

M/S : médecine sciences



Pathogénie de la maladie de Berger Implication des immunoglobulines A et de leurs récepteurs

Pathogenesis of Berger's disease: Recent advances on the involvement of immunoglobulin A and their receptors

Renato C. Monteiro, Valérie Leroy, Pierre Launay, Ivan Cruz Moura, Michelle Arcos-Fajardo, Marc Benhamou and Élie Haddad

Volume 19, Number 12, décembre 2003

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/007399ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Monteiro, R. C., Leroy, V., Launay, P., Moura, I. C., Arcos-Fajardo, M., Benhamou, M. & Haddad, É. (2003). Pathogénie de la maladie de Berger : implication des immunoglobulines A et de leurs récepteurs. *M/S : médecine sciences*, 19(12), 1233–1241.

Article abstract

Immunoglobulin A (IgA) nephropathy or Berger's disease is the most common form of primary glomerulonephritis in the world and one of the first cause of end-stage renal failure. IgA nephropathy is characterized by the accumulation in mesangial areas of immune complexes containing polymeric IgA1. While epidemiology and clinical studies of IgA nephropathy are well established, the mechanism(s) underlying disease development is poorly understood. The pathogenesis of this disease involves the deposition of polymeric and undergalactosylated IgA1 in the mesangium. Quantitative and structural changes of IgA1 play a key role in the development of the disease due to functional abnormalities of two IgA receptors: The FcαR (CD89) expressed by blood myeloid cells and the transferrin receptor (CD71) on mesangial cells. Abnormal IgA induce the release of soluble CD89 which is responsible for the formation of circulating IgA complexes. These complexes may be trapped by CD71 that is overexpressed on mesangial cells in IgA nephropathy patients allowing pathogenic IgA complex formation.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2003

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

<https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/>

Érudit

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

<https://www.erudit.org/en/>

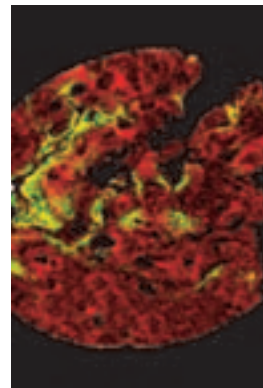
> La néphropathie à immunoglobulines A (IgA) ou maladie de Berger est la plus fréquente des glomérulonéphrites primitives et une des premières causes d'insuffisance rénale terminale. Elle se caractérise par des dépôts mésangiaux de complexes d'IgA1 polymériques. Alors que l'épidémiologie et l'évolution clinique sont bien établies, les causes et mécanismes de cette affection restent inconnus. Les études biochimiques et moléculaires chez les patients ont montré une augmentation des concentrations sériques d'IgA polymériques et anormalement glycosylées. Ces modifications quantitatives et structurales des IgA jouent un rôle clé dans la genèse de la maladie en induisant des anomalies fonctionnelles des différents récepteurs des IgA: le RFc α (CD89) exprimé par les cellules sanguines circulantes et le récepteur de la transferrine (CD71) présent sur les cellules mésangiales. Les IgA anormales induisent la libération de CD89 soluble qui participe à la formation des complexes circulants contenant des IgA. Ces complexes se déposent secondairement dans le mésangium probablement par la fixation à un second récepteur, le CD71, surexprimé sur les cellules mésangiales des patients. <

La maladie de Berger ou néphropathie primitive à immunoglobulines A (néphropathie à IgA) est la plus fréquente des glomérulonéphrites primitives. Elle représente, selon l'origine géographique et ethnique des populations, 10 à 40% des glomérulonéphrites primitives [1]. Elle atteint l'homme trois à quatre fois plus souvent que la femme et essentiellement l'enfant et l'adulte jeune. Longtemps considérée comme une affection bénigne, 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

Pathogénie de la maladie de Berger

Implication des immunoglobulines A et de leurs récepteurs

Renato C. Monteiro, Valérie Leroy, Pierre Launay, Ivan Cruz Moura, Michelle Arcos-Fajardo, Marc Benhamou, Élie Haddad



après 20 ans d'évolution et 10% des transplantations rénales en France concernent des patients atteints de néphropathie à IgA [2].

La néphropathie à IgA est définie aujourd'hui encore par les critères immunohistologiques décrits en 1968 par J. Berger et N. Hinglais [3]. Elle est caractérisée par des dépôts mésangiaux d'IgA, exclusivement de la sous-classe IgA1, et par une prolifération mésangiale (Figure 1). Au sein des dépôts mésangiaux sont également présents la fraction C3 du complément (70% des cas), des IgG (40% des cas) et, plus rarement (5 à 10% des cas), des IgM [3, 4]. En microscopie optique, les aspects lésionnels sont variables, allant d'une simple hypertrophie de la matrice mésangiale à une augmentation importante de la cellularité mésangiale. Les lésions sont segmentaires (une partie du flocculus est atteinte au sein du glomérule) et focales (une partie seulement des glomérules est concernée) ou diffuses. Elles s'associent parfois à une nécrose du flocculus et à une prolifération extracapillaire des cellules épithéliales formant des croissants épithéliaux. Ces lésions peuvent évoluer vers une sclérose glomérulaire irréver-

R.C. Monteiro, V. Leroy, P. Launay, I. Cruz Moura, M. Arcos-Fajardo, M. Benhamou: Inserm EMI-U 0225, UFR de Médecine Xavier Bichat, 16, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.
E. Haddad: Inserm EMI-U 0225 et Service de Néphrologie Pédiatrique, Hôpital Robert Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France.
monteiro@bichat.inserm.fr

sible. En microscopie électronique, on observe des dépôts denses dans les espaces intercellulaires mésangiaux et le long de la membrane basale glomérulaire. Deux tableaux cliniques sont habituels: l'association asymptomatique d'une hématurie microscopique et d'une protéinurie ou des épisodes récidivants d'hématurie macroscopique. Ces hématuries macroscopiques apparaissent souvent 24 à 48 heures après un épisode infectieux des voies aériennes supérieures ou, plus rarement, au cours d'un effort physique. L'absence d'atteinte extrarénale permet de distinguer la maladie de Berger de la glomérulonéphrite du purpura rhumatoïde, également caractérisée par des dépôts mésangiaux d'IgA1, mais comportant des signes de vascularite cutanée, digestive et articulaire. Les tableaux cliniques de la néphropathie à IgA et du purpura rhumatoïde sont classiquement très différents. Cependant, certains symptômes tels que les arthralgies ou les douleurs abdominales, fréquents au cours du purpura rhumatoïde, peuvent être observés au cours d'une maladie de Berger et quelques enfants présentent, plusieurs années après une poussée de purpura rhumatoïde, des épisodes isolés d'hématurie macroscopique. Enfin, des formes familiales ont été décrites où coexistaient, au sein d'une même famille, des cas de néphropathie à IgA et de purpura rhumatoïde, soulignant les rapports étroits entre ces deux affections [5].

Les mécanismes physiopathogéniques de la maladie de Berger restent en grande partie inconnus. Leur compréhension, essentielle pour mettre au point des stratégies thérapeutiques innovantes et performantes, a connu des progrès récents. Les recherches se sont orientées essentiellement vers l'étude de l'IgA1, qui constitue la sous-classe d'IgA exclusivement déposée dans le mésangium, et des différents récepteurs pour les IgA.

Anomalie de la réponse immune IgA

Rôle pathogène des complexes immuns contenant des IgA

L'existence d'un facteur sérique à l'origine de la maladie est étayée par de nombreuses observations cliniques. Après transplantation rénale chez un patient atteint de néphropathie à IgA, les dépôts mésangiaux d'IgA se reconstituent dans le rein greffé dans environ un tiers des cas [6, 7]. Inversement, les dépôts d'IgA d'un rein atteint de néphropathie à IgA disparaissent lorsqu'il est greffé à un individu souffrant d'une autre affection rénale [8].

L'analyse du sérum et des glomérules des patients a suggéré le rôle pathogène des IgA elles-mêmes et notamment des complexes immuns contenant des IgA.

En effet, la concentration d'IgA sériques est augmentée chez plus de 50% des patients. Cette augmentation porte à la fois sur les formes poly- et monomériques mais le rapport polymériques/monomériques est très augmenté. Par ailleurs, des complexes immuns à IgA, absents chez les individus sains, ont été isolés à la fois dans le sang [9] et dans les glomérules des patients [10]. Les IgA1 polymériques sont les principaux composants aussi bien des complexes immuns circulants que de ceux élués des glomérules suggérant que ces derniers ont bien une origine sérique [9, 10]. Le rôle des complexes immuns circulants dans le développement de la maladie est appuyé par certains modèles animaux de néphropathie à IgA où une glomérulonéphrite est induite par l'injection intraveineuse de complexes immuns à IgA préformés de grande taille [11]. Toutefois, ces observations ne présagent pas de la nature de complexes antigène-anticorps des complexes immuns à IgA isolés chez les patients. De fait, aucun antigène spécifique de la maladie et commun à tous les patients n'a été isolé au sein de ces complexes à IgA et les IgA éluées des biopsies rénales de patients atteints de néphropathie à IgA n'ont pas de spécificité particulière [12]. Le rôle, dans la formation des complexes immuns, d'une réponse immune excessive à un antigène paraît donc peu probable. Une anomalie intrinsèque du système immunitaire conduisant à une augmentation globale de la synthèse des IgA, à l'origine de la formation des complexes immuns, est une des hypothèses proposées.

Anomalie de la régulation de la production des IgA

Le site de la production accrue des IgA - médullaire ou muqueux - chez les patients atteints de néphropathie

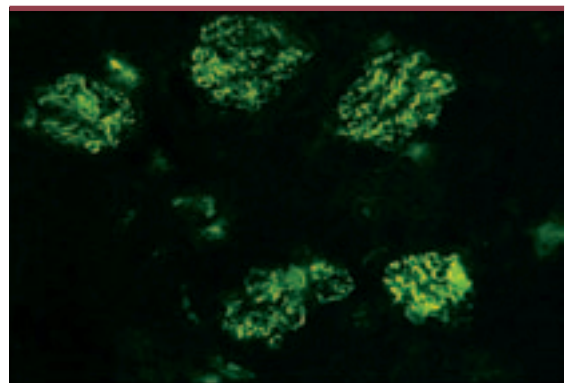


Figure 1. Dépôts mésangiaux d'IgA. Les dépôts d'IgA sont révélés par immunofluorescence directe à l'aide d'anticorps fluorescents anti-IgA humaines au cours de la maladie de Berger. Les dépôts d'IgA sont exclusivement localisés dans le glomérule et l'axe mésangial (cliché Pr Michel Peuchmaur, Hôpital Robert Debré).

thie à IgA est encore débattu. Chez les individus normaux, les IgA sériques sont de façon prédominante de la sous classe des IgA1, monomériques et produites par les plasmocytes de la moelle osseuse tandis que les IgA sécrétoires, synthétisées principalement par les plasmocytes du chorion sont de classe IgA1 et IgA2 et polymériques. Les principaux arguments en faveur d'une anomalie de la réponse immune affectant le compartiment médullaire sont l'absence d'IgA2 dans les dépôts mésangiaux et l'augmentation des concentrations sériques d'IgA concernant exclusivement la sous classe des IgA1. Des études cliniques ont montré une diminution de la réponse IgA sécrétoires au sein des muqueuses lors d'une immunisation par voie muqueuse tandis que la production de IgA polymériques sériques en réponse à une infection chronique muqueuse ou une immunisation systémique était exagérée [13-15]. Un déficit de la réponse immune IgA dans les muqueuses pourrait ainsi être responsable d'un passage anormal d'antigènes dans la circulation et d'une stimulation antigénique récurrente ayant pour conséquence une production accrue d'IgA dans la moelle osseuse [13].

Néanmoins, quel que soit le mécanisme d'élévation des concentrations sériques d'IgA, l'augmentation de la quantité d'IgA ne suffit pas à expliquer la formation des complexes immuns à IgA et les dépôts dans le mésangium. En effet, les patients atteints de Sida ou de myélome à IgA ont des concentrations d'IgA sériques très élevées et présentent cependant rarement une néphropathie à IgA.

Anomalies de structure des IgA1

La constatation que les IgA1 mésangiales présentaient une charge négative a conduit à rechercher d'éventuelles anomalies de structure de ces molécules [10].

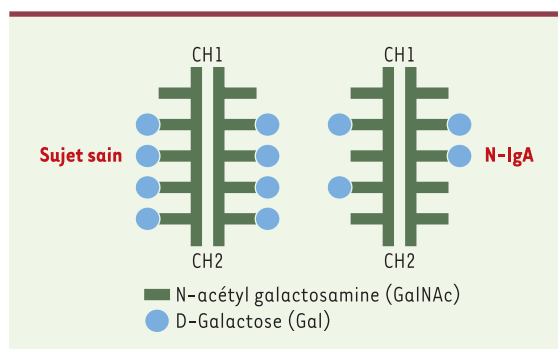


Figure 2. Anomalies des O-glycosides de la région charnière des IgA1 chez les patients présentant une néphropathie à IgA (N-IgA) (d'après [16]). CH1: *constant heavy chain 1*, CH2: *constant heavy chain 2*.

Les IgA1 présentent une particularité structurale remarquable: contrairement aux IgA2, elles possèdent dans leur région charnière des résidus N-acétyl galactosamine- β 1,3 galactose O-glycosylés. Il a été montré par différentes techniques, notamment l'étude de l'affinité des IgA pour différentes lectines et l'analyse directe de leur composition en sucres, qu'une fraction des molécules d'IgA1 sériques des patients atteints de néphropathie à IgA avaient un défaut de galactosylation de ces résidus (Figure 2) [16]. Les IgA1 isolées des dépôts glomérulaires de patients avec néphropathie à IgA présentent les mêmes anomalies structurales [17]. Deux observations suggèrent que l'hypogalactosylation des IgA1 joue un rôle central dans la genèse des dépôts rénaux d'IgA. D'une part, la présence d'IgA1 hypogalactosylées a été mise en évidence dans le purpura rhumatoïde avec atteinte rénale alors que, dans les formes sans atteinte rénale, les IgA1 sont de structure normale [18]. D'autre part, des IgA humaines injectées chez le rat ne s'accumulent dans les glomérules que lorsqu'elles ont été préalablement dégalactosylées *in vitro* [19].

L'origine du déficit de galactosylation des IgA1 au cours de la maladie de Berger ou de la néphropathie du purpura rhumatoïde n'est pas encore élucidée. L'hypothèse d'une modification de la séquence des acides aminés de la région charnière a été réfutée [20, 21]. Un déficit en β 1-3 galactosyltransférase pourrait rendre compte de cette hypogalactosylation des IgA1. Une étude a, en effet, rapporté une diminution de l'activité de cet enzyme dans les cellules B périphériques des patients atteints de néphropathie à IgA [22]. Cette observation demande cependant à être confirmée, notamment dans les plasmocytes médullaires, producteurs d'IgA.

Quelles sont les conséquences biologiques de l'hypogalactosylation ?

De nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer comment ces IgA1 anormales participent à la physiopathologie de la néphropathie à IgA. L'altération des sucres pourrait, par différents mécanismes, favoriser la formation de complexes immuns à IgA et leurs dépôts dans le mésangium. T. Kokubo *et al.* ont ainsi montré qu'*in vitro*, les IgA1 hypogalactosylées formaient spontanément des agrégats et que leur affinité pour différents composants de la matrice mésangiale (laminine, fibronectine, collagène IV) était augmentée [23]. D'après les travaux de J. Mestecky *et al.*, les IgA hypogalactosylées sont présentes dans le sérum sous forme de complexes contenant à la fois des IgA et des IgG. Les N-acétyl galactosamines terminales exposées constitueraient des néo-épitopes reconnus par des IgA

et des IgG anti-IgA naturels conduisant à la formation des complexes immuns à IgA [24, 25]. Ces complexes échapperaient au catabolisme hépatique. En effet, les hépatocytes et, à un moindre degré, les cellules hépatiques non parenchymateuses, participent normalement au catabolisme des IgA via le récepteur des asialoglycoprotéines. Au sein des complexes immuns à IgA, les résidus sialiques de la région charnière normalement reconnus par le récepteur des asialoglycoprotéines seraient masqués, empêchant ainsi la fixation des complexes au récepteur et leur clairance. Une autre hypothèse, développée par notre équipe, est que l'hypogalactosylation des IgA1 est responsable d'une interaction anormale des IgA1 avec leurs différents récepteurs exprimés par les cellules mésangiales ou d'autres types cellulaires.

Interaction anormale des IgA avec le CD89 : l'apport de modèles murins

Anomalie du CD89 chez les patients atteints de néphropathie à IgA

Le premier récepteur des IgA identifié, le CD89 ou RFc α , est une glycoprotéine transmembranaire de 266 acides aminés (55 à 75 kDa), exprimée constitutivement chez l'homme par les cellules de la lignée monocyttaire (Figure 3). Le CD89 fixe les IgA1 et IgA2, avec une plus forte affinité pour les IgA polymériques que pour les monomériques. Il participe à la fois aux défenses immunitaires et au catabolisme des IgA [26]. Chez les patients atteints de néphropathie à IgA, l'expression membranaire du CD89 à la surface des monocytes est diminuée malgré une synthèse intracellulaire normale de la protéine [27]. Par ailleurs, nous avons mis en évidence dans le sang des patients la présence d'une forme soluble de CD89, absente chez les individus sains, liée à des IgA sous forme de complexes circulants CD89-IgA [28].

Nouveau modèle murin de néphropathie à IgA : les souris transgéniques pour le CD89 humain

Les modèles expérimentaux initialement décrits se différencient de la pathologie humaine par différents aspects : la souris dd γ présente une augmentation de la concentration sérique d'IgA mais pas d'hématurie [29] alors que la souris dont le gène codant pour l'utéroglobine* a été invalidé, développe des dépôts rénaux constitués certes d'IgA, mais surtout de fibronectine [30].

Nous avons développé des souris transgéniques pour le CD89 humain dont le transgène est sous contrôle d'un promoteur spécifique de la lignée monocyttaire-macrophagique. Ces souris transgéniques pour le CD89 humain développent spontanément une pathologie similaire à la néphropathie à IgA : dépôts mésangiaux massifs d'IgA, infiltration glomérulaire et interstitielle par des macrophages, expansion de la matrice mésangiale, hématurie et protéinurie modérée [28]. Dans le sérum de ces souris transgéniques, une forme soluble du CD89 et des complexes CD89 soluble-IgA sont détectés. L'injection du sérum de ces souris à des souris non transgéniques transmet la maladie, alors que le même sérum, déplété du CD89 soluble, n'induit aucune pathologie (Figure 4) démontrant le rôle clé du CD89 soluble dans le développement de la maladie.

Le rôle des IgA dans l'apparition de la forme soluble du CD89 a été démontré chez des souris SCID (qui présentent un déficit immunitaire humoral complet et n'ont donc aucune IgA circulante) chez lesquelles le gène du CD89 humain a été exprimé. Ces souris ne développent pas spontanément la maladie ; le CD89 soluble n'est pas détectable dans leur sérum, expliquant l'absence de pathologie rénale, alors que l'ex-

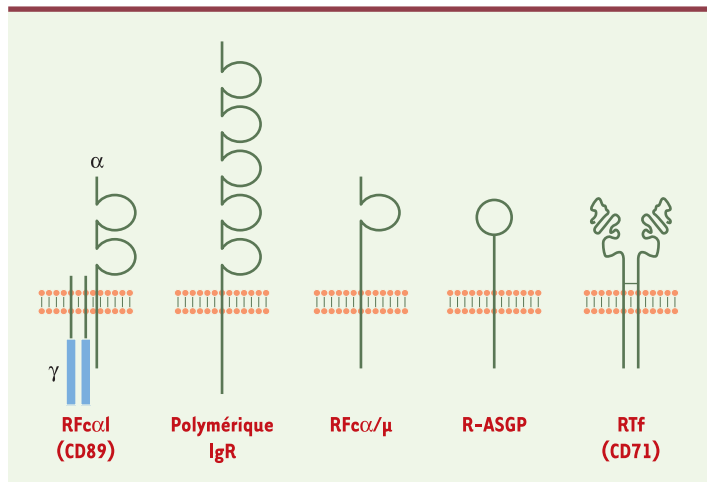


Figure 3. Les différents récepteurs des IgA. Le RFc α 1 (CD89) (récepteur monospécifique pour les IgA humaines), exprimé par les cellules de la lignée monocyttaire-macrophagique et les polynucléaires neutrophiles, participe aux défenses immunitaires (phagocytose des particules opsonisées [recouvertes d'anticorps], présentation de l'antigène aux cellules compétentes...) et au catabolisme des IgA. Le récepteur des immunoglobulines polymériques, présent sur les cellules épithéliales des muqueuses et des glandes exocrines, permet la transcytose des IgA sécrétatoires vers la lumière des organes. Le récepteur des asialoglycoprotéines (R-ASGP) présent sur les cellules hépatiques contribue à la clairance des IgA notamment les IgA2. Les caractéristiques fonctionnelles du RFc α / μ (récepteur multispécifique que lient à la fois les IgA et les IgM) et du récepteur de la transferrine (RTF) sont encore inconnues.

* Molécule sérique qui se lie à la fibronectine et règle son taux sérique.

pression du CD89 à la surface des cellules sanguines est jusqu'à dix fois supérieure à l'expression observée chez les souris transgéniques immunocompétentes. Chez ces souris, une néphropathie à IgA peut être induite par l'injection d'IgA isolées à partir du sang des patients atteints de néphropathie à IgA, les IgA de sujets sains n'induisant pas la maladie (Figure 4). L'injection des IgA de patients est suivie d'une diminution de l'expression membranaire du CD89 sur les cellules sanguines circulantes puis de l'apparition de dépôts mésangiaux d'IgA [28].

L'ensemble de ces résultats démontre que, dans ce modèle, à la fois le CD89 et les IgA anormales sont nécessaires au développement d'une néphropathie à IgA. Néanmoins, la survenue d'une néphropathie à IgA chez des souris transgéniques pour le CD89 et sans déficit immunitaire (c'est-à-dire en présence des IgA normales de la souris) est inattendue. Une explication pourrait venir de la forme des IgA sériques murines qui, contrairement à ce qui est observé chez l'homme sain, sont de façon constitutive essentiellement polymériques.

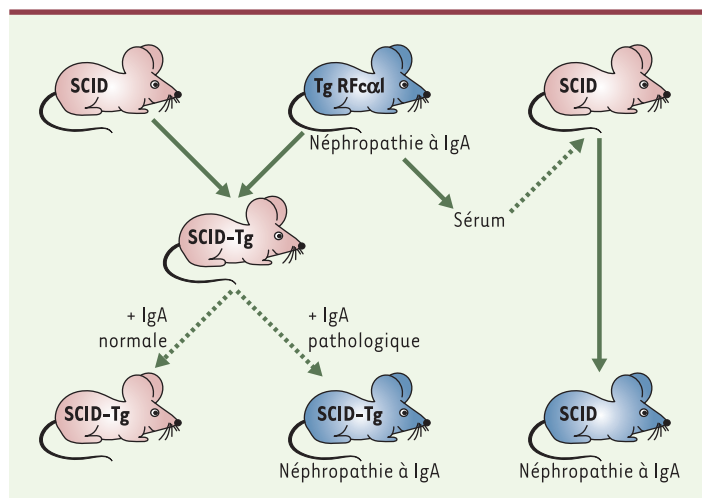


Figure 4. Modèle des souris transgéniques pour le récepteur Fcα1 (RFcα1 ou CD89) humain. Les souris transgéniques (Tg RFcα1) présentent une pathologie similaire à la néphropathie à IgA (en bleu). Les souris immunodéficientes SCID (en rose), qui ne possèdent pas d'IgA sériques, ont été croisées avec les souris transgéniques. Les souris SCID transgéniques (SCID-Tg) ne développent pas spontanément la maladie (en rose). L'injection d'IgA de patients provoque l'apparition de la néphropathie à IgA alors que l'injection d'IgA d'individus normaux ne déclenchent pas la maladie. Les IgA anormales constituent un facteur pathogène indispensable au développement d'une néphropathie à IgA. Le rôle du RFcα1 a été démontré par expériences de transfert passif. Le sérum de souris Tg RFcα1 induit la maladie chez les souris SCID alors que le même sérum déplié du CD89 soluble ne provoque plus la maladie. Le CD89 soluble complexé aux IgA a donc un rôle primordial dans la genèse de la néphropathie à IgA.

Rôle du CD89 dans le développement de la néphropathie à IgA: modèle physiopathologique

Les anomalies du CD89 observées chez les patients atteints de néphropathie à IgA et l'étude des souris transgéniques nous conduisent à proposer le mécanisme physiopathologique suivant: la fixation des IgA anormales sur le CD89 entraînerait une libération de la partie extracellulaire du récepteur et une diminution du CD89 membranaire. La partie extracellulaire du CD89 ainsi relarguée dans la circulation s'associerait alors aux IgA pour former des complexes IgA-CD89 solubles. Une boucle d'auto-aggravation se mettrait alors en place: diminution en surface du nombre de molécules de CD89, diminution de la clairance des IgA polymériques par le CD89, augmentation des concentrations sériques des IgA polymériques et de leur interaction avec le CD89. Les complexes CD89-IgA ainsi formés se déposeraient alors dans les glomérules par liaison à des récepteurs de surface des cellules mésangiales ayant une affinité pour ces molécules (Figure 4).

Le mécanisme moléculaire précis du relargage du CD89 soluble est encore inconnu. L'hypothèse que nous formulons est l'existence

d'une co-agrégation du CD89 avec une protéase membranaire. Cette hypothèse est confortée par une série d'expériences *in vitro*. En effet, l'incubation de cellules sanguines isolées des patients en présence ou en l'absence de sérum autologue montre que les IgA sont nécessaires au maintien de la diminution de l'expression du récepteur à la surface des cellules [27]. Par ailleurs, dans un modèle cellules transfectées avec le CD89, la production de CD89 soluble est induite par des IgA polymériques [28]. Enfin, un anticorps spécifique de la région intracytoplasmique du CD89 n'est pas réactif vis-à-vis de la forme soluble du CD89 isolée du sang des patients, confirmant que seule la région extracellulaire du CD89 est présente au sein des complexes CD89 soluble-IgA. Malgré la forte suspicion que les complexes sériques CD89 soluble-IgA sont bien la forme sous laquelle les IgA se déposent dans le mésangium. La présence de CD89 n'a jamais été mise directement en évidence dans le mésangium des souris transgéniques pour le CD89 ou dans celui des patients. Cela pourrait s'expliquer par un défaut de sensibilité des anticorps utilisés lors du marquage immunohistochimique ou encore par le masquage des épitopes reconnus par l'anticorps lors de la liaison des complexes CD89 soluble-IgA au mésangium.

Le rôle du CD89 n'est pas restreint à la seule néphropathie à IgA primitive mais a été montré également dans les néphropathie à IgA secondaires des cirrhoses alcooliques, du Sida ou de la spondylarthrite ankylosante,

affections où l'on observe une augmentation des concentrations sériques d'IgA et la présence de complexes immuns à IgA. Une diminution de l'expression membranaire du CD89 sur les monocytes sanguins α , en effet, été observée dans toutes ces pathologies [31-33]. Toutefois, le CD89 dans sa forme soluble n'a pas été isolé au cours des néphropathies à IgA secondaires [28] et le type d'IgA dont les concentrations sériques sont augmentées varie sensiblement selon l'affection considérée. Ainsi, dans la spondylarthrite ankylosante, les IgA sériques sont essentiellement monomériques [33] alors que dans la cirrhose, les IgA des deux sous-classes (IgA1 et IgA2) sont augmentées et le rapport monomères/polymères reste normal [31]. De plus, contrairement à la néphropathie à IgA primitive, aucune anomalie de glycosylation des IgA n'a été mise en évidence dans ces trois affections. Ces différences suggèrent que le CD89 pourrait participer au développement des dépôts mésangiaux d'IgA au cours des néphropathies à IgA primitives ou secondaires, soit indirectement par le biais d'un défaut de catabolisme des IgA, soit directement *via* la production de complexes CD89 soluble-IgA. Les anomalies de l'interaction CD89-IgA procèdent probablement de mécanismes variables impliquant diversement des altérations du récepteur lui-même et/ou des IgA.

Mécanisme de fixation des IgA aux cellules mésangiales : expression accrue d'un nouveau récepteur des IgA1 par les cellules mésangiales

Les nouveaux récepteurs des IgA : récepteur de la transferrine et RF α / μ

Les IgA se lient aux cellules mésangiales de manière dépendante de la dose et saturable [34]. Cette observation rend l'existence d'un récepteur mésangial des IgA très probable. Cependant, aucun des récepteurs connus des IgA (CD89, récepteur des asialoglycoprotéines, récepteur des immunoglobulines polymériques) n'a pu être mis en évidence sur les cellules mésangiales [35].

Le RF α / μ a été proposé comme candidat potentiel. Chez la souris, il fixe les IgA mono- et polymériques, mais aussi les IgM avec une plus forte affinité [36]. Chez l'homme, son ARN messager a été détecté dans les cellules mésangiales humaines en culture [37]. Cependant, il n'existe aucune étude confirmant l'expression membranaire de la protéine. De plus, la faible fréquence des dépôts d'IgM dans la néphropathie à IgA rend douteuse l'implication du RF α / μ dans la pathogénie de cette affection.

Expression accrue du RTf dans la néphropathie à IgA

Récemment, un autre récepteur des IgA a été caractérisé. Il s'agit d'une glycoprotéine homodimérique de 180 kD, présente sur les cellules mésangiales en culture, qui a été identifiée comme le récepteur de la transferrine (RTf ou CD71) [38]. Le CD71 lie les IgA1 et non les IgA2, et davantage les IgA polymériques que les IgA monomériques.

Des études immunohistochimiques sur biopsies rénales révèlent une expression augmentée du RTf dans le mésangium des patients atteints de néphropathie à IgA ou de purpura rhumatoïde avec atteinte rénale alors que le RTf est quasiment indétectable par les mêmes techniques dans des glomérules de rein normal [38, 39]. L'augmentation de l'expression mésangiale du RTf n'est toutefois pas spécifique de la néphropathie à IgA puisqu'elle a également été observée chez des patients présentant d'autres types de glomérulonéphrite. Toutefois, le RTf n'est surexprimé que dans les glomérulonéphrites s'accompagnant de dépôts mésangiaux d'IgA et l'étude des glomérules en microscopie confocale après double marquage des IgA et du RTf par des fluorochromes montre une colocalisation de ces deux molécules [39]. Cette observation suggère que le récepteur des IgA mésangial est bien le RTf. Le mécanisme de son hyperexpression dans les glomérulonéphrites avec dépôts d'IgA reste cependant à déterminer.

Conséquences de la fixation des IgA au mésangium

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 α* , *transforming growth factor β*) et de chimiokines telles que l'interleukine 8, le *macrophage-inflammatory protein* (MIP) et l'*interferon-inducible protein 10* (IP-10) [40-42]. Ces médiateurs, par une activité paracrine ou autocrine, pourraient être responsables de l'infiltration du mésangium par les cellules sanguines mononucléées 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.

Facteurs génétiques dans la néphropathie à IgA

Bien que la néphropathie à IgA soit le plus souvent une affection sporadique, des formes familiales ont été rapportées, qui représenteraient, d'après certains, plus de 50% des cas de néphropathie à IgA [43]. L'existence de facteurs génétiques prédisposant à la néphropathie à IgA est donc probable, même si la maladie ne présente pas un schéma de transmission simple, de type mendélien.

Parmi les hypothèses explorées, le rôle dans le déclenchement de la maladie des antigènes du système HLA, du polymorphisme du *T cell receptor*, du promoteur du gène codant pour le CD89 ou pour les immunoglobulines A ou la responsabilité du polymorphisme de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans la progression de la néphropathie à IgA vers l'insuffisance rénale terminale ont fait l'objet de plusieurs études (pour revue, voir [44]). Malheureusement, les résultats, souvent contradictoires, n'ont pas permis d'identifier le ou les gènes de susceptibilité pour la néphropathie à IgA.

L'approche la plus prometteuse actuellement semble être celle de A. Ghavari *et al.* qui ont réalisé une analyse de liaison sur la totalité du génome dans 30 familles de néphropathie à IgA [45]. De façon surprenante, aucune liaison significative n'a pu être établie entre la néphropathie à IgA et les principaux gènes habituellement proposés comme candidats (gène des immunoglobulines,

antigènes majeurs d'histocompatibilité, gènes codant pour le CD89, l'utéroglobuline ou la galactosyl transférase). Toutefois, cette étude a montré une association étroite entre néphropathie à IgA et le locus 6p22-23 dans 60% des familles analysées. D'autres études sont maintenant nécessaires pour caractériser le gène correspondant à ce locus de susceptibilité et expliquer les variations phénotypiques entre individus porteurs du trait 6p22-23.

Conclusions

L'ensemble des données sur les IgA et leurs récepteurs conduisent à proposer un nouveau mécanisme physiopathogénique dans la maladie de Berger (Figure 5). La fixation des IgA1 de patients, anormalement glycosylées, sur le CD89 entraînerait un clivage de sa partie extracellulaire et une diminution de son expression membranaire. Une boucle d'auto-aggravation se mettrait alors en place résultant dans la diminution de la clairance des IgA polymériques et une augmentation des IgA polymériques complexées au CD89 soluble. Ces complexes se déposeraient alors dans les glomérules par liaison au récepteur de la transferrine surexprimé par les cellules mésangiales. Le développement de molécules inhibant la fixation des IgA à leurs récepteurs pourrait ainsi ouvrir une nouvelle voie dans la thérapie de la maladie de Berger. ♦

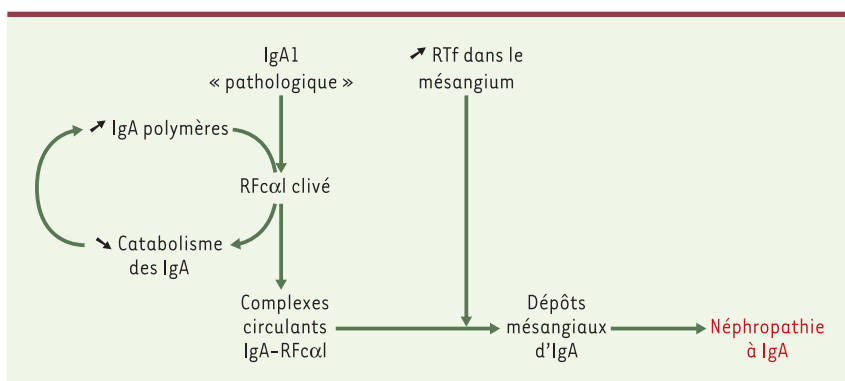


Figure 5. Schéma hypothétique du rôle pathogène du récepteur $Fc\alpha 1$ ($RFc\alpha 1$ ou $CD89$) et du récepteur de la transferrine (RTf) dans la néphropathie à IgA. La fixation des IgA hypogalactosylées sur le $RFc\alpha 1$ provoque le clivage et la libération de la partie extracellulaire du récepteur. Ce phénomène a deux conséquences : (1) la diminution de l'expression membranaire du $RFc\alpha 1$ sur les monocytes circulants avec, pour conséquence, une diminution de la clairance des IgA polymériques ; (2) le $RFc\alpha 1$ soluble libéré lie les IgA polymériques sériques formant des complexes circulants IgA- $RFc\alpha 1$. Ces complexes se déposent dans le rein par liaison au RTf , dont l'expression à la surface des cellules mésangiales est augmentée, conduisant au développement de la néphropathie à IgA.

RÉFÉRENCES

1. Galla JH. IgA nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47: 377-87.
2. Simon P, Ramee MP, Autuly V, *et al.* Epidemiology of primary glomerular diseases in a French region. Variations according to period and age. *Kidney Int* 1994; 46: 1192-8.
3. Berger J, Hinglais N. Les dépôts intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Néphrol* 1968; 74: 694-5.
4. Aucouturier P, Monteiro RC, Noel LH, Preud'homme JL, Lesavre P. Glomerular and serum immunoglobulin G subclasses in IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 51: 338-47.

SUMMARY

Pathogenesis of Berger's disease: Recent advances on the involvement of immunoglobulin A and their receptors

Immunoglobulin A (IgA) nephropathy or Berger's disease is the most common form of primary glomerulonephritis in the world and one of the first cause of end-stage renal failure. IgA nephropathy is characterized by the accumulation in mesangial areas of immune complexes containing polymeric IgA1. While epidemiology and clinical studies of IgA nephropathy are well established, the mechanism(s) underlying disease development is poorly understood. The pathogenesis of this disease involves the deposition of polymeric and undergalactosylated IgA1 in the mesangium. Quantitative and structural changes of IgA1 play a key role in the development of the disease due to functional abnormalities of two IgA receptors: The Fc α R (CD89) expressed by blood myeloid cells and the transferrin receptor (CD71) on mesangial cells. Abnormal IgA induce the release of soluble CD89 which is responsible for the formation of circulating IgA complexes. These complexes may be trapped by CD71 that is overexpressed on mesangial cells in IgA nephropathy patients allowing pathogenic IgA complex formation. ♦

- Meadow SR, Scott DG. Berger disease: Henoch-Schonlein syndrome without the rash. *J Pediatr* 1985; 106: 27-32.
- Berger J, Yaneva H, Nabarra B, Barbanel C. Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation. *Kidney Int* 1975; 7: 232-41.
- Ponticelli C, Traversi L, Feliciani A, et al. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 1948-54.
- Berger J. Glomérulonéphrites idiopathiques à dépôts mésangiaux d'IgA. In: Hamburger J, Crosnier J, Grünfeld JP, eds. *Néphrologie*. Paris: Flammarion/Médecine-Sciences, 1979: 541-8.
- Valentijn RM, Radl J, Haaijman JJ, et al. Circulating and mesangial secretory component-binding IgA-1 in primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 1984; 26: 760-6.
- Monteiro RC, Halbwachs-Mecarelli L, Roque-Barreira MC, et al. Charge and size of mesangial IgA in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1985; 28: 666-71.
- Rifai A, Small PA Jr, Teague PO, Ayoub EM. Experimental IgA nephropathy. *J Exp Med* 1979; 150: 1161-73.
- van den Wall Bake AW, Bruijn JA, Accavitti MA, et al. Shared idiotypes in mesangial deposits in IgA nephropathy are not disease-specific. *Kidney Int* 1993; 44: 65-74.
- de Fijter JW, Eijgenraam JW, Braam CA, et al. Deficient IgA1 immune response to nasal cholera toxin subunit B in primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 952-61.
- Barratt J, Bailey EM, Buck KS, et al. Exaggerated systemic antibody response to mucosal *Helicobacter pylori* infection in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1049-57.
- Layward L, Allen AC, Harper SJ, Hattersley JM, Feehally J. Increased and prolonged production of specific polymeric IgA after systemic immunization with tetanus toxoid in IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1992; 88: 394-8.
- Feehally J. IgA nephropathy: a disorder of IgA production? *Q J Med* 1997; 90: 387-90.
- Allen AC, Bailey EM, Brenchley PE, et al. Mesangial IgA1 in IgA nephropathy exhibits aberrant O-glycosylation: observations in three patients. *Kidney Int* 2001; 60: 969-73.
- Allen AC, Willis FR, Beattie TJ, Feehally J. Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schonlein purpura restricted to patients with clinical nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 930-4.
- Sano T, Hiki Y, Kokubo T, et al. Enzymatically deglycosylated human IgA1 molecules accumulate and induce inflammatory cell reaction in rat glomeruli. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 50-6.
- Greer MR, Barratt J, Harper SJ, Allen AC, Feehally J. The nucleotide sequence of the IgA1 hinge region in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1980-3.
- Hiki Y, Tanaka A, Kokubo T, et al. Analyses of IgA1 hinge glycopeptides in IgA nephropathy by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 577-82.
- Allen AC, Topham PS, Harper SJ, Feehally J. Leucocyte beta 1,3 galactosyltransferase activity in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 701-6.
- Kokubo T, Hiki Y, Wlase H, et al. Protective role of IgA1 glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2048-54.
- Tomana M, Novak J, Julian BA, Matousovich K, Mestecky J. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest* 1999; 104: 73-81.
- Novak J, Julian BA, Tomana M, Mestecky J. Progress in molecular and genetic studies of IgA nephropathy. *J Clin Immunol* 2001; 21: 310-27.
- Monteiro RC, van de Winkel JGJ. IgA Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 177-204.
- Grossetete B, Launay P, Lehuen A, et al. Down-regulation of Fc α receptors on blood cells of IgA nephropathy patients: evidence for a negative regulatory role of serum IgA. *Kidney Int* 1998; 53: 1321-35.
- Launay P, Grossetete B, Arcos-Fajardo M, et al. Fc α receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger's disease). Evidence for pathogenic soluble receptor-IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. *J Exp Med* 2000; 191: 1999-2009.

29. Muso E, Yoshida E, Takeuchi E, *et al.* Enhanced production of glomerular extracellular matrix in a new mouse strain of high serum IgA ddY mice. *Kidney Int* 1996; 50: 1946-57.
30. Zheng F, Kundu GC, Zhang Z, *et al.* Uteroglobin is essential in preventing immunoglobulin A nephropathy in mice. *Nat Med* 1999; 5: 1018-25.
31. Silvain C, Patry C, Launay P, Lehuen A, Monteiro R. Altered expression of monocyte IgA Fc receptors is associated with defective endocytosis in patients with alcoholic cirrhosis. *J Immunol* 1995; 155: 1606-18.
32. Grossetête B, Viard JP, Lehuen A, Bach JF, Monteiro R. Impaired Fcα receptor expression is linked to increased immunoglobulin A levels and disease progression in HIV-1-infected patients. *AIDS* 1995; 9: 229-34.
33. Montenegro V, Chiamolera M, Launay P, Gonçalves CR, Monteiro RC. Impaired expression of IgA Fc receptors (CD89) by blood phagocytic cells in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2000; 27: 411-7.
34. Westerhuis R, Van Zandbergen G, Verhagen NA, *et al.* Human mesangial cells in culture and in kidney sections fail to express Fcα receptor (CD89). *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 770-8.
35. Barratt J, Greer MR, Pawluczyk IZ, *et al.* Identification of a novel Fcα receptor expressed by human mesangial cells. *Kidney Int* 2000; 57: 1936-48.
36. Shibuya A, Sakamoto N, Shimizu Y, *et al.* Fcα/μ receptor mediates endocytosis of IgM-coated microbes. *Nat Immunol* 2000; 1: 441-6.
37. McDonald KJ, Cameron AJ, Allen JM, Jardine AG. Expression of Fcα/μ receptor by human mesangial cells: a candidate receptor for immune complex deposition in IgA nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 438-42.
38. Moura IC, Centelles MN, Arcos-Fajardo M, *et al.* Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy. *J Exp Med* 2001; 194: 417-25.
39. Haddad E, Moura IC, Arcos-Fajardo M, *et al.* Enhanced expression of the CD71 mesangial IgA1 receptor in Berger's disease and Henoch-Schönlein nephritis: association between CD71 expression and IgA deposits. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 327-37.
40. Chen A, Chen WP, Sheu LF, Lin CY. Pathogenesis of IgA nephropathy: *in vitro* activation of human mesangial cells by IgA immune complex leads to cytokine secretion. *J Pathol* 1994; 173: 119-26.
41. Van den 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; 46: 512-9.
42. Duque N, Gomez-Guerrero C, Egidio J. Interaction of IgA with Fcα receptors of human mesangial cells activates transcription factor nuclear factor-κB and induces expression and synthesis of monocyte chemoattractant protein-1, IL-8, and IFN-inducible protein 10. *J Immunol* 1997; 159: 3474-82.
43. Schena F, Cerullo G, Rossini M, *et al.* Increased risk of end-stage renal disease in familial IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 453-60.
44. 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: 1818-35.
45. Ghavari A, Scolari F, Schena F, *et al.* IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet* 2000; 26: 354-7.

TIRÉS À PART

R.C. Monteiro

Emmanuelle Chollet-Przednowed

Cannabis: le dossier

Préface du professeur Claude Göt


folio **M**actuel
LE MONDE IN ÉDIT

Photo © Bridgeman Giraudon/Archives Charmet.

VOUS A-T-ON TOUT DIT?


folio **M**actuel
LE MONDE