

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

كلية علوم الطبيعة والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie animal

قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Immunologie moléculaire et cellulaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Le rôle de l'immunoglobuline A(IgA) dans la pathologie rénale
(maladie de Barger)**

Présenté par : GHETAHEM Kamal
BOUDJERIOU Madjida
REBIE Nour el houda

Le 26/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : Pr. CHETTOUM Aziez (Pr. - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : Dr. MESSAOUDI Sabar (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine1)

Examineur 2 : Dr. MECHATTI Chahinez (MCB -Université Frères Mentouri, Constantine1)

**Année universitaire
2021 - 2022**

Remerciement

Reconnaissance, respect, remerciement certes, les mots ne pourront témoigner ma gratitude à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

En premier lieu, nous remercions **ALLAH** le tout puissant de nous avoir accordés santé et courage afin de terminer nos études.

A ce titre, je ne saurai plus manquer d'exprimer ma reconnaissance à Pr. CHETTOUME AZIZ chargé de mission, qui nous a fait l'honneur d'être notre encadreur.

Nous le remercions profondément pour son encouragement continue et aussi d'être toujours là pour nous écouter, nous aider et nous guider à retrouver le bon chemin par son assistance ininterrompue, sa sagesse et ses conseils judicieux qui m'ont aidé à mener à bout ce travail.

Nous adressons nos remerciements aux membres du jury qui ont accepté de juger cet humble travail.

J'adresse aussi remerciements à Mr MADCI chef de département de la biologie animal et à tous les enseignants de la filière.

Enfin, on adresse nos sincères sentiments de gratitude et de reconnaissance à tous les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

C'est avec une grande joie que je dédie ce modeste mémoire, fruit de mes études en exprimant ma profonde reconnaissance à tous mes proches particulièrement :

A mon seul unique abri d'enfance, à celle qui n'a jamais cessé de me lancer l'appel d'amour et tendresse, de me soutenir dans les moments difficiles. A ma très chère

Mère.

A celui qui voulait toujours faire de moi un homme habile et courageux, qui s'est sacrifié afin que rien n'entrave le déroulement de mes études. A mon très cher Père.

A mes frères Omar, Hamza.

A mes sœurs Soraya, Firouz, Sihem et wafia.

En dernier, je tiens à remercier tout particulièrement celui qui a été le premier à partager mes joies et mon chagrin. Merci Ramzi d'avoir été toujours là pour moi et de m'avoir soutenu et motivé quand il le fallait. C'est toi qui a pu rendre cet hiver limougeaud supportable. Mes mots ne suffiraient certainement pas...

Rebie Nour El houda

Dédicace

Je prie dieu que cette soutenance sera bien présentée.

Et qu'elle finira par être bien appréciée par l'ensemble des membres présents qui me donnera force et persévérance dans ce domaine lequel j'espère m'ouvrira les portes vers un meilleur avenir.

Je dédie ce mémoire aux êtres les plus chers à mon cœur : la meilleure de toutes les mères Dahbia et le bon exemple de père Abd Elhamid que nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments pour leur patience illimitée, leur encouragement continu, leur aide en témoignage de mon profond amour et leurs grands sacrifices. Vous étiez vraiment ma source d'inspiration et ma montagne d'appui. Je souhaite prouver mon grand remerciement qui ne sera jamais suffisant à eux que j'espère les rendre fières par ce travail.

Mes chères sœurs et mon frère Ramzi.

Que dieu vous garde pour moi.

A mes amis : Adam, Raouf, Amine, nechoua, islah, mouna.

Pour leur grand amour et leur soutien qu'ils trouvent ici l'expression de ma haute gratitude.

Kamel

Dédicace.

Je dédie ce modeste travail à :

*A mes très chères parents qui m'ont soutenue moralement et financièrement et de tendresse qu'**Allah** me les garde durant toute ma vie.*

❁ *Ma mère qui a toujours crue en moi et mes études.*

❁ *Mon père qui m'a toujours encouragé et guidé*

❁ *A ma chère sœur : **Karima***

❁ *A mes frères : **Youcef et Anis***

❁ *Les petit de ma famille : "**Nafoula et Tessnim**"*

❁ *A mes amies intimes : **Soulef et Houda.***

❁ *A mes amis de l'université : **Farah, Yousra et Habiba***

❁ *A tous ma promotion de **immunologie.....2022***

❁ *A toute ma famille « **Boudjeriou** »*

❁ *A Tous ceux qui me connaissent*

Madjida



Résumé :

La maladie de Berger est une néphropathie d'origine auto-immune caractérisée histopathologiquement par des dépôts mésangiaux d'IgA. Le plus souvent asymptomatique dans ses premiers stades chez l'adulte, elle se caractérise par une évolution lente, progressant vers une insuffisance rénale sévère. Cette progression se manifeste principalement par une protéinurie et une hypertension artérielle, ainsi que les symptômes qui y sont associés.

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive et analytique sur une période de 12 ans [2010-2022] au niveau d'ESH d'Uro Néphrologie Daksi Constantine.

Nous avons colligé 15 patients avec un sexe ratio F/H de 0.66. L'âge moyen au moment de la découverte de la néphropathie à IgA était de 37 ans. la répartition de malades selon l'apparition des premiers symptômes de la maladie de berger et comme suivant : de zéro cas à un cas par ans pendant la période du 2015 au 2020, il y a deux piques de cas dans les deux années derniers six cas en 2021, et cinq cas en 2022. dans notre série d'étude tous les cas étudient souffrant d'une insuffisance rénale chronique , ainsi que tous les patients sont bénéficié d'une biopsie rénale , l'hypertension artérielle est présenté chez les quinze patients étudiés, le temps de prothrombine il est dans les valeurs normales chez tous les malades il est varié entre 80% et 100% , on à trouver aussi que la créatinine moyenne est de 18 mg/l, et l'urée moyenne est de 0.90 g/l chez nos patients d'étude, et la moyenne de l'hémoglobine est 12,10g/dl, et de globules rouges et de $4.3 \times 10^6/u/l$.

Nos études montrent que les patients qui n'ont pas de symptômes doivent être surveillés par des analyses des urines et une surveillance de tension artérielle ou moins une fois par an.

Mots-clés : IgA, maladie de Berger, néphropathie, protéinurie, insuffisance rénale

Abstract:

Berger's disease is an autoimmune nephropathy characterized histopathologically by mesangial deposits of IgA. Most often asymptomatic in its early stages in adults, it is characterized by a slow evolution, progressing to severe renal failure. This progression is mainly manifested by proteinuria and high blood pressure, as well as the symptoms associated with them.

We conducted a descriptive and analytical retrospective study over a period of 12 years [2010-2022] at the ESH of Uro Nephrology Daksi Constantine.

We collected 15 patients with a sex ratio W/M of 0.66. The average age at the time of discovery of IgA nephropathy was 37 years. the distribution of patients according to the appearance of the first symptoms of Shepherd's disease and as follows: from zero cases to one case per year during the period from 2015 to 2020, there are two peaks of cases in the last two years six cases in 2021, and five cases in 2022. in our study series all the cases study suffering from chronic renal failure, as well as all the patients benefiting from a renal biopsy, arterial hypertension is presented in the fifteen patients studied, the prothrombin time is within normal values in all patients, it is varied between 80% and 100%, we also find that the average creatinine is 18 mg / l, and the average urea is 0.90 g / l in our study patients, and the average of hemoglobin is 12.10g/dl, and of red blood cells is 4.3×10^6 /l.

Our studies show that patients who do not have symptoms should be monitored with urinalysis and blood pressure monitoring at least once a year.

Key words: IgA, Berger disease, nephropathy, proteinuria, renal failure

المخلص

مرض بارجر هو مرض يصيب الكلية، يتميز هذا المرض تشريحيا من خلا وجود رواسب من الجلوبيولين المناعي أ، غالبا ما يكون بدون أعراض في مراحله المبكرة عند البالغين ويتميز بتطور بطيء عادة ما ينتهي بالفشل الكلوي الحاد، يتجلى هذا المرض بشكل أساسي في البولة البروتينية وكذا ارتفاع ضغط الدم فضلا عن الاعراض المصاحبة لهما.

قمنا من خلال هذه الدراسة بإجراء دراسة وصفية وتحليلية للملفات المرضى بمصلحة امراض الكلى بمستشفى الدقي بقسنطينة وبأثر رجعي للفترة الممتدة بين 2010 و2022، حيث تمكنا فقط من جمع 15 ملف للمرضى، كان متوسط العمر للمرضى 37 سنة، وكانت نسبة الجنس بين الاناث والذكور 0.66 ، حيث كان توزيع المرضى حسب إصابة الكلية بالجلوبيولين المناعي من صفر حالة الى حالة واحدة في الفترة الممتدة بين 2015 و2020، هناك ذروتان من الحالات الأولى في 2021 بستة حالات والثانية في 2022 بخمسة حالات. في سلسلة دراستنا هذه تم عرض جميع الحالات التي تعاني من الفشل الكلوي المزمن وكذلك جميع المرضى المستفيدين من الخزعة النسيجية للكلية، وارتاع ضغط الدم الشرياني لدى المجموعة المدروسة كاملة، كانت قيمة البروثرومبين لدى جميع المرضى في حدود القيم الطبيعية بين 80% و 100%، ولاحظنا أيضا ان متوسط قيمة الكرياتنين كان في حدود 18 مليغرام/لتر، ومتوسط اليوريا كان 0.90 جرام/لتر، في حين كان متوسط الهيموكلوبين 12.10 جم/ديسلتر، وعد كريات الدم الحمراء في حدود 4.3×10^6 وحدة في اللتر.

تظهر دراستنا هذه انه يجب مراقبة المرضى الذين لا تظهر اعراض من خلال تحليل البول ومراقبة الضغط الشرياني ولو مرة في السنة.

الكلمات المفتاحية: الجلوبيولين المناعي أ، مرض بارجر، اعتلال الكلية، برتينية البول الفشل الكلوي

Table des matières

Remerciements	
Table des matières	
Table des illustrations	
Introduction	
Chapitre I. L'immunoglobuline A	
I.1. Structure biochimique	
I.1.1. Les IgA monomériques	
I.1.2. Les IgA polymériques	
I.2. IgA1 vs IgA2	
I.3. Glycosylation	
I.3.1. O-glycosylation	
I.3.2. N-glycosylation	
I.4. Production	
I.4.1. Cellules productrices d'IgA	
I.4.2. Induction de la production d'IgA	
I.4.3. Migration cellulaire ou homing	
I.5. Régulation de synthèse	
I.5.1. Les cellules épithéliales	
I.5.2. Le microbiote intestinal	
I.5.3. Les cellules immunitaires et les facteurs solubles	
I.6. Récepteurs	
I.6.1. Récepteurs de Fc	

I.6.2. Récepteurs de glycanes

I.7. Fonctions

I.7.1. L'homéostasie du microbiote

I.7.2. La défense contre les pathogènes

I.7.3. La régulation de l'érythropoïèse.....

I.7.4. La modulation des réponses immunes

Chapitre II : maladie de berger.....

II.1. Présentation de la maladie.....

II.1.1. Définition

II.1.2. Historique.....

II.1.3. Epidémiologie.....

II.2. Présentation clinique

II.2.1. La biopsie.....

II.2.2. L'évolution

II.2.3. Diagnostique

II.2.3. Traitement

II.3. Physiopathologie.....

II.3.1. Le système IgA.....

II.3.2. Le mécanisme physiopathologique.....

II.3.2.1. Anomalies de la structure des molécules d'IgA.....

II.3.2.2. Complexes immunes circulants des IgA

II.3.3. Les conséquences de la fixation des IgA au récepteurs mesangiaux.....

II.3.4. L'apport de la génétique

Table des figures

Figure 1 : Les différentes structure des immunoglobulines A.....
Figure 2 : Structure des IgA monomériques.....
Figure 3 : Modélisation moléculaire de l'IgA1 et de l'IgA2
Figure 4 : La région charnière de l'immunoglobuline A1 et ses O-glycosylation
Figure 5: anatomie de centre germinatif (Victora et Nussenzweig; 2012).	
Figure 6 : Formation et dynamique du centre germinatif (Silva et al. 2015).	
Figure 7 : Formation et dynamique du centre germinatif (Silva et al. 2015)	
Figure 8 : Affinité des IgA (Pabst., 2012).	
Figure 9 : Compétition cellulaire au niveau du GC (Victora et Nussenzweig., 2012).	
Figure 10 : Production d'IgA sous contrôle du microenvironnement cytokinique (Pabst et al., 2012).	
Figure 11 : Effet du microbiote intestinal sur la production d'IgA (Macpherson et al., 2012).	
Figure12: Exclusion immune médiée par l'IgA.....
Figure 13 : répartition de malades selon le début de la maladie
Figure 14 : Répartition selon le sexe
Figure 15 : Répartition selon l'âge
Figure 16 : Répartition selon la date de PRB ponction biopsie rénale
Figure 17 : Répartition selon la date de début de l'insuffisance rénale.....
Figure 18 : Répartition selon la date de début de l'HTA
Figure 19 : Répartition selon le pourcentage de TP
Figure 20 : Répartition selon le VS
Figure 21 : Répartition selon le pourcentage de globule blanc
Figure 22 : Répartition selon la manifestation clinique et biologique

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AID : Activation-Induced cytidine Deaminase

APRIL : A Proliferation-Inducing Ligand

BAFF : B-cellactivating Factor of the TNF Family

BALT : Broncho-Pulmonaire Lymphoid Tissue

BCR : B Cell Receptor

CD 89: cluster of differentiation 89

CRP: Protein C-reactive

CSR : Class Switch Recombination

DC : Cellules M

DFG : débit de filtration glomérulaire.

DZ : Dark Zone

FAB : Fragment Antigen Binding

FC : Fragment Cristallisable

FDC : Follicular Dendritic Cells

Gal : Galactose

GB : globules blancs

GC : Centre Germinatif

GR : globules rouge

HGP : hémoglobine protéine

HLA: human leukocyte antigen

IgA : immunoglobulines A

IgA : Immunoglobulines A

IgAN1 : immunoglobulines A néphropathy 1

IgAs: immunoglobuline A sécrétoire

IgG : Immunoglobulines G

IGM : immunoglobulines M

IgM : Immunoglobulines M

ILF : Follicules Lymphoïdes Isolés

LZ : Light Zone

MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue

MIgA : IgA Monomérique

MIP: macrophage-inflammatory protein

NALT : Nasal Associated Lymphoid Tissue

NIgA : Néphropathie à IgA

PP : Plaque de Peyer

SHM : Hypermutation Somatique

TFH : T Folliculaire helper

TGF-B : Tumor Frowth Factor-B

TLR : Toll Like Receptors

Introduction :

La maladie de Berger (ou néphropathie à IgA) est la plus fréquente des maladies glomérulaires dans de nombreux pays. Sa première définition par Berger et Hinglais, en 1968, reste aujourd'hui totalement valide : glomérulonéphrite caractérisée par la présence en immunofluorescence de dépôts mésangiaux d'IgA prédominants ou exclusifs et par l'absence de signes extrarénaux. L'origine des IgA mésangiales et le mécanisme de leur dépôt restent en grande partie inconnus. Cette méconnaissance est grave puisqu'il s'agit d'une maladie fréquente et sévère. Elle est en effet la cause principale, environ un quart des cas, des glomérulonéphrites humaines primitives. Cette fréquence est à peu près identique dans le monde entier ; elle est cependant influencée par des facteurs ethniques ou géographiques, puisqu'elle est exceptionnelle chez les Noirs des États-Unis et d'Afrique du Sud, par exemple. Elle touche essentiellement des enfants et des adultes jeunes et deux fois plus souvent l'homme que la femme. Sa gravité est grande puisque, dans 25 % des cas, elle évolue vers l'insuffisance rénale terminale. Elle est responsable d'environ 10% des cas d'insuffisance rénale terminale.

Dans l'ensemble, environ 30% des patients atteints de néphropathie à IgA évoluent vers une dialyse et une transplantation rénale dans les 20 ans suivant le diagnostic. Elle se manifeste par la présence de sang dans les urines protéine (non visible à l'œil nu) dans la forme bénigne. Elle peut aller de sa forme asymptomatique sans protéinurie, à des formes sévères. Elle peut être caractérisée par une protéinurie importante associée à une hématurie macroscopique ainsi qu'une hypertension artérielle conduisant à une destruction de la structure des reins (**A Cherpillod et al ; 2005**).

Pour le traitement il n'existe actuellement aucun traitement efficace de la N-IgA et aucun traitement pour la prévenir, mais certains traitements ont été proposés pour réduire la progression de la maladie vers le stade d'insuffisance rénale. Ces traitements sont les inhibiteurs de l'ECA, les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs (**Nicolas Mailard et Dorothee Duchmin ; 2020**).

Dans cette étude nous nous proposons de comprendre les différents paramètres identifiant cette maladie, d'étudier les critères diagnostiques de cette maladie qui reposent sur l'association d'arguments cliniques et biologiques et le rôle d'immunoglobulines A dans cette pathogène.

Nous avons effectué une étude statistique rétrospective sur une période de 1 moins, menée au service de néphrologie d'EHS Daksi Constantin. Cette étude a concerné 15 dossier de malade ayant consulté en 2014 à 2021.

Notre mémoire s'articule sur deux parties :

La première partie s'appuie sur une **partie bibliographique** concernant les notions générales de néphropathie à IgA.

La deuxième partie s'appuie sur la **partie pratique dans** la méthodologie utilisée dans notre recherche.

De plus l'exposition des **résultats** de notre recherche et à la **discussion** de ces résultats suivie par une **conclusion** générale.

I. La structure de l'IgA :

I.1. Structure biochimique :

L'IgA a été découvert dans le sérum au début des années 1950. C'est la deuxième classe d'Ig la plus abondante dans la circulation après les IgG et les IgM, et la classe d'Ig la plus produite dans le corps humain, et c'est un composant majeur de l'immunité acquise (**Faragasan et Honjo ; 2003**).

Chez l'homme, il existe deux types d'IgA : IgA1 et IgA2, tandis que chez la souris, il n'y a qu'un seul type d'IgA. La différence structurelle entre l'IgA1 et l'IgA2 humaines est la présence ou l'absence de séquence dans la région charnière. L'IgA est également présente dans le sérum sous forme de monomère ou dans la muqueuse sous forme de dimère prédominants (**Woof et Kerr ; 2006**).

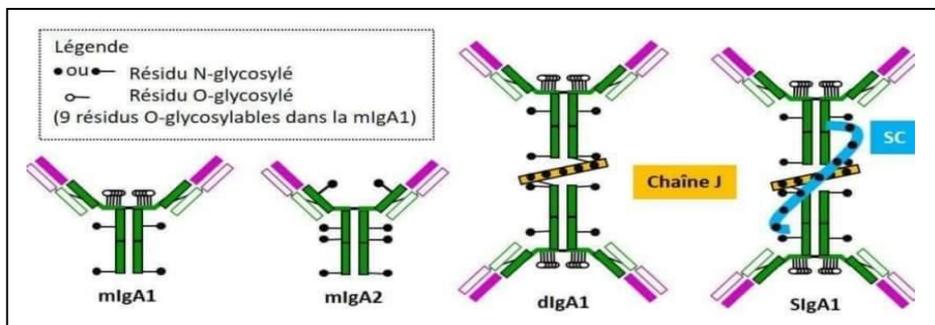


Figure 1 : Les différentes structure des immunoglobulines A

I.1.1. Les IgA monomériques :

Les IgA monomériques (mlgA) possède une structure classique d'immunoglobulines d'environ 160 kDa comprenant deux chaînes lourde et deux chaînes légères identique deux à deux et sont reliées entre elles par des ponts disulfures, arrangées en deux régions Fab (comprenant les domaines variables permettant la reconnaissance de l'antigène), et un fragment Fc permettant notamment les interactions avec des récepteurs cellulaire (**Woof et Kerr et 2006**).

Les chaînes légères d'environ 25 kDa sont communes à tous les isotypes et sont de deux type, Kappa (k) ou lambda (&). Chaque chaîne légère est composée de N-terminal (Nter) vers C-terminal (Cter), d'un domaine variable (VL) et d'un domaine constant (CL) (**Woof et Russel ; 2011**).

La chaîne lourde des IgA humaines d'environ 60 kDa est codée par deux gènes distincts, IGHA1 et IGHA2, situés au niveau du locus IgH sur le chromosome 14 chez l'homme, définissant deux sous-classes d'IgA, les IgA1 et les IgA2 (Woof et Kerr ; 2006).

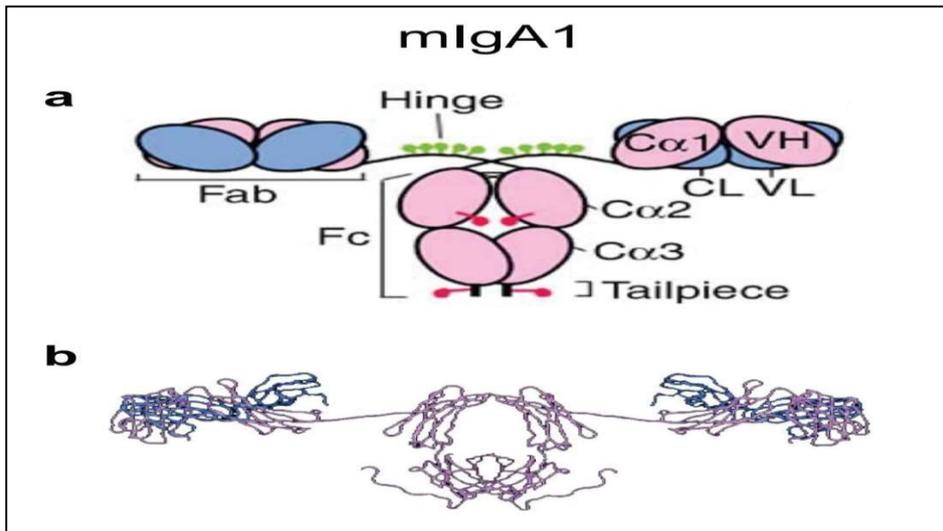


Figure 2 : Structure des IgA monomériques.

(a): structure schématique des mIgA1

(b) : structure cristallographique des mIgA1

I.1.2. Les IgA polymériques :

Il existe plusieurs formes pour présenter la molécule par exemple des dimères ; des trimères et des polymères de hauts poids moléculaire. Grâce à la présence de 18 acides aminés à l'extrémité c-terminale des chaînes lourdes, l'avant-dernier résidu de ce supplément de cystéine peut former un pont disulfure contenant une protéine de 15 kDa. La chaîne J est constituée de 137 acides aminés, dont un site de N-glycosylation. Six cystéines dans trois ponts disulfure internes sont impliqués, tandis que les résidus 15cys et cys69 peuvent créer un pont disulfure de chaîne lourde IgA (Johansen et al. 2001; 2007).

I.2. IgA1 vs IgA2 :

L'IgA présente une similitude avec T avec un angle de 180° entre les segments d'ancrage de l'antigène Fab, contrairement aux autres immunoglobulines (**Furtado et al ; 2004**).

(Figure 3).

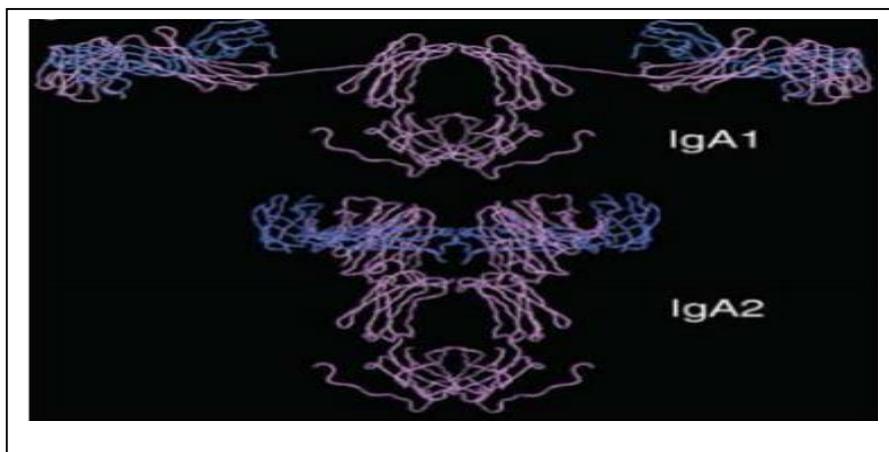


Figure 3 : Modélisation moléculaire de l'IgA1 et de l'IgA2

Les IgA sont présentées avec une conformation prédominante en “T”. La distance séparant les deux fragments Fab est plus grande chez l'IgA1 que chez l'IgA2 permettant à la première de lier des antigènes plus éloignés (**Extraite de Woof et Russel ; 2011**)

Ces deux classes d'IgA sont similaires à 99,3% au niveau de la région CH2, alors que la similarité est de 98% au niveau CH3. La différence entre IgA1 et IgA2 se situe au niveau de la région charnière qui relie les fragments F_{ab} (**Mestecky et al ; 2013**).

Les sites d'O-glycosylation situés dans la région IgA1 permettent l'interaction avec les récepteurs de la lectine comme la galactine utilisée dans la technique différentielle des IgA1 et IgA2. Les différences structurales expliquent les différences de classes et de distribution au niveau de l'organisme (**Moura ; 2004**).

I.3. Glycosylation :

Le pourcentage élevé d'IgA se liant à la glycosylation est considéré comme l'une de ses propriétés les plus importantes, car nous trouvons 8% à 10% du poids total d'IgA lié à la glycosylation et aux chaînes J, et Sc est traité avec une glycosylation à 8% -22% de son poids. Il est également clair pour nous que les glycosylates d'IgA sont plus complexes et variables que les IgA présentes dans le sérum (**Maverakis et al ; 2015**).

I.3.1. O-glycosylation :

La O-glycosylation est un évènement qui touche majoritairement les protéines intracellulaires où les motifs O-glycosylés peuvent servir signalisation (**Gilles Camus ; 2014**).

Le défaut de glycosylation se situe au niveau de la région charnière consiste en une hypogalactosylation des IgA1 (**B Wehbe ; 2018**).

Au cours de l'O-glycosylation, des glucides sont ajoutés aux résidus -OH de la sérine et/ou de la thréonine. L'O-glycosylation des IgA se produit au niveau de Golgi. La région charnière de l'IgA1 possède 9 sites potentiels de O-glycosylation, généralement seuls 2 à 5 sont occupés (**Mestecky et al ; 2013**).

Ce processus a été lancé en ajoutant de N-acétylgalactosamine (Gal Nac) aux résidus de l'acide aminée sérine et thréonine par l'action de N-acétylgalactosamine transférase. L'addition de galactose (Gal) à Gal-Nac stimulée par enzyme galatosyltransférase. L'acide sialique peut être lié au galactose par enzyme sialyltransférase (**B Wehbe ; 2018**).

La glycosylation aberrante des IgA1 joue un rôle essentiel dans la pathogenèse de la néphropathie à IgA (Novak et al ; 2007).

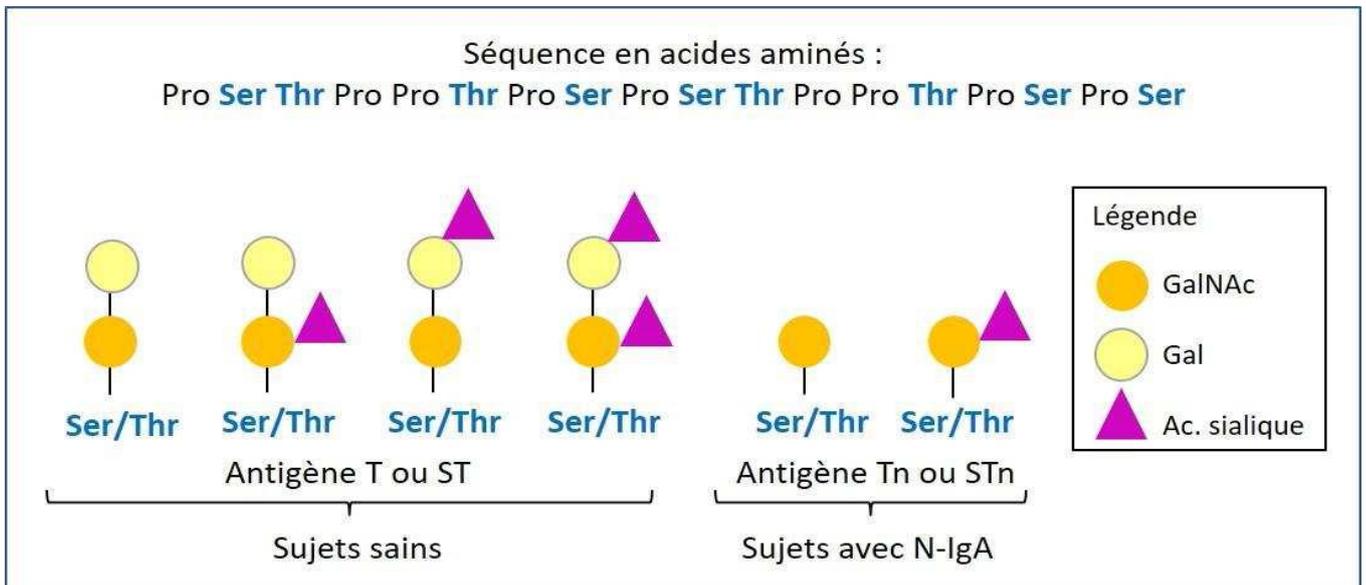


Figure 4 : La région charnière de l'immunoglobuline A1 et ses O-glycosylation (Anderson Archelus ; 2018).

I.3.2. N-glycosylation :

La N-glycosylation est plus complexe et variable que la O-glycosylation du point de vue structurel (Huang et al ; 2015). IgA2 possède quatre chaînes de N-glycosylation au niveau de la chaîne lourde alors qu'il n'y a que deux sites de N-glycosylation dans la chaîne lourde d'IgA1. Il existe sept sites dans la partie sécrétoire de la N-glycosylation alors qu'il existe un site dans la chaîne J pour la N-glycosylation. La N-glycosylation est l'addition de quelques polysaccharides dans lesquels se trouvent des résidus de protéine N-asparagine ; Le glucose et le mannose aux résidus de N-acétylaglucosamine ont généré des IgA (Oortwijn et al ; 2006).

I.4. Production :

I.4.1. Cellules productrices d'IgA :

L'immunoglobuline A (IgA) est l'immunoglobuline la plus produite et se trouve principalement sur les surfaces muqueuses (B Wehbe ; 2018).

Des études ont montré que les sous-ensembles de cellules B qui existent sont les cellules B-1 et B-2. Les cellules B-1 dérivées du péritoine favorisent de manière significative la production de plasmocytes sécrétant des IgA dans la lamina propria intestinale de la souris.

Ils sont également présents dans la rate, la cavité pleurale et la moelle osseuse, mais sont à peine détectable dans le sang et les ganglions lymphatiques. Elles diffèrent des cellules B2 par leur origine. Ontogenèse, distribution tissulaire, marqueurs phénotypique et leurs fonctions (N Denis-Lagache ; 2015).

Les cellules B1 produisent des anticorps dits natifs, de faible affinité et multiépitopique capable de reconnaître des épitopes communs à de nombreux antigènes. Les anticorps naturels produits par les cellules B1 constituent la première ligne de défense de l'organisme chez la souris. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que les cellules sont capables de se différencier en cellules sécrétant des IgA sous l'action de divers facteurs tels que les interleukines IL-5 et IL-15, le facteur BAFF (B-cell activating factor of the TNF family) et TGF- β (tumor growth factor- β) chez l'homme, les données sur ces cellules B1 sont encore limitées car cette population n'a pas été caractérisée (R Itoua Maiga ; 2013).

I.4.2. Induction de la production d'IgA :

Dans la muqueuse intestinale, la CSR et la production des IgA est initiée dans les MALT au niveau des PP (Plaques de Peyer), des follicules lymphoïdes isolés (ILF) ainsi que dans la rate et les ganglions lymphoïdes sous l'influence du microenvironnement cytokinique et selon des mécanismes dépendants ou non des lymphocytes T (Pabst ; 2012).

Dans le cas d'une production d'IgA T-indépendante, sont indépendantes des centres germinatifs et se caractérisent par une faible réactivité et des anticorps faiblement mutés. Les cellules B sont activées par différentes voies dont celle des Toll Like Receptors (TLR). Les facteurs BAFF et APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand) produits par les cellules dendritiques (DC) et les cellules épithéliales induisent l'expression de l'enzyme AID (Activation-Induced cytidine Deaminase) responsable de la CSR. Ceci se produit normalement au niveau du dôme sous-épithélial (Macpherson et al ; 2012).

Dans le cas d'une production d'IgA T-dépendante sont générées dans des centres germinatifs à la suite d'une stimulation antigénique et aboutissent à la synthèse d'anticorps de haute affinité, la formation des centres germinatifs (GC) joue un rôle crucial dans la génération de cellules B

à IgA, de plasmocytes de longue durée de vie et de cellules B mémoires (**Macpherson et al ; 2012**).

I.4.2.1 Les centres germinatifs :

Les centres germinatifs sont des structures anatomiques qui se forment de manière transitoire dans les follicules des organes lymphoïdes secondaires dans lesquels des phénomènes de CSR et d'hypermutation somatique (SHM) peuvent se produire sous la dépendance enzymatique de l'AID. Grâce à ces événements, les lymphocytes B du GC pourront produire des IgA avec une bonne affinité (**Macpherson et al ; 2012**).

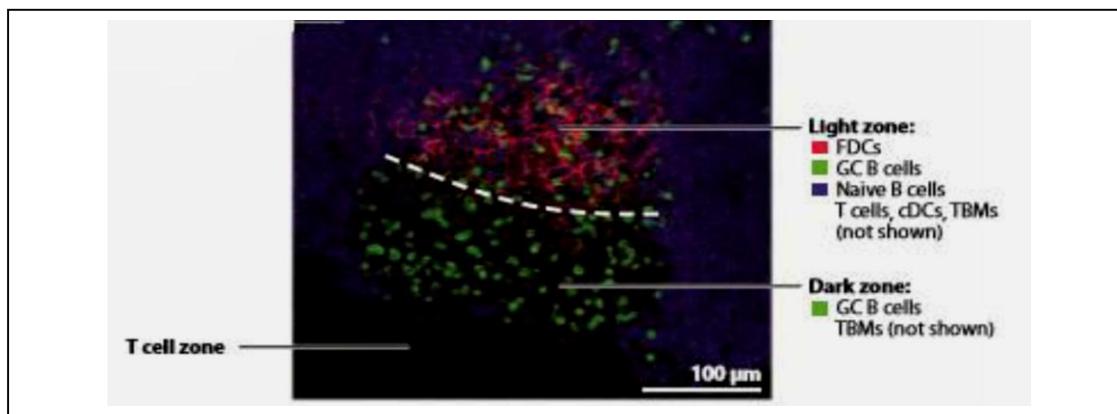


Figure 5 : anatomie de centre germinatif (**Victoria et Nussenzweig ; 2012**).

I.4.2.2. La formation et structure du CG :

En réponse à la stimulation antigénique T-dépendante (qui nécessite une coopération entre les lymphocytes B et les lymphocytes T), les lymphocytes B naïfs migrant dans les follicules primaires. Ces follicules sont séparés par une zone interfolliculaire et délimités par une zone riche en lymphocytes T. Au centre de ces follicules, les cellules B sont en contact avec un réseau de cellules dendritiques poreuses (**Heesters et al ; 2014**).

La formation de GC se produit après une réaction T dépendante dans laquelle les cellules présentatrices d'antigène (APC), telles que les macrophages ou les cellules dendritiques qui ont capture l'antigène, les présentent aux lymphocytes B et T présents dans les follicules. Les cellules B peuvent également reconnaître l'antigène présenté à la surface des FDC sous forme de complexes immuns. Ces interactions conduisent à l'activation et à la prolifération cellulaire. Les cellules B et les cellules T activées par le même antigène interagissent dans le follicule, où les cellules B se regroupent et forment des GC (**Macpherson et al ; 2012**).

La structure du centre germinatif est composée de deux régions, soit la zone claire (Light zone ou LZ) marquée par la présence de petites cellules B appelées centrocytes, de cellules dendritiques folliculaires (FDC) et de cellules T folliculaires helper (TFH) (Mesin et al. 2016), et la zone foncée (dark zone ou DZ) marquée par une prolifération intense des lymphocytes B appelées centroblastes. Cette dernière est située près de la zone des cellules T (Mesin et al ; 2016).

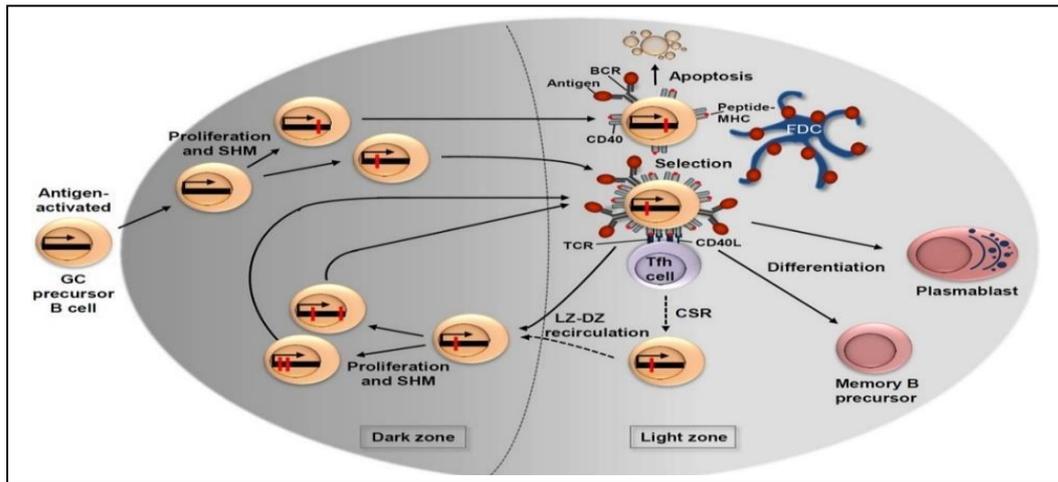


Figure 6: Formation et dynamique du centre germinatif (Silva et al ; 2015).

I.4.2.3. Commutation de classe vers IGA :

L'action des cytokines semble s'exercer essentiellement au niveau des promoteurs germinaux et modulerait ainsi la CSR. Les cytokines induiraient l'expression ou l'activité de facteurs transcriptionnels capables de former des complexes activateurs en se liant à leurs promoteurs germinaux cibles (Stavnezer ; 2000).

L'expression de l'enzyme AID est induite dans la cellule B. Cette enzyme cible les régions switch Su et Sa ces régions S situées en amont des régions constantes Cu et Ca du locus IGH et opère ainsi une cassure double brin au niveau de l'ADN, cette cassure donne naissance à une portion d'ADN épisomal circulaire. AID désamine les régions Su et Sa déclenchant la formation de DSB (Macpherson et al ; 2012).

La machinerie de réparation cellulaire intervient. Les régions Su et Sa se recombinent permettant l'association du segment VDJ avec le gène Ca. La jonction terminale des DSB entre

les régions S accepteur et donneur complète la CSR, tandis que L'ADN intermédiaire de la région C sera perdu sous forme d'épisme (Z Dalloul ; 2018).

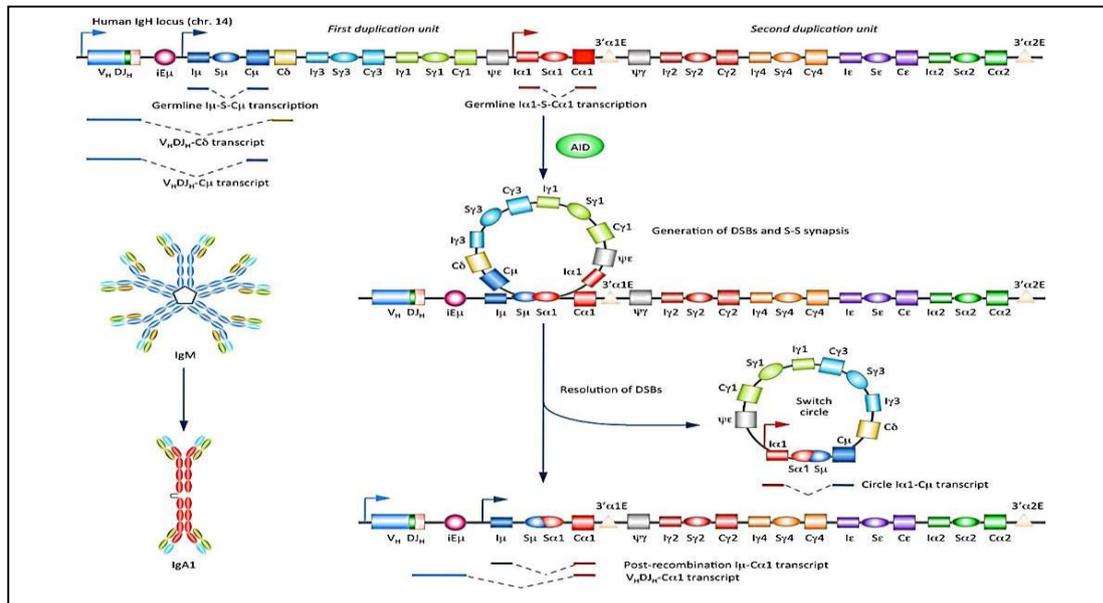


Figure7 : Commutation ésoytypique d'IgM en IgA (Xu ; 2000)

I.4.2.4. L'hypermutation somatique

L'hypermutation somatique c'est l'introduction de substitutions nucléotidiques ciblant les quatre bases azotées (guanine G, cytosine C, thymidine T et adénine A) au niveau des gènes de la région variable de l'immunoglobuline. Dans la première étape, des mutations sont générées au niveau des Paires C/G résultant de l'action directe de l'enzyme AID. Ensuite les paires A/T (Neuberger et Rada ; 2007).

Lors de la transcription du gène IGHA, en particulier dans les régions variables, l'enzyme AID fortement exprimées dans les centroblastes. AID convertit la paire de bases cytidine-guanine en uracil-guanine par déamination de la cytidine, le système de réparation cellulaire excise ces uraciles nouvellement formés pour créer des coupures qui sont réparées par des polymérase de très faible fidélité. Cette polymérase introduit des mutations ponctuelles aléatoires dans des séquences d'ADN, en particulier des régions codant pour des CDR du domaine variable. Ces mutations seraient à l'origine de l'énorme diversité dans la spécificité du BCR pour reconnaître des épitopes aux affinités plus ou moins importante (Pabst ; 2012).

Par ailleurs, les anticorps naturels sont des immunoglobulines produites par les lymphocytes B1 (et en partie aussi par les cellules B de la zone marginale) en absence de toute stimulation

antigénique. Comme ces lymphocytes ne sont pas présents au niveau du centre germinatif et par conséquent ne subissent pas l'hypermutation somatique, leurs séquences sont quasi germline caractérisée par un répertoire et une réactivité très restreints. Les anticorps naturels constituent un élément important de la défense contre les pathogènes ainsi que dans la régulation de la clairance des cellules apoptotiques et nécrotiques (Schwartz-Albiez et al ; 2009).

Ils participent aussi à la régulation des autres réponses immunitaires via le rôle des complexes immuns IgM_Ag transportés vers les tissus lymphoïdes (Shibuya et Honda ; 2015).

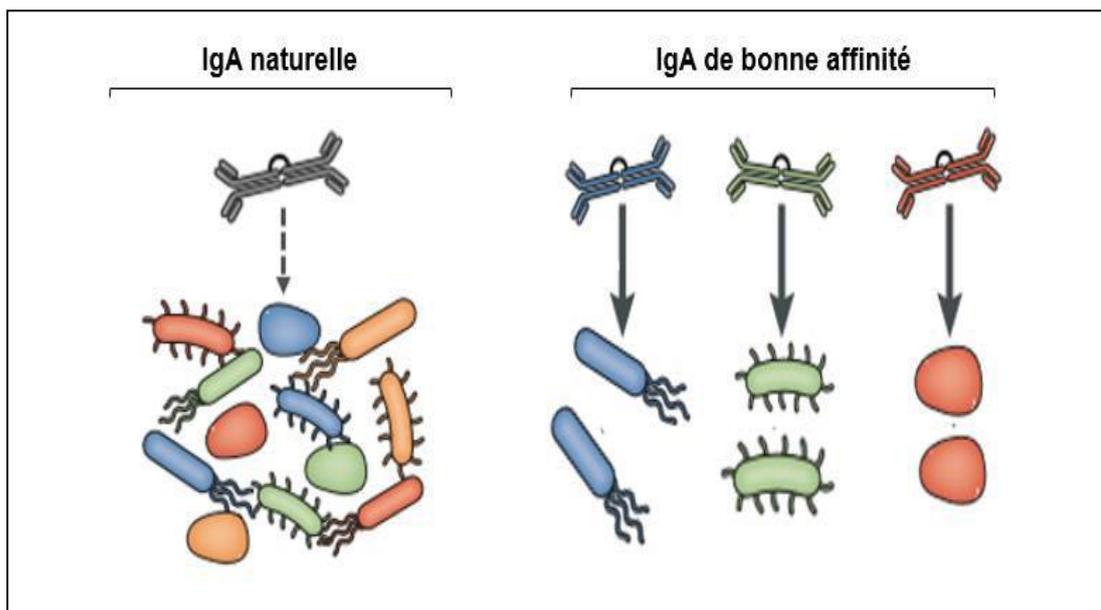


Figure 7 : Affinité des IgA (Pabst ; 2012).

I.4.2.5. Sélection cellulaire au niveau des GC :

Après avoir subi des processus CSR et SHM, les centroblastes quittent la zone sombre pour se diriger vers la zone claire du GC contenant de grandes populations de cellules FDC et TFH. Ces deux groupes de cellules jouent un rôle essentiel dans le tri des lymphocytes B qui deviennent des centrocytes en sélectionnant ceux qui ont le BCR avec la plus grande affinité vis-à-vis de l'immunité. Les mécanismes de sélection comprennent la survie, l'expansion clonale et la différenciation des cellules B. Les cellules B entrent en compétition pour les niches antigéniques affichées à la surface des FDC sous forme de complexes immuns (Victoria et Nussenzweig ; 2012).

Les cellules avec une BCR d'affinité plus élevée surpasseront les cellules avec une affinité plus faible. Le premier reçoit des signaux de survie du FDC ainsi que des signaux BCR, tandis que

le second entre en apoptose. La sélection clonale des cellules B peut se produire par compétition pour la présentation de l'antigène aux cellules TFH. Suite à l'interaction TFH-centrocyte, les cellules TFH stimulent la survie, la prolifération et la différenciation des cellules B avec des mutations acquises de haute affinité (Victora et Nussenzweig ; 2012).

Des études ont montré que les plasmocytes à longue durée de vie effectuent plus de cycles DZ-LZ et ont donc plus de mutations dans les régions variables de leurs BCR, ce qui leur permet d'acquérir un degré d'affinité plus élevé que les B mémoires. Ces observations suggèrent que la mémoire B quitte le GC plus tôt que les cellules B à longue durée de vie (Mesin et al ; 2016).

La classe d'immunoglobulines produites détermine également clairement le sort différent des cellules B mémoire (Laffleur et al ; 2013).

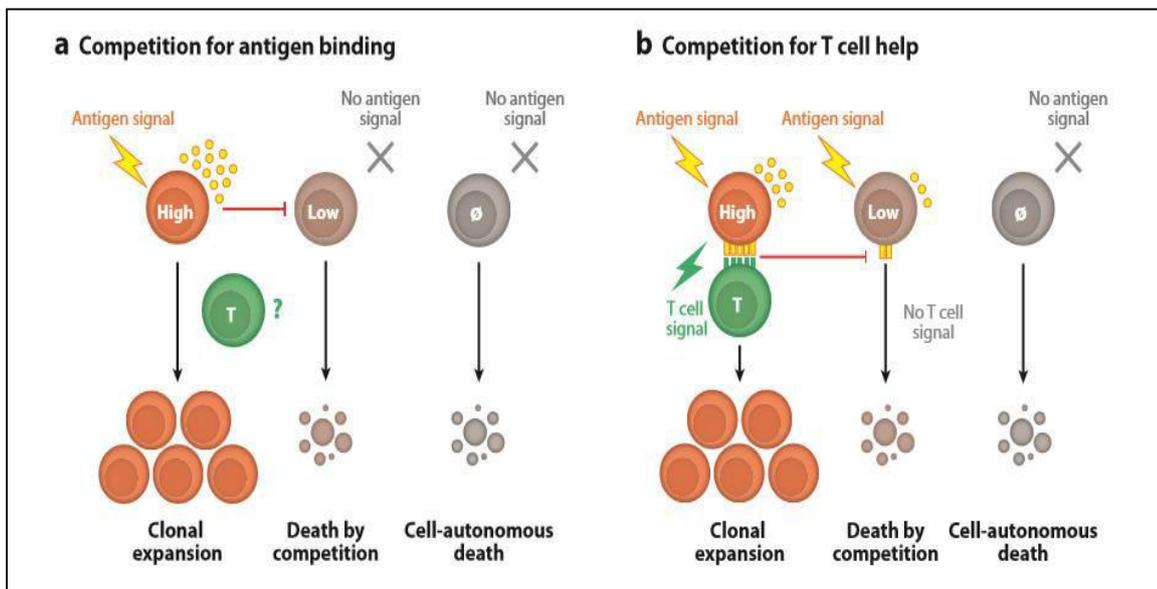


Figure 8 : Compétition cellulaire au niveau du GC (Victora et Nussenzweig ; 2012).

I.5. Régulation de synthèse :

Plusieurs facteurs influencent la production d'igA :

I.5.1. Les cellules épithéliales :

Plusieurs facteurs influencent la production d'igA : Les cellules épithéliales contribuent de manière significative au renforcement de la barrière intestinale. De plus, ils peuvent stimuler le

niveau de production d'IgA sous l'influence de la production de facteurs dont BAFF et APRIL notamment (**Macpherson et al ; 2012**).

De même, les cellules M sont capables de transporter des antigènes endo lumineux capturés par SIgA vers les follicules lymphoïdes par transcytose inverse. Ce transport peut délivrer l'antigène aux cellules dendritiques et activer les cellules B pour produire des IgA (**Pabst ; 2012**).

Les cellules M proviennent de la stimulation de RANK exprimé par les cellules souches épithéliales avec le ligand RANKL synthétisé par les cellules stromales. Suite à la stimulation de RANKL, plusieurs facteurs de transcription ont été exprimés, dont Spi-B (**Lau et al ; 2012**).

Les animaux qui n'expriment pas RANK sur les cellules épithéliales ou RANKL sur les cellules stromales produisent de petites quantités d'IgA (**Nagashima et al ; 2017**).

Les cellules épithéliales sont également capables de produire BAFF et APRIL, qui augmentent la prolifération et la survie des plasmocytes IgA (**Shang et al ; 2008**).

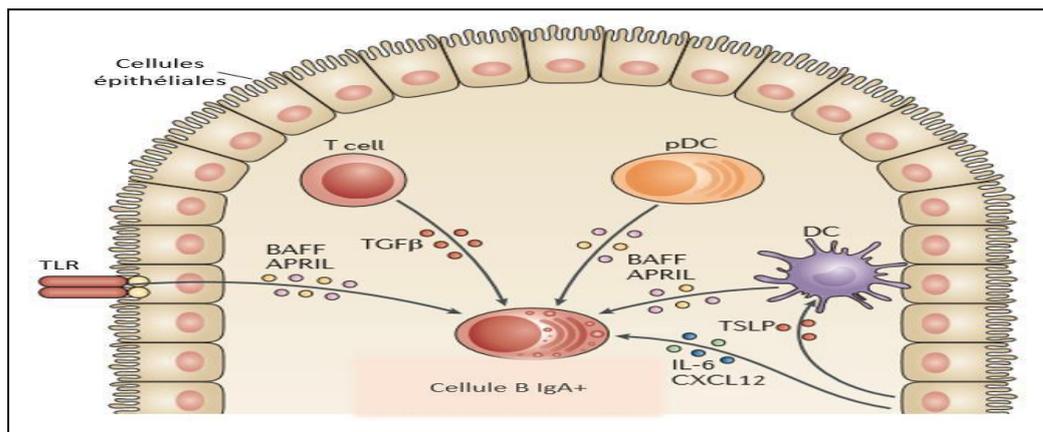


Figure 9 : Production d'IgA sous contrôle du microenvironnement cytokinique (Pabst et al ; 2012).

I.5.2. Le microbiote intestinale :

Il a été démontré que les microbes commensaux du microbiote intestinal ont une forte influence sur la production d'IgA. Chez les animaux élevés dans des conditions stériles, le nombre de cellules IgA B, ainsi que la production d'IgA, ont été significativement réduits. La production d'IgA a été restaurée par l'introduction d'une colonisation bactérienne symbiotique (**Macpherson et al ; 2012**).

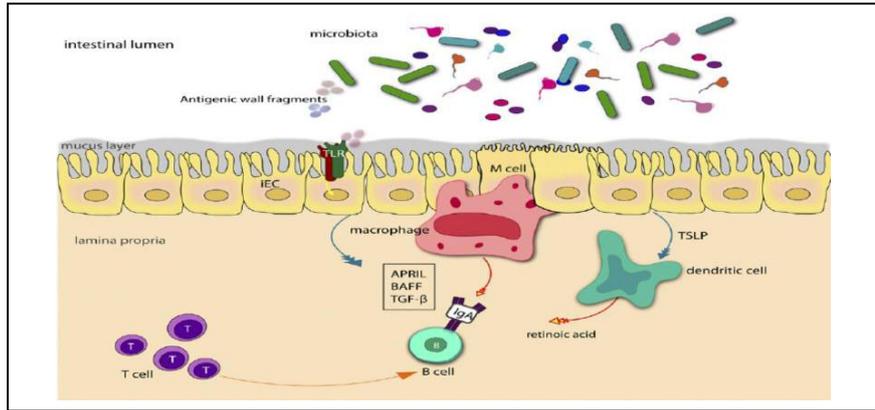


Figure 10 : Effet du microbiote intestinal sur la production d'IgA (Macpherson et al ; 2012).

I.5.3. Les cellules immunitaires et les facteurs solubles :

Des antigènes sont présents dans certains APC, cytokines et autres Les facteurs solubles aident à activer ou à inhiber la production d'IgA.

Rôle des FDC :

Les cellules dendritiques folliculaires (CDF) sont spécialisées dans

Prend en charge l'activation des cellules B, CDF se localise aux cellules B primaires

Follicules secondaires Follicules et centres germinatifs (CG) dans le tissu lymphoïde (A. Aguzzi et al ; 2014) .

Rôle des cellules dendritique :

Les cellules dendrites sont des cellules présentatrices d'antigène professionnelles.

Certains d'entre eux proviennent de lignées qui peuvent être le système myéloïde et d'autres

Système lymphatique (cellules dendritiques appelées cellules dendritiques plasmacytoïdes).

Certaines de ces cellules ont une orientation spécifique, il est donc Les cellules de Langerhans, qui ont des propriétés spécifiques (R Gutzmer et al ; 2005).

Rôle de lymphocyte T :

Les lymphocytes T CD4+ présentent une hétérogénéité fonctionnelle. Plusieurs profils de sécrétion de cytokines (S Tuomela et al ; 2013).

Une étude a montré que les patients NIgA sans insuffisance rénale présentaient une polarisation Th2 plus prononcée (diminution de l'expression (expression de l'IL2, de l'IFN γ et expression plus élevée de l'IL4, de l'IL10 et de l'IL13) dans les lymphocytes sanguins circulants. IFN γ dans les cellules mononucléaires du sang périphérique et expression parenchymateuse (**N Yano et al ; 2000**).

I.6. Récepteurs :

I.6.1. Récepteurs de Fc :

Ce récepteur est exprimé dans le pôle basal des cellules épithéliales muqueuses et glandulaires, où le récepteur pIg se lie aux IgA et IgM polymériques. Le complexe pIgA-PIgR est transporté vers le pôle apical de la cellule par translocation avant que le processus de clivage protéolytique ne se produise qui libère la PIgA liée à la sécrétion dans la lumière muqueuse (**Johansen et al ; 2001, papista et al ; 2011**).

I.6.1.2. Le Fc α / μ R :

Il est exprimé uniquement sur les lymphocytes B de la zone marginale et sur les FDC et présente des similitudes structurelles avec le PIgR en plus de sa liaison aux polymères IgA et IgM.(**shibuya et honda, 2015a , Wang et al ; 2009**).

I.6.1.3. Le CD71 :

Il est également appelé récepteur de la transferrine car il est capable de lier un groupe de liaisons et il est exprimé sur toutes les surfaces du corps sauf les globules rouges (**Moura ; 2004**) Il provoque une néphropathie à IgM (**Moura ; 2005**).

I.6.1.4. CD89 :

Ou Fc α RI, est le récepteur IgA le mieux caractérisé. Il est exprimé dans les cellules myéloïdes telles que les cellules polymorphonucléaires Neutrophiles et éosinophiles, macrophages et cellules dendritiques. Cela consiste en Deux domaines extracellulaires, un domaine transmembranaire et un petit domaine Dans la cellule. Ce dernier ne porte aucun motif de transduction. La transduction du signal en aval de ce récepteur dépend de sa liaison à la chaîne Fc γ R. Celui-ci propose le motif ITAM (immunoreicepter tyrosine-based activation motif), qui La phosphorylation active de nombreuses kinases intracellulaires. Ce récepteur a une dualité fonctionnelle ; les IgA monomères peuvent se lier au CD89 Et induisent une phosphorylation partielle de la chaîne Fc γ R. C'est la source du signal ITAM Un inhibiteur qui démontre les

propriétés anti-inflammatoires du CD89. Au contraire, La liaison de l'IgA polymère au CD89 induit le clivage de son domaine Extracellulaire, libération de complexes solubles et regroupement des récepteurs CD89 et FcγR. Cela induit une forte phosphorylation des récepteurs et génère une réponse pro-inflammatoire (**Heineke et van Egmond ; 2017, Monteiro ; 2010, Monteiro et van de Winkel ; 2003**).

I.6.2 Récepteurs des glycanes :

I.6.2.1. β-4 Gal T1 : la β-4 Galactosyltransférase T1 est une enzyme transmembranaire Capable de lier les IgA, ou sous forme soluble. Une étude récente a montré l'expression de cette enzyme dans les cellules mésangiales rénales et son Peut être impliqué dans les lésions rénales au cours de la néphropathie à IgA (**Molyneux et al ; 2017**).

I.6.2.2. ASGPR : principalement exprimé dans les hépatocytes. Cette Les récepteurs sont impliqués dans le catabolisme et la clairance des glycoprotéines sériques, notamment IgA (**Monteiro and van de Winkel ; 2003, Rifai et al ; 2000**).

I.6.2.3. DC-SIGN : pour la molécule d'adhésion intracellulaire spécifique aux cellules dendritiques-3-Grabbing Non intégrine ; c'est un récepteur transmembranaire exprimé à la surface des cellules IgA sécrétoires dendritiques et liées. Induction d'endocytose des complexes DC-SIGN-SIgA La production d'IL-10 favorise la production de régulateurs T et la production ultérieure Réponses immunitaires tolérogènes (**Diana et al ; 2013**).

2.4. Siglec-5 (CD170). Rochereau et ses collègues décrivent la dectine-1 et IgA2 affiche également siglec-5 (lectine 5 de type immunoglobuline se liant à l'acide sialique), un Les lectines spécifiques des résidus d'acide sialique dans les branches « -2,3 et » -2,6 peuvent être immobilisées IgA2 selon les mêmes paramètres que la dectine-1 (**Cornish et al ; 1998, Rochereau et al ; 2013**). Siglec-5 (~70 kDa) est un récepteur de type I à domaine transmembranaire unique composé de Le gène SIGLEC5 est situé sur le chromosome 19q13. Son ectodomaine est organisé en quatre Seul le premier domaine de type immunoglobuline capable de lier des résidus Acide sialique (**Cornish et al ; 1998, Zhuravleva et al ; 2008**). Image La liaison de dectine-1, IgA2 à siglec-5 permet leur transcytose inverse par les cellules M . Cependant, le rôle de l'interaction entre SIgA2 et siglec-5 n'a pas été démontré. Confirmé in vivo (**Rochereau et al ; 2013**).

I.7. Fonctions :

Les IgA jouent un rôle actif dans la réponse immunitaire et remplissent de nombreuses fonctions dont les plus importantes sont :

1.7.1 :l'homéostasie du microbiote :

Les IgA sont connues pour maintenir une communauté bactérienne sur chaque site et les IgA forment des bactéries commensales..Des études ont montré que chez des animaux déficients en IgA du fait de défauts de changement de classe ou d'expression défectueuse de certains récepteurs d'IgA, la qualité du microbiote est altérée ; en revanche, la greffe de moelle osseuse peut restaurer la production d'IgA (**Kaetzel, 2014 , Macpherson et al ; 2012**).

1.7.2 :La défense contre les pathogènes :

Les IgA participent à la défense de l'organisme contre les corps étrangers tels que les virus, les toxines et les bactéries et contribuent également à la barrière intestinale au niveau des muqueuses (**papista et al ; 2011**).

Il existe plusieurs mécanismes de défense dont les plus importants sont :

I.7.2.1. l'exclusion immune :

il s'agit d'un mécanisme immunitaire inné dans lequel Le SIgA hautement glycosylé peut lier les micro-organismes ou les lectines à travers leurs glycanes et les empêcher d'adhérer à Cellules épithéliales (**Mantis et al ; 2006**). Récemment, une étude a mis en évidence la capacité des IgA à induire une « croissance en chaîne » chez certaines bactéries. Les micro-organismes et le SIgA s'agglutinent dans le mucus, favorisant l'élimination en vrac dans les matières fécales (**Moor et al ; 2017**) (Figure 5).

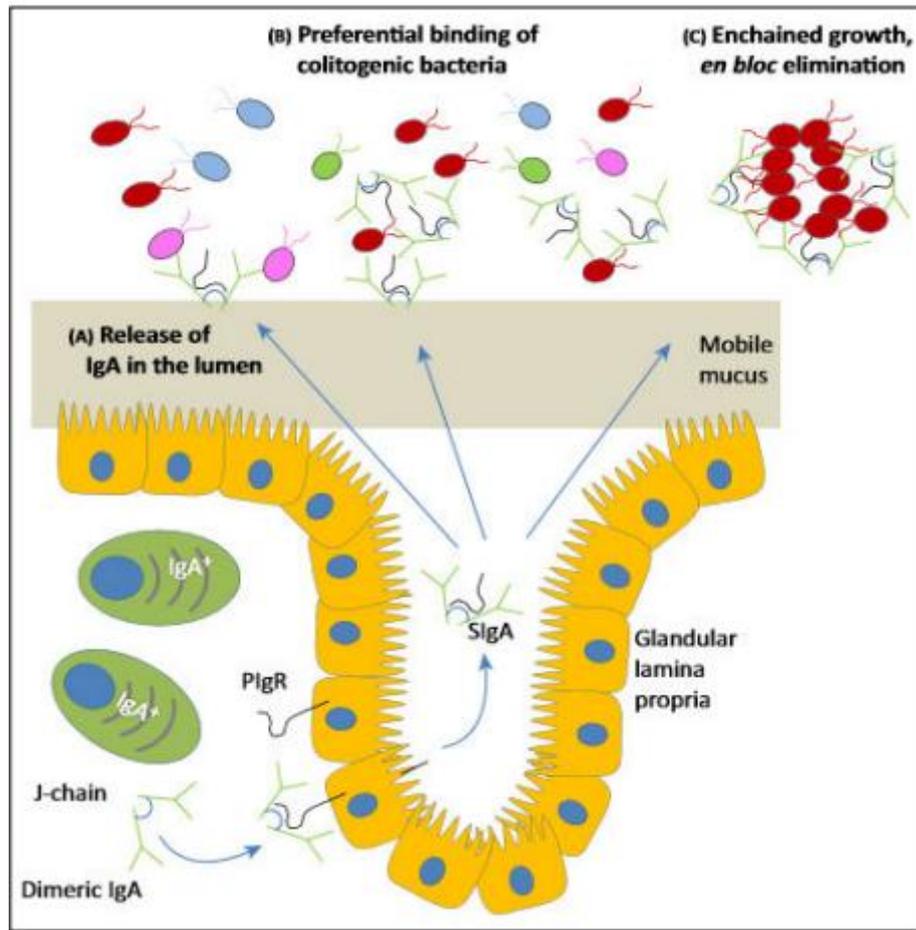


Figure 11: Exclusion immune médiée par l'IgA

(Extraite de Jahnsen et al ; 2018)

I.7.2.2. L'atténuation de la virulence microbienne :

La sécrétion d'IgA a un effet sur les pathogènes en diminuant leur pouvoir virulent, et l'association de ces facteurs entraîne une diminution de leur motilité en plus d'une diminution de leur énergie vitale (forbes ; 2011).

I.7.2.3. L'excrétion liminale :

Certains microbes ont la capacité de traverser la barrière virtuelle et d'aller jusqu'au chorion, qui est capturé par le polymère IgA, formant ainsi les complexes immuns transportés par PIgR et qui sont sécrétés au pôle apical des cellules virtuelles (kaetzel et al ; 1994). Cette voie est donc empruntée par PIgA, dans laquelle il existe des composants microbiens neutres dans le cytoplasme des cellules infectées (Bidgood et al ; 2014).

I.7.2.4. La transcytose inverse :

La cellule M jouent un rôle important dans l'internalisation de l'IgA2, qui peut se lier à Les composants microbiens sont représentés par deux récepteurs : Siglec-5 et Dectin-1. Ces complexes sont Endocytose dans le dôme sous-épithélial. Cela permet l'induction d'une réponse humorale Il existe d'importants effets muqueux et/ou systémiques sur ces composants **(Mantis et al ; 2002)**.

I.7.3. La régulation de l'érythropoïèse :

Les IgA jouent un rôle efficace dans le contrôle de la prolifération des érythrocytes, car l'interaction des IgA1 avec le récepteur CD71 augmente la sensibilité des érythrocytes à l'érythropoïétine et accélère l'érythropoïèse **(coulon et al ; 2011)**.

I.7.4. La modulation des réponses immunes :

En plus de leurs fonctions protectrices, les IgA ont des fonctions immunitaires :

Des études cliniques ont montré que les patients présentant un déficit sélectif en IgA, Taux élevés de réactions s'ils n'ont pas de pathologie majeure Allergies et maladies auto-immunes **(Jacob et al ; 2008, Monteiro ; 2010)**. Moins d'études récentes suggèrent que l'IgA est impliquée Phagocytose médiée par les IgG, chimiotaxie, réponses impliquant un stress oxydatif En plus de réduire la production de cytokines **(Monteiro ; 2010)**. Contrairement à pIgA, qui active les voies CD89 et du complément, IgA Le sérum (principalement monomérique) est anti-inflammatoire. Phosphorylation partielle des chaînes FcR γ associées au CD89 lors de la liaison mIgA Induit des signaux inhibiteurs et bloque l'activité de ce récepteur **(Monteiro ; 2010)**. De plus, de grandes quantités de SIgA ont été trouvées dans la circulation individuelle en bonne santé ; ces chiffres augmentent chez les patients atteints d'affections connexes Il n'y a pas d'IgA dont le rôle est clairement défini. Ces SIgA interagissent fortement avec les cellules Structure dendritique du récepteur DC-SIGN. Cette interaction produit un grand nombre de Quantités d'IL-10 et de TGF- β qui favorisent l'expansion du TReg. De plus, la liaison de DC-SIGN à ICAM3 induit la génération de cellules T CD4+ suppressives **(Diana et al ; 2013)**. Il a été démontré que les IgA induisent la production d'IL-10 dans les monocytes **(Pilette et al ; 2010)**. IL-10 favorise la transition vers une réponse anti-inflammatoire de type TH2. L'IL-10 a également Conversion favorable aux effets de sécrétion d'IgA et/ou d'IgA **(Defrance et al ; 1992, Wang et al ; 2014)**. Toutes ces données démontrent que mIgA et SIGA cyclique dont le mécanisme moléculaire reste mal connu. Dans mon Travail sur papier, nous avons démontré l'effet inhibiteur de l'expression des IgA sur l'évolution Auto-immunité dans un modèle murin de lupus.

Chapitre II : maladie de berger

II.1. Présentation de la maladie :

II.1.1. Définition :

La néphropathie à IgA, aussi appelée maladie de berger est une maladie auto-immune rare qui n'atteint que les reins. Elle est due à la production anormale de certains d'anticorps IgA en quantité (augmentation dans le sang) et en qualité (branchement anormal de sucres sur leur structure) qui entraîne la formation d'agrégats de ces anticorps (appelés complexes immuns) et qui vont se déposer dans les petits filtres rénaux (glomérules), un réseau capillaire qui participe à la filtration du sang dans les reins. Ces lésions entraînent une destruction progressive des reins et conduisent à une insuffisance rénale (**N Maillard ; 2014**).

II.1.2. Historique :

En 1968, Berger et Hinglais ont décrit pour la première fois les signes cliniques de la néphropathie à IgA (NIgA), une maladie qui a rapidement été reconnue comme la glomérulonéphrite la plus courante au monde (**D'Amico et GQ J Med ; 1987**).

Depuis cette première explication, de nombreux auteurs se sont attachés à proposer et tester des mécanismes biologiques supposés être à l'origine de la maladie. Les hypothèses retenues au cours des 30 dernières années peuvent être divisées en trois grandes catégories :

- 1) Anomalies immunologiques primaires qui provoquent une augmentation des IgA ou une réponse auto-immune.
- 2) Les tissus sont déposés en raison d'anomalies structurelles de l'IgA1 qui provoquent une diminution de la clairance et une augmentation de la capacité d'agglutination.
- 3) Dérégulation d'un ou plusieurs facteurs circulatoires conduisant à la formation et au dépôt de complexes immuns IgA.

La plus intéressante des observations récentes est la preuve d'une glycosylation articulaire anormale des IgA1 chez les patients atteints de NIgA ou de purpura rhumatoïde avec insuffisance rénale. Ces molécules d'IgA1 anormalement saccharifiées se sont avérées capables d'auto-agrégation excessive et d'activation des cellules mésangiales (**Mestecky J et al ; 1993**).

La démonstration de la capacité de l'utéroglobine circulante à inhiber l'agrégation de la fibronectine IgA dans le sang est une autre observation intéressante. L'invalidation du gène de l'utéroglobine chez la souris provoque une glomérulonéphrite avec dépôt de complexe IgA fibronectine (**Zheng F et al ; 1999**).

Cependant, on ne sait pas si ces données récentes ont révélé une cause primaire ou un symptôme secondaire. Le manque de connaissances sur les mécanismes sous-jacents responsables de NIgA limite la capacité à développer des traitements efficaces. 100 patients atteints d'insuffisance rénale terminale (**D'Amico G ; 1998, Julian Ba, Tomana M et al ; 1999**).

Au cours de la dernière décennie, des études génétiques ont révélé des facteurs étiologiques clés pour un certain nombre de maladies génétiquement transmissibles. La NIgA n'est généralement pas considérée comme une maladie héréditaire, mais de nombreuses preuves dans la littérature suggèrent que son étiologie est en partie liée à des facteurs génétiques. Ces facteurs comprennent la variation ethnique et géographique de la prévalence du NIgA, un nombre limité de fondateurs, l'agrégation familiale et, plus récemment, des populations isolées présentant des signes d'association génétique à des régions chromosomiques spécifiques. Cette revue passe en revue les données de la littérature sur la morphologie familiale de NIgA et résume les études d'association à l'échelle du génome qui ont conduit à l'identification du premier locus impliqué dans NIgA situé sur le chromosome 6. (**Gharavi A et al ; 2002**).

II.1.3. Epidémiologie :

La néphropathie à IgA a été décrite en 1968 par Berger (**Berger J et Transplant Proc ; 1969**). Elle touche 1% de la population mondiale (**Silvana Savoldi et juillet ; 2007**). C'est le type de glomérulonéphrite le plus répandu, berger touche plus d'hommes que de femmes, et sa prévalence varie selon les origines ethniques et géographiques. La prévalence est plus élevée en Asiatiques, en particulier au Japon et en Corée, et très faible chez les Noirs. En Europe, on constate une augmentation du taux de la maladie dans le sud par rapport au nord, où plus on va vers le nord, plus le taux de sa propagation diminue (**Wyatt Rj et al ; 2013**).

La différence de prévalence est due à des facteurs génétiques et environnementaux, ainsi qu'à l'examen des anomalies des voies urinaires, qui diffèrent d'une région à l'autre et conduisent à la découverte de la maladie. La maladie peut être diagnostiquée à tout âge, notamment chez les religieux groupe de jeunes, âgés de 20 à 40 ans, dont la prévalence de la maladie est la suivante :

29 % Asie 12 %, Australie, 10.7 %, Europe et moins de 38 % à 5 % des États américains (**Berthoux FC et al ; 2008**). L'incidence de cette maladie est d'environ 15 à 40 nouveaux cas par million de personnes par an en Europe ((**Berthoux FC et al ; 2008**)).

II.2. Présentation clinique :

II.2.1. La biopsie :

La biopsie rénale est la seule technique permettant de confirmer le diagnostic de la maladie de Berger. Il s'agit d'utiliser une aiguille pour retirer de petits morceaux de rein. Ces fragments de rein ont ensuite été analysés par immunofluorescence. Cela permet également d'estimer les dommages aux reins (**A Cherpillod et al ; 2005**).

II.2.2. L'évolution :

L'évolution de la maladie de Berger peut être très variable. Il existe une forme bénigne avec simplement la présence de sang dans les urines protéine (non visible à l'œil nu), pas de protéine et pas de d'hypertension artérielle. Le risque d'évolution de ces formes vers l'insuffisance rénale est très faible (**N Maillard ; 2014**).

Elle peut aller de sa forme asymptomatique sans protéinurie, à des formes sévères. Elle peut être caractérisée par une protéinurie importante associée à une hématurie macroscopique ainsi qu'une hypertension artérielle conduisant à une destruction de la structure des reins et à terme à une insuffisance rénale. Dans l'ensemble, environ 30% des patients atteints de néphropathie à IgA évoluent vers une dialyse et une transplantation rénale dans les 20 ans suivant le diagnostic (**A Cherpillod et al ; 2005**).

II.2.3. Diagnostique :

Votre médecin peut vous orienter vers une néphropathie à IgA en raison de vos signes ou symptômes au niveau rénal (**Bourquin et al ; 2013**).

La maladie de Berger peut être suspectée lorsque du sang microscopique ou macroscopique (hématurie) et/ou des protéines (protéinurie ou albuminurie) sont retrouvés dans les urines. Rechercher une hématurie dans le premier échantillon d'urine du matin. Rechercher une protéinurie en recueillant l'urine pendant 24 heures. La fonction rénale doit également être étudiée. Elle se fait en mesurant la créatinine dans les urines et en calculant l'élimination (clairance) de la créatinine (rapport entre la créatinine sérique et l'urine). La maladie de Berger peut également être détectée lorsque le médecin traitant constate une hypertension des

symptômes ou des signes évocateurs de la maladie de Berger apparaissent, un néphrologue posera un diagnostic en faisant une biopsie rénale, car c'est le seul moyen de confirmer le diagnostic (**A pierrot et al ; 2018**).

Un spécialiste prélève un petit morceau de rein et l'examine au microscope. L'analyse révélera l'anomalie caractéristique, le dépôt de certaines molécules d'anticorps, les IgA, dans les glomérules, a commenté le néphrologue (**Maillard et al ; 2017**).

II.2.3. Traitement :

Il n'existe actuellement aucun traitement efficace de la N-IgA et aucun traitement pour la prévenir, mais certains traitements ont été proposés dans le but de ralentir sa progression vers le stade d'insuffisance rénale. Ces traitements sont les inhibiteurs de l'ECA, les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs (**Nicolas Mailard et Dorothée Duchmin ; 2020**).

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont considérés comme des antihypertenseurs et réduisent les taux de protéines dans les urines (**Nicolas Mailard et Dorothée Duchmin ; 2020**). Dans la maladie de Berger. Ces récepteurs agissent pour traiter la tension artérielle et protéger les reins .Le patient doit également suivre un régime strict, éviter l'inactivité et faire du sport adapté car la maladie de Berger provoque une insuffisance rénale. Les corticoïdes traitent également le syndrome inflammatoire qui accompagne parfois la maladie de Berger, car ce traitement est spécifique aux patients qui souffrent de protéinurie. La greffe de rein est également la méthode optimale en cas d'insuffisance rénale, car elle donne de bons résultats dans la maladie de Berger, bien que la maladie puisse se développer sur le greffon dans 50 % des cas avec une récurrence moins sévère de la crise initiale (**Pierre Cocha et juillet 2006**).

Malgré cela, les effets secondaires de ces traitements sont nombreux.

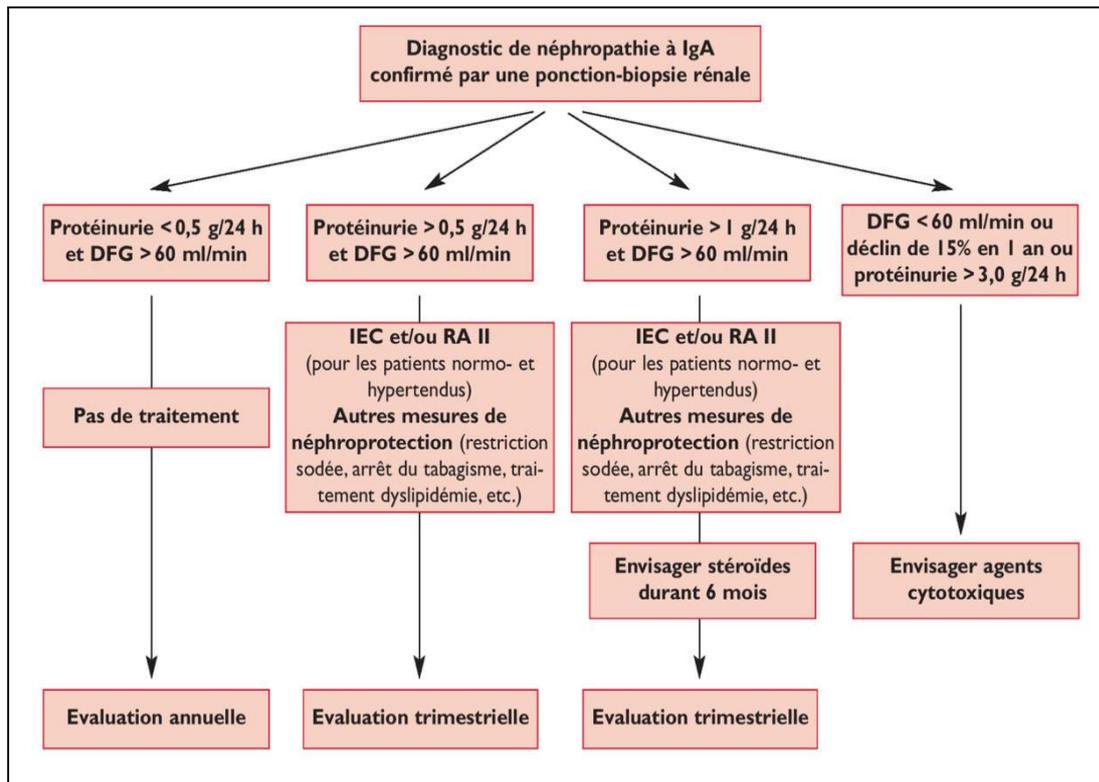


Figure12 : Traitement de la néphropathie à IgA

II.3. Physiopathologie

II.3.1. Le système IgA :

Le système immunitaire des muqueuses produit un anticorps, qui est l'IgA, car les plasmocytes responsables de sa production sont situés sous les faces dorsales de la lame spécifique des muqueuses et des glandes sécrétoires externes. Les précurseurs B de ces plasmocytes sont stimulés dans les plaques de Peyer de l'intestin (MALT = Mucosal Associated Lymphoid Tissue), ou dans leur équivalent respiratoire (BALT = Broncho-Pulmonaire Associated Lymphoid Tissue) et (NALT = Nasal Associated Lymphoid Tissue) (**Jonathan Barratt PhD,FRCP et al ; 2011**).

Les IgA sériques (monomères ou polymères) ne sont pas transportées vers les lumières et les IgA polymériques produites par les plasmocytes sous-épithéliaux 24 ne contribuent pratiquement pas au pool circulant des IgA. L'absence de corrélation de l'activité anticorps des IgA entre les deux systèmes confirme cette indépendance qui n'est toutefois pas absolue puisque l'immunisation par voie générale peut entraîner, chez des sujets préalablement immunisés par voie muqueuse par le même antigène, une réponse IgA sécrétoire (**Hesham Mohey ;2010**). Inversement, si une stimulation antigénique muqueuse conduit essentiellement

à la localisation des lymphocytes B activés dans les tissus muqueux, une minorité d'entre eux se localise dans la moelle osseuse lorsque la stimulation est répétée. L'IgA sérique est principalement monomérique et de sous-classe essentiellement IgA1 (90%) et d'origine médullaire et elle joue le rôle de seconde barrière éliminant les antigènes ayant pénétré dans l'organisme, par voie digestive notamment, sans entraîner de conséquences inflammatoires **(Hesham Mohey ; 2010)**.

On note également que les personnes qui souffrent de N-IgA ont un pourcentage élevé d'IgA de 50% dans le sang **(Jonathan Barratt PhD,FRCP et al ; 2011)**

II.3.2. Le mécanisme physiopathologique :

II.3.2.1. Anomalies de la structure des molécules d'IgA :

Lors de plusieurs observations sur IgA1, qui a une charge négative, cela a conduit à la recherche de la tension structurale d'IgA où il a été constaté que IgAs1 a une structure structurale idéale, contrairement à IgAs2 qui contient le résidu N-acétylgalactosamine- b1,3 galactose O-glycosylés, qui est présent dans la région détaillée. Les molécules d'IgA1 dans le sérum des patients atteints de néphropathie à IgA ont une diminution de la liaison au galactose **(Berthoux et al ; 2015)**.

Les anomalies des IgA conduisent à des N-IgA, en particulier lors de la formation de complexes immuns contenant des IgA **(Robert et al ; 2009)**. On constat qu'en examinant les reins des donneurs e en les considérant comme N-IgA et en les transplantant chez des patients souffrant d'insuffisance rénale due à une autre maladie , les taux d'IgA dans le sng sont supérieurs de 2 à 3 fois pour 50% des patients **(Novak et al ; 2008)**. Il a été constaté que les patients de N-IgA et leurs proches avaient des niveaux plus élevés de déficit en N-IgA dans les résidus de gal par rapport aux témoins sains **(Gharavi et al ; 2015)**. Il a été démontré que les complexes d'IgA déglycosylés contribuent à la progression de la maladie **(Berthoux et al ; 2015)**.

II.3.2.2. Complexes immunes circulants des IgA :

On note en effet chez la moitié des patients une augmentation du taux sérique des IgA, déséquilibré en faveur des sous-classes IgA1. Ces Ig sont polymériques, contrairement à ce que l'on observe dans la population générale, et l'étude de leur poids moléculaire, retrouvé souvent à plus de 103 kDa, suggère que ce sont, au moins en partie, des complexes immuns circulants composés d'IgA **(Monteiro RC et al ; 1985)**.

Ces complexes immuns composés d'IgA activent la voie alterne du complément, comme le démontrent la colocalisation en immunohistochimie de l'IgA et du complexe C5b-9, et l'absence de C1q dans les tissus lésés, alors que les taux sériques des fragments C1, C3, C4 du complément sont normaux (**Wyatt RJ ; 1993**).

Aucun antigène spécifique de la maladie et commun à tous les patients n'a pu être identifié. L'hypothèse d'une augmentation globale de la synthèse des IgA, à l'origine de la formation des complexes immuns, a donc été favorisée.

Les Gal-Nac terminaux non galactosylés sont considérés comme des néo antigènes par les IgG ou les IgA spécifiques des O-glycosides, ce qui conduit à la fabrication de complexes immuns circulants « IgG-IgA1 ou IgA-Ig ». Le foie n'est pas capable d'éliminer ces immuns complexes par la clairance hépatique classique, car ils sont trop volumineux pour traverser les fenestrations endothéliales. Ces complexes partent dans la circulation et se déposent dans le mésangium glomérulaire

II.3.3. Les conséquences de la fixation des IgA au récepteurs mesangiaux :

Alors que les mécanismes responsables des dépôts d'IgA dans le mésangium apparaissent assez spécifiques des néphropathies à IgA, les événements qui conduisent à la progression de la maladie (infiltration rénale par des monocytes-macrophages, prolifération épithéliale, lésions inflammatoires et fibreuses des glomérules) semblent communs à toutes les maladies glomérulaires chroniques. La liaison des IgA1 aux cellules mésangiales induit, in vitro, chez la souris comme chez l'homme, une prolifération mésangiale et la sécrétion par les cellules mésangiales de cytokines pro-inflammatoires (interleukine 6, interleukine 1, tumor necrosis factor a transforming growth factor b) et de chimiokines telles que l'interleukine 8, le macrophage-inflammatory protéine (MIP) et l'interféron-inductible protéine 10) (**Vanden Dobbelsteen ME et al ; 1994**).

Ces médiateurs, par une activité paracrine ou autocrine, pourraient être responsables de l'infiltration du mésangium par les cellules sanguines mononuclées et des lésions inflammatoires. La nature des facteurs responsables de la grande variabilité clinique et histopathologique de la néphropathie à IgA avec une évolution vers la sclérose glomérulaire et l'insuffisance rénale terminale pour certains patients ou la guérison pour d'autres, n'est pas encore élucidée.

II.3.4. l'apport de la génétique :

Jusqu'à présent, le rôle de facteurs génétiques dans le développement de la NIgA n'avait été étudié que par des études d'association. Classiquement, ce type d'études compare les fréquences alléliques d'un gène candidat chez des sujets atteints et chez des sujets contrôles. De telles études visent à mettre en évidence un déséquilibre de liaison entre le locus étudié et le trait. Elles reposent sur l'hypothèse que seul un petit nombre d'allèles contribuent à l'apparition de la maladie dans la population étudiée (**Risch N et Merikangas K ; 1996**).

Les études d'association nécessitent habituellement la connaissance préalable de la physiopathologie de la maladie, les gènes candidats étant sélectionnés en fonction des informations apportés par la biologie classique. Dans la NIgA, les gènes candidats utilisés ont été choisis en fonction des nombreuses pathogénies proposées.

Beaucoup d'efforts ont été fournis chez le reportage successible comme de trouver relation comme la pathogénie de la N-IgA (Antigènes du défilé HLA, allotropie du T cell receptor, du initiateur du gène codant chez le CD89 ou chez les immunoglobulines A ou définitivement de l'levain de roulement de l'angiotensine) et comme la avance de la néphropathie à IgA transport l'carence rénale (**terminale Hsu S et al ; 2000**).

Malheureusement, les résultats, continuellement contradictoires, n'ont pas permis d reconnaître le ou les gènes d'excitabilité chez la néphropathie à IgA.

Gharavi montrait que à cause 30 familles de N-IgA, il n'y avait pas de liaison significative ; il n'a pas état de écho pendant lequel la néphropathie à IgA et les principaux gènes proposés dans candidats (gène des immunoglobulines, antigènes majeurs d'histocompatibilité, gènes codant chez le CD89, l'utéroglobuline ou la galactosyl transférase). Par contre, il a mis en truisme un trust égoïste pendant laquelle néphropathie à IgA et la position 6p22-23 (IGAN1) à cause 60% familles analysées.

D'étranges travaux ont rapporté des pics suggestifs supplémentaires sur plusieurs étranges locus, fournissant un justificateur d'dis corde colorée du locus. Ce qui représente une autosatisfaction majeur, Si quelque progéniture native une absence moléculaire indéfinissable comme un gène différent, des centaines de familles ne suffiront pas à attribuer une copie de liaison.

Pour cette pensée qu'aucun cataclysm causal n'a été identifié à ce jour. Les formes héréditaires et sporadiques sont juridiques là-dedans lequel l'dramatique et l'hypothèse hôpital et ont des

concentrations sériques d'IgA1 hypogalactosylées évidemment, principalement élevées que les sujets sains de noyaux contrôlés (Gharavi AG et al ; 2008).

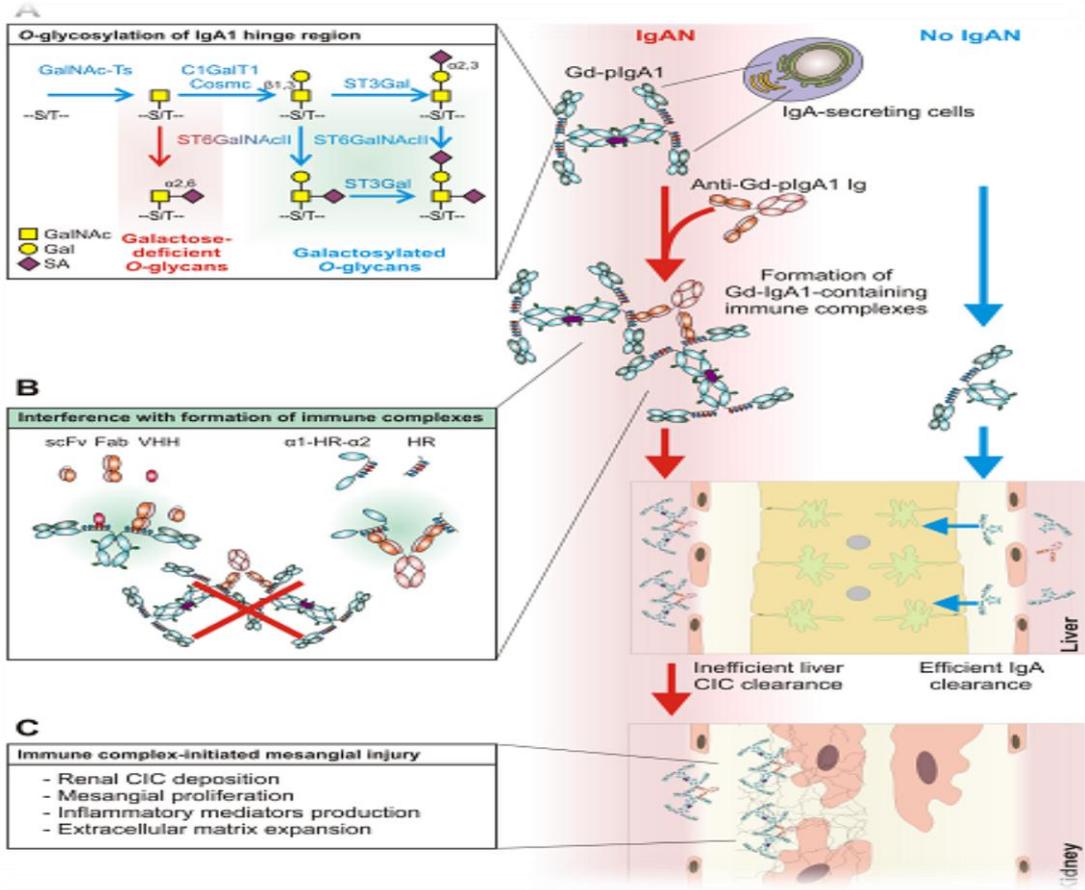


Figure 13 : Physiopathologie de la néphropathie à IgA

Partie pratique

I : Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective et analytique, portant sur 15 dossiers des patients atteints d'insuffisance rénale et développée ou maladie de Berger pendant une période de 12 ans à partir de l'année 2010 jusqu'au mois de mai 2022, réalisé au ESH d'Uro Néphrologie Daksi Constantine. Dans cette étude nous avons étudié les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques et évolutives de la maladie de Berger.

II : Profil démographique :

1- Incidence :

Sur une période de douze ans (2010 à 2022) quinze cas d'insuffisance rénale sont développés ou maladie de Berger (néphropathies à IgA), ces patients sont recensés et suivis au niveau de ESH d'Uro Néphrologie Daksi Constantine, la répartition de malades selon l'apparition des premiers symptômes de la maladie de Berger et comme suivant : de zéro cas à un cas par ans pendant la période du 2015 au 2020, il y a deux pics de cas dans les deux années derniers six cas en 2021, et cinq cas en 2022.

En Europe l'incidence de cette maladie est de l'ordre de 15 à 40 nouveaux cas par millions d'habitants par années (Galla JH ; 1995), Une incidence annuelle de 9 cas par année est rapportée dans l'étude multicentrique de Mizerska-Wasi en Pologne (M Mezarska-Wasiak et al ; 2016) dans une autre étude réalisée par Cambier en 2017 l'incidence annuelle est de 3 cas par ans. (A Cambier et al ; 2017)

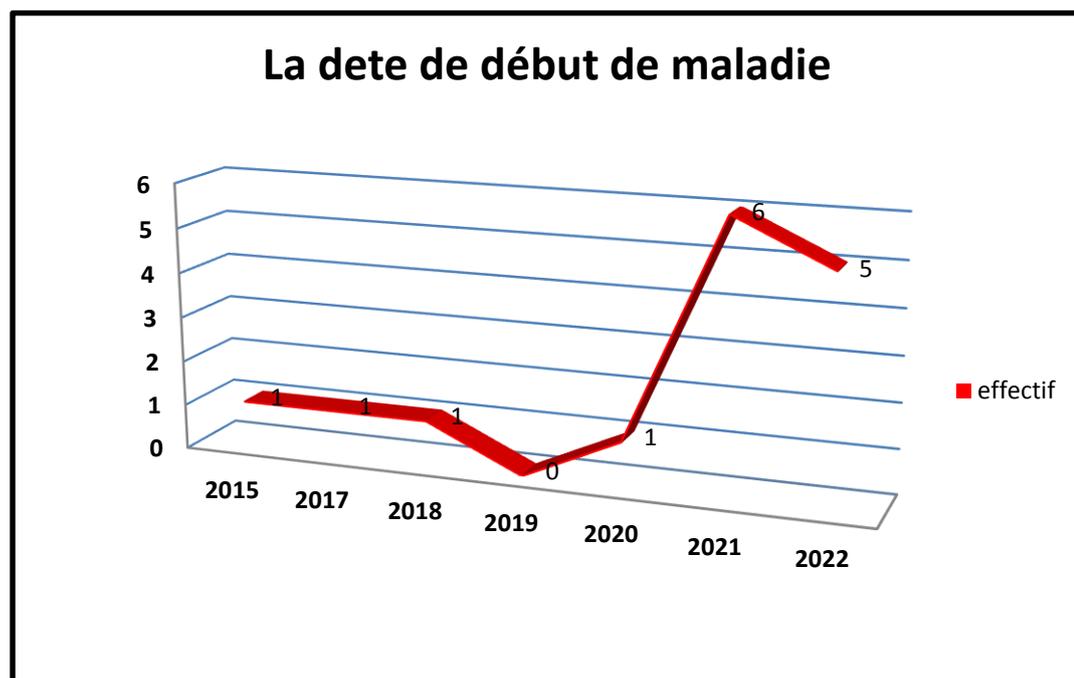


Figure 14 : Répartition de malades selon le début de la maladie

1 .Répartition Selon le sexe :

Notre série d'étude comprend quinze patients répartie comme suivant : six patients de sexe masculin (40%) et neuf patients de sexe féminin (60%), avec un sexe ratio de M/F 0.66. en Europe elle atteint l'homme trois à quatre fois plus souvent que les femmes (**Simon P RameeMP,Autuly V et al ; 1994**) ,des autres études tel que l'étude de Naija (**O Naija et al ;2013**) et dans l'étude tunisienne de ben Merieme et al (**C Ben Meriem ; 2006**) montrant la prédominance féminin , le même résultats a été mentionné par El kahlaoui avec de 57.14% de filles (**El Kahlaoui H et Ait Oumar ; 2016**) .

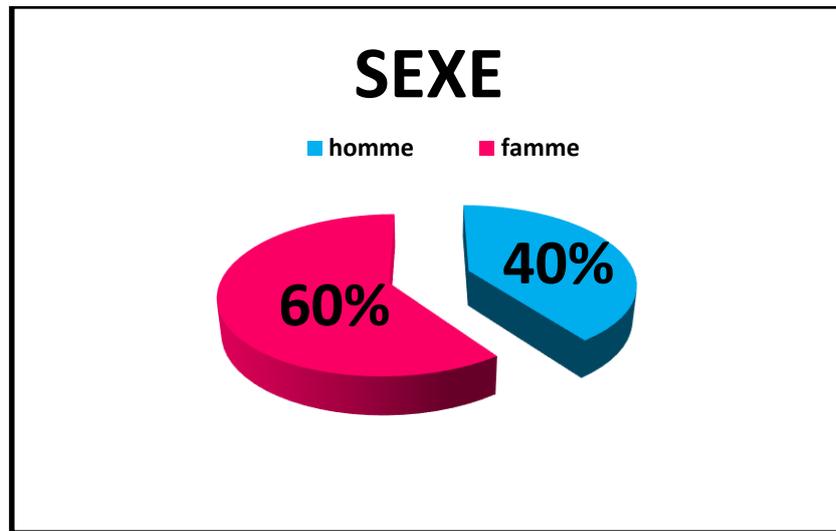


Figure 15 : Répartition selon le sexe

2. Répartition selon la tranche d'âge :

Dans notre étude, l'âge moyen de découverte de la néphropathie à IgA était de 37 ans. Les extrêmes d'âge se situent entre 27ans et 51 ans. Plus de la moitié des patients avaient un âge entre 30 et 39 ans. Par contre, au japon (**E.pillebout et D.Nochy ; 2016**). Le diagnostic est posé à un âge plus jeune (15 ans en moyenne) puisque le dépistage de l'hématurie microscopique se fait dès le jeune âge en milieu scolaire. Nos résultat est comparable à celui obtenu par SAMAKE (**Samaké A ;2007**), chez qui la tranche d'âge la plus représentée était de 31 – 45ans.

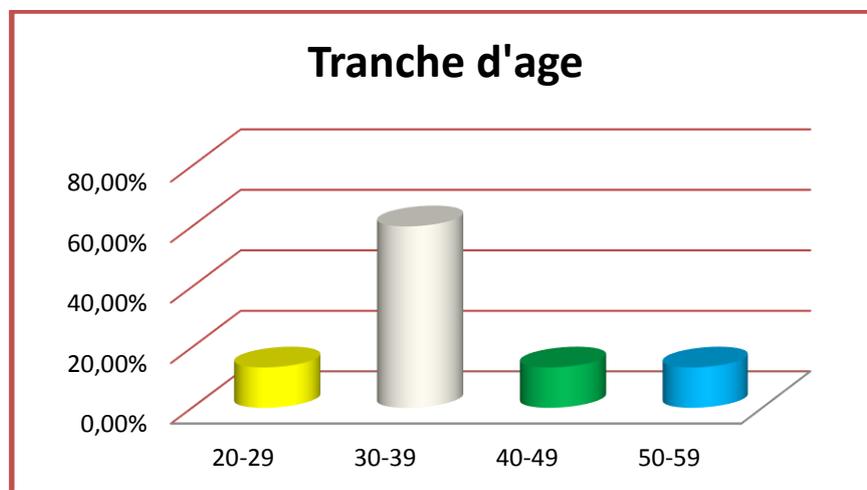


Figure16 : Répartition selon l'âge

5. Répartition selon la date de PRB ponction biopsie rénale :

Dans notre série d'étude tous les patients sont bénéficiés d'une biopsie rénale, Les lésions glomérulaire sont dominant à type d'hypercellularité mésangiale et prolifération endocapillaire, suivi des lésions interstitielle surtout l'atrophie tubulaire. (Herzenberg AM et al ; 2011). L'étude Cambier notait l'hyalinose segmentaire comme facteur histologique de mauvais pronostic. (A Cambier et al ; 2017).

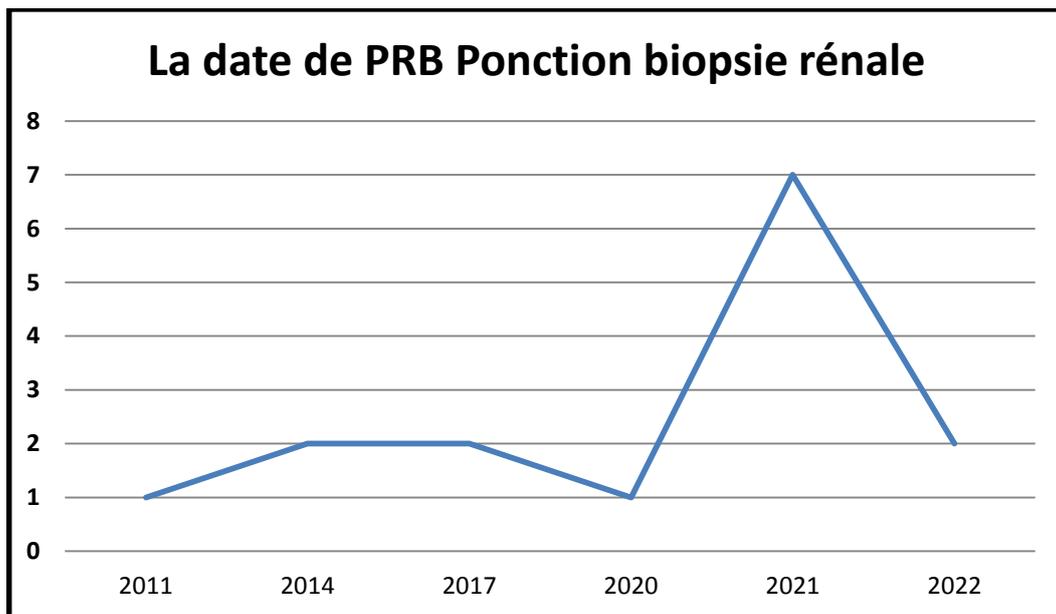


Figure 17 : Répartition selon la date de PRB ponction biopsie rénale

6. Répartition selon la date de début de l'insuffisance rénale :

Tous les cas étudiés souffrant d'une insuffisance rénale chronique, la néphropathie à IgA est actuellement reconnue comme une cause importante d'insuffisance rénale. En effet, 30 à 40% des patients évoluent vers une insuffisance rénale terminale après 20ans d'évolution et 10% des transplantations rénales en France concernent des patients atteints de néphropathie à IgA (Simon P et al ; 1994).

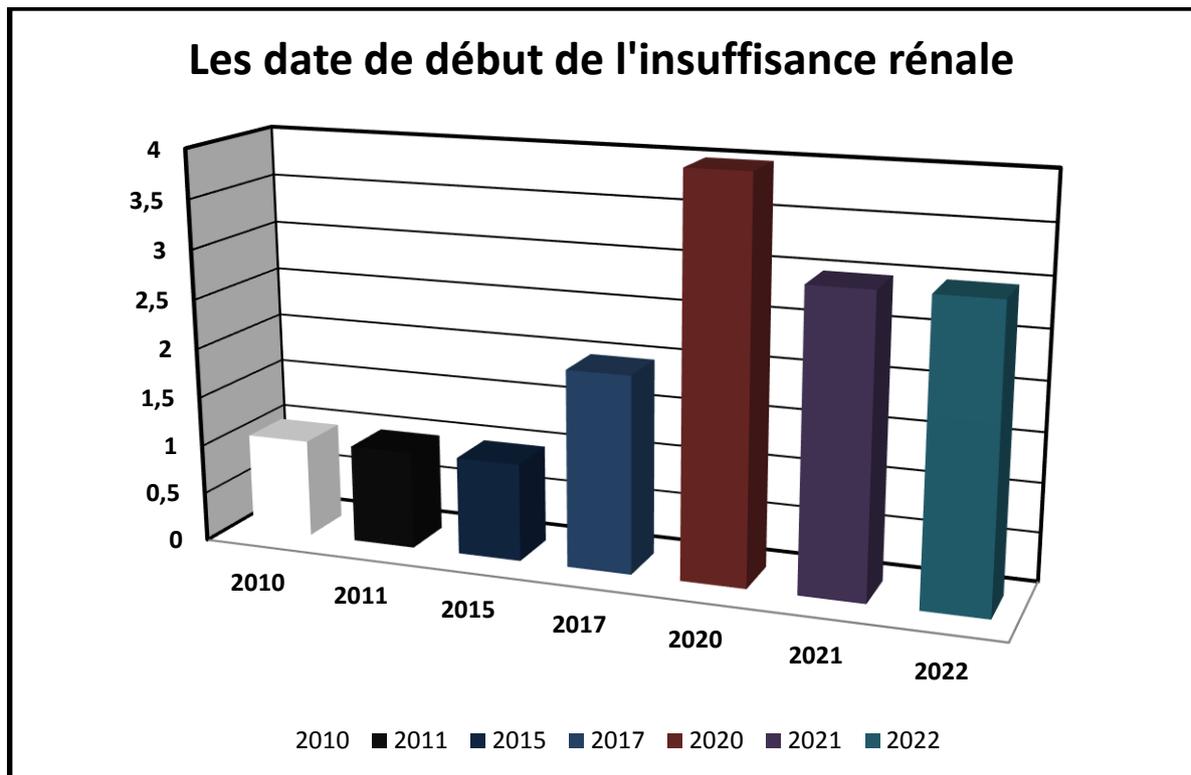


Figure 18 : Répartition selon la date de début de l'insuffisance rénale

7. Répartition selon la date de début de l'HTA : l'hypertension artérielle est présentée chez les quinze patients étudiés, dans la majorité de l'HTA est apparue en 2021 et 2022. Dans une étude réalisée par (M Najjar et al ;2015), une HTA était présente dans 50% des cas étudiés

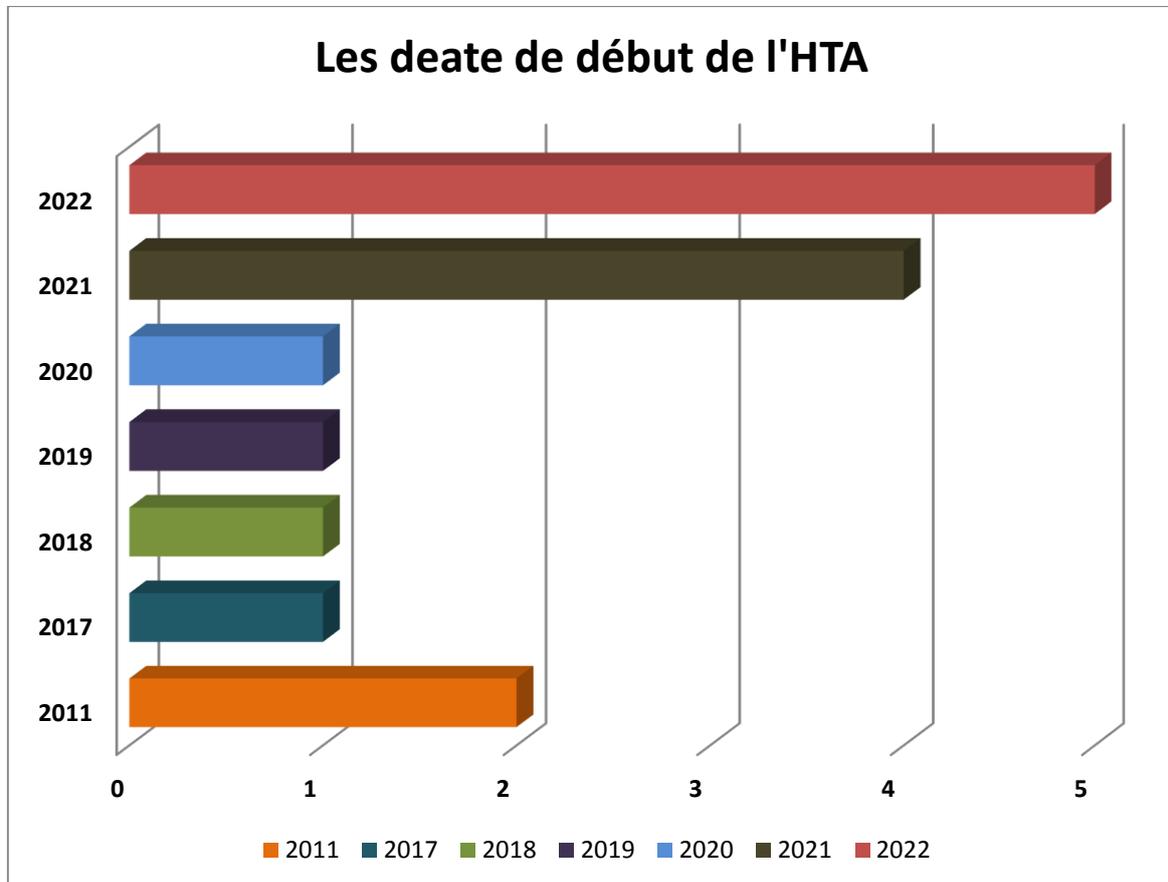


Figure 19 : Répartition selon la date de début de l'HTA

8. Répartition selon le pourcentage de TP :

Dans notre étude le temps de prothrombine il est dans les valeurs normales chez tous les malades il est varié entre 80% et 100%, d'après l'étude que a été réalisé par I Allali en 2015 que le taux de prothrombine était sans anomalies chez tous les patients étudiés (I Allali ; 2015).

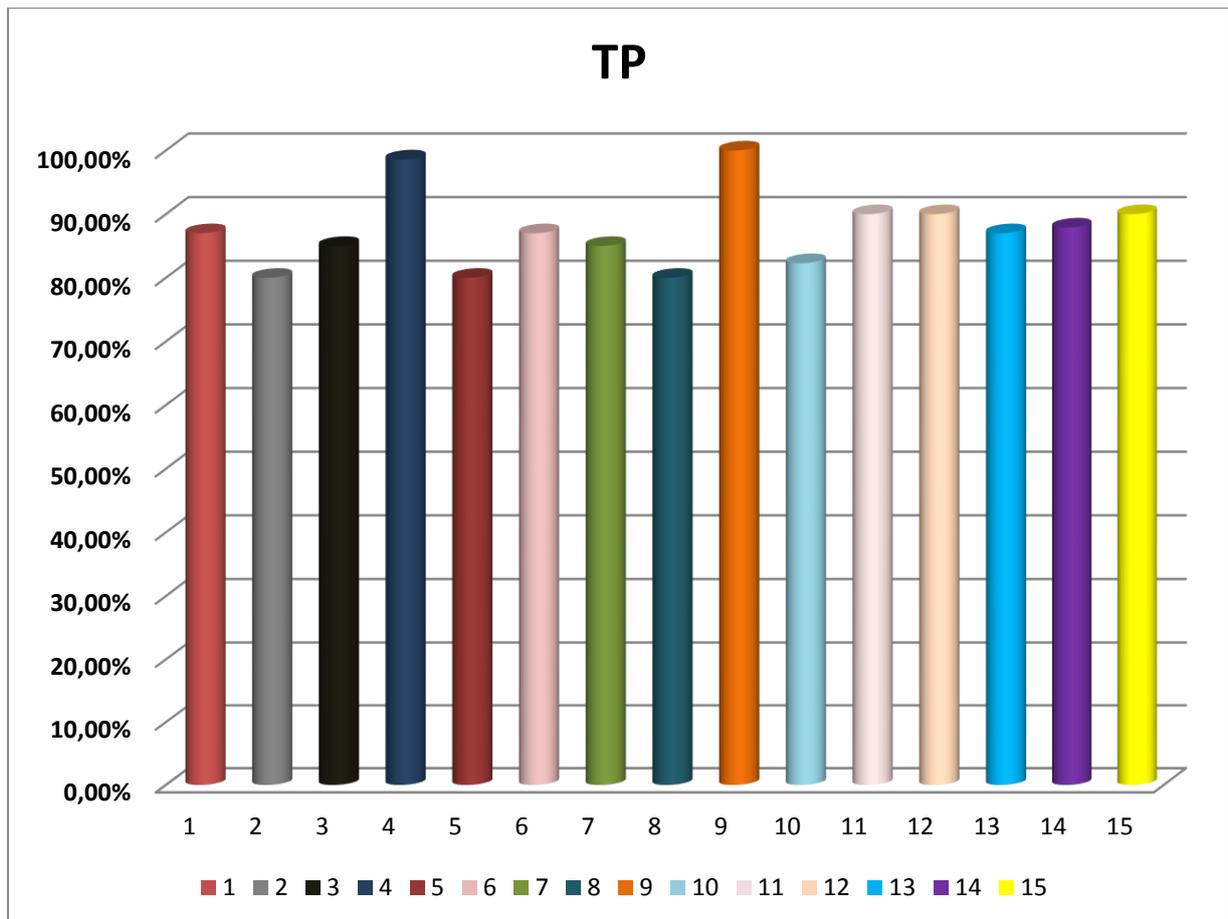


Figure 20 : Répartition selon le pourcentage de TP

9. Répartition selon le VS :

En remarque que les valeurs de la vitesse de sédimentation est modèrment élevé ils sont compris entre 20et 35 mm/h, donc il est difficile de confirmé la présence d'une inflammation, d'autres examens tels que le dosage de la CRP et du fibrinogène seront alors probablement nécessaire.

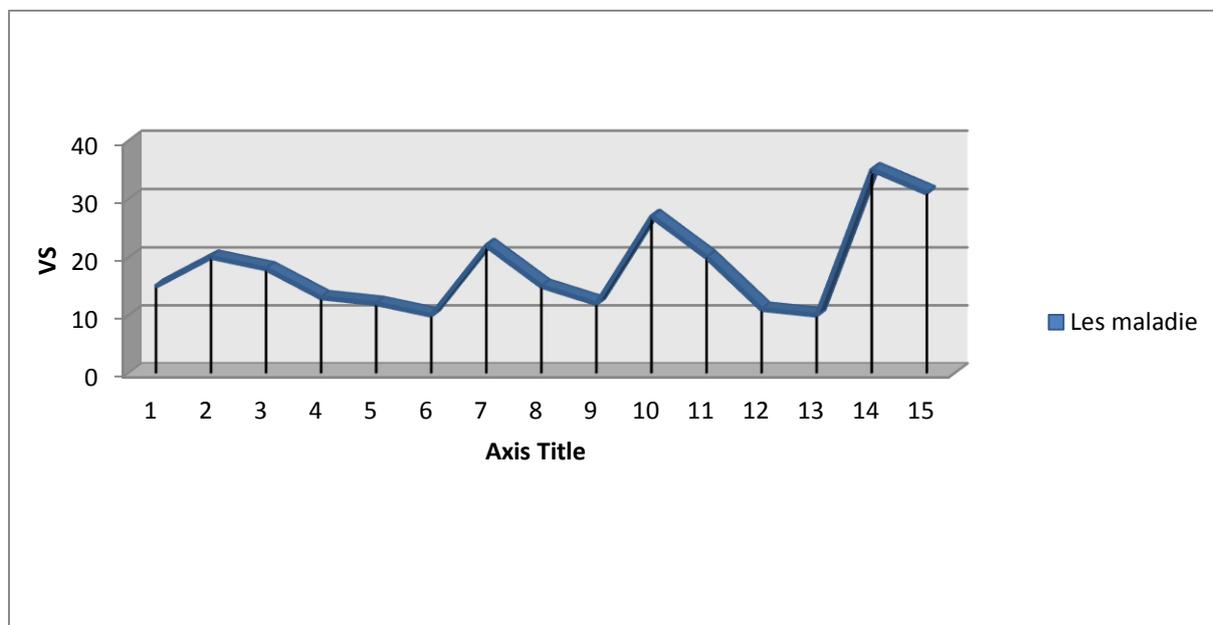


Figure 21 : Répartition selon le VS

10. Répartition selon le pourcentage de globule blanc :

Dns notre série de patient d'étude, la répartition de sous populations leucocytaires chez les patients de berger est dans les normes, ce que confirme l'absence ou une inflammation léger chez les patients

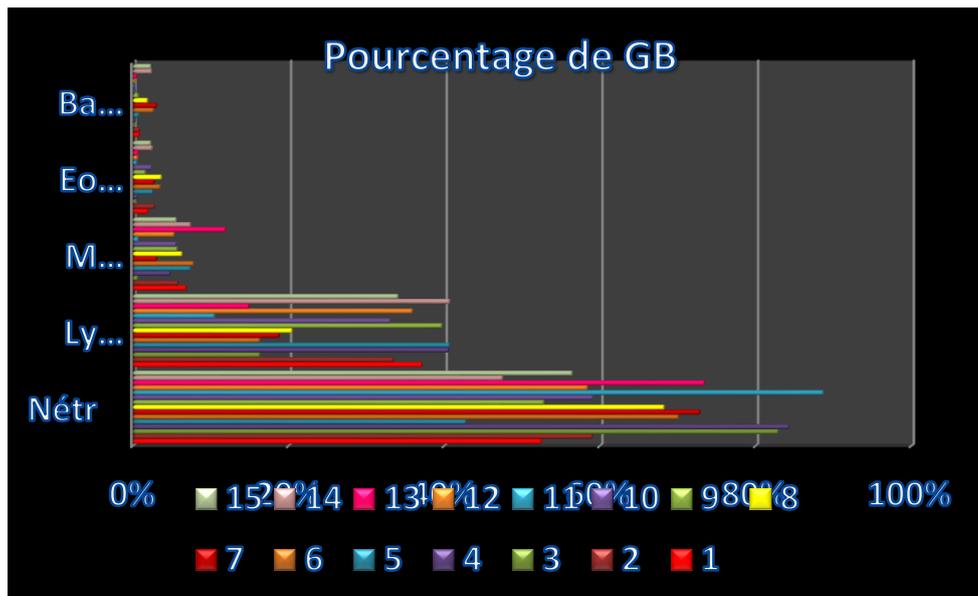


Figure 22: Répartition selon le pourcentage de globule blanc

11. Répartition selon la manifestation clinique et biologique

La créatinine moyenne est de 18 mg/l, et l'urée moyenne est de 0.90 g/l chez les patients de berger, par ce que tous les malades sont souffrant d'insuffisance rénale, la moyenne de l'hémoglobine est 12,10g/dl, et de globules rouges et de 4.3x10⁶u/l. Dans la majorité des cas, la prise en charge se résume à une surveillance régulière de la clairance de la créatinine, reflet du débit de filtration glomérulaire (N = 90 à 120 ml/mn). (Harrison TR ; 2006)

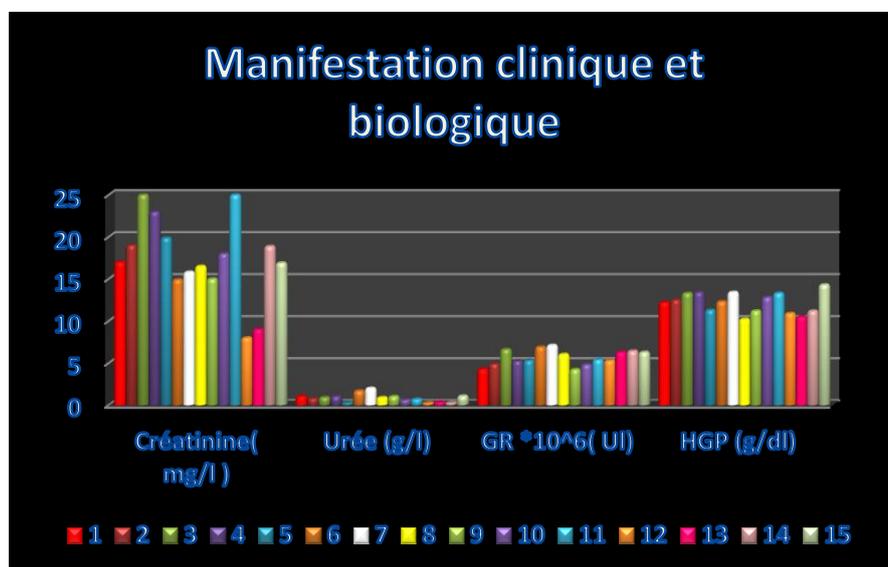


Figure 23 : Répartition selon la manifestation clinique et biologique

Références bibliographique

- 1) A Cherpillod et Moll S, Venetz J.P, Halabi G. ;2005 , IgA nephropathy : what you have need to know in 2005 ;551-4,556
- 2) Aguzzi, J. Kranich, N.J. Krautler, Follicular dendritic cells: origin, phenotype, and function in health and disease, Trends Immunol. 35 (2014) 105–113. And mediates chemotaxis in human monocyte-derived dendritic cells. J
- 3) Allali Ibrahim .le facteur Hageman dans le syndrome niphritique , these doctorat 2015
- 4) B Wahbe ; L' IgA monomérique est une molécule symétrique constituée d'un ...deux sous-classes (2018)
- 5) Berger J. IgA glomerular deposits in renal disease. Transplant Proc 1969; 1: 939-44.
- 6) Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2011 Apr. 22(4):752-61.
- 7) Berthoux FC, Laurent B, Alamartine E, Diab N: New subgroup of primary IgA nephritis with thin glomerular basement membrane (GBM): syndrome or association. Nephrol Dial Transplant. 2012,2015 ;11:558-559.
- 8) Berthoux FC, Mohey H, Afiani A. Natural history of primary IgA nephropathy. Semin Nephrol 2008; 28: 4-9
- 9) Bidgood, S.R., Tam, J.C.H., McEwan, W.A., Mallery, D.L., and James, L.C. (2014). Translocalized IgA mediates neutralization and stimulates innate immunity inside infected cells. Proc. Natl. Acad. Sci. 111, 13463–13468.
- 10) Bouaziz, Jean-David, et al. "Lymphocytes B régulateurs: état des connaissances." médecine/sciences 30.8-9 (2014): 721-724.
- 11) Coulon, S., Dussiot, M., Grapton, D., Maciel, T.T., Wang, P.H.M., Callens, C., Tiwari, M.K., Agarwal, S., Fricot, A., Vandekerckhove, J., et al. (2011). Polymeric IgA1 controls erythroblast proliferation and accelerates erythropoiesis recovery in anemia. Nat. Med. 17, 1456–1465.

- 12)** D'Amico G, The commonest glomerulonephritis in the world : IgA nephropathy, QJMed,1987 ;64 :709-727
- 13)** D'AMICO G. Pathogenesis of immunoglobulin A nephropathy. Curr Opin Nephrol Hypertens, 1998.
- 14)** D'AMICO G. The commonest glomerulonephritis in the world : IgA nephropathy. Q J Med, 1987.
- 15)** Defrance, T., Vanbervliet, B., Brière, F., Durand, I., Rousset, F., and Banchereau, J. (1992). Interleukin 10 and transforming growth factor beta cooperate to induce anti-CD40-activated naive human B cells to secrete immunoglobulin A. J. Exp. Med. 175, 671–682.
- 16)** Department of Medicine, Mount Sinai School of Medicine, New York, États-Unis.
- 17)** Diana, J., Moura, I.C., Vaugier, C., Gestin, A., Tissandie, E., Beaudoin, L., Corthesy, B., Hocini, H., Lehuen, A., and Monteiro, R.C. (2013). Secretory IgA Induces Tolerogenic Dendritic Cells through SIGNR1 Dampening Autoimmunity in Mice. J. Immunol. 191, 2335–2343.
- 18)** Division and Chair of Nephrology, Spedali Civili, University of Brescia, 25125 Brescia, Italie.
- 19)** Dorothée Duchemin , Nicolas Maillard ;Maladie de berger ,symptômes, traitement, espérance de vie. Et al. Histamine H4 receptor stimulation suppresses IL-12p70 production
- 20)** Forbes, S.J. (2011). Transient Suppression of Shigella flexneri Type 3 Secretion by a Protective O-Antigen-Specific Monoclonal IgA.pdf. MBio 2.
- 21)** Furtado, P.B., Whitty, P.W., Robertson, A., Eaton, J.T., Almogren, A., Kerr, M.A., Woof, J.M., and Perkins, S.J. (2004). Solution Structure Determination of Monomeric Human IgA2 by Xray and Neutron Scattering, Analytical Ultracentrifugation and

- Constrained Modelling: A Comparison with Monomeric Human IgA1. *J. Mol. Biol.* 338, 921–941.
- 22)** Gharavi AG , Moldo veanu Z, Wyatt RJ, et al: Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19:1008-1014.
- 23)** Gharavi AG , Yan Y, Sco lari F, et al: IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet.* 2012 ,2015 ;26:354-357.
- 24)** Gutzmer R, Diestel C, Mommert S, Kother B, Stark H, Wittmann M,
25) Heineke, M.H., and van Egmond, M. (2017). Immunoglobulin A: magic bullet or Trojan horse? *Eur. J. Clin. Invest.* 47, 184–192.
- 26)** Harrison TR.In: *Principes de me´decine interne.* 16e e´d., Paris : Me´decine Sciences Flammarion ; 2006. 2880 p.
- 27)** Hesham Mohey ; 2010, Le Risque Rénal Absolu (RRA) de dialyse ou décès chez les patients adultes avec Néphropathie à IgA primaire (NIgA): étude d’une cohorte prospective de Néphropathie à IgA recrutée à Saint Etienne (IGAN-STET-CO), 23-24.
- 28)** Howard Hughes Medical Institute, Departments of Genetics, Yale University School of Medicine New Haven, États-Unis.
- 29)** Hsu S, Ramirez S, Winn M, Bonventre J, Owen W: Evidence for genetic factors in the development and progression of IgA nephropathy. *Kidney Int.*2000;57:818-835.
- 30)** Huang, J., Guerrero, A., Parker, E., Strum, J.S., Smilowitz, J.T., German, J.B., and Lebrilla, C.B. (2015). Site-specific Glycosylation of Secretory Immunoglobulin A from Human Colostrum. *J. Proteome Res.* 14, 1335–1349. *Immunol* 2005;174:5224–32.
- 31)** Jacob, C.M.A., Pastorino, A.C., Fahl, K., Carneiro-Sampaio, M., and Monteiro, R.C. (2008). Autoimmunity in IgA Deficiency: Revisiting the Role of IgA as a Silent Housekeeper. *J. Clin. Immunol.* 28, 56–61.

- 32)** Johansen, F.-E., Braathen, R., and Brandtzaeg, P. (2001). The J Chain Is Essential for Polymeric Ig Receptor-Mediated Epithelial Transport of IgA. *J. Immunol.* 167, 5185–5192.
- 33)** Johansen, F.-E., Braathen, R., and Brandtzaeg, P. (2001). The J Chain Is Essential for Polymeric Ig Receptor-Mediated Epithelial Transport of IgA. *J. Immunol.* 167, 5185–5192.
- 34)** Julian BA, Tomana M, Novak J et al. Progress in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Adv Nephrol Necker Hosp*, 1999.
- 35)** Kaetzel, C.S. (2014). Cooperativity among secretory IgA, the polymeric immunoglobulin receptor, and the gut microbiota promotes host–microbial mutualism. *Immunol. Lett.* 162, 10– 21.
- 36)** Kaetzel, C.S., Robinson, J.K., and Lamm, M.E. (1994). Epithelial transcytosis of monomeric IgA and IgG cross-linked through antigen to polymeric IgA. A role for monomeric antibodies in the mucosal immune system. *J. Immunol.* 152, 72–76.
- 37)** Macpherson, A.J., Geuking, M.B., and McCoy, K.D. (2012). Homeland Security: IgA immunity at the frontiers of the body. *Trends Immunol.* 33, 160–167.
- 38)** Mantis, N.J., Cheung, M.C., Chintalacharuvu, K.R., Rey, J., Corthesy, B., and Neutra, M.R. (2002). Selective Adherence of IgA to Murine Peyer’s Patch M Cells: Evidence for a Novel IgA Receptor. *J. Immunol.* 169, 1844–1851.
- 39)** Mantis, N.J., McGuinness, C.R., Sonuyi, O., Edwards, G., and Farrant, S.A. (2006). Immunoglobulin A Antibodies against Ricin A and B Subunits Protect Epithelial Cells from Ricin Intoxication. *Infect. Immun.* 74, 3455–3462.
- 40)** Maverakis, E., Kim, K., Shimoda, M., Gershwin, M.E., Patel, F., Wilken, R., Raychaudhuri, S., Ruhaak, L.R., and Lebrilla, C.B. (2015). Glycans In The Immune

system and The Altered Glycan Theory of Autoimmunity: A Critical Review. *J. Autoimmun.* 0, 1–13.

- 41) Mestecky J, Tomana M, Crowley-Nowick PA et al. Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenic factor in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol*, 1993.
- 42) Mestecky, J., Raska, M., Julian, B.A., Gharavi, A.G., Renfrow, M.B., Moldoveanu, Z., Novak, L., Matousovic, K., and Novak, J. (2013). IgA Nephropathy: Molecular Mechanisms of the Disease. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 8, 217–240.
- 43) Molyneux, K., Wimbury, D., Pawluczyk, I., Muto, M., Bhachu, J., Mertens, P.R., Feehally, J., and Barratt, J. (2017). β 1,4-galactosyltransferase 1 is a novel receptor for IgA in human mesangial cells. *Kidney Int.* 92, 1458–1468.
- 44) Monteiro RC, Halbwachs-Mecarelli L, Roque-Barreira MC, Noel LH, Berger J, Lesavre P. Charge and size of mesangial IgA in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1985 .
- 45) Monteiro, R.C. (2010). The Role of IgA and IgA Fc Receptors as Anti-Inflammatory Agents. *J. Clin. Immunol.* 30, 61–64.
- 46) Monteiro, R.C. (2010). The Role of IgA and IgA Fc Receptors as Anti-Inflammatory Agents. *J. Clin. Immunol.* 30, 61–64.
- 47) Monteiro, R.C., and van de Winkel, J.G.J. (2003). IgA Fc Receptors. *Annu. Rev. Immunol.* 21, 177–204.
- 48) Moor, K., Diard, M., Sellin, M.E., Felmy, B., Wotzka, S.Y., Toska, A., Bakkeren, E., Arnoldini, M., Bansept, F., Co, A.D., et al. (2017). High-avidity IgA protects the intestine by enchainning growing bacteria. *Nature* 544, 498–502.
- 49) Moura, I.C. (2004). Glycosylation and Size of IgA1 Are Essential for Interaction with Mesangial Transferrin Receptor in IgA Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15, 622–634.

- 50)** N Maillard ; (2014) IgA nephropathy- the Complement role in pathogenesis:/j.ipmfor.2022.03.003.
- 51)** M. Najjar, H. Jebali, R. Kheder, L. Raïs, L. Ben Fatma, W. Smaoui, M. Krid, F. Ben Moussa, S. Beji, . Zouaghi Service de Néphrologie de Dialyse et de Transplantation Rénale CHU La Rabta, Tunis, Tunisie. 2015.
- 52)** Novak, J., Moldoveanu, Z., Renfrow, M.B., Yanagihara, T., Suzuki, H., Raska, M., Hall, S., Brown, R., Huang, W.-Q., Goepfert, A., et al. (2007). IgA nephropathy and Henoch-Schoenlein purpura nephritis: aberrant glycosylation of IgA1, formation of IgA1-containing immune complexes, and activation of mesangial cells. *Contrib. Nephrol.* 157, 134–138.
- 53)** Oortwijn, B.D., Roos, A., Royle, L., van Gijlswijk-Janssen, D.J., Faber-Krol, M.C., Eijgenraam, J.-W., Dwek, R.A., Daha, M.R., Rudd, P.M., and van Kooten, C. (2006). Differential Glycosylation of Polymeric and Monomeric IgA: A Possible Role in Glomerular Inflammation in IgA Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17, 3529–3539.
- 54)** Pabst, O. (2012). New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat. Rev. Immunol.* 12, 821–832.
- 55)** Papista, C., Berthelot, L., and Monteiro, R.C. (2011). Dysfunctions of the Iga system: a common link between intestinal and renal diseases. *Cell. Mol. Immunol.* 8, 126.
- 56)** Pierre Cocha ,(juillet 2006) La Maladie de berger néphropathie à IgA ,9.
- 57)** Pilette, C., Detry, B., Guisset, A., Gabriels, J., and Sibille, Y. (2010). Induction of interleukin10 expression through Fc α receptor in human monocytes and monocyte-derived dendritic cells: role of p38 MAPKinase. *Immunol. Cell Biol.* 88, 486–493.
- 58)** RISCH N, MERIKANGAS K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*, 1996, 273, 1516-1517
- 59)** Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, et al: The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int*: 2009;76: 546-556.

- 60)** Rochereau, N., Drocourt, D., Perouzel, E., Pavot, V., Redelinguys, P., Brown, G.D., Tiraby, G., Roblin, X., Verrier, B., Genin, C., et al. (2013). Dectin-1 Is Essential for Reverse Transcytosis of Glycosylated SIgA-Antigen Complexes by Intestinal M Cells. *PLoS Biol.* 11.
- 61)** Shibuya, A., and Honda, S. (2015a). Immune regulation by Fc α / μ receptor (CD351) on marginal zone B cells and follicular dendritic cells. *Immunol. Rev.* 268, 288–295.
- 62)** Svana Savoldi, maladie Berger, juillet 2007(consulté le 8 mai 2013).
- 63)** Tuomela S, Lahesmaa R. Early T helper cell programming of gene expression in human. *Seminars in immunology.* 2013;25(4):282-90. Epub 2013/11/20
- 64)** Van Es L.A: Pathogenesis of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1992;41:1720-1729.
- 65)** Vanden Dobbelen ME, van der Woude FJ, Schroeijers WE, et al. Binding of dimeric and polymeric IgA to rat renal mesangial cells enhances the release of interleukin 6. *Kidney Int* 1994.
- 66)** Wang, Y.-Y., Zhang, L., Zhao, P.-W., Ma, L., Li, C., Zou, H.-B., and Jiang, Y.-F. (2014). Functional implications of regulatory B cells in human IgA nephropathy. *Scand. J. Immunol.* 79, 51–60.
- 67)** Woof, J.M., and Kerr, M.A. (2004). IgA function - variations on a theme. *Immunology* 113, 175– 177. Woof, J.M., and Kerr, M.A. (2006). The function of immunoglobulin A in immunity. *J. Pathol.* 208, 270–282.
- 68)** Woof, J.M., and Russell, M.W. (2011). Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunol.* 4, 590–597.
- 69)** Wyatt Rj, Julian BA, IgA nephropathy *N Engl J Med*, 2013 ;368 :2402-2014
- 70)** Wyatt RJ. The complement system in IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura: functional and genetic aspects. *Contrib Nephrol* 1993.
- 71)** Yano N, Endoh M, Nomoto Y, Sakai H, Fadden K, Rifai A. Phenotypic characterization of cytokine expression in patients with IgA nephropathy. *Journal of clinical immunology.* 1997;17(5):396-403. Epub 1997/11/05.

72) Zheng F, Kundu GC, Zhang Z et al. Uteroglobin is essential in preventing immunoglobulin A nephropathy in mice. Nat Med, 1999.

Conclusion

La maladie de Berger est la forme la plus courante de glomérulonéphrite, touchant environ 1% de la population mondiale. L'agent causal est une immunoglobuline anormale (Ig)A (polymérisée et hypogalactosylée) qui se dépose dans le mésangium et provoque un dysfonctionnement rénal (protéinurie, hématurie) et une glomérulopathie

Dans 25 % des cas, la maladie évolue vers une insuffisance rénale terminale dans les 20 ans. Il est de plus en plus évident que l'environnement microbien, en particulier bactérien, commensal ou pathogène, a un impact majeur sur le développement de la maladie. Dans ma thèse, j'ai d'abord étudié l'effet de la molécule de paroi bactérienne lipopolysaccharide (LPS) sur la production d'IgA dans la muqueuse normale de la souris.

Les résultats que j'ai obtenus et publiés nous permettent de proposer que la stimulation chronique de la muqueuse par l'environnement microbien entraîne une production accrue d'IgA néphrotoxiques qui sont anormalement dirigées dans la circulation plutôt que dans la lumière muqueuse en raison de l'absence de ses récepteurs muqueux pIgR.

Dans la deuxième partie de mon travail, j'ai étudié l'effet du LPS sur le développement de la maladie de Berger dans un modèle murin de $\alpha 1KI$. Ces souris transgéniques produisaient de l'IgA humaine et développaient spontanément des dépôts d'IgA mésangiale, mais n'avaient pas de protéinurie, d'hématurie ou de glomérulopathie.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : GHETAHEM Kamal
BOUDJERIOU Madjda
REBIA Nour el houda

Le rôle de l'immunoglobuline A(IgA) dans la pathologie rénale (maladie de Berger)

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire et cellulaire

La maladie de Berger est une néphropathie d'origine auto-immune caractérisée histopathologiquement par des dépôts mésangiaux d'IgA . Le plus souvent asymptomatique dans ses premiers stades chez l'adulte, elle se caractérise par une évolution lente, progressant vers une insuffisance rénale sévère. Cette progression se manifeste principalement par une protéinurie et une hypertension artérielle, ainsi que les symptômes qui y sont associés. Nous avons mené une étude rétrospective descriptive et analytique sur une période de 12 ans [2010-2022] au niveau d'ESH d'Uro Néphrologie Daksi Constantine. Nous avons colligé 15 patients avec un sexe ratio F/H de 0.66. L'âge moyen au moment de la découverte de la néphropathie à IgA était de 37 ans. la répartition de malades selon l'apparition des premiers symptômes de la maladie de berger et comme suivant : de zéro cas à un cas par ans pendant la période du 2015 au 2020, il y a deux piques de cas dans les deux années derniers six cas en 2021, et cinq cas en 2022. dans notre série d'étude tous les cas étudient souffrant d'une insuffisance rénale chronique , ainsi que tous les patients sont bénéficier d'une biopsie rénale , l'hypertension artérielle est présenté chez les quinze patients étudiés, le temps de prothrombine il est dans les valeurs normales chez tous les malades il est varié entre 80% et 100% , on à trouver aussi que la créatinine moyenne est de 18 mg/l, et l'urée moyenne est de 0.90 g/l chez nos patients d'étude, et la moyenne de l'hémoglobine est 12,10g/dl, et de globules rouges et de 4.3×10^6 u/l. Nos études montrent que les patients qui n'ont pas de symptômes doivent être surveillés par des analyses des urines et une surveillance de tension artérielle ou moins une fois par an.

Mots-clés : IgA , maladie de Berger , néphropathie , protéinurie, insuffisance rénale

Laboratoires de recherche : service de néphrologie dans ESH D'URO NEPHROLOGIE DAKSI CONSTANTINE

Encadreur : Pr. CHETTOUM AZIEZ- Pr- Université Frère Mentouri, Constantine1.

Président : Dr .Messaoudi Saber-MCB- Université Frère Mentouri, Constantine 1.

Examinatrice : Dr. Mechati Chahinez-MCB- Université Frère Mentouri, Constantine1.

