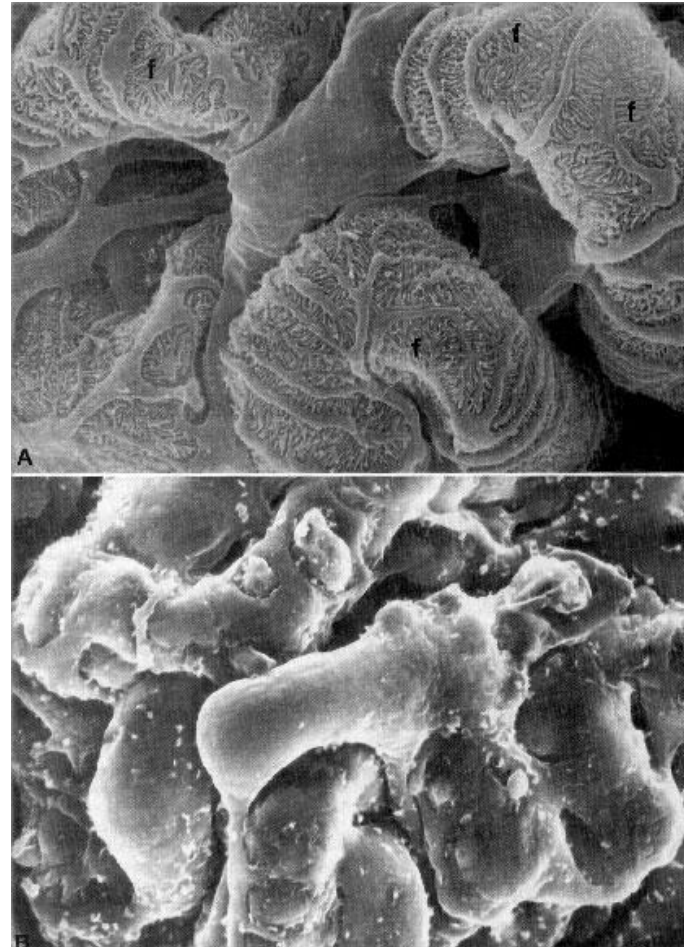
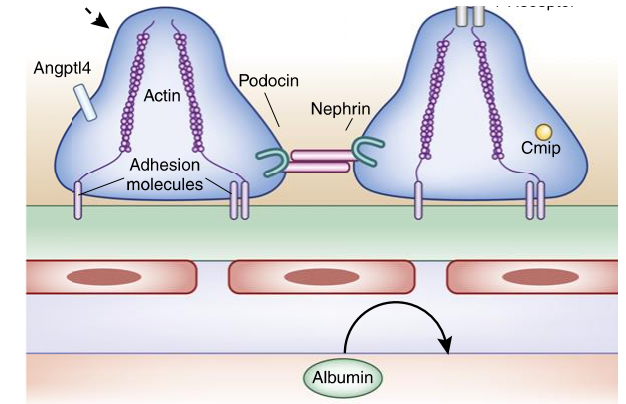


Fig. 2 | Structure of the nephron, the glomerulus and the filtration barrier. The kidney is comprised of functional units.

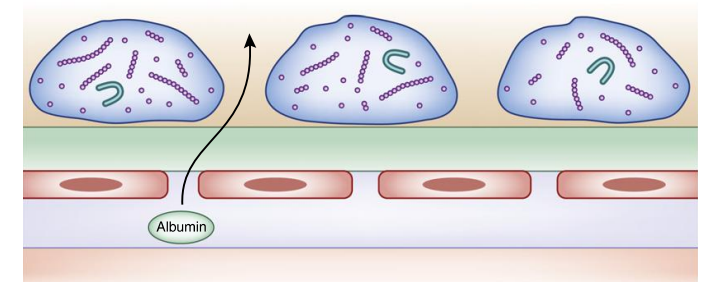
Facteur déclenchant ?
Facteur circulant ?



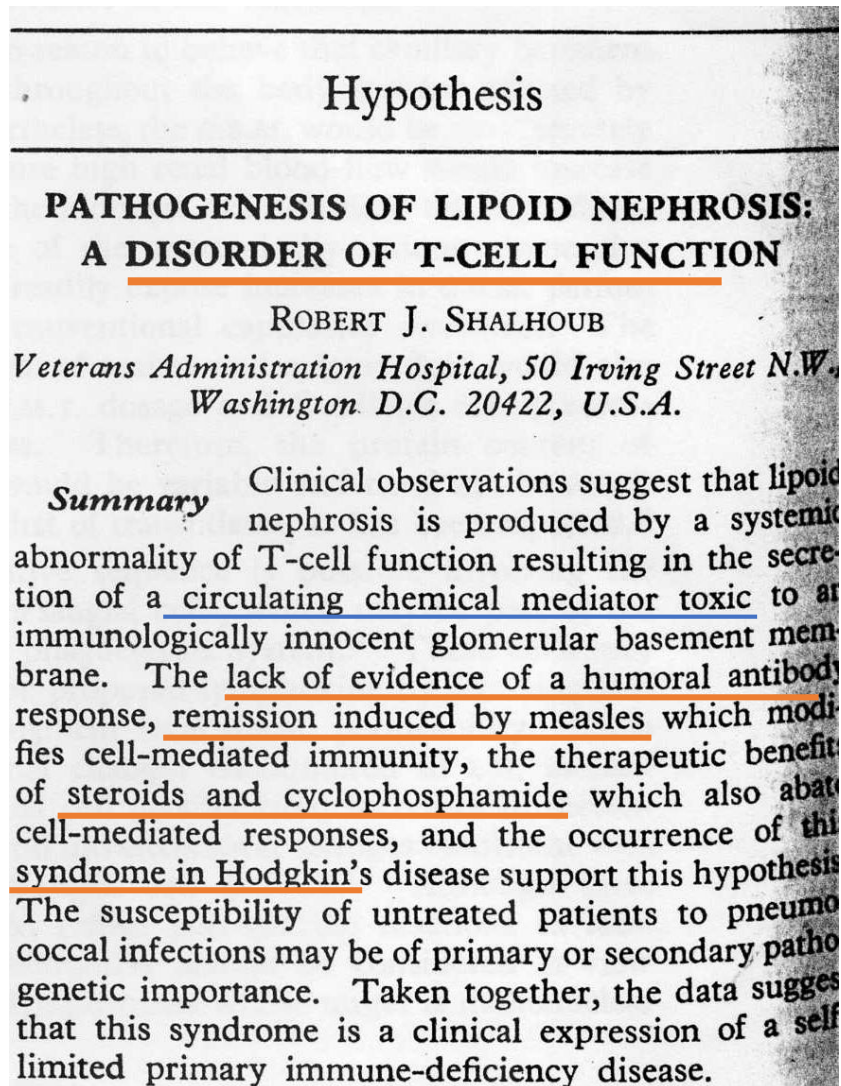
Effacement de l'arborisation podocytaire



Réversible sous corticoïde



Contexte : origine immune et facteur circulant



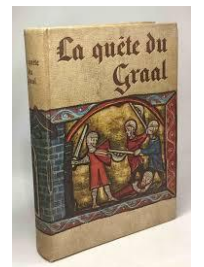
Lancet 1974

Arguments pour un facteur de perméabilité glomérulaire

- Récurrence précoce post greffe *Lancet 1972*
- Transmission mère-Nné *NEJM 2001*
- Efficacité des échanges plasmatiques *Nephron 1985*
- Efficacité des IA *JASN 1998*
- Récurrence PG et retransplantation chez un 2nd receveur *NEJM 2012*
AJT 2018

La quête du facteur de perméabilité glomérulaire...

- **Hemopexin:** *JASN 1999, Ki 2000, Ki 2005, PN 2005*
- **Tc-MIP:** *J Exp Med 2003, Science signal. 2010*
- **Cytokines, IL13, CLCF-1:** *PN 2006, JASN 2007, JIR 2015*
- **TLR3-CD80 (B7-1):** *JASN 2009*
- **CD34:** *JASN 2007*
- **Angiopoietin like-4:** *Nat Med 2011*
- **suPAR:** *Nat Med 2011*
- **CD40 – Anti CD40 :** *Sci Transl Med 2014*



2020 Ped Nephrol Cara-Fuentes



Le rôle central des **lymphocytes B**

L'hypothèse de Shahloub revisitée.. et de nouveaux arguments :

Anomalies du compartiment B :

- Anomalies **compte B** en rémission
- **Activation des B** en rechute : augmentation des B-CD23+ en rechute et CD23s et CD25s
- Augmentation des **B mémoires** en poussée au diagnostic, avant corticothérapie
- Corrélation B mémoires à la réplétion B avec le risque de rechute post RTX
- Corrélation B mémoires avant RTX et au diagnostic avec le risque de rechute post RTX
- Réponse **B extrafolliculaire** : atypical MBC et B ZM

Lapillone 2008

Cho 1992

Kemper 2002

Colucci

JASN 2016

KI 2023

Al-Aubodah Nat Comm 2023

Efficacité des traitements anti-B

- Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab

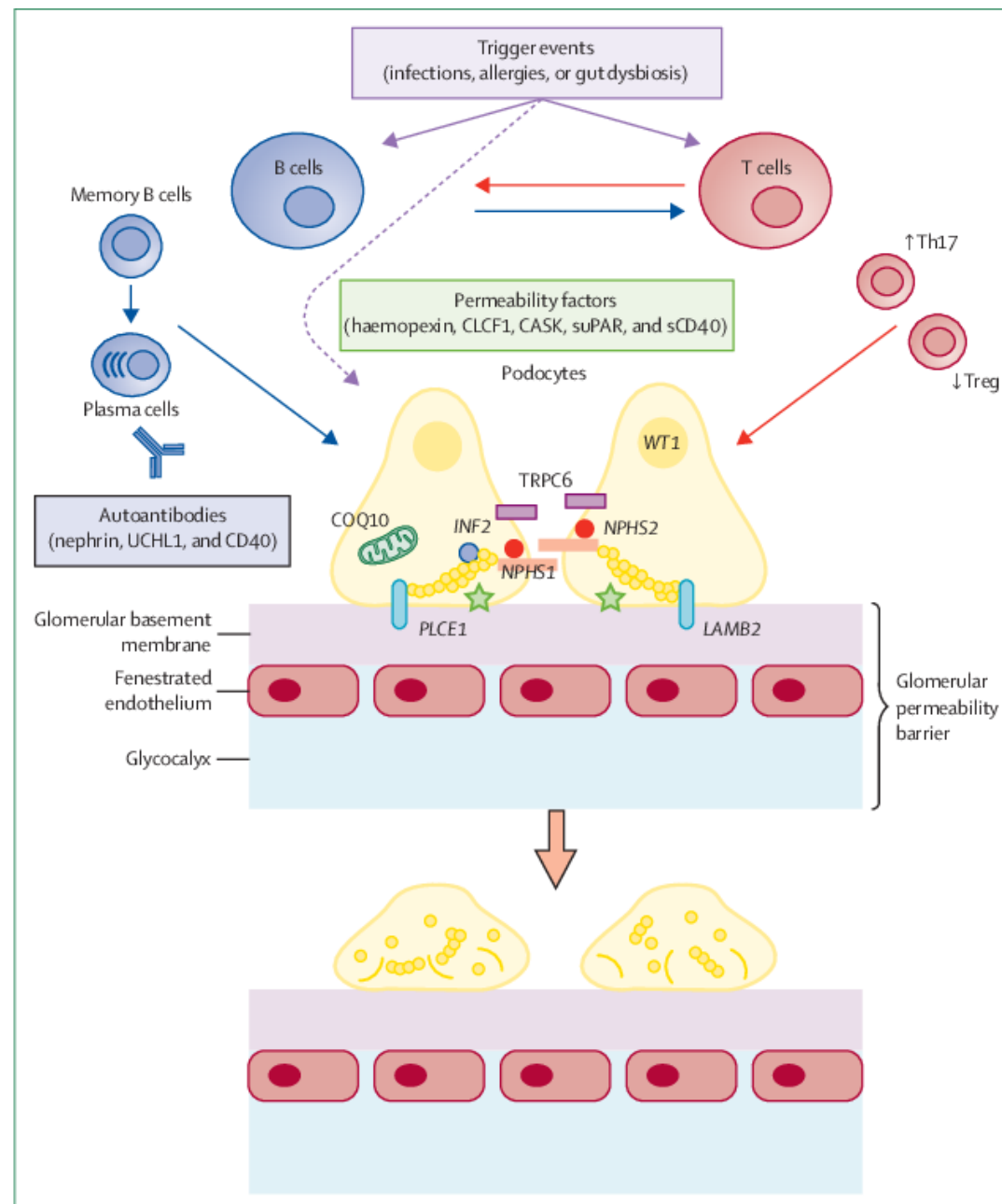
Iijima Lancet 2014, Ravani JASN 2021, Dossier cJASN 2023

Efficacité des Immunoabsorptions des Ig

Dantal JASN 1998, Allard NDT 2018, Nattes 2019

Quel(s)
Facteur(s)
de
perméabilité
?

Un auto-Ac
?



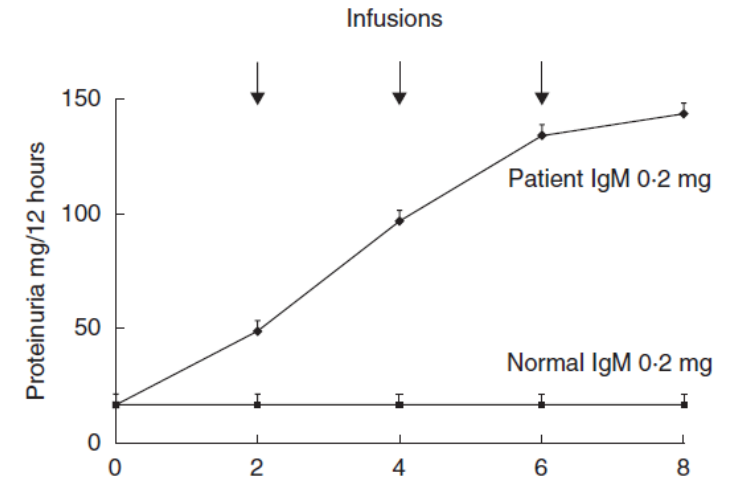
Quelles
Cibles
podocytaires
?

2005 : Hypothèse d'une maladie auto- Ac médiée

• Ac anti - Actine

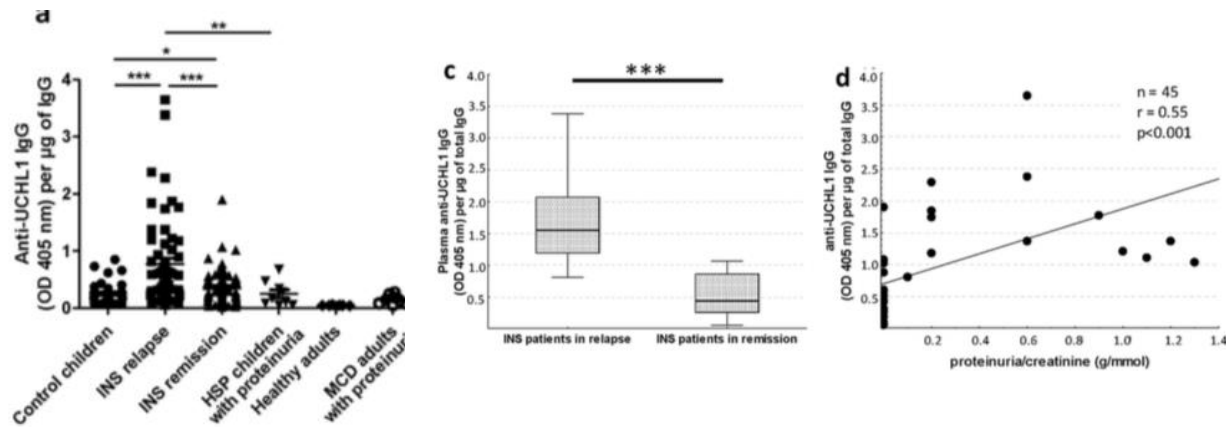
- ✓ Detected in 8/52 Idiopathic NS vs 0/8 genetic NS
- ✓ IgM isolated from 1 patient induced Pu in rats

Type of antibody	Age (years)	Age at onset (years)	Serum IgM mg%	Parameter ANA	Drug sensitivity	
					Steroids	Cyclosporin
IgM-anti-Actin and ATP synthase						
Patient 1 (LD)	17.3	8.3	1.2	Pos 1 : 360	Resistant	Resistant
Patient 2 (DE)	8.7	1.4	400	Pos 1 : 160	Dependent	Sensitive
Patient 3 (LS)	7	3.05		Neg	Dependent	Sensitive
IgM-anti-ATP synthase						
Patient 4 (BB)	25	14	nd	Neg	Resistant	Non utilized
Patient 5 (AL)	19	14	nd	Neg	Resistant	Resistant
Patient 6 (ED)	7	2	200	Pos 1 : 80	Dependent	Sensitive
Patient 7 (VD)	9.6	2.1	174	Neg	Dependent	Sensitive
IgM anti-b-Tubulin and IgG anti-aldose reductase						
Patient 8 (DV)	16.7	5.2	269	Neg	Resistant	Non utilized



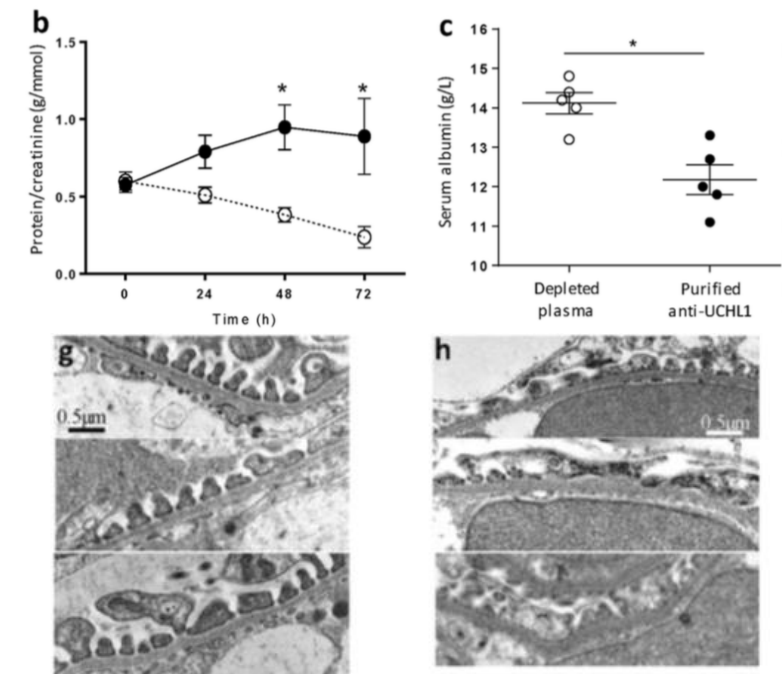
2016 : Anti-UCHL1 Ubiquitine Carboxyl Terminal Hydrolase-1

- ✓ In vitro : Detachment of cultured Human podocytes by plasma fractions (containing IgG) of 47% relapse, 7% remission, 0 controls
- ✓ Identification of target podocyte Ag : UCHL-1
- ✓ Identification of anti UCHL-1 Ab in patients Serum



- ✓ Intracellular protein ??!
- ✓ Hypothese : link to UCHL-1 during intracellular trafficking, inducing a fonctionnal defect of UCHL-1

Induction of Pu by injection of patients anti UCHL-1 Ab in n=5 mice

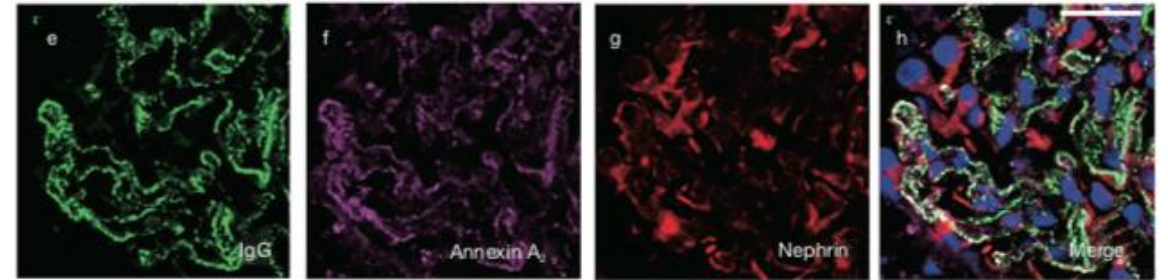
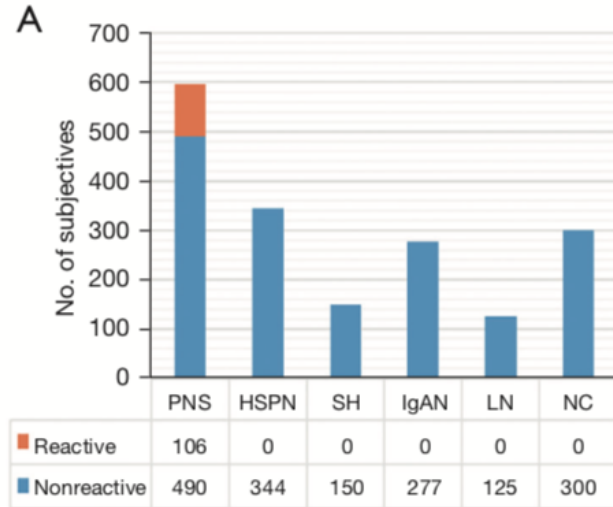


Deschenes, Ped Research 2016
 Jamin A, J Autoimmunity, 2018
 L.Dehoux, A.Couderc, B.Prim, S.Bonneric

2021 : Anti-Annexin A₂

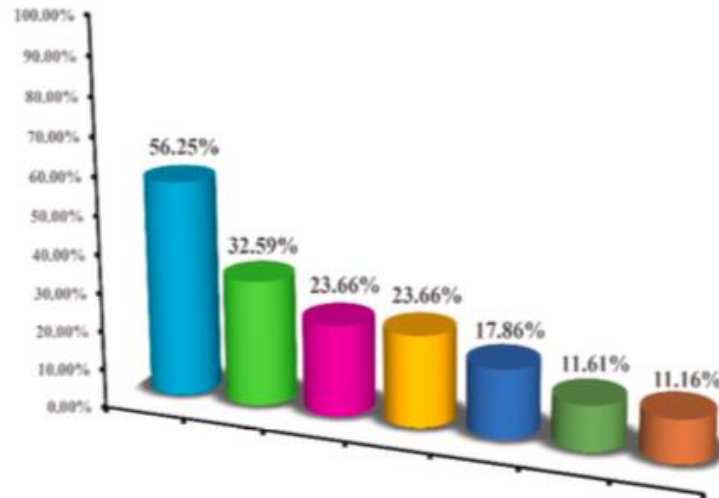
- ✓ Sera from 20 INS children
- ✓ 14 positive on total human podocyte protein
- ✓ Identification of Annexin-A₂ as the target Ag

✓ Anti Annexin-A₂ Ab positive : 18% / 596 pts

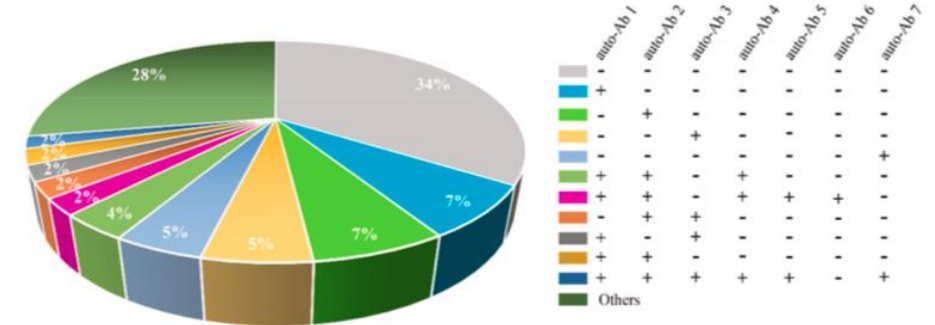


- ✓ Patients renal biopsy
 - ✓ Positive on biopsy staining
 - ✓ IgG4 subtype
- ✓ Anti Annexin-A₂ Ab induces
 - ✓ In mice model : Proteinuria and Podocyte injuria
 - ✓ In vitro (human P.): podocyte function and morphology
 - ✓ Phosphorylation of Annexin-A₂

2021 : Panel de 7 auto-anticorps



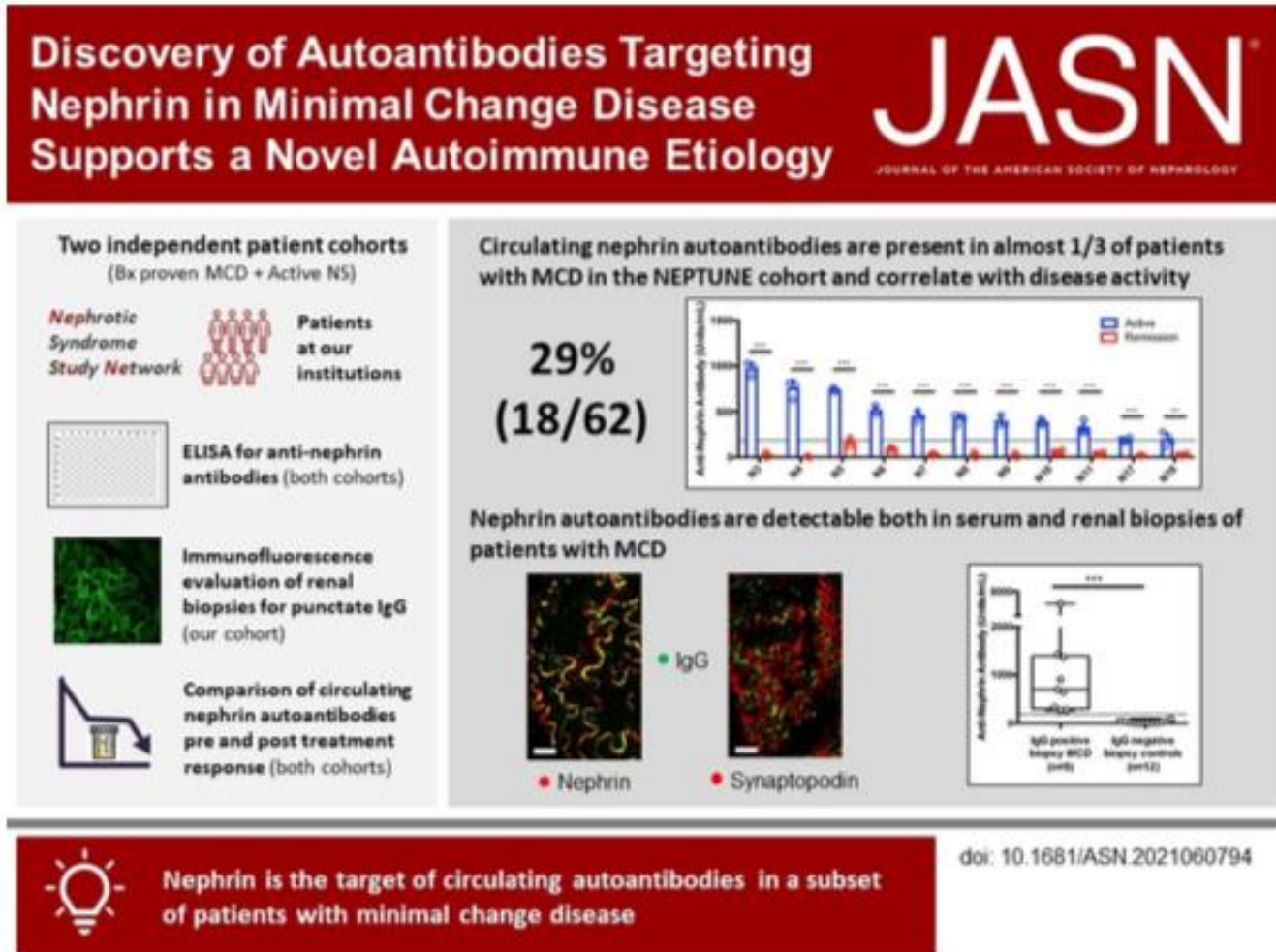
auto-Ab 1: Vinculin
 auto-Ab 2: Serine arginine rich splicing factor 9
 auto-Ab 3: Proteasome subunit alpha type-1
 auto-Ab 4: Aconitate hydratase 2
 auto-Ab 5: Preptidyl prolyl cis trans isomerase D
 auto-Ab 6: Peroxiredoxin 1
 auto-Ab 7: F actin capping protein subunit beta

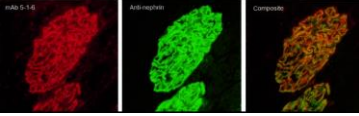


- ✓ Sera from INS children, IgAN, controls
- ✓ 14 target Ag (on total protein of MP5C)
- ✓ Identification of 7 auto-Ab

- ✓ Ab screening in 341 NS, vs 438 IgA, 190 healthy controls
- ✓ 66% of INS children had positive Ab
- ✓ Correlation Ab level // 24h-Pu

⚡ 2022 : Anticorps anti- Néphrine

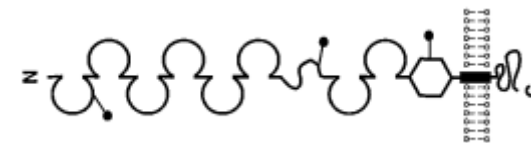


- Découverte ..
...Redécouverte
- Modèles expérimentaux d'Ac anti-néphrine (MoAb 5-1-6)
Narisawa, Clin Exp Immunol 1993
Topham, JCI 1999

- Anti-néphrine et « récidence » de SN post-greffe dans le SNC par mutation NPHS1
Wang, Exp Nephrol 2001

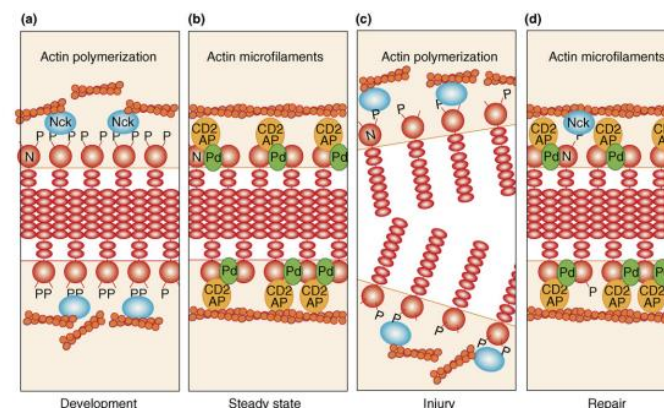
Watts A, JASN, 2022

La cible : la néphrine

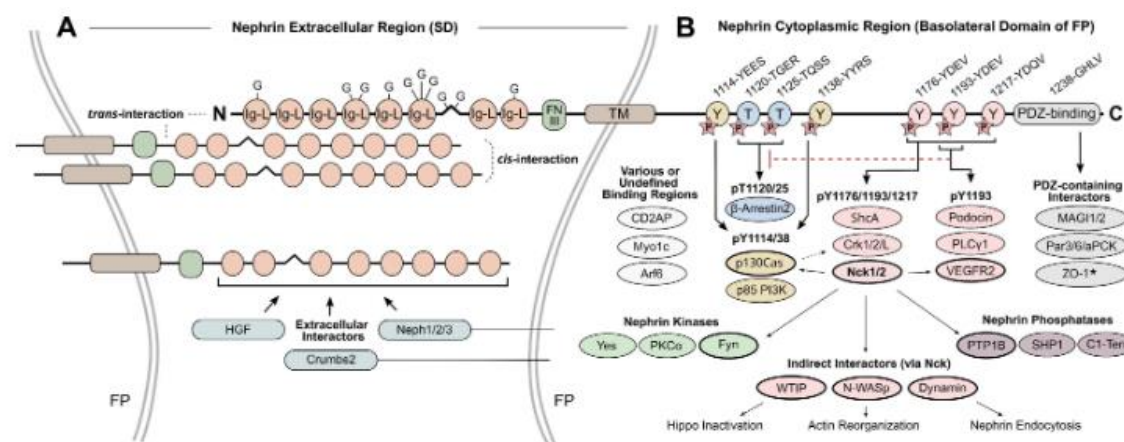
- Protéine transmembranaire de 1241 AA
- DEC : 8 domaines Ig-like
 - Interactions protéine-protéine
 - Architecture du diaphragme de fente
- Dom. Cytosolique
 - Phosphorylation et transduction de signal
 - Adhérence, cytosquelette, survie, transcytose
 - Adaptation du podocyte aux stress biochimiques, immunologiques mécaniques



Kestilä, Mol Cell 1998

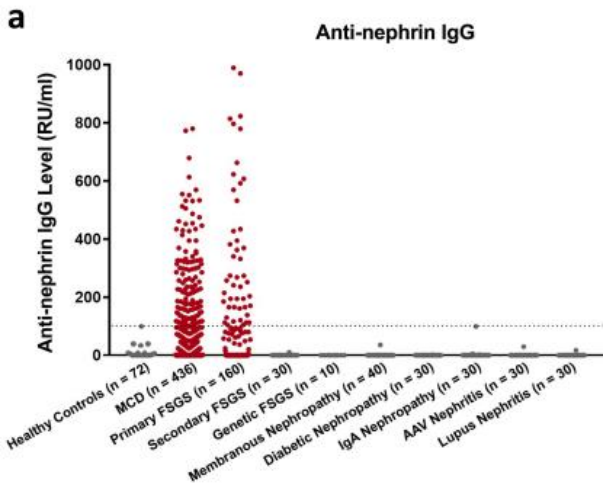
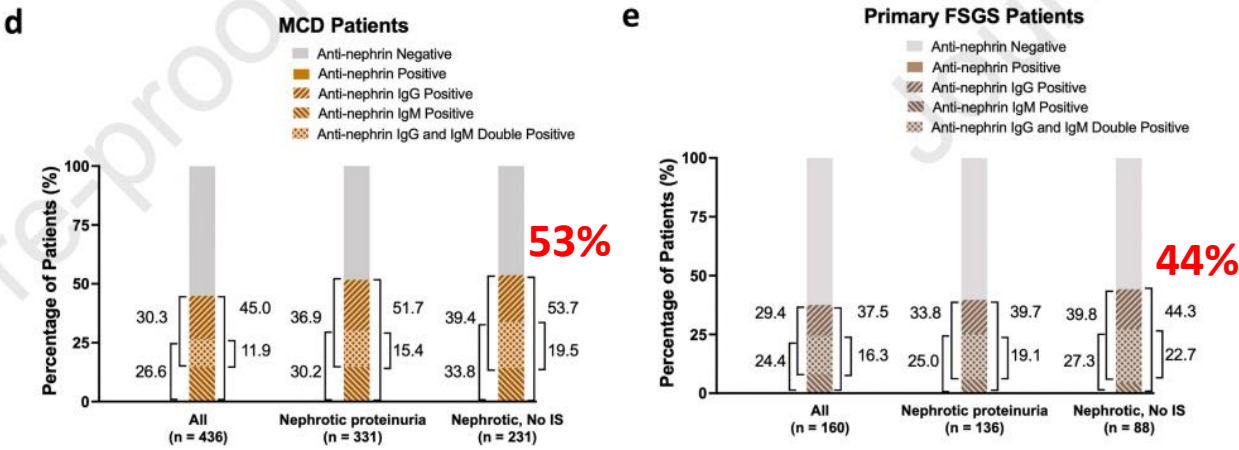
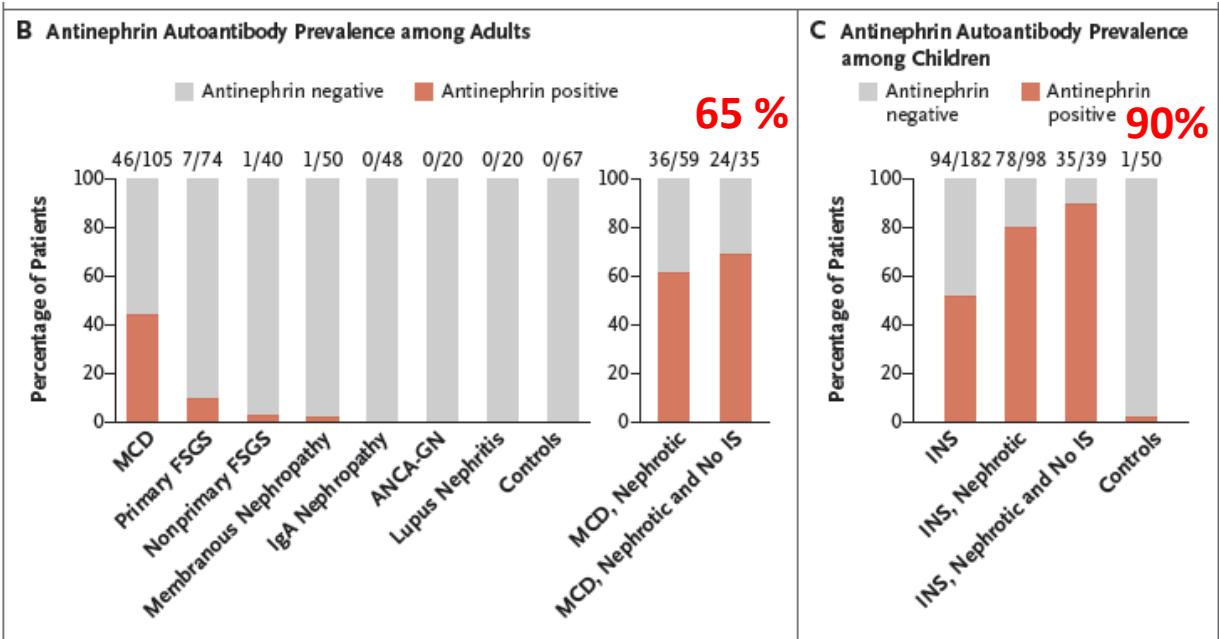


Tryggvason, 2007

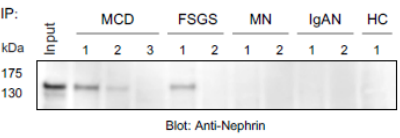


Williamson Biochemical J 2025

Prévalence des anti-néphrine

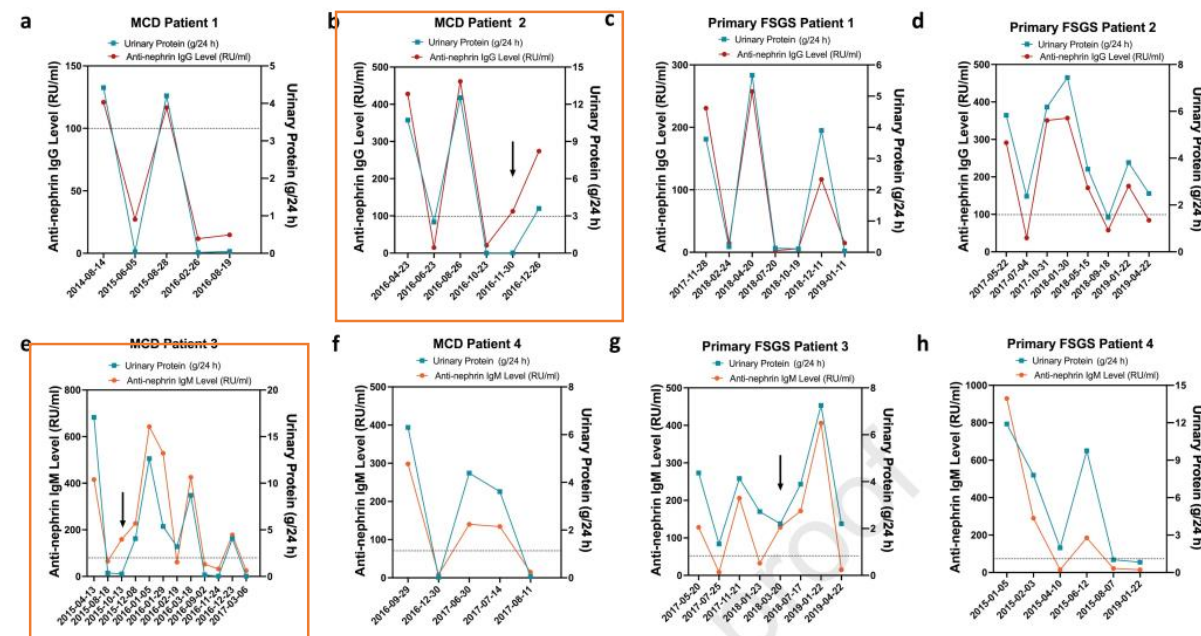
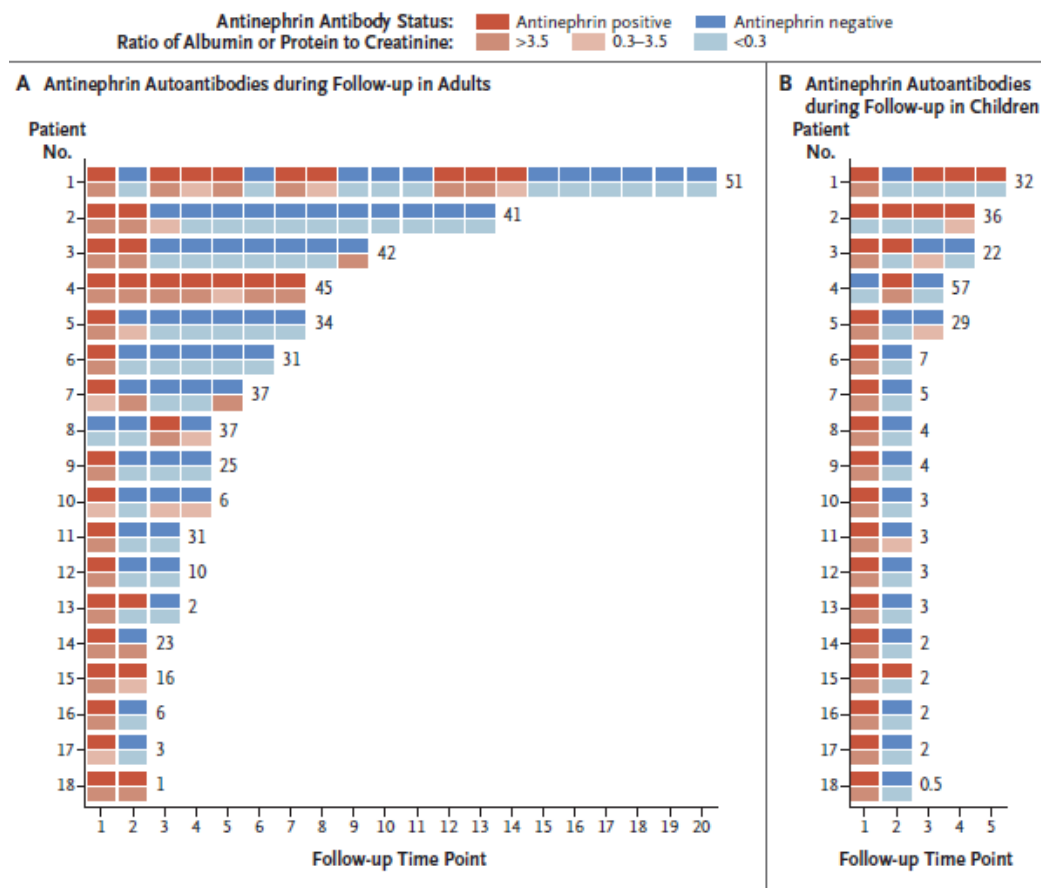


Cohorte adulte: N=357 (Hamburg (239), Bari (118))
 Cohorte pédiatrique: N=182 (Paris (144), Rome (33), Bari (5))
 Détection par immunoprécipitation



Chine, n= 806 adults
 436 MCD
 160 pFSGS
 210 disease controls
 72 healthy controls
 Test ELISA

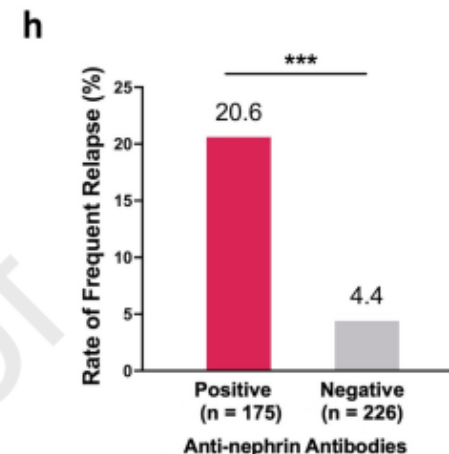
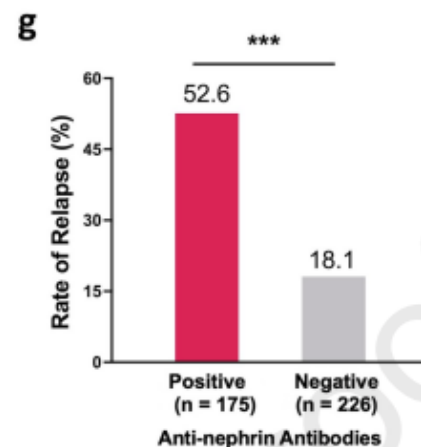
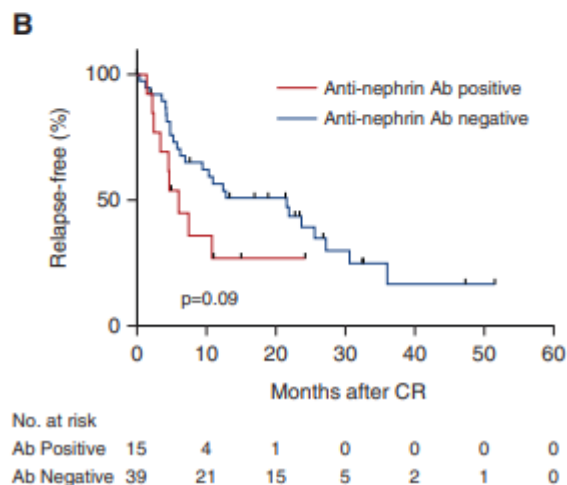
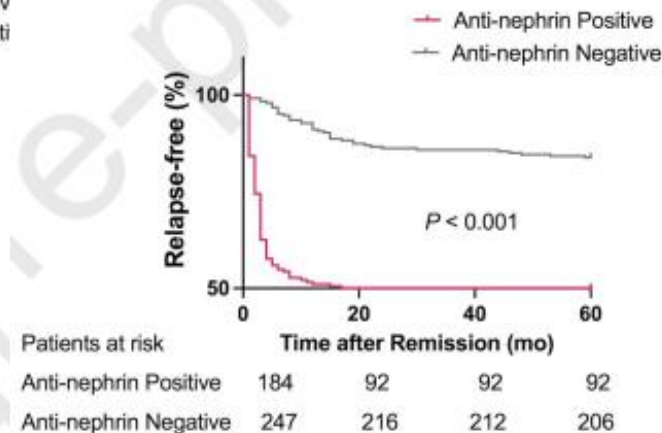
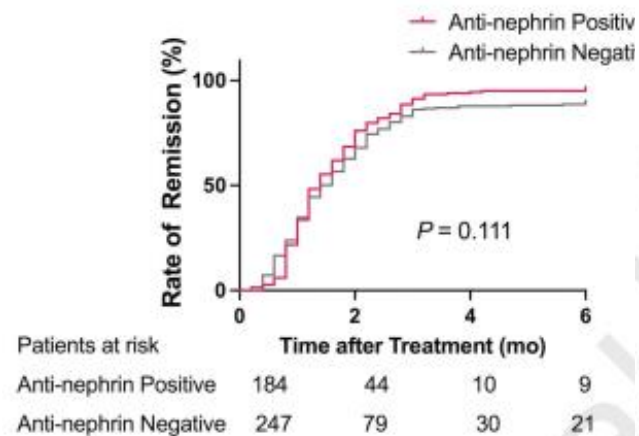
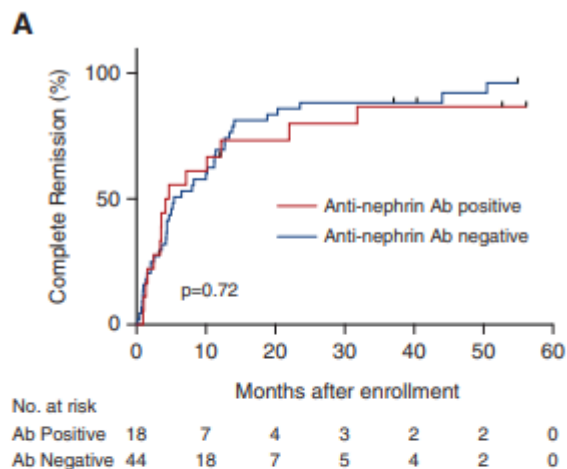
Corrélation avec l'activité de la maladie



N=8 /596 patients avec suivi longitudinal

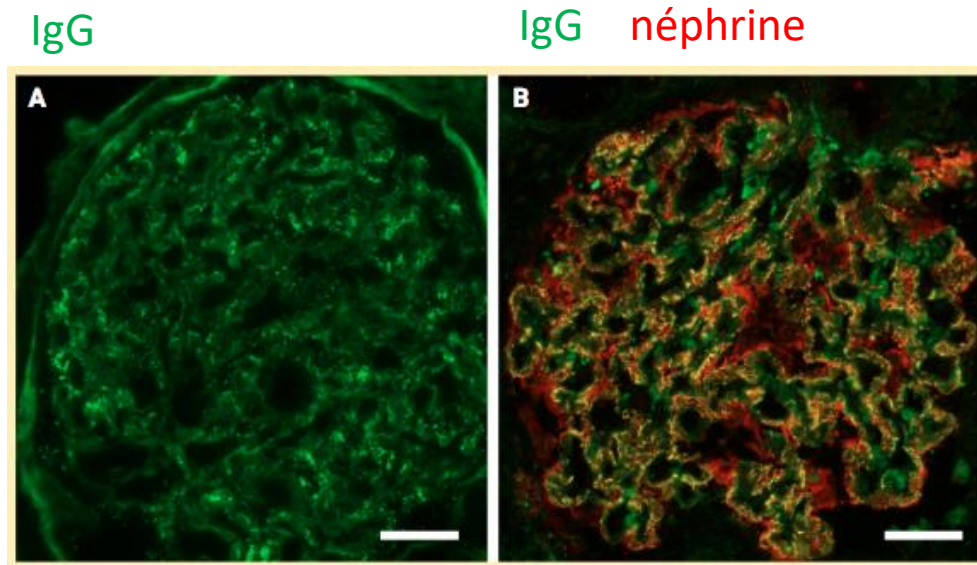
Ac anti-néphrine se repositivent 1-4 mois avant la rechute de Pu

Corrélation avec l'activité de la maladie



Co-localisation IgG et néphrine

- Dans le SNCS à LGM/HSF

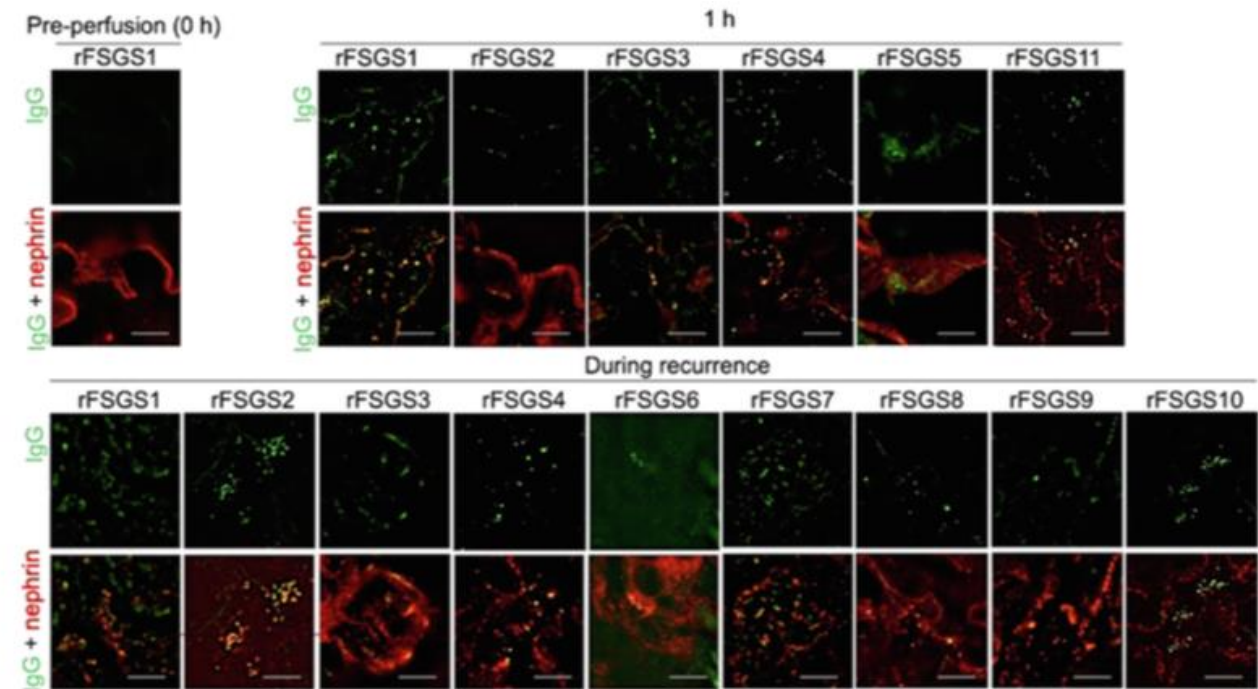


Weins JPTM 2025

Watts, JASN 2022

Ichikawa, Clin and Exp Nephrol 2025

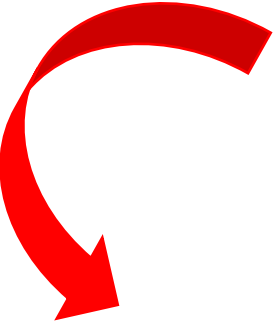
- Dans la rechute post-greffe



Shirai, KI 2024

Batal KI 2024

Résumé : Auto-anticorps anti-néphrine

- 
- Positivité des Ac dans le serum : 29-90%
 - Corrélation avec l'activité de la maladie
 - Marquage IgG qui co-localise avec la néphrine

- **Biomarqueur diagnostic**

- pour distinguer FSGS primaire vs secondaire, SNCR immuno vs non
- Permettre un diagnostic + précoce, - invasif que la PBR

Hengel, KIR 2025

- **Biomarqueur pronostic :**

- risque de rechute et délai dans les formes sensibles
- Risque de rechute post-greffe

Shirai KI 2024

Batal KI 2024

Les Ac anti-néphrine : oui MAIS ..

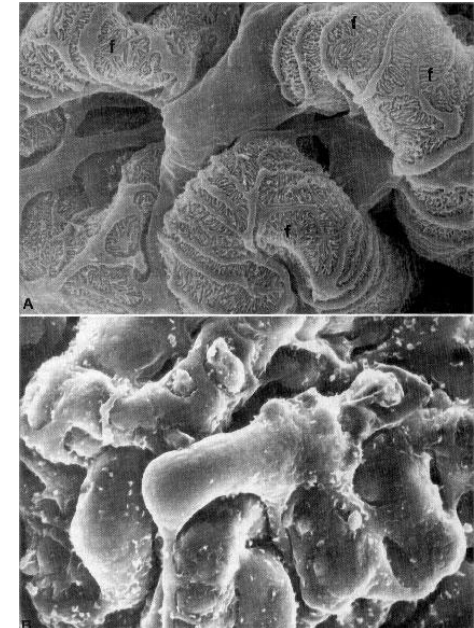


- Pas de dépôts d'Ig ou CI, pas d'inflammation à la biopsie
- Taux faible des anticorps
- Immunisation à faible dose dans les modèles animaux



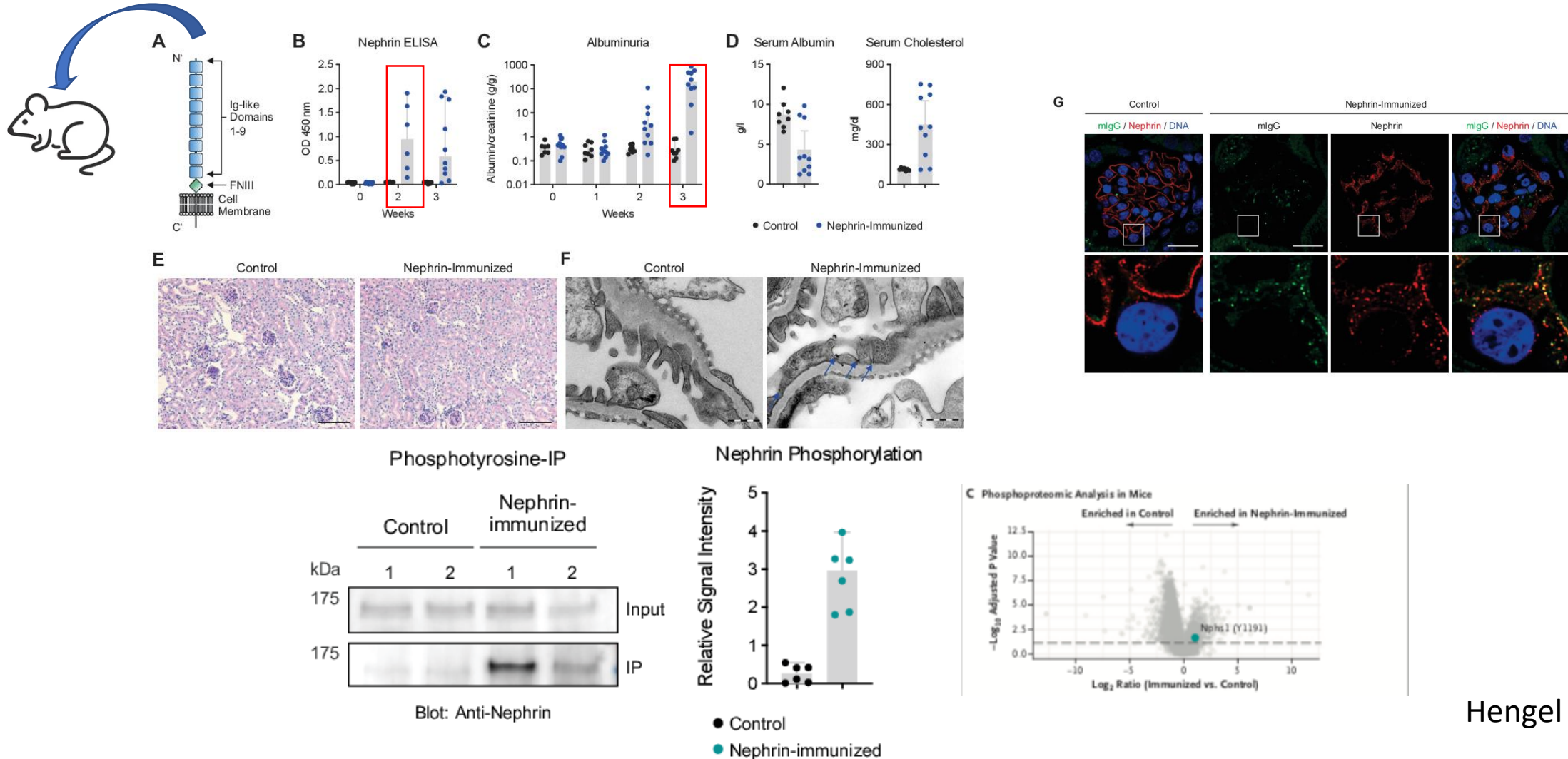
mécanismes d'action qui sont différents
des réponses immunes Ac –médiées

- Rôle pathogène direct
- entraînant une redistribution de la néphrine
- Et un réarrangement du cytosquelette



Effet pathogène des Ac- anti-néphrine ?

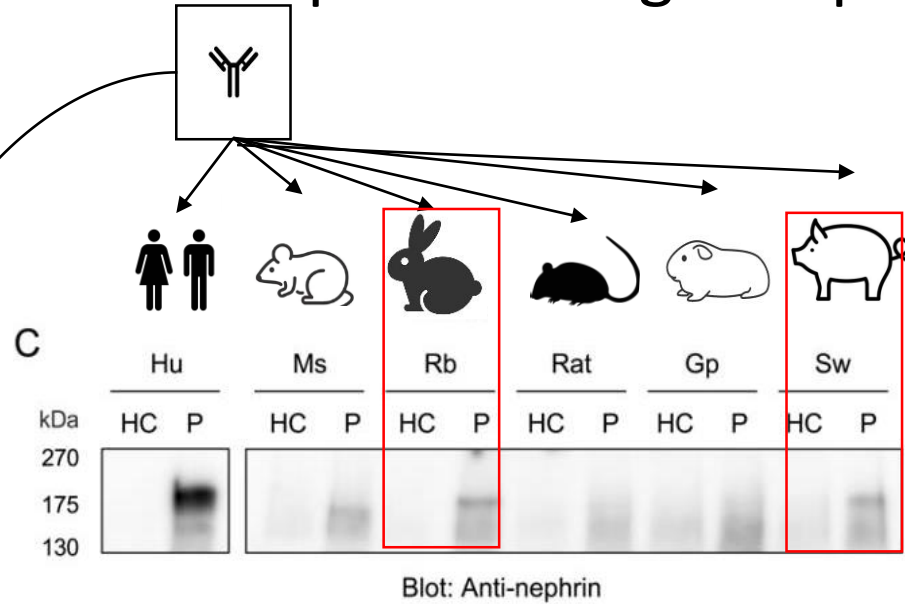
- Modèle expérimental : Immunisation de la souris avec néphrine recombinante



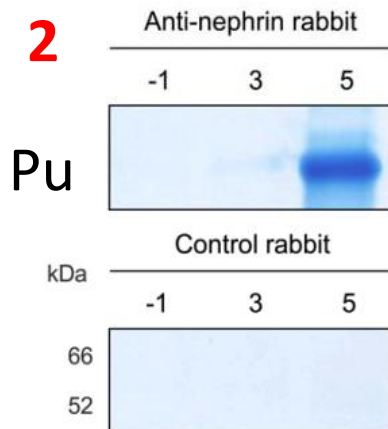
Effet pathogène des Ac ?

- Transfert passif des IgG de patient au lapin

1

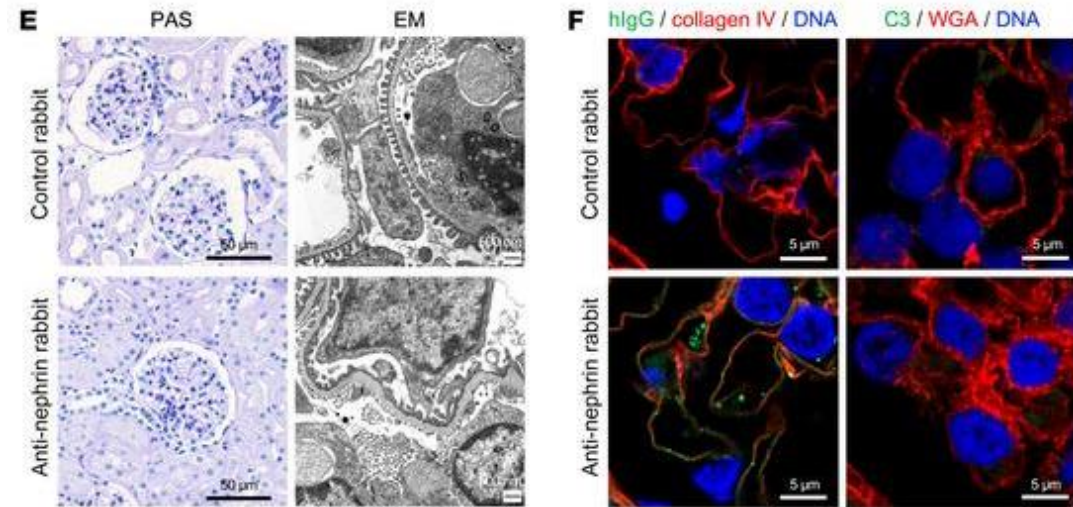


2

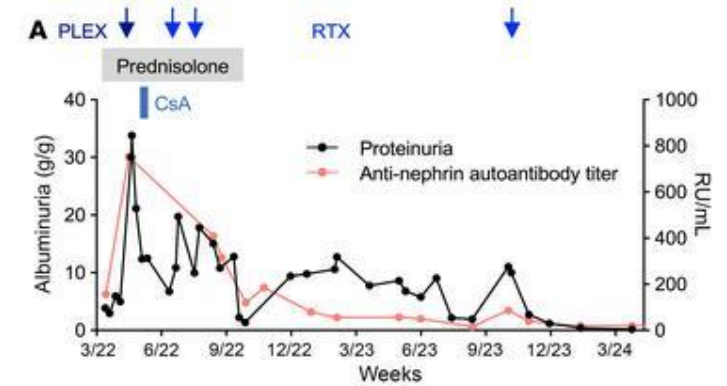
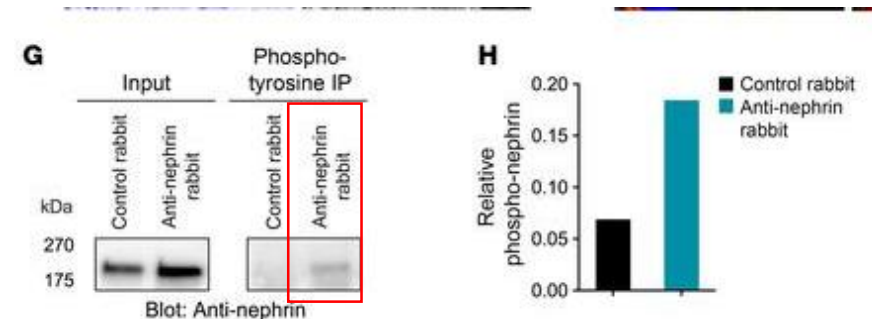


Sérum
Contrôle

3



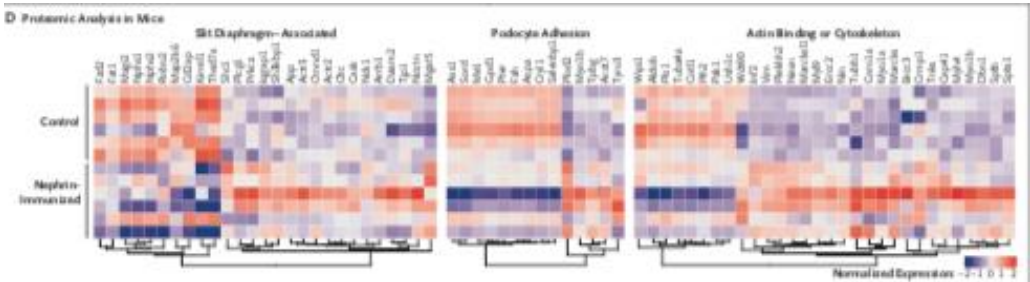
4



Quels effets pathogènes des Ac – néphrine ?

- Modèle souris immunisée
- Récidive post greffe

✓ Résidus phosphotyrosine de la néphrine



Hengel NEJM 2024

Variable	rFSGS (n = 11)	Non-rFSGS (n = 3)	Genetic FSGS (n = 8)
IgG deposition colocalized with nephrin	11 (100)	0 (0)	0 (0)
Increased expression of pY1176/ pY1193/pY1217 nephrin	11 (100)	0 (0)	0 (0)
Increased ShcA expression	11 (100)	0 (0)	0 (0)
FPW (nm)	4313 (3873–4515) ^a	1436 (998–1473)	1627 (1618–1637)

molécules impliquées dans endocytose de la néphrine

Protéines du diaphragme de fente liaison actine et cytosquelette

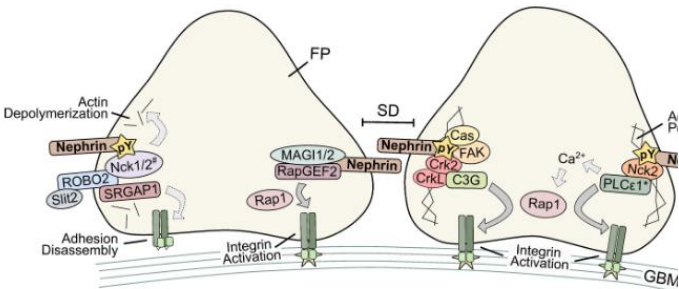
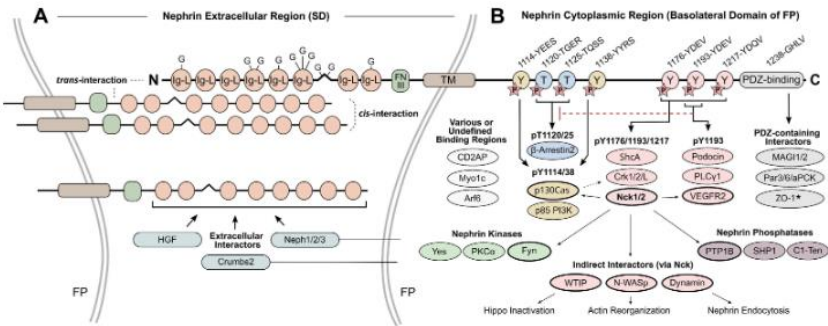


Figure 3: Mechanisms of nephrin–focal adhesion cross-talk.

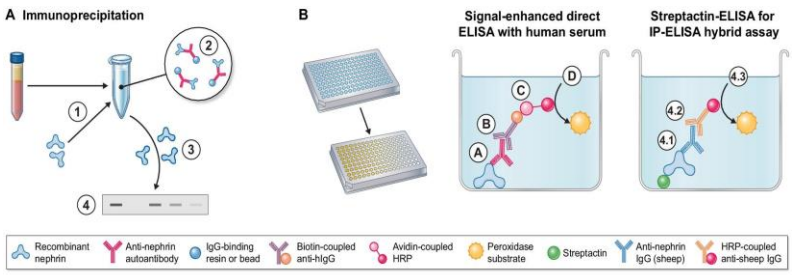


Williamson Biochemical J 2025

Difficultés de détection des Ac-anti néphrine

Prévalence très variable

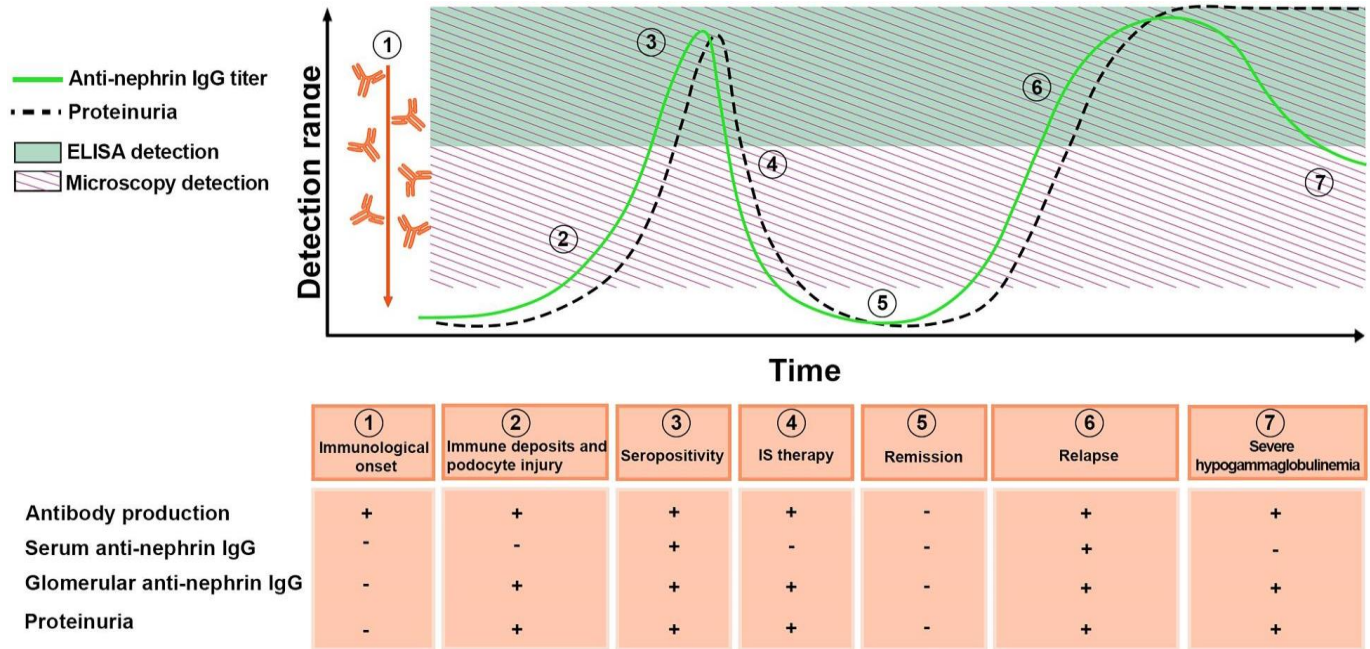
- Limites de détection
- Test standardisé, validé, en routine



Hengel CKJ 2025

La variabilité des épitopes reconnus et détectés par le test altère sa performance

➤ Timing du monitoring



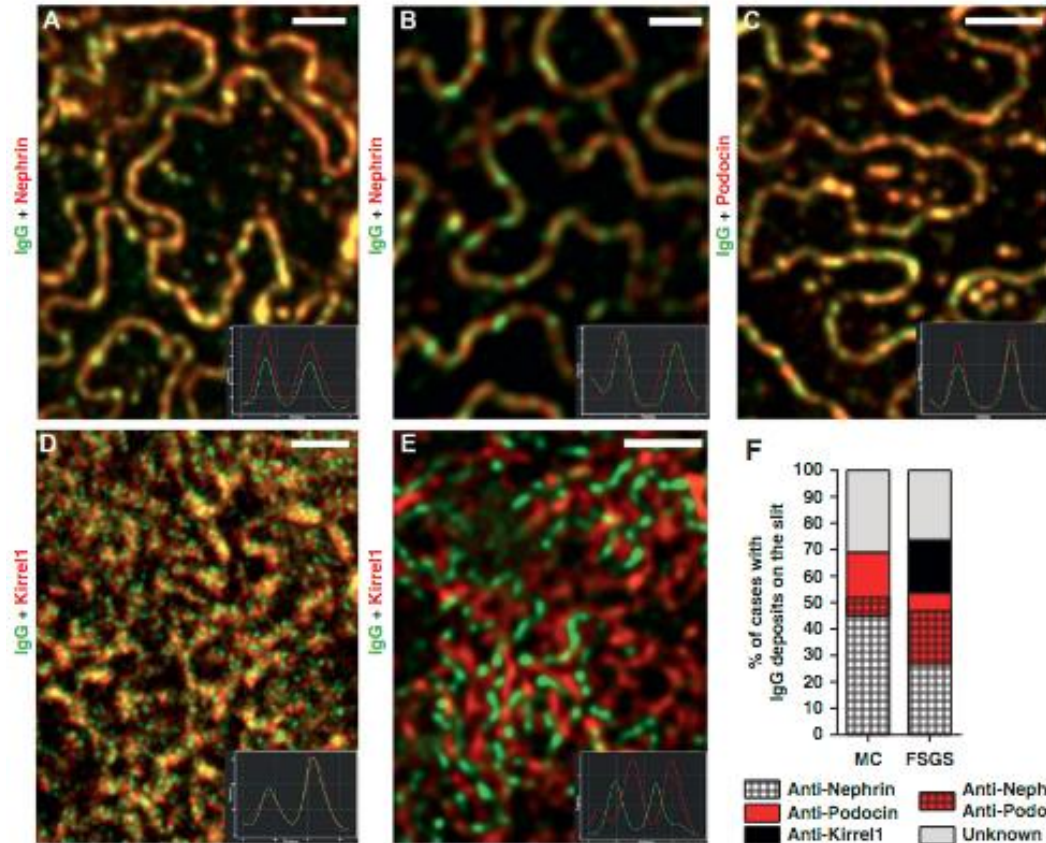
Raglianti NDT 2025

Résumé sur les Ac anti-néphrine

- Les Ac anti-néphrine sont détectés dans le serum/plasma des patients
- A des concentrations sériques faibles d'Ac reflétant une grande pathogénicité
- Le niveau varie avec le stade d'activité de la maladie
- Le co-marquage Ig et néphrine augmente la sensibilité
- Les Ac anti-néphrine sont le premier biomarqueur diagnostique et pronostique dans le SNI
- Limites : détection, spécificité et épitopes reconnus
- D'autres Ac/cibles antigéniques sont potentiellement impliqués

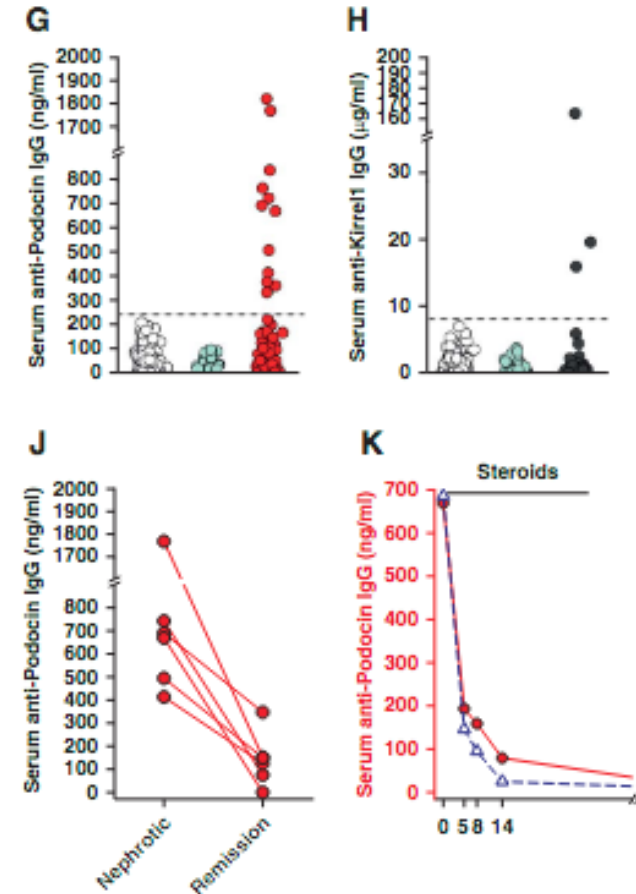
D'autres auto-anticorps : anti Podocine, Kirrel-1

STED microscopy (résolution 60nm)



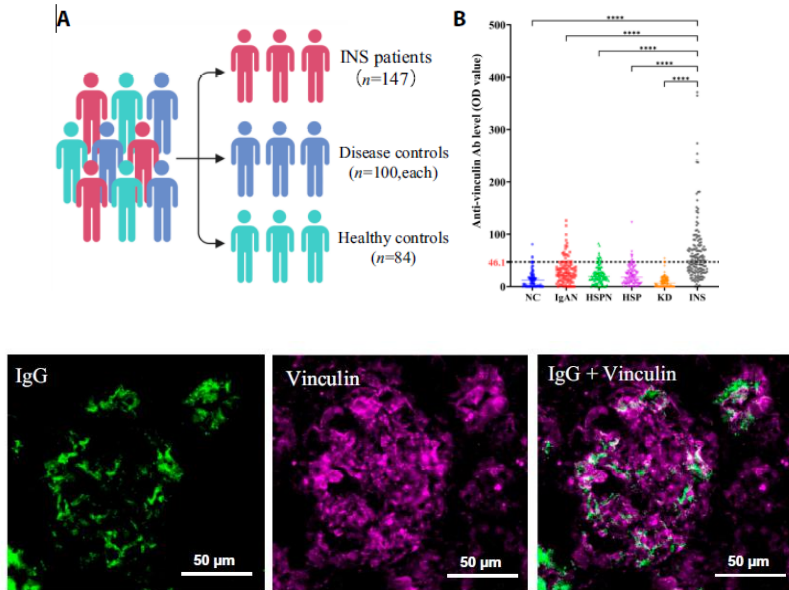
Anti podocine +
Chez 12/66 (18%)

Anti Kirrel-1 (=Neph-1)
Chez 3/66 (5%)

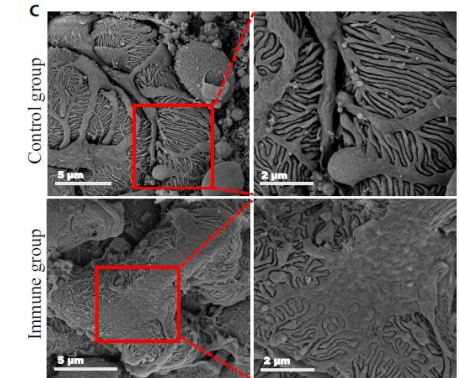
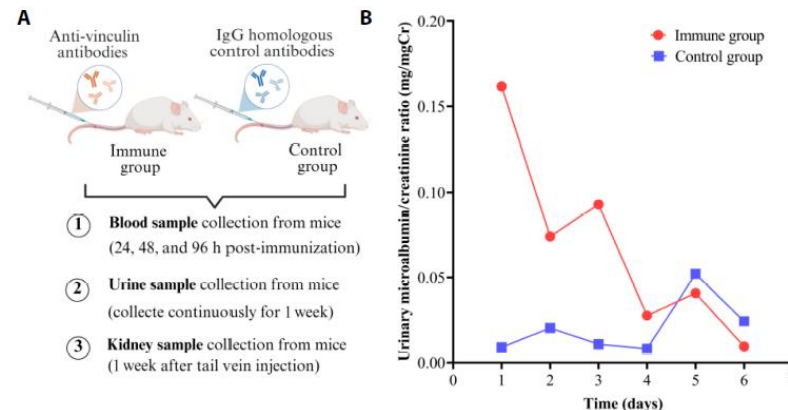


Raglianti KI 2024 et JASN 2025

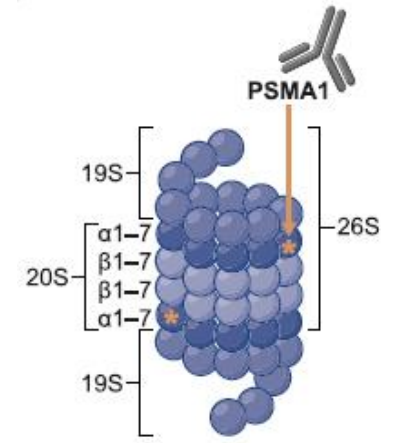
D'autres auto-anticorps : anti-vinculine



- 54% positivité (44% des SSNS, 71% SRNS)
- Corrélation avec activité : protéinurie vs rémission
- dépôts colocalisant avec la vinculine
- Transfert passif des IgG de patients à la souris
- Immunisation de la souris par vinculine recombinante



D'autres auto-anticorps : anti-PSMA1



Autoantibodies targeting proteasome subunit alpha type 1 in autoimmune podocytopathies

JASN
Journal of the American Society of Nephrology
Basic Research



Detection of serum anti-PSMA1 in children



Compared among different disease groups



Recombinant PSMA1 protein was injected subcutaneously and intraperitoneally into mice

PSMA1: proteasome subunit alpha type 1;
INS: idiopathic nephrotic syndrome



Anti-PSMA1 were higher in children with idiopathic nephrotic syndrome and varied with urinary protein



Mice immunized with PSMA1



anti-PSMA1 caused albuminuria and damage glomerular membrane



Deficiency of PSMA1 impaired the podocyte cytoskeleton and physiological function



Complete deletion of PSMA1 caused edema, abnormal glomerular morphology, and effacement of foot process in zebrafish

Conclusions: PSMA1 played an important role in the maintenance of podocyte morphology and function.

Huihui Liu, Chao Zhou, Dongjie Wang, et al. *Autoantibodies Targeting Proteasome Subunit Alpha Type 1 in Autoimmune Podocytopathies*. JASN doi: 10.1681/ASN.0000000525. Visual Abstract by Ana Flávia Moura, MD, FASN

JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY

Résumé : anticorps et cibles antigéniques

Anti Annexin-A2

Ye, *Ann Transl Med*, 2021

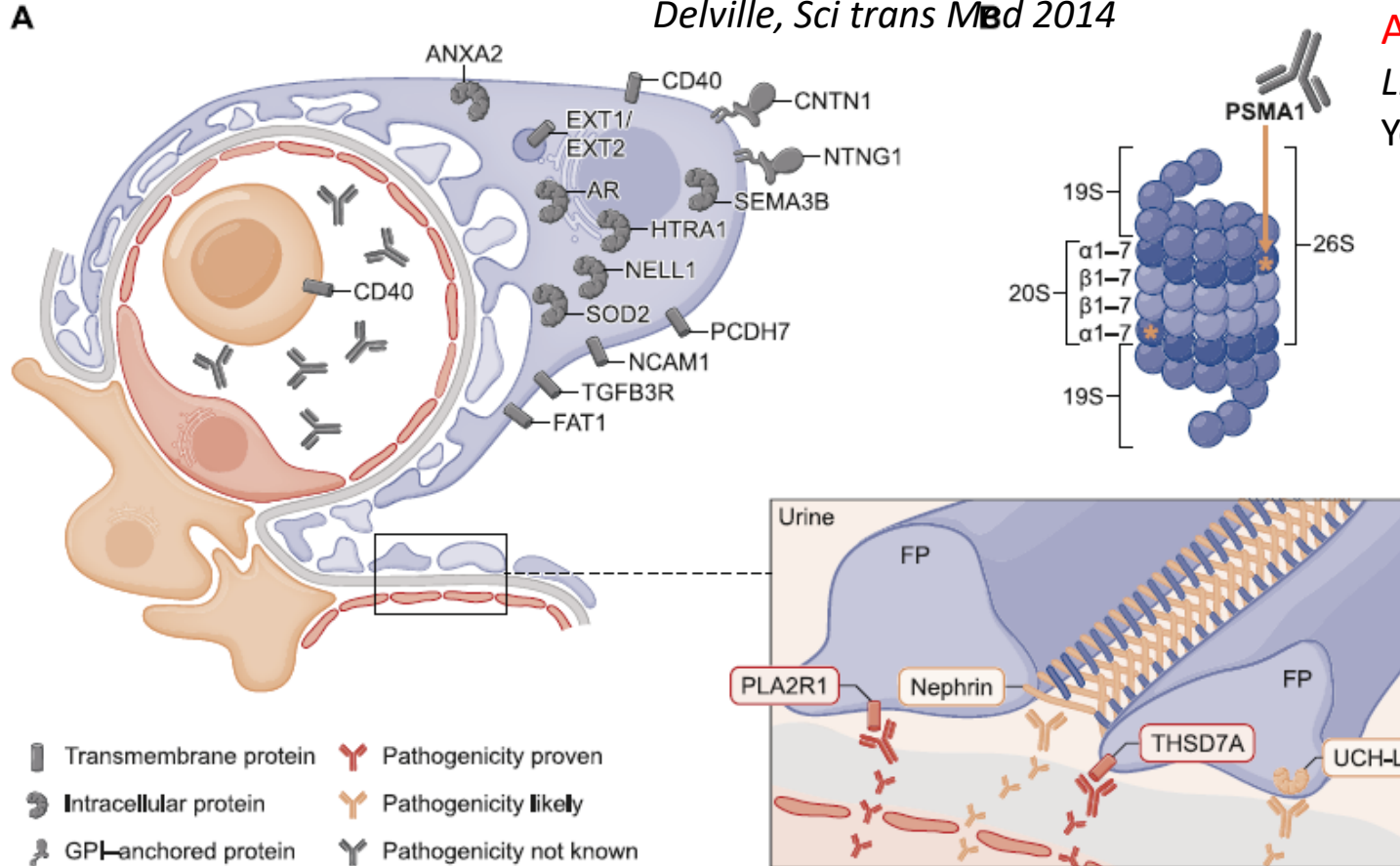
Anti CD40

Delville, *Sci trans Med* 2014

Anti- Proteasome Subunit Alpha Type 1

Liu *JASN* 2025

Ye, *Clin Immunol*, 2021



Blume *JASN* 2025

Anti-podocine, Anti Kirrel-1

Raglianti *JASN* 2025

Anti actine

Musante, *Clin Exp Immunol* 2005

Anti vinculine

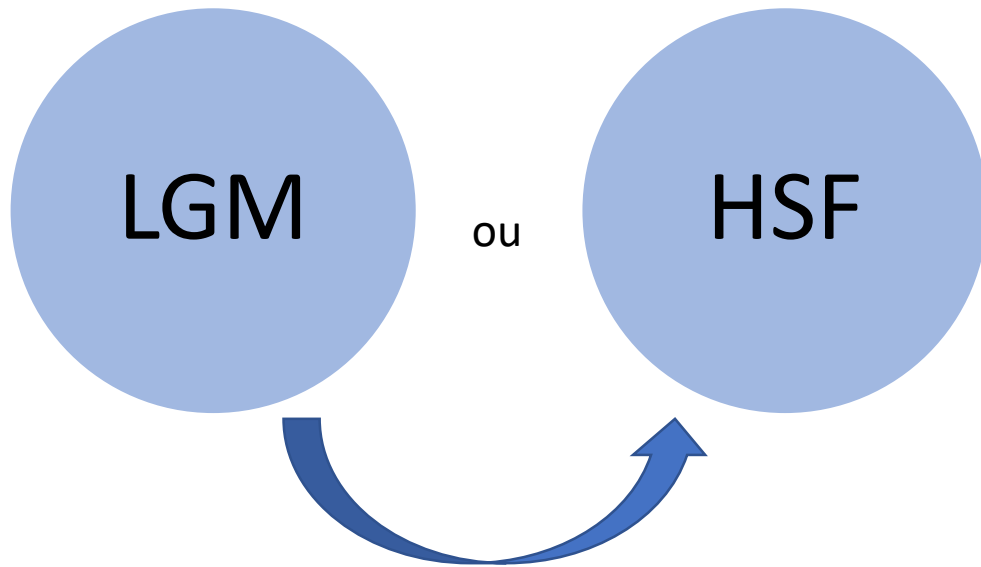
Meng, *Research* 2025

Anti- Ubiquitine Carboxyl Terminal Hydrolase-1

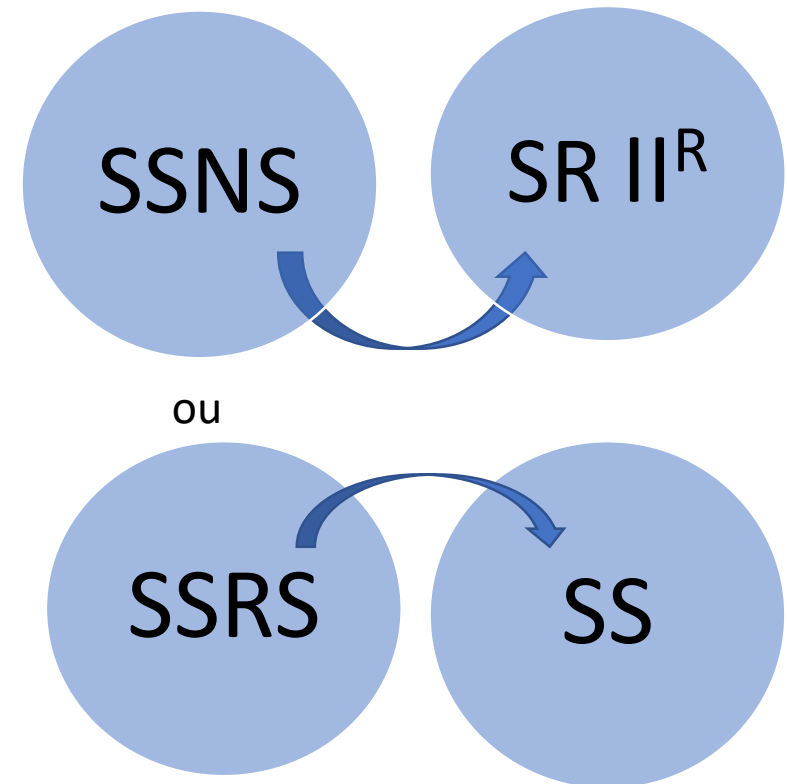
Deschenes, *Ped Research* 2016

Le contexte historique du SNI de l'enfant et des SN à LGM/HSF de l'adulte

- Classification histologique



- Classification selon la réponse au traitement



La nouvelle classification des podocytopathies auto-immunes

News & views

Nephrotic syndrome

Anti-nephrin autoantibodies: a paradigm shift in podocytopathies

Zhao Cui & Ming-hui Zhao

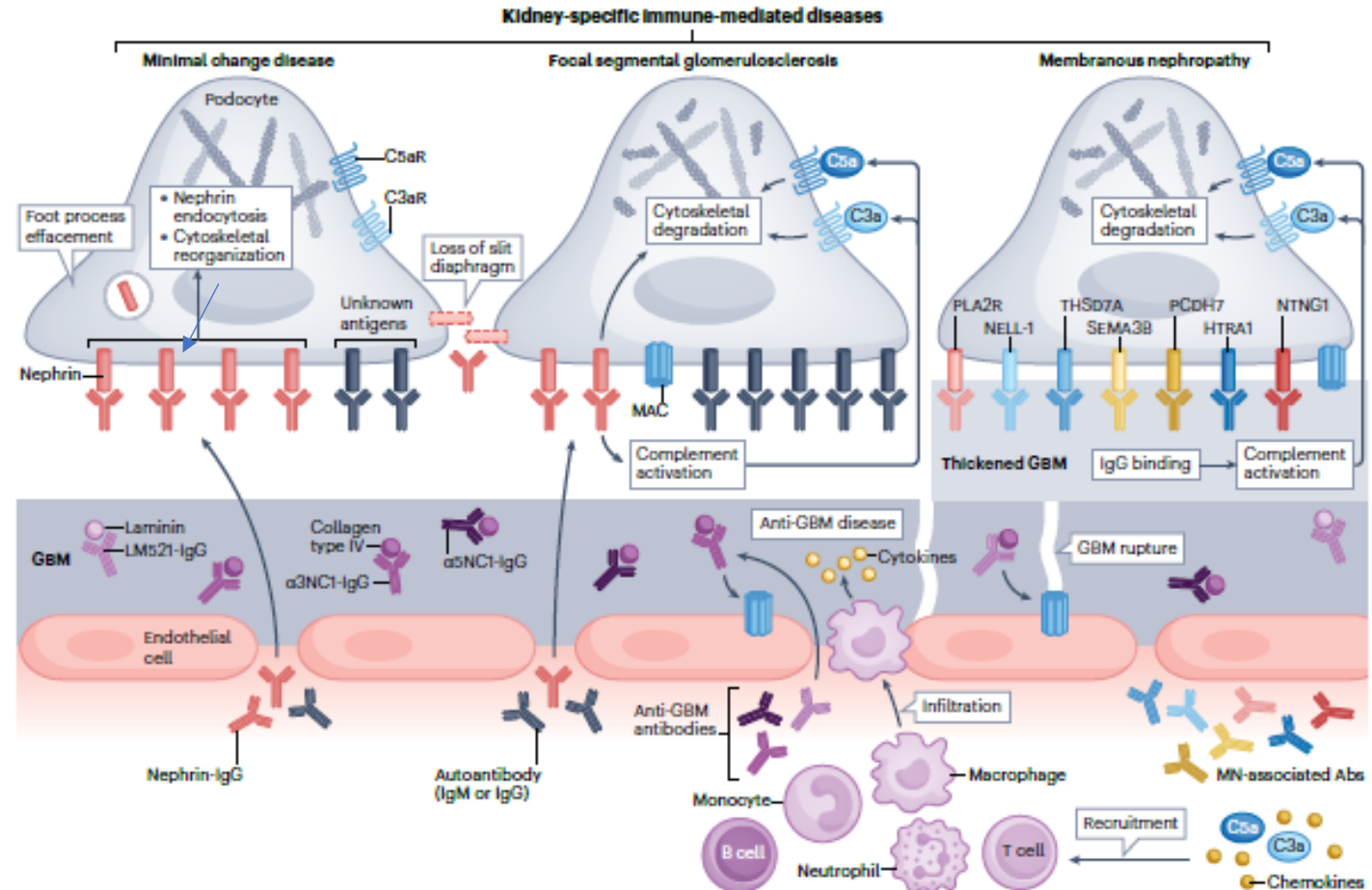
<https://doi.org/10.1038/s41581-024-00873-7>

Check for updates

Classification des patients basée sur le mécanisme physiopathologique

Nouvelles stratégies

Diagnosticues Thérapeutiques





@PedNephParis_RD



claire.dossier@aphp.fr

Merci pour votre attention et
place aux questions !

Save the date : Journée AMSN samedi 24 janvier 2026

Association
des Malades
d'un Syndrome
Néphrotique



Journée Familles SNI

Ateliers pour les enfants / AG / Conférences / Témoignages

Inscription obligatoire avec ce QR Code
ou sur ce mail :
contact@ambitionrecherche.fr



Samedi 24 janvier 2026

à partir de 9h30

Hopital Robert Debré - Paris



ORKiD ORPHAN
KIDNEY
DISEASES

Programme de la journée AMSN du 24 janvier 2026

Amphithéâtre Etienne Vilmer RdC

Hôpital Robert Debré

(à finaliser avant le 10 décembre 2025)

9h30-10h00 : Ouverture de la journée AMSN SNI-GEM

- Accueil des participants
- Détail du programme des ateliers / journée / tombola

10h00-12h00 : Ateliers enfants/ ados: (APHP Debré).

- 3-12 ans: jeux encadrés par le personnel hospitalier: "c'est toi le Docteur du SNI"
- 13-19 ans: atelier théâtre: "D'accord, pas d'accord" et jeux de rôle

10h00-11h00 : Ateliers Adultes SNI/ aidants (APHP Mondor)

- Education thérapeutique :
 - Infirmières (IDE/IPA) : Julie et Stéphanie : 25 min
 - Diététicienne: Laetitia: 20 min
 - Vulgarisation par un médecin :15 min

11h00-12h00 : AG de l'AMSN.

12h00-13h30 : Déjeuner à Robert Debré (Inscription obligatoire)

13h30-16h30 : Accueil des enfants/ fratrie à la Maison de l'enfant avec des jeux et activités

13h30-16h30: Réunion scientifique - Introduction (Vincent Audard)

13h35-14h25 : Retour des 5 lauréats de l'AAP 2025 : 10 minutes / projet:

14h30-15h00 : Diététique et SNI (To be defined) APHP Necker.

15h00-15h30 : Témoignage de patients: 15*2 (Marisa / Stéphanie) en option Emma

15h30-16h00 : Actualité sur la physiopathologie rénale ou autre sujet general (To be defined)

16h00-16h30 : Pourquoi participer à un essai clinique/ Traitement en cours (Claire Rigother?)

16h30-16h45 : Remise de prix et clôture de la journée AMSN. (organisé par Claire Dossier)