

Polymorphismes des gènes de l'IL1/IL1 Ra, CTLA-4 et Apo1/Fas et susceptibilité à la néphropathie à IgA chez des patients Tunisiens

Yousr Gorgi *, Imen Sfar*, Rym Goucha**, Houada Aouadi*, Mohamed Amri*, Mouna Makhoulouf*, Thouraya Ben Romdhane*, Mejda Cherif**, Salwa Jendoubi-Ayed*, Taïeb Ben Abdallah*, Khaled Ayed*.

* Laboratoire de Recherche d'Immunologie de la Transplantation Rénale et d'Immunopathologie (LP03SP01). Hôpital Charles Nicolle. Tunis.

** Service de néphrologie et de médecine interne. Hôpital Charles Nicolle. Tunis

Y. Gorgi , I. Sfar, R. Goucha, H. Aouadi, M. Amri, M. Makhoulouf, T. Ben Romdhane, M. Cherif, S. Jendoubi-Ayed, T. Ben Abdallah, K. Ayed.

Y. Gorgi , I. Sfar, R. Goucha, H. Aouadi, M. Amri, M. Makhoulouf, T. Ben Romdhane, M. Cherif, S. Jendoubi-Ayed, T. Ben Abdallah, K. Ayed.

Polymorphismes des gènes de l'IL1/IL1 Ra, CTLA-4 et Apo1/Fas et susceptibilité à la néphropathie à IgA chez des patients Tunisiens.

IL1/IL1 Ra, CTLA-4 and Apo1/Fas genes polymorphisms and susceptibility to IgA nephropathy in Tunisian patients.

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°11) : 789 - 793

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 88 (n°11) : 789 - 793

RÉSUMÉ

Prérequis: La néphropathie primitive à IgA (N-IgA) est la plus fréquente des glomérulonéphrites primitives dont les mécanismes pathologiques sont très complexes. L'étude de plusieurs gènes qui codent pour les molécules immunorégulatrices des réponses inflammatoires et immunologiques au cours de la maladie, a permis de décrire un certain nombre de polymorphismes pouvant intervenir dans l'altération de leur expression moléculaire, leur signalisation, leur synthèse et/ou leur liaison avec leur récepteur. Ainsi une anomalie de la fonction de la molécule associée à son polymorphisme a permis de leur suggérer un rôle de prédisposition génétique à la maladie.

But : Déterminer les polymorphismes des gènes de l'IL1, de l'IL1 Ra, du CTLA-4 et de l'Apo1/Fas au cours de la N-IgA afin d'évaluer l'impact de ces polymorphismes dans la susceptibilité à la maladie.

Méthodes : Le polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP) à la position (-889) du gène de l'IL1 α , de 21 patients atteints de N-IgA et de 100 sujets normaux donneurs de sang a été étudié par PCRSSP. Les SNPs de l'IL1 β +3954, du CTLA-4 +49 et de l'Apo1/Fas ont été analysés par PCR RFLP et enfin le polymorphisme du gène de l'IL1 Ra a été déterminé par une PCR VNTR.

Résultats : L'analyse des SNPs de l'IL1 α/β et de l'Apo1/Fas ne montre pas de différence au niveau des fréquences génotypiques et alléliques entre les patients et les témoins. En revanche, celle du polymorphisme du gène CTLA-4 exon1 (+49), montre une fréquence significativement plus élevée du génotype AA chez les patients (47,62%) que chez les témoins (9,1%) $p < 0,001$. Néanmoins, chez les malades de génotype CTLA-4 AA, les caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques sont similaires à celles des patients de génotype CTLA-4 GG ou AG. Il en est de même pour le polymorphisme VNTR du gène de l'IL1 Ra qui révèle une fréquence statistiquement plus élevée du génotype 1/1 chez les malades (95,24%) comparativement à celle observée chez les témoins (54%) $p < 0,001$.

Conclusions : Nous concluons que génotype AA (+49) de l'exon 1 du gène CTLA-4 et le génotype 1/1 du gène de l'IL1-Ra, semblent intervenir comme facteurs de prédisposition à la maladie de Berger dans la population Tunisienne. L'absence d'association entre les polymorphismes des gènes de l'IL1 α/β et Apo1/Fas mérite d'être confirmée par une étude portant sur un plus grand nombre de cas.

SUMMARY

Background: The IgA nephropathy (IgA-N) is considered the most common form of primary glomerulonephritis and its pathogenic mechanisms are very complex. The study of several genes which encode for immunoregulator molecules in inflammatory and immunological responses during the disease, allowed to describe some number of polymorphisms would be involved in the molecular expression, the road marking, the synthesis and/or the binding to the receptors. So an abnormality of the molecular function associated with its polymorphism would be suggested in the genetic predisposition to the disease.

Aim: To determine interleukin 1 (IL1), interleukin1 receptor antagonist (IL1 Ra), CTLA-4 and Apo1/Fas genes polymorphisms frequencies in IgA-N in order to estimate the impact of these polymorphisms in the disease susceptibility.

Methods: The polymorphism of a single nucleotide (SNP) at (-889) IL1 α of 21 IgA-N patients and 100 healthy blood donors, as controls, was studied by PCRSSP. The SNPs of the IL1 β (+3954), CTLA-4 (+49) and l'Apo1/Fas were analyzed by PCR RFLP and finally the polymorphism of the IL1 Ra gene was determined by a PCR VNTR (variable number tandem repeat).

Results: Investigation of IL1 α/β and Apo1/Fas polymorphisms showed no differences in genotypes and alleles frequencies between IgA-N patients and controls. However, genotype AA of CTLA-4 exon1 (+49) was significantly higher in patients (47,62%) than in controls (9,1%) $p < 0,001$. Nevertheless, the clinical, histological and biological characteristics of IgA-N were similar in AA CTLA-4 genotype patients compared to AG or GG genotype patients. We found also, a significant increased frequency of 1/1 IL1 Ra genotype in IgA-N patients (95,24%) compared to controls (54%) ($p < 0,001$) ($p < 0,001$).

Conclusion: We conclude that the susceptibility to IgA-N seems to be associated with the presence of CTLA-4 AA and IL1 Ra 1/1 genotypes in Tunisian population. However, the lack of association between IL1 α/β and Apo1/fas genes polymorphisms should be further investigated by large population based studies.

Mots-clés

Néphropathie IgA ; gène; polymorphisme ; IL1; CTLA-4 ; Apo/Fas.

Key - words

IgA-nephropathy, gene, polymorphism, IL1, CTLA-4, Apo/Fas

تعدد الأشكال الجيني IL1/IL1 Ra, CTLA4 عند المرضى التونسيين IgA واحتمال الاعتلال الكلوي Apo1/Fas و الباحثون : يسر قورجي - إيمان سفر - ريم قوشة - هدى عوادي - محمد العامري - منى مخلوف - دريا بن رمضان - ماجدة شريف - سلوى كتوبي عياد - طيب بن عبد الله - خالد عياد الكلمات الأساسية : = جين - تعدد الأشكال IgA اعتلال كلوي

La néphropathie à IgA (N-IgA) primitive est la plus fréquente des glomérulonéphrites primitives dont les mécanismes étiopathologiques restent en grande partie inconnus. Longtemps considérée comme une affection bénigne, la N-IgA est actuellement reconnue comme une cause importante d'insuffisance rénale terminale. Cette N-IgA est caractérisée par des dépôts mésangiaux d'IgA polymériques et anormalement glycosylées. Il est actuellement rapporté que ces IgA anormales, fixées sur la molécule CD89 soluble (RFc α), forment des complexes immuns circulants qui en se déposant dans le mésangium, induisent une prolifération cellulaire mésangiale [1,2]. Ces complexes IgA-RFc α ne sont pas toxiques par eux-mêmes, d'autres médiateurs et molécules immunorégulatrices telles que les cytokines et les molécules costimulatrices, semblent être impliquées dans les lésions glomérulaires de la N-IgA [2,3,4]. L'étude des polymorphismes des gènes des molécules intervenant dans les réponses inflammatoires et immunologiques au cours de la N-IgA, a permis de leur suggérer un rôle de prédisposition génétique à la maladie. L'objectif de cette étude était de déterminer les polymorphismes des gènes de l'IL1, du CTLA-4 et de l'Apo-1/Fas au cours de la N-IgA afin d'évaluer l'impact de ces polymorphismes dans la susceptibilité à la maladie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les patients : Vingt et un patients atteints de N-IgA primitive ont fait l'objet de cette étude. Il s'agit de 6 femmes et 15 hommes, d'âge moyen 34,95 ans avec des extrêmes allant de 18

à 60 ans. La durée d'évolution de la maladie varie de 22 ans à 6 mois avec une moyenne de 5,54 ans. Seize parmi les 21 patients (76,19%) présentaient, au moment de l'étude, une forme grave de la néphropathie avec une HTA et/ou insuffisance rénale initiale. Le diagnostic de la N-IgA a été fait par l'examen en immunofluorescence des ponctions biopsies rénales (PBR) révélant des dépôts caractéristiques glomérulaires constitués majoritairement d'IgA.

L'examen des PBR en microscopie optique a révélé plusieurs types de lésions, permettant de classer les malades selon la classification de Haas [5], comme suit : 5 cas classe II, 5 cas classe III, 1 cas classe IV et 10/21 (47,62%) patients étaient de classe V histologique (Tableau 1)

Sur le plan biologique, l'augmentation du taux des IgA sériques a été retrouvée dans 11/21 (71,42%) des cas. Une diminution du taux du composant C3 du complément a été notée dans 12/21 (57,14%) des cas alors que celui du C4 était normal chez tous les patients.

Les complexes immuns circulants (CIC) étaient positifs dans 6 cas, tous de type IgG. Ces IgG, au sein des CIC sont isolées dans 4 cas et associées au C3 du complément dans 2 cas.

Les témoins :

Le groupe des témoins était constitué par des sujets normaux non apparentés, donateurs de sang de même origine ethnique que les patients. Il s'agit de :

-100 sujets pour les polymorphismes des gènes de l'IL-1/IL1-Ra et Apo-1/Fas

-110 pour celui de l'exon 1(+49) du gène de la molécule CTLA-4.

Tableau 1 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients

Patients	Age	HTA initiale	IR initiale	Haas	Histologie de la PBR		Evolution de la fonction rénale
					Vaisseaux Endartérite	Tubulo-interstitium Fibrose	
1	31	-	-	II	Microangiopathie	Fibrose	Nle
2	18	-	-	II			Nle
3	32	+	+	V	Endartérite	Atrophie	IRC
4	35	-	-	II	Endartérite		Nle
5	47	+	+	V			IRC
6	31	+	+	III		Fibrose	IRT
7	39	-	-	III			Nle
8	20	+	+	V		Atrophie	IRC
9	45	-	-	II		Atrophie	Nle
10	49	+	+	V		Fibrose	IRT
11	30	+	+	V		Fibrose	IRT
12	42	+	+	V	Microangiopathie	Fibrose	IRC
13	31	+	+	V		Fibrose	IRC
14	22	+	+	II	Epaississement	Fibrose	IRC
15	31	+	+	V		Fibrose	IRT
16	21	+	-	IV	Endartérite	Fibrose	Nle
17	40	+	+	V	Epaississement	Fibrose	IRT
18	60	+	-	III		Atrophie	Nle
19	40	+	+	III	Epaississement	Fibrose	IRC
20	46	+	+	III			IRC
21	24	-	+	V			IRT

Méthodes

Polymorphisme du gène de l'IL1 α :

Le polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP) à la position -889 du gène de l'IL1 α a été étudié par PCR-SSP (Sequence Spécifique Primers). Les amorces spécifiques de l'allèle C ou T de ce polymorphisme sont : IL1 α F1 : 5' CTT TAA TAA TAG TAA CCA GGC AAC AC 3' et IL1 α F2 : 5' CTT TAA TAA TAG TAA CCA GGC AAC AT 3', avec une amorce commune (anti-sens) IL1 α R : 5' AAG TAG CCC TCT ACC AAG GA 3'.

La PCR-SSP était réalisée dans un volume final de 20 μ l contenant 5 μ l d'ADN génomique extrait et dosé à 50 ng/ μ l avec 1,5 mM MgCl₂, 200 μ mol/l dNTP, 0,3 μ M de chaque amorce et 2 U de Taq DNA polymérase (Proméga). Après une dénaturation initiale de 2 min à 94°C, 7 cycles de 20 s à 94°C, 40 s à 64°C et 40 s à 72°C chacun, étaient suivis par 25 cycles de 20 s à 94°C, 40 s à 57°C et 40 s à 72 °C. Les produits amplifiés sont révélés par une électrophorèse en gel d'agarose à 2% visualisés à l'aide du bromure d'éthidium (BET) sous lumière ultraviolette (UV). La révélation montre une bande spécifique à 220 pb de l'allèle C ou T.

Polymorphismes des gènes de l'IL1 β , de l'Apo1/Fas et du CTLA-4 :

Les SNPs +3954 du gène de l'IL1 β , -670 du gène Apo1/Fas et +49 de l'exon 1 du gène CTLA-4 ont été identifiés par PCR-RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) en utilisant les enzymes de restriction Taq I, BstOI et kpnI (Proméga) respectivement. Les séquences des amorces choisies pour l'amplification des fragments d'ADN de 249 pb pour l'IL1 β , 300 pb pour l'Apo1/Fas et 195 pb pour CTLA-4, sont consignées dans le tableau 2. 10 μ l des fragments amplifiés sont

digérés par 5U de l'enzyme correspondante, selon les protocoles préconisés par le fournisseur et les produits digérés sont révélés en gel d'agarose à 4%.

Polymorphisme du gène du récepteur antagoniste de l'IL1 :

Enfin, le polymorphisme du gène du récepteur antagoniste de l'IL1 (IL1Ra) a été déterminé par PCR VNTR (Variable Number Tandem Repeat). L'intron 2 du gène de l'IL1Ra contient un polymorphisme pentallélique en VNTR qui consiste en une répétition d'une séquence d'environ 86pb en tandem. Le nombre de répétitions correspond à un allèle bien spécifique. Les amorces spécifiques de l'amplification par PCR de la séquence répétée sont : IL1Ra (1) : 5' TCA GCA ACA CTC CTA T 3' et IL1Ra (2) : 5' CCT GGT CTG CAG GTA A 3'. Pour un volume final de 30 μ l, 5 μ l d'ADN génomique extrait et dosé à 100 ng/ μ l, sont ajoutés à 25 μ l du mélange réactionnel contenant 1,5 mM MgCl₂, 200 μ mol/l dNTP, 10pM de chaque amorce et 2 U de Taq DNA polymérase (Proméga). Après une dénaturation initiale de 1 min à 94°C, 35 cycles de 1min à 94°C, 1min à 66°C et 1min à 72°C chacun, étaient suivis par une élongation finale de 7 min à 72°C Les produits amplifiés sont révélés par une électrophorèse en gel d'agarose à 2% visualisés à l'aide du bromure d'éthidium (BET) sous lumière ultraviolette (UV). La révélation montre une bande spécifique à 410 pb (allèle 1= 4 répétitions de la séquence de 86 pb, une bande à 240 pb (allèle 2= 2 répétitions), une bande à 500 pb (allèle 3= 5 répétitions), une bande à 325 pb (allèle 4= 3 répétitions et une bande à 595 pb (allèle 5= 6 répétitions). A signaler que l'allèle 5 n'a jamais été révélé dans les échantillons testés.

Tableau 2 : Séquences des amorces utilisées par PCR-RFLP

Polymorphisme	Séquences des amorces	allèles
IL1 β (+3954)	IL1 β (1) : 5' GTT GTC ATC AGA CTT TGA CC 3' IL1 β (2) : 5' TTC AGT TCA TAT GGA CCA GA 3'	T : 249pb C : 114 + 135pb
Apo1/Fas	Fas (1) : 5' CTA CCT AAG AGC TAT CTA CCG TTC 3' Fas (2) : 5' GGC TGT CCA TGT TGT GGC TGC 3'	A : 232 + 99pb G : 188 + 99pb
CTLA-4 (+49)	CTLA-4 (1) : 5' CAA GGC TCA GCT GAA CCT GGG T 3' CTLA-4 (2) : 5' TAC CTT TAA CTT CTG GCT TTG 3'	A : 195pb G : 173 + 22pb

Tableau 3 : Fréquences génotypiques et alléliques des gènes de l'IL-1 α , IL-1 β , du CTLA-4 et de l'Apo/Fas chez les patients et les témoins

Polymorphisme	effectif	Fréquences génotypiques : n (%)			Fréquences alléliques(%)	
		C/C	C/T	T/T	C	T
IL1 α (-889)						
Témoins	100	56 (56)	37 (37)	7 (7)	74,5	25,5
Patients	21	9 (42,86)	10 (47,62)	2 (9,52)	66,67	33,33
IL1 β (+3954)						
Témoins	100	49 (49)	32 (32)	19 (19)	65	35
Patients	21	11 (52,38)	7 (33,33)	3 (14,29)	69,05	30,95
CTLA-4 (+49)*						
Témoins	110	55 (50)	45 (40,9)	10 (9,1)	70,4	29,5
Patients	21	6 (28,57)	5 (23,81)	10 (47,62)	40,48	59,52
Apo1/Fas						
Témoins	100	28 (28)	49 (49)	23 (23)	52,5	47,5
Patients	21	7 (33,33)	9 (42,86)	5 (23,81)	54,76	45,25

n : nombre. * La fréquence du génotype A/A CTLA-4 (+49) est statistiquement plus élevée chez les patients comparativement à celle chez les témoins, p<0.001.

Analyse statistique :

La comparaison des fréquences alléliques et génotypiques entre les témoins et les malades, est déterminée par le test de chi² (2). Une valeur de p inférieure à 0,05 est considérée comme significative.

RÉSULTATS

Les fréquences génotypiques et alléliques des polymorphismes analysés dans notre étude sont consignés dans les Tableaux 3 et 4, en comparaison avec celles observées dans la population Tunisienne générale témoin. L'analyse des polymorphismes des gènes de l'IL1 α , l'IL1 β et l'Apo/Fas ne montre pas de différence significative au niveau des fréquences alléliques et génotypiques entre les malades et les témoins. En revanche, celle du polymorphisme A/G de l'exon 1 du gène du CTLA-4 à la position (+49), montre une association significative (p<0,001) entre le génotype AA et la N-IgA. Néanmoins, chez les malades de génotype CTLA-4 AA, les caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques sont similaires à celle des patients de génotype CTLA-4 GG ou AG.

Tableau 4 : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme de l'IL1 Ra chez les patients et les témoins.

Effectif Génotype	Patients (n=21)		Témoins (n=100)	
	n	%	n	%
1 / 1*				
1 / 2	20	95,24	54	54
1 / 3	0		33	33
1 / 4	0		3	3
2 / 2	0		6	6
2 / 3	1	4,76	1	1
4 / 4	0		2	2
	0		1	1
Allèle				
1		95,23		75
2		4,76		18,5
3		0		2,5
4		0		4

n : nombre. * La fréquence du génotype 1/1 IL1 Ra est statistiquement plus élevée chez les patients comparativement à celle chez les témoins, p<0,001

Il en est de même pour le polymorphisme VNTR du gène de l'IL1 Ra qui révèle une fréquence statistiquement (p<0,001) plus élevée du génotype 1/1 chez les patients (95,24%) comparativement à celle observée chez les témoins (54%).

DISCUSSION

La N-IgA primitive est une néphropathie glomérulaire chronique primitive associée à une augmentation des concentrations sériques des IgA [1]. Dans notre série, des taux élevés des IgA sériques ont été retrouvés dans 71,42% des cas. Près des deux tiers (57,14%) de nos patients avaient une baisse du taux de C3 sans diminution concomitante de la fraction C4, ce qui pourrait être en faveur d'une consommation du complément par la voie alterne. L'activation du complément par cette voie a été rapportée au cours de la maladie de Berger [6].

Monteiro R C et al [1] suggèrent un dépôt mésangial de complexes immuns : IgA-RF α , comme étant le mécanisme étiopathogénique essentiel de la N-IgA. La recherche de CIC chez nos patients a révélé leur présence dans 6 cas, tous d'isotype IgG et associés au C3 dans deux cas. L'absence de CIC à IgA pourrait s'expliquer par leur dépôt au niveau glomérulaire.

La meilleure compréhension des mécanismes étiopathogéniques de la maladie a permis de suspecter certains gènes candidats à une prédisposition à la N-IgA. De récents travaux ont démontré que le niveau de production des cytokines varie selon les individus et qu'il est tributaire des polymorphismes des gènes de ces cytokines. Chun Soo Lim et al [7] a attribué un rôle majeur aux sous populations lymphocytaires T (Th1/Th2) et à leurs cytokines respectives, dans la sévérité et le pronostic de la N-IgA. Parmi les polymorphismes des cytokines étudiés au cours de la N-IgA [4,8,9], celui de l'IL1 [10] et de son récepteur antagoniste ont été les plus étudiés. L'étude du polymorphisme pentallélique VNTR (variable number tandem repeat) de l'IL1Ra a permis de révéler une association significative de l'allèle IL1Ra *2 à la sévérité de la protéinurie, à l'hématurie macroscopique et au degré de l'insuffisance rénale [11,12,13]. L'allèle IL1Ra*1 a été retrouvé à une fréquence significativement plus élevée (p<0,001) chez les malades (95,23%) par rapport à celle observée chez les témoins (75%). Néanmoins l'étude de ce polymorphisme sur un effectif plus étendu nous permettrait de confirmer l'éventuelle association entre l'allèle IL1Ra*1 et la susceptibilité à la N-IgA dans la population Tunisienne. L'analyse des SNPs de l'IL1 α/β , a montré l'absence d'association positive entre ce polymorphisme et la prédisposition à la maladie de Berger, confirmant ainsi les résultats de Taniguchi Y et al [10].

La N-IgA est associée à certaines anomalies du système immunitaire touchant essentiellement les cellules T. L'activation de ces cellules dépend de molécules immunorégulatrices, en particulier la molécule CTLA-4 qui délivre un signal inhibiteur de l'expansion des cellules T et de la production de cytokines. Plusieurs polymorphismes du gène CTLA-4 et de son promoteur sont décrits. Dans notre étude, seul le polymorphisme A/G (+49) a été analysé au cours de la N-IgA. Nous avons observé une fréquence significativement plus élevée du génotype AA (p<0,001) du gène CTLA-4 chez les patients (47,62%) comparativement à celle observée chez les témoins (9,1%). Une corrélation clinique et/ou histologique de la maladie avec ce génotype CTLA-4 AA (+49) a été recherchée. Les patients de phénotype CTLA-4 AA présentaient des caractéristiques clinico-biologiques et histologiques similaires à celles des malades de génotype CTLA-4 GG ou AG. Bien que l'effectif des patients atteints de N-IgA, de notre série soit réduit, le génotype AA de l'exon 1 du gène CTLA-4 (+49) semble intervenir comme un facteur prédictif de susceptibilité à la maladie de Berger.

L'apoptose est un mécanisme présent dans chaque cellule conduisant à sa destruction. Cette mise à mort de la cellule implique l'engagement de molécules réceptrices (CD95 : ApoI/Fas) situées à la surface de la cellule cible, par leurs

ligands (FasL), situés sur la cellule effectrice. Certains auteurs [14] suggèrent une baisse de la susceptibilité à l'apoptose médiée par la protéine Fas comme cause d'une activation anormale de cellules B des centres germinatifs. Un processus similaire pourrait exister au niveau des glomérules rénaux, permettrait d'expliquer la prolifération cellulaire mésangiale au cours de la N-IgA. L'analyse du polymorphisme du gène ApoI/Fas (-670) n'a pas révélé de différence statistiquement significative au niveau des fréquences alléliques et génotypiques entre les patients et les témoins dans notre étude.

CONCLUSION

Les progrès récents de la biologie moléculaire ont permis de rapporter des associations entre les polymorphismes des gènes des molécules immunorégulatrices et la susceptibilité à la N-IgA. Dans cette étude, le génotype AA (+49) de l'exon 1 du gène CTLA-4 et le génotype 1/1 du gène de l'IL1-Ra semblent intervenir comme facteurs de prédisposition à la maladie de Berger dans la population Tunisienne. L'absence d'association entre les polymorphismes des gènes de l'IL1 α , IL1 β et ApoI/Fas mérite d'être confirmée par une étude portant sur un plus grand nombre de cas d'une part et en analysant d'autres polymorphismes de ces gènes, d'autre part. De telles études pourront être utiles pour une meilleure compréhension de la pathogénie de la N-IgA et pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques vis-à-vis de cette pathologie.

Références

1. Monteiro RC, Leroy V, Launay P, Moura IC. Pathogenesis of Berger's disease: recent advances on the involvement of immunoglobulin A and their receptors. *Med Sci* 2003; 19: 1233-41.
2. 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.
3. Kashem A, Endoh M, Yano N, Yamauchi F, Nomoto Y, Sakai H, Kurokawa K. Glomerular Fc alphaR expression and disease activity in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 389-96.
4. Lim CS, Yoon HJ, Kim YS, Ahn C, Han JS. Clinicopathological correlation of intrarenal cytokines and chemokines in IgA nephropathy. *Nephrology (Carlton)* 2003; 8: 21-7.
5. Haas M. Histology and immunohistology of IgA nephropathy. *J Nephrol* 2005; 18: 676-80.
6. Zwierner J, Burg M, Schulze M, et al. Activated complement C3: A potentially novel predictor of progressive IgA nephropathy. *Kidney Int* 1997; 51: 1257-64.
7. Chun Soo Lim, Shouhuan Zheng, Yon Su Kim, et al. Thi/Th2 predominance and proinflammatory cytokines determine the clinicopathological severity of IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2001; 16: 269-75.
8. Chin HJ, Na KY, Kim SJ, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism is associated with the predisposition to the development of IgA nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis in Korea. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 989-93.
9. Schena FP, Cerullo G, Torres DD, et al. Role of interferon-gamma gene polymorphisms in susceptibility to IgA nephropathy: a family-based association study. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 488-96.
10. Taniguchi Y, Yorioka N, Oda H, Yamakido M. Platelet-derived growth factor, interleukin (IL)-1 beta, IL-6R and tumor necrosis factor-alpha in IgA nephropathy. An immunohistochemical study. *Nephron* 1996; 74: 652-60.
11. Liu ZH, Cheng ZH, Yu YS, Tang Z, Li LS. Interleukin-1 receptor antagonist allele: is it a genetic link between Henoch-Schönlein nephritis and IgA nephropathy? *Kidney Int* 1997; 51: 1938-42.
12. Shu KH, Lee SH, Cheng CH, Wu MJ, Lian JD. Impact of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism on IgA nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: 783-9.
13. Watanabe M, Iwano M, Akai Y, et al. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism with IgA nephropathy. *Nephron* 2002; 91: 744-6.
14. Kodama S, Suzuki M, Arita M, Mogi G. Increase in tonsillar germinal centre B-1 cell numbers in IgA nephropathy (IgAN) patients and reduced susceptibility to Fas-mediated apoptosis. *Clin Exp Immunol* 2001; 123: 301-8.