



Pathogénèse de la néphropathie à IgA

Laureline Berthelot

Centre de Recherche sur l'Inflammation - Inserm U1149
Faculté Bichat

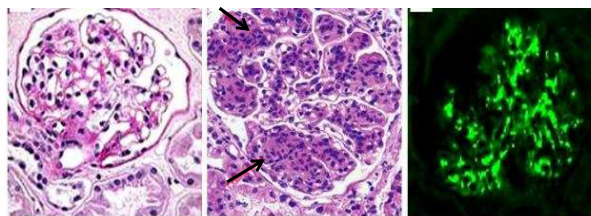


La néphropathie à IgA: maladie de Berger

- 20 à 40% des glomérulonéphrites
- Dépôts d'IgA1 au niveau du mésangium
- Associés au C3 (100%), IgM (20%), IgG (40%)



Pr Jean Berger

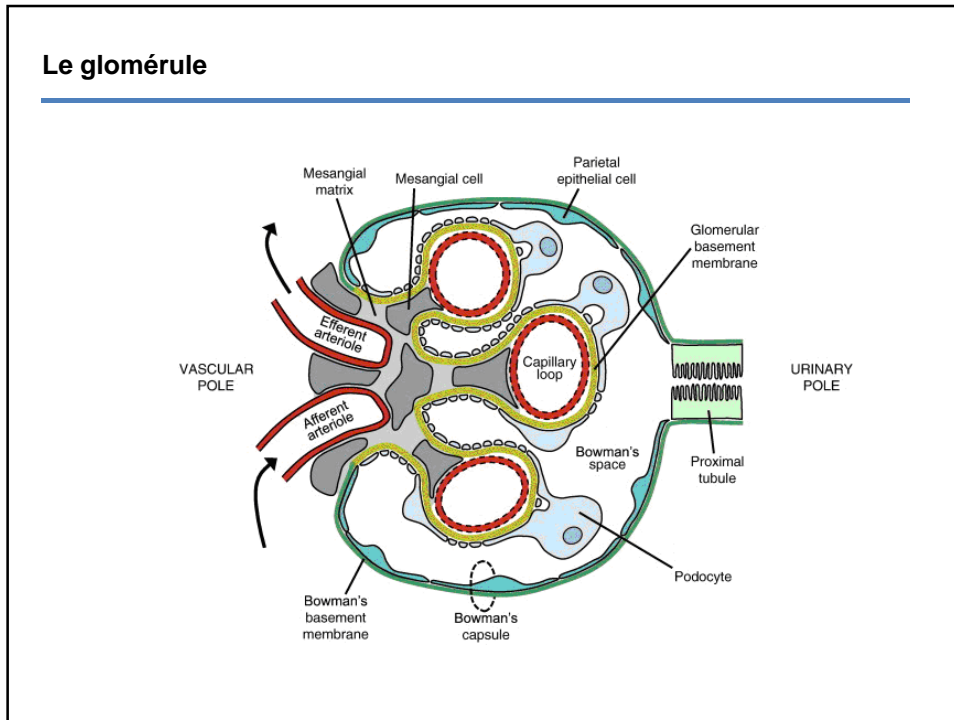


Normal

N-IgA

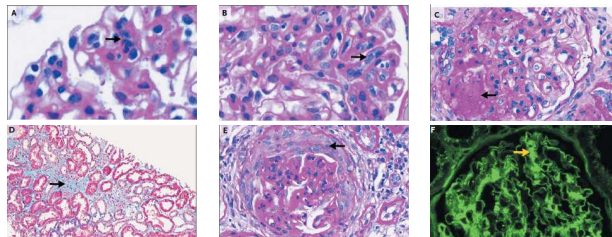
Anti-IgA

Le glomérule



La néphropathie à IgA (N-IgA): histologie

- Lésions élémentaires



- Classification d'Oxford

Variable	Definition	Score
Mesangial hypercellularity	<4 Mesangial cells/mesangial area=0 4-5 Mesangial cells/mesangial area=1 6-7 Mesangial cells/mesangial area=2 >8 Mesangial cells/mesangial area=3 The mesangial hypercellularity score is the mean score for all glomeruli	M0 ≤ 0.5 M1 > 0.5*
Segmental glomerulosclerosis	Any amount of the tuft involved in sclerosis, but not involving the whole tuft or the presence of an adhesion	S0 – absent S1 – present
Endocapillary hypercellularity	Hypercellularity due to increased number of cells within glomerular capillary lumina causing narrowing of the lumina	E0 – absent E1 – present
Tubular atrophy/interstitial fibrosis	Percentage of cortical area involved by the tubular atrophy or interstitial fibrosis, whichever is greater	T0 – 0-25% T1 – 26-50% T2 – > 50%

Cattran et al. Kidney Int. 2009 ; Roberts et al. Kidney Int. 2009

Maladies à dépôts mésangiaux d'IgA

Néphropathie à IgA (N-IgA) primitive = maladie de Berger

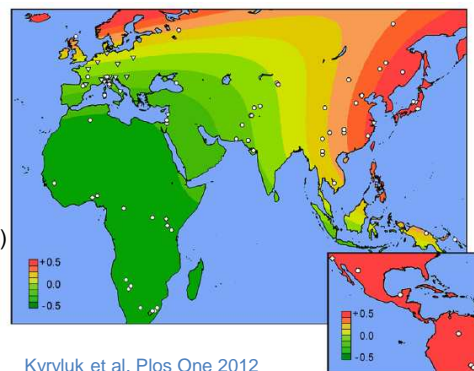
Purpura rhumatoïde

N-IgA secondaire:

- Cirrhose alcoolique ou virale
- SIDA
- Myélome à IgA
- Infections: glomérulonéphrite à IgA postinfectieuse
- Cryoglobulinémie
- Syndrome de Wiscott-Aldrich

Distribution géographique et génétique

- Incidence
 - 0,5% de la population
- Distribution géographique
 - Fréquente en Asie(40% des biopsies) et en Europe (20% des biopsies)
 - Rare aux USA (moins de 5% des biopsies)
- Ratio homme/femme
 - 50 / 50 en Asie
 - 70 / 30 en Europe et aux USA
- Génétique
 - GWAS : Loci liés à l'immunité (MHC, C3, immunité mucoale)
 - Autres gènes: cytokines IL1, IL1R, TGFβ, enzymes de glycosylation, système renine angiotensine



Progression et traitements

- Progression
 - 30% des patients progressent vers l'insuffisance rénale
 - 10% des transplantations rénales en France

- Traitements
 - Blocage du système rénine-angiotensine :
 - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
 - Antagonistes du récepteur à l'angiotensine II
 - Immunosuppression :
 - Corticostéroïdes
 - Immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine...)

Origine systémique de la maladie

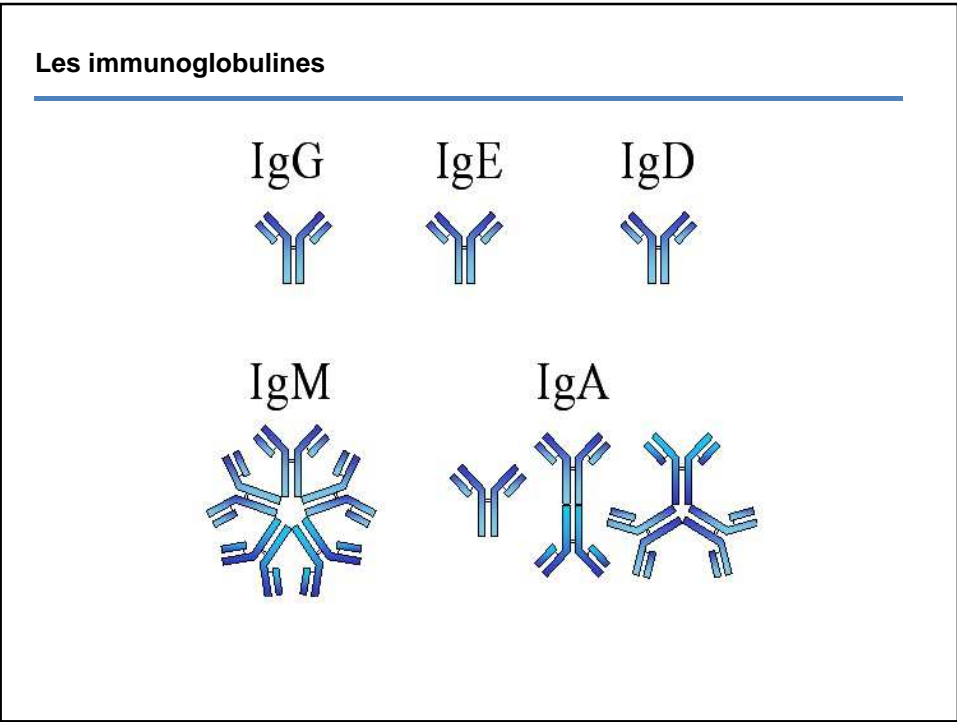
- Recurrence des dépôts d'IgA après transplantation

Berger J et al. JASN 1975

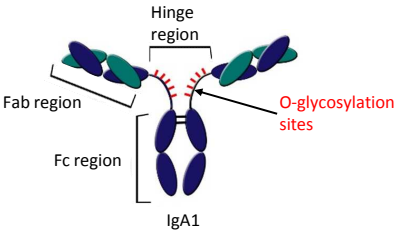
- Cas de disparition des dépôts d'IgA chez des receveurs greffés avec des reins de donneurs N-IgA asymptomatiques

Silva FG et al. Transplantation, 1982
Cuevas X et al. Transplant Proc, 1987
Koselj M et al. Transplant Proc, 1997

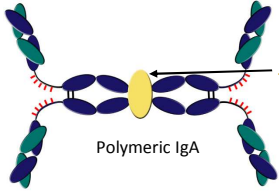
- Origine non rénale de la maladie




Immunoglobulines A (IgA)



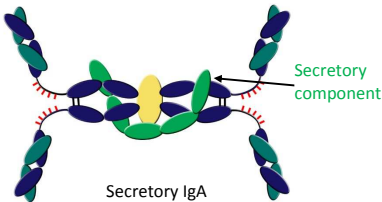
IgA1



Polymeric IgA



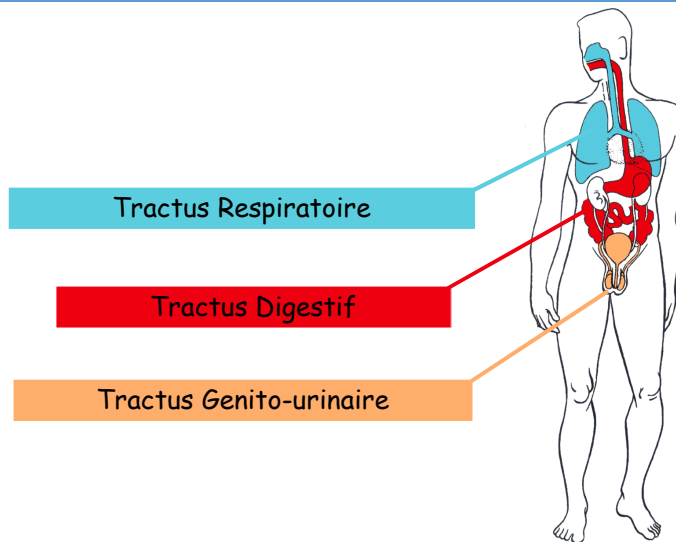
IgA2



Secretory IgA

	IgA1	IgA2	Monomeric IgA	Polymeric IgA
serum	85%	15%	88%	12%
secretions	60%	40%	5%	95%

Muqueuses



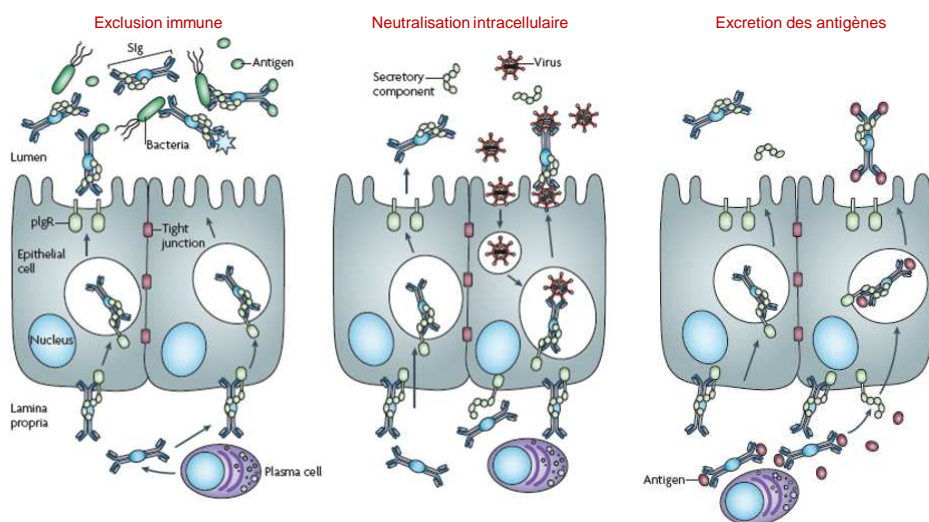
Tractus Respiratoire

Tractus Digestif

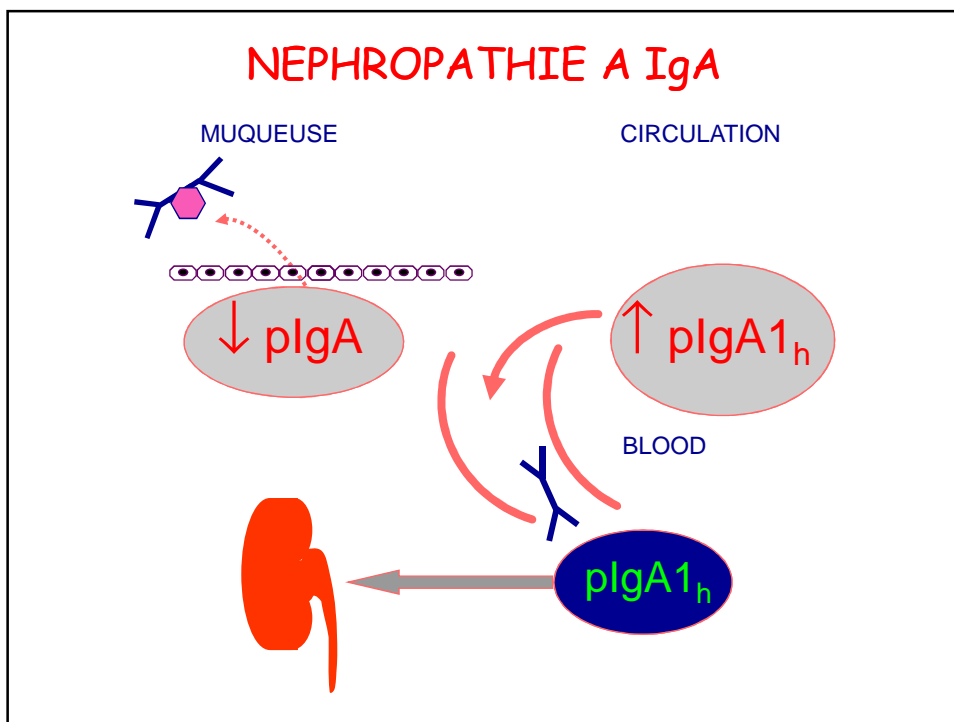
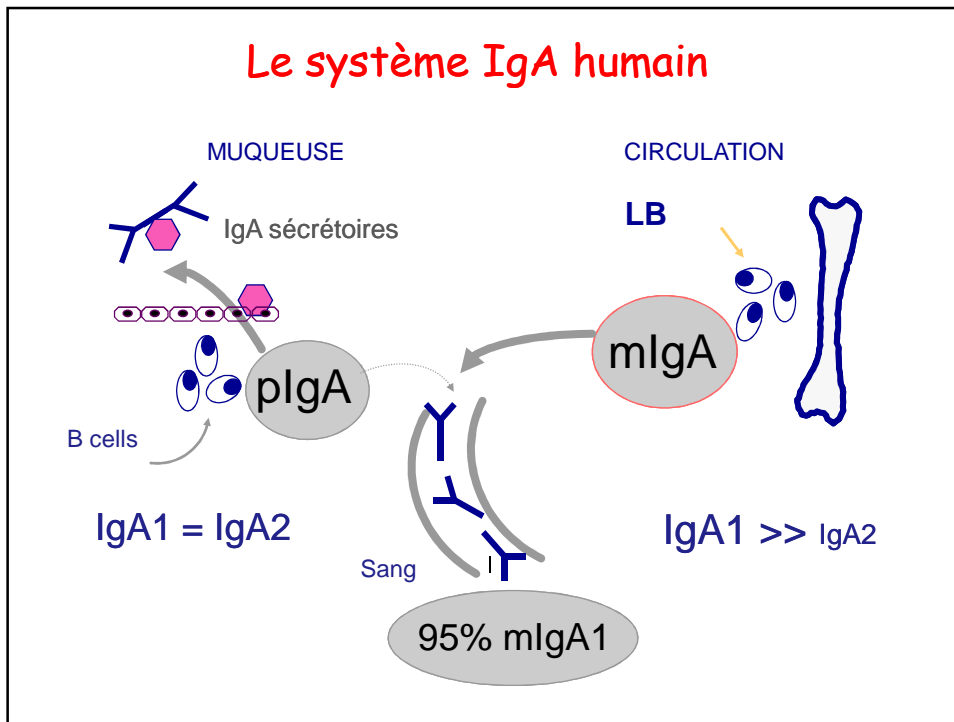
Tractus Genito-urinaire

Chez l'adulte, ces surfaces représentent 400 m^2 : entrée favorite des pathogènes

Fonction des IgA au niveau des muqueuses



(Strugnell et al. Nat rev Microbiol, 2010)

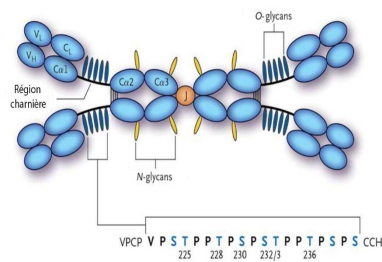


Les anomalies des IgA dans la N-IgA

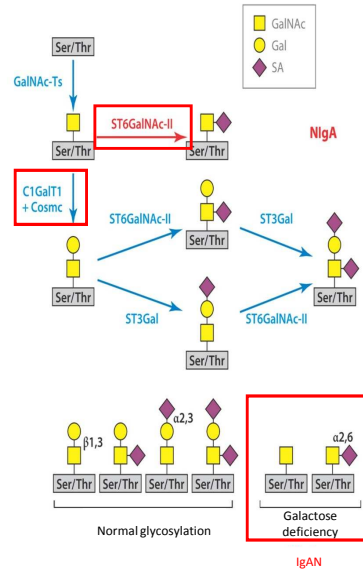
- Sérum:**
- Augmentation des taux d'IgA (environ 50% des cas)
 - Augmentation des IgA polymériques de haut poids moléculaire, complexes
- Mésangium:**
- IgA1 polymériques principalement (Monteiro et al *Kidney Int* 1985)
 - IgA sécrétoires
- Site de production des IgA:**
- Augmentation de leur synthèse dans la moelle osseuse

O-glycosylation des IgA1 in

Structure des IgA1 dimériques



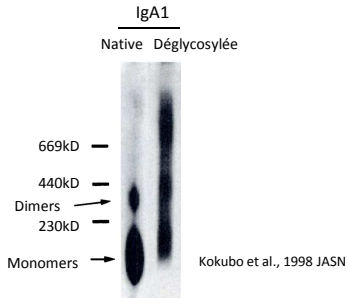
O-glycosylation



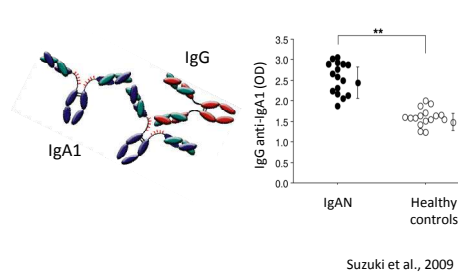
Adaptated from Wyatt and Julian, 2013 et Mestecky et al., 2013

Formation des complexes IgA

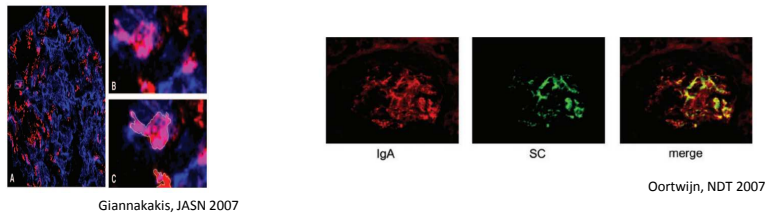
Auto-agrégation des IgA1 hypogalactosylées



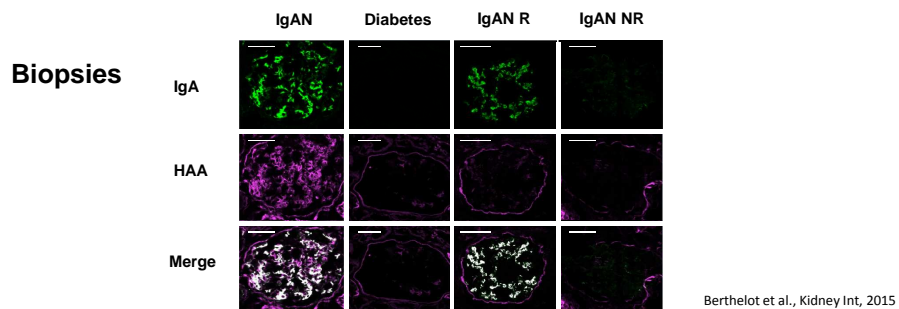
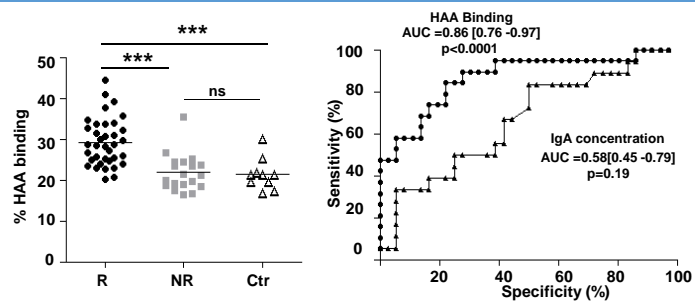
Production d'IgG anti-IgA1 autoréactives



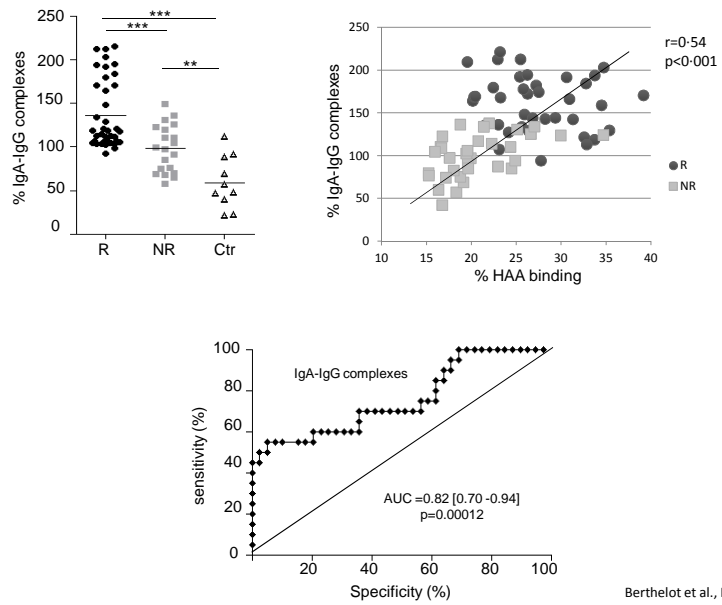
Dépôts de complexes d'IgA hypogalactosylées



Predictive power of hypogalactosylated IgA1 in recurrence



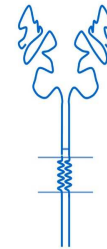
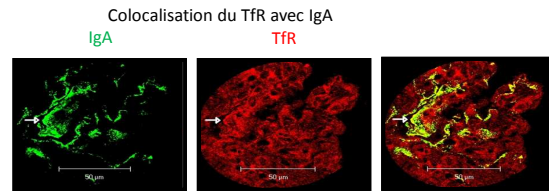
Predictive power of IgG-IgA complexes in recurrence



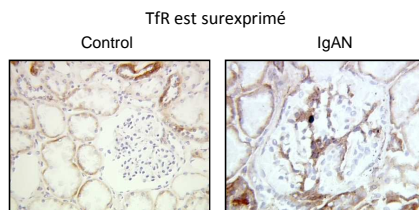
Berthelot et al., Kidney Int, 2015

Quel est le récepteur aux IgA dans le mésangium?

Récepteur à le transferrine (TfR or CD71)



TfR (CD71)

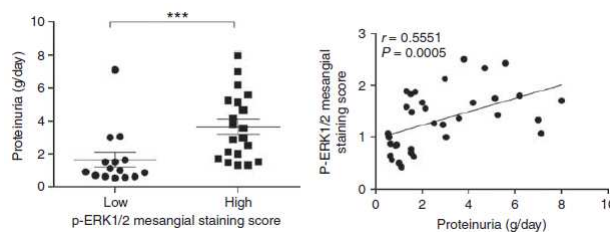
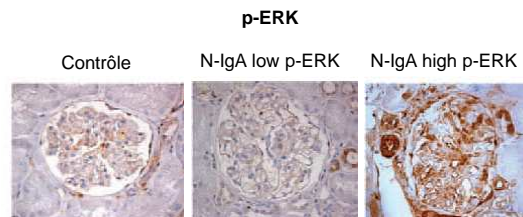
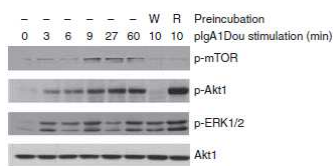


- **Expression**
 - Exprimé par toutes les cellules
 - Augmenté en cas de prolifération
- **Ligands**
 - Transferrine
 - Hemochromatosis protein (HFE)
 - IgA1

Haddad et al. JASN 2003
Adapted from Monteiro and Van De Winkel, 2003

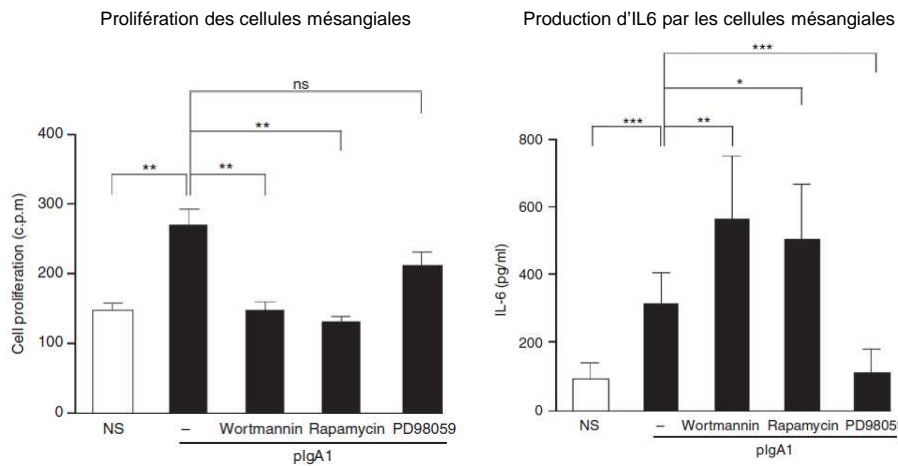
Les IgA1 via le TfR activent la voie des MAPK dans les cellules mésangiales et l'activation de p-ERK corrèle avec la protéinurie

Voies de signalisation après stimulation avec les pIgA1



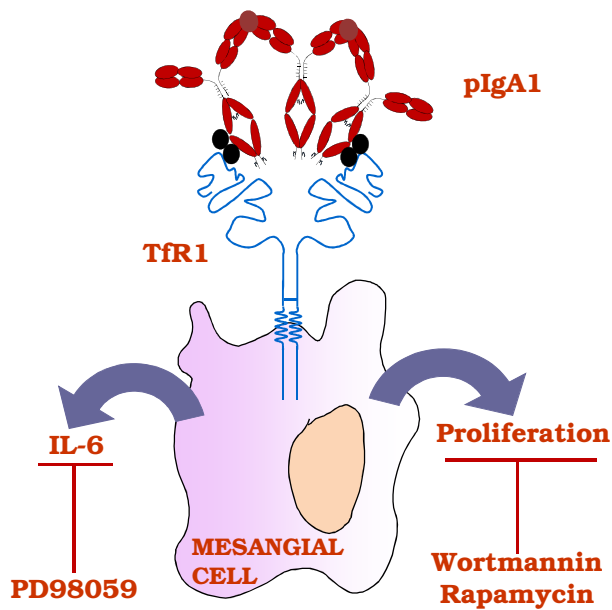
Tamouza et al *Kidney Int* 2012

Les IgA1 via le TfR activent la voie PI3K/Akt/mTor pour la prolifération et Celle des MAPK/ERK pour la production d'IL6



Tamouza et al Kidney Int 2012

pIgA1-sCD89/TfR trigger signaling pathways in mesangial cells: Potential therapeutic strategies



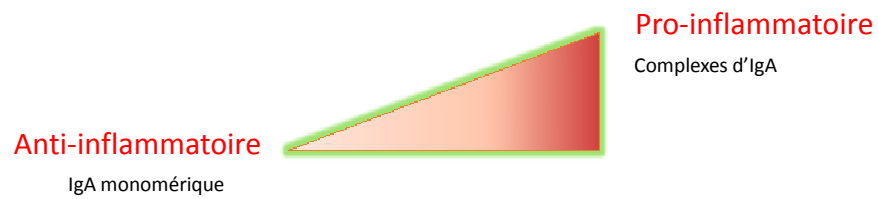
Rôle des IgA dans la circulation

Rôle des IgA sériques

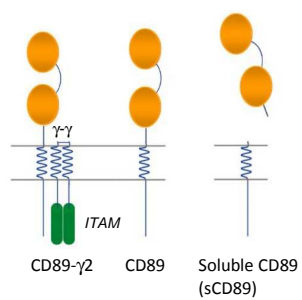
- **IgA monomériques (80%)**
- **La réponse anticorps IgA est très rare**
- **Absence de fixation du complément**
- **Inhibition de plusieurs fonctions:**
 - Chemotactisme (Van Epps & Williams, *J Exp Med* 1976)
 - Phagocytose via les IgG (Wilton, *Clin Exp Immunol* 1978; Nikolova, *JLeuk Biol* 1995)
 - Activités bactéricides (Van Epps et al. *Cell Immunol* 1978)
 - Sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (Wolf et al. *Blood* 1994).
- **Patients déficients en IgA :**
 - Augmentation des survenues d'allergie et de maladie auto-immunes (Schaffer, *Immunodef Rev* 1991).

➤ **Les IgA ont une fonction anti-inflammatoires**

Fonction des IgA dans la circulation



Fc récepteur aux IgA (CD89 ou FcαRI)

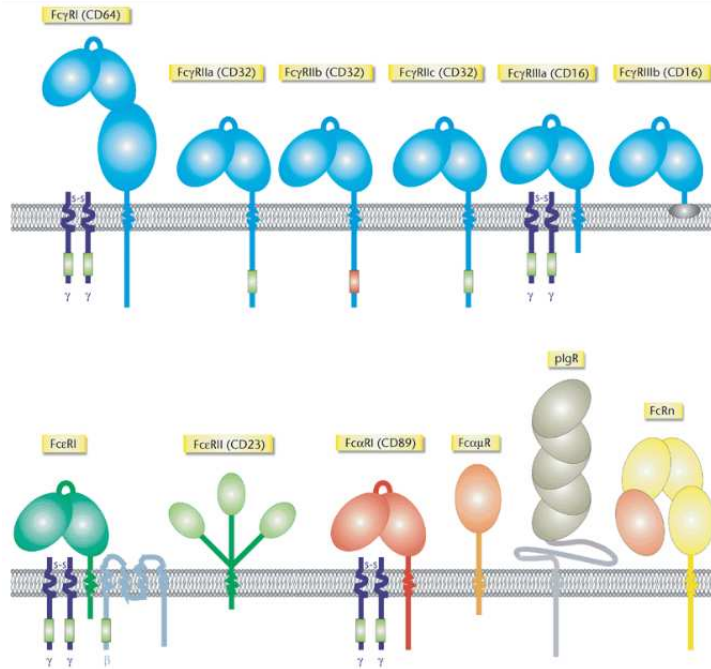


- Expression du CD89
 - Cellules Myéloïdes (monocytes, neutrophiles, dendritic cells, Kupffer cells, eosinophiles)
 - Absent des cellules mésangiales
- Ligands
 - IgA1 and IgA2
 - C reactive (CRP)

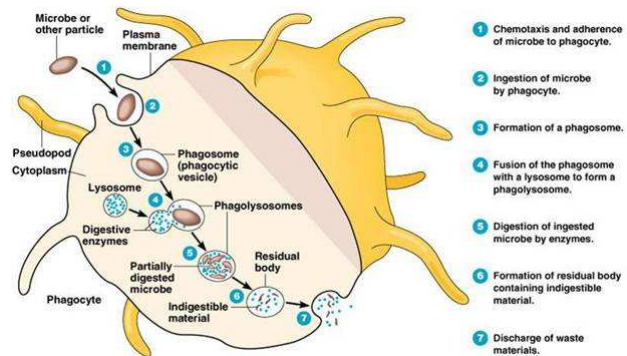
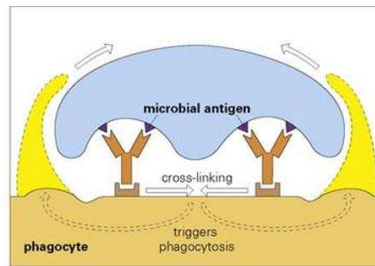
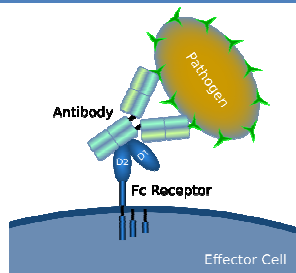
ITAM: Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif

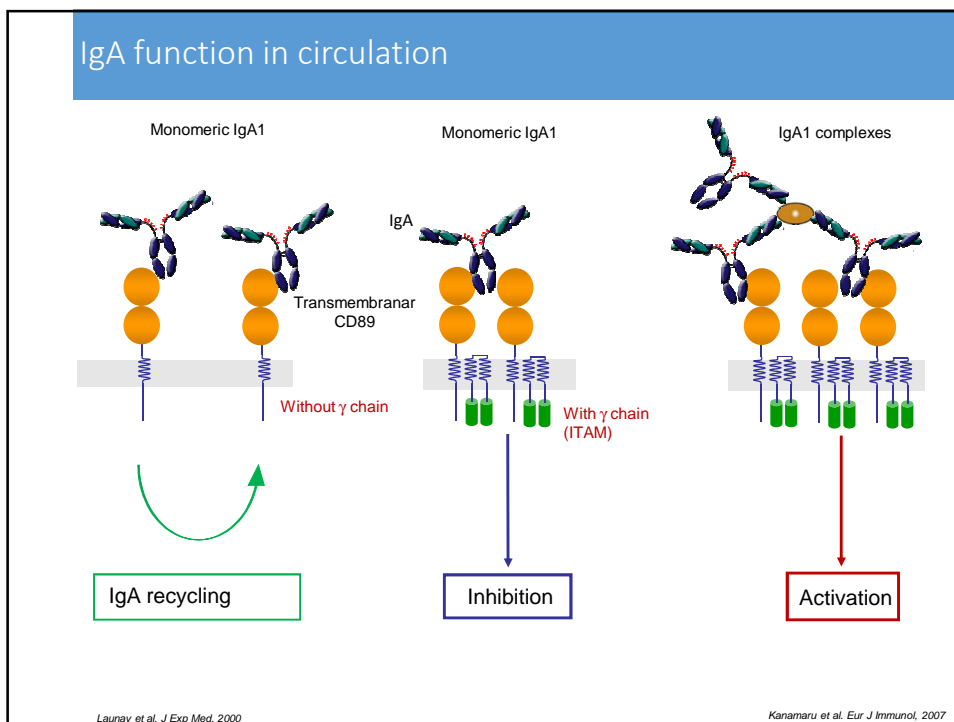
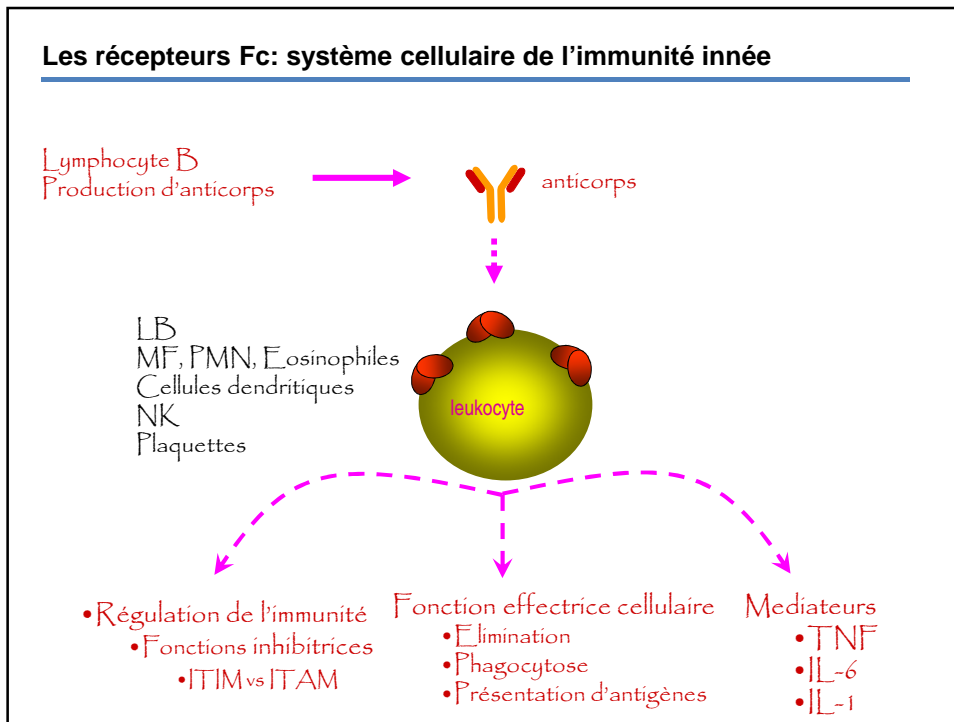
Adapté de Monteiro and Van De Winkel, 2003

Les Fc récepteurs



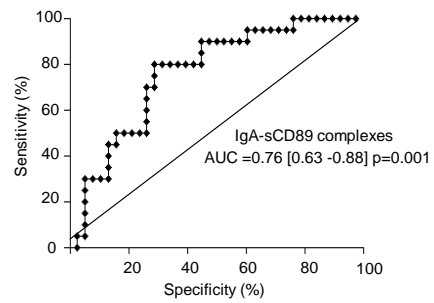
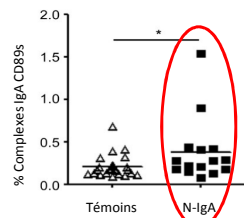
La phagocytose médiée par les Fc récepteurs



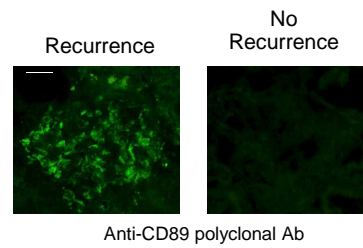
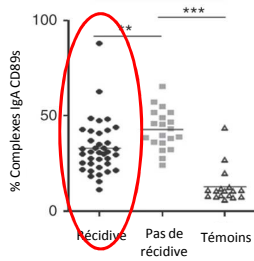


Circulating IgA1-sCD89 complexes in IgAN patients

IgA1-sCD89 complexes in IgAN



IgA1-sCD89 complexes in recurrence of IgAN



Berthelot et al., Kidney Int, 2015

Modèles animaux

Différences Homme/Souris dans le système IgA

Homme

Human IgA

Souris

Murine IgA

α chain

EC1

EC2

Pathogenic IgA1-sCD89 complexes

Launay et al. 2000

No murine homologous for CD89

Les souris qui expriment le CD89 humain développent une N-IgA

semaines 6 12 24

IgA

Sérum

CD89Tg → SCID

Hématurie et protéinurie faible

Weeks	CD89Tg	SCID
6	0	0
12	~15	~5
18	~45	~10
24	~65	~15

Weeks	CD89Tg	SCID
6	~0.01	~0.01
12	~0.01	~0.01
18	~0.02	~0.01
24	~0.04	~0.01

Sérum absorbé avec un Ac anti-CD89

SCID

Hématurie +

Launay P. et al. J Exp Med 2000

Quelle forme du CD89 est impliquée?

Wild type R209L

Lt Tg Lt Tg

R L

Serum transfer

Lt serum FcαRI_{R209L} Tg serum

IgA (x400)

Kanamaru et al Eur J Immunol 2007

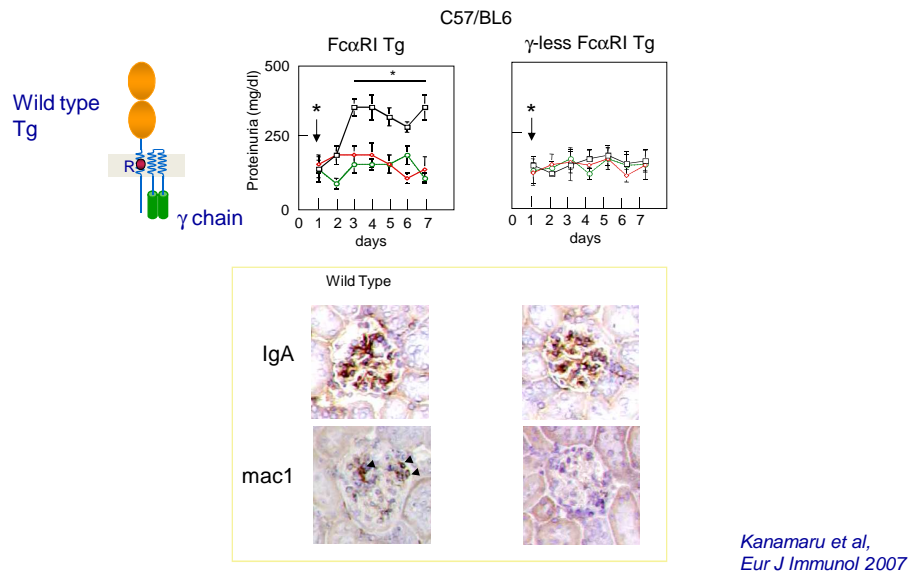
Quel est le rôle du CD89 transmembranaire?

D1 D2

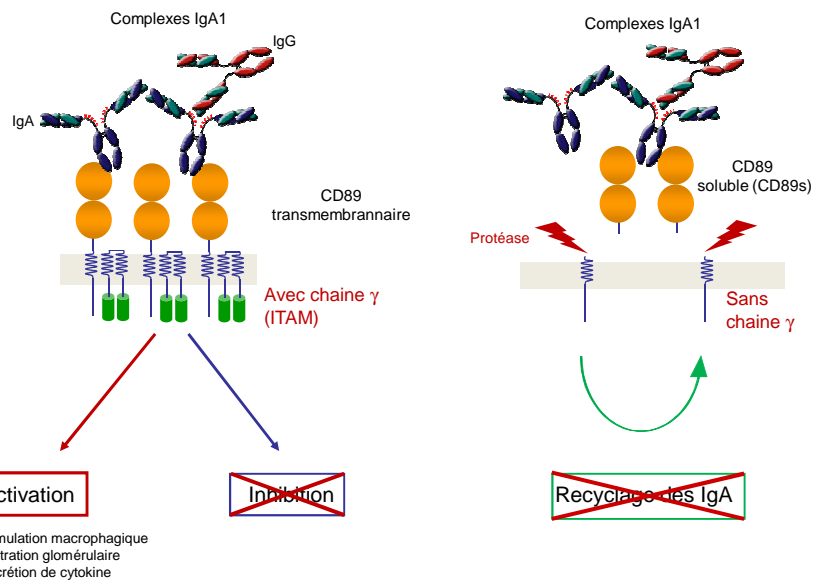
R L

FcαRI_γ2

L'activation de CD89 induit la protéinurie et l'infiltrat macrophagique



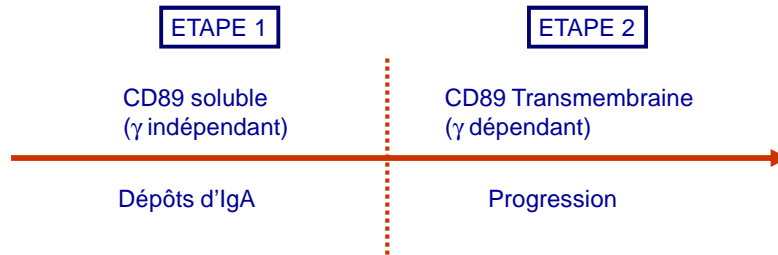
Les fonctions de CD89 dans la N-IgA



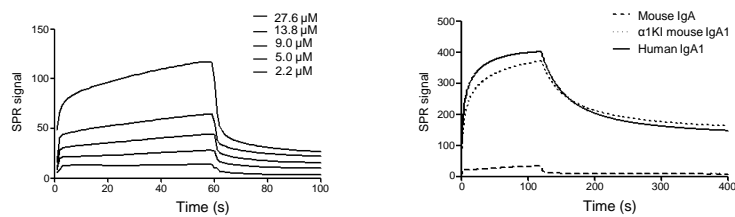
Kanamaru et al. Eur J Immunol, 2007

40
Launay et al. J Exp Med, 2000

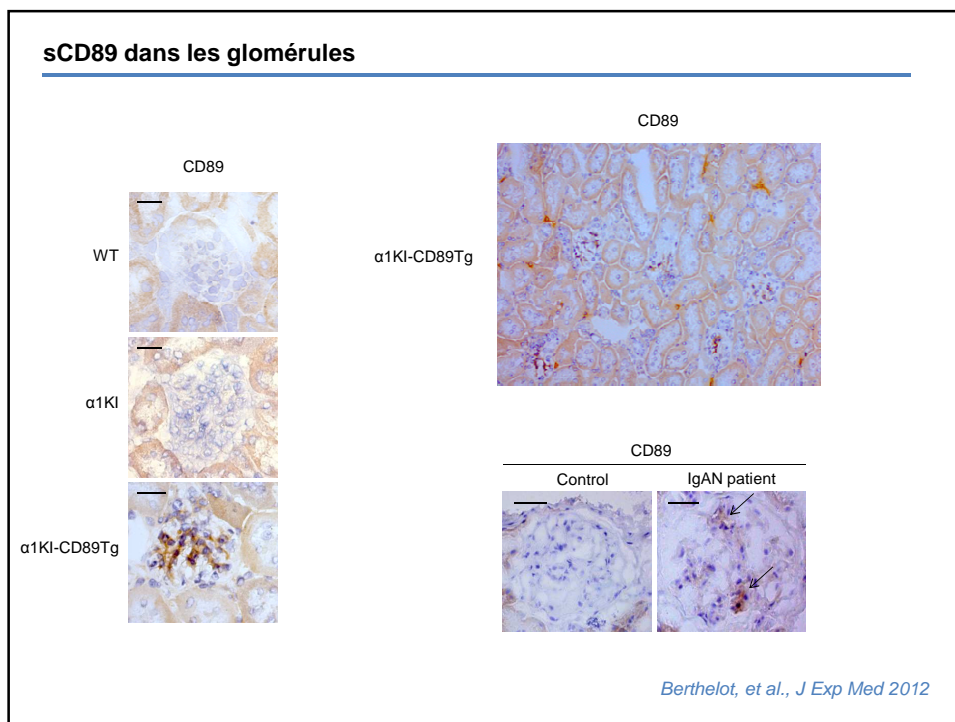
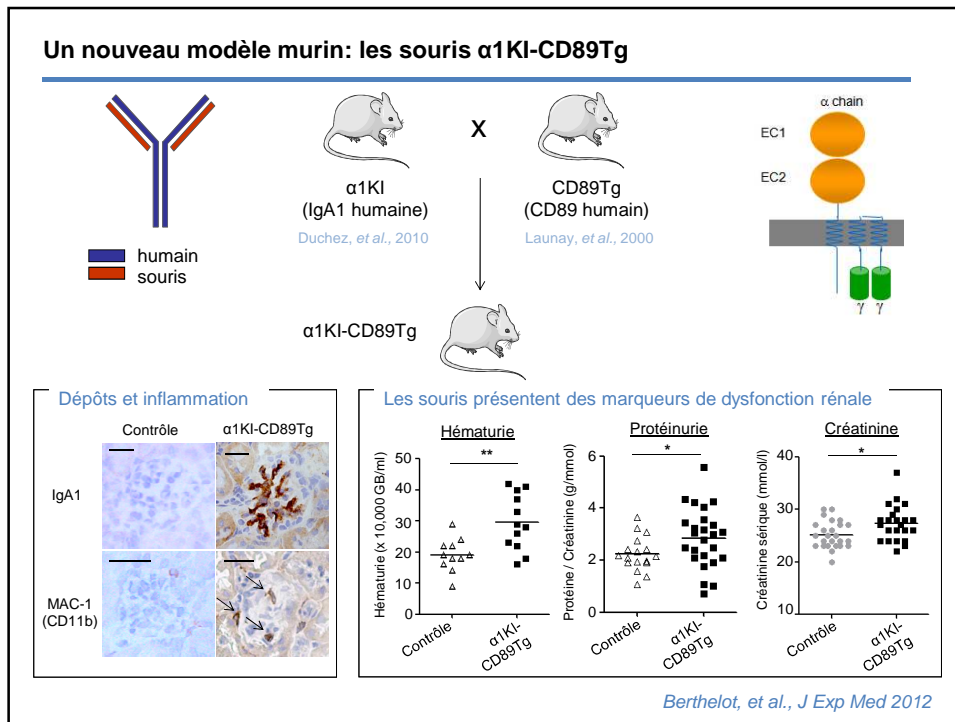
Rôle de CD89 dans le développement de la N-IgA



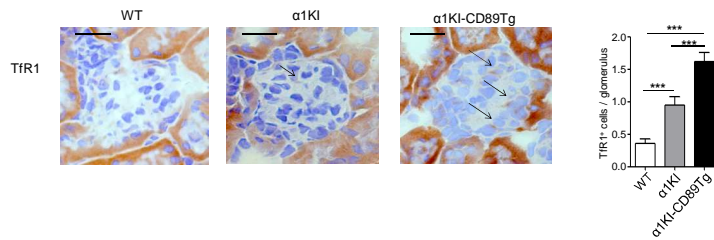
Les IgA murines lient faiblement le CD89 humain



Berthelot, et al., J Exp Med 2012



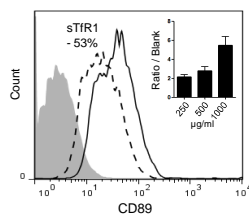
Le TfR est surexprimé dans le mésangium des souris $\alpha 1\text{KI-CD89Tg}$



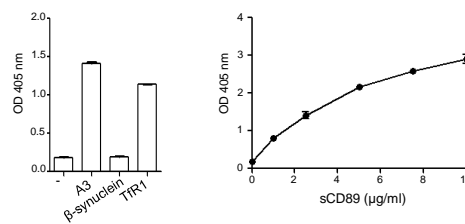
Berthelot et al. J Exp Med 2012

Le CD89 lie le TfR directement et induit sa surexpression

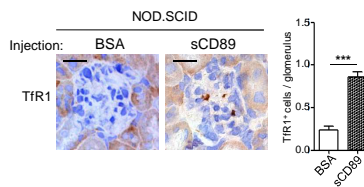
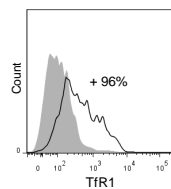
Liaison du CD89s sur les cellules mésangiales



Liaison du CD89s sur le TfR in silico

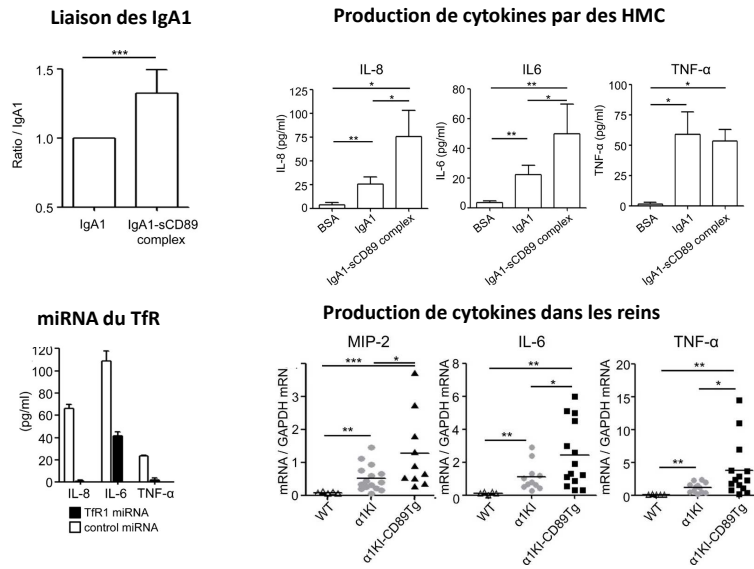


CD89s induit sans les IgA la surexpression du TfR



Berthelot, et al., J Exp Med 2012

Le CD89 des complexes augmente la fixation des IgA1 et l'activation cellulaire



Berthelot, et al., J Exp Med 2012

Quel autre facteur pourrait intervenir dans les mécanismes de dépôts d'IgA1?

La transglutaminase 2

Famille des TGases:

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7

FXIII

La TGase2:

Fonction: physiologiques:

Cicatrisation

Autophagie

Associée à des pathologies:

Maladie coeliaque

Maladie de Huntington

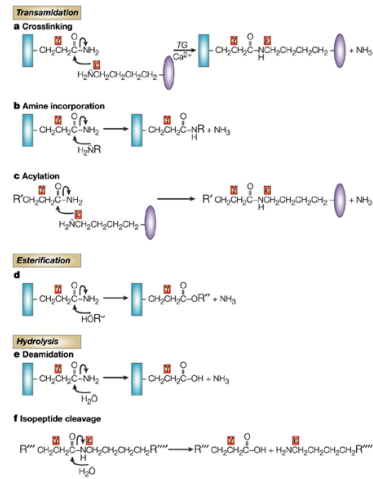
Cancer

Sclérose en plaques

Inflammation

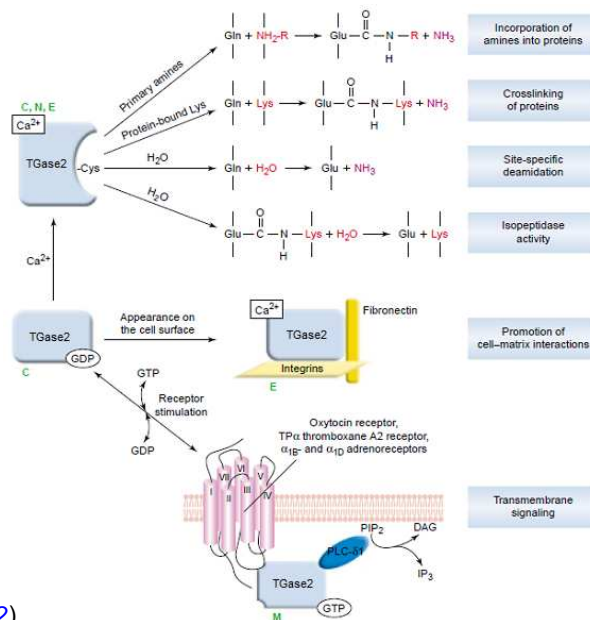
Fibrose (rénale, pulmonaire...)

Enzyme aux nombreuses activités:



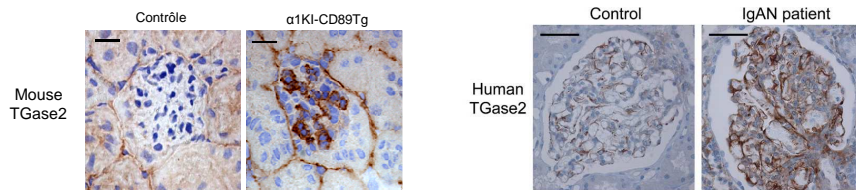
Nature Reviews | Molecular Cell Biology

La transglutaminase 2



(Fesus and Piacentini 2002)

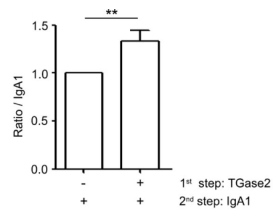
La TGase2 est surexprimée dans la N-IgA



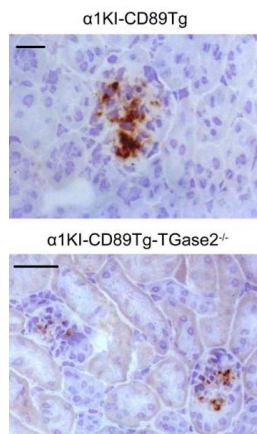
Berthelot, et al., J Exp Med 2012

La TGase2 est essentielle à la formation des dépôts d'IgA

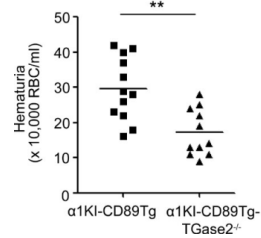
La TGase2 augmente la liaison des IgA



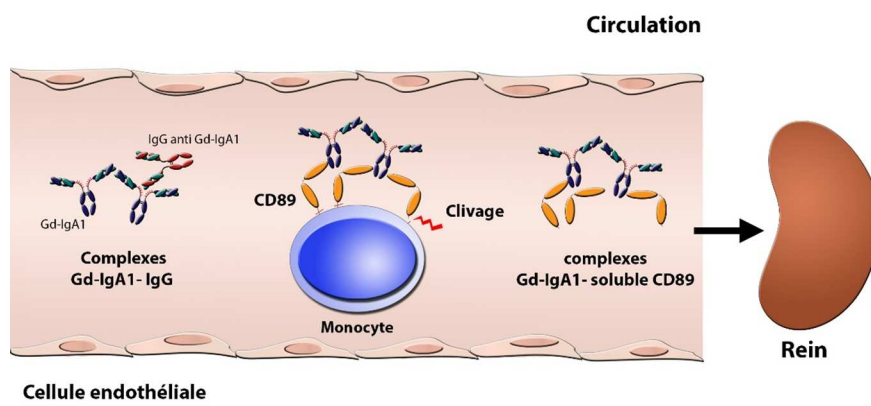
En absence de TGase2, les dépôts diminuent



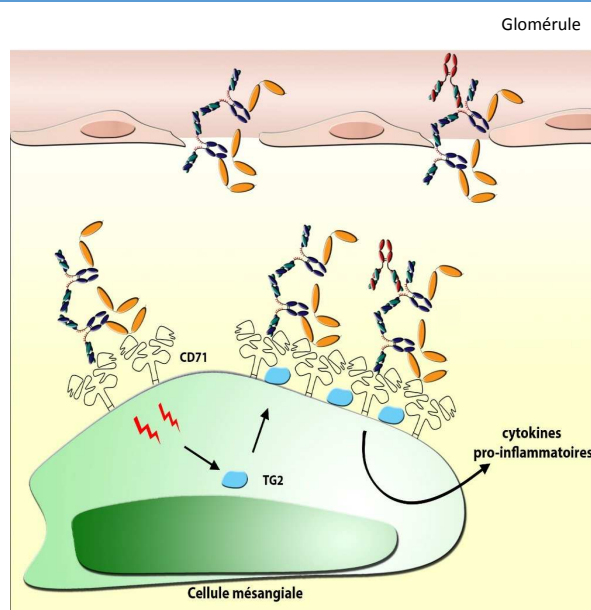
En absence de TGase2, l'hématurie diminue



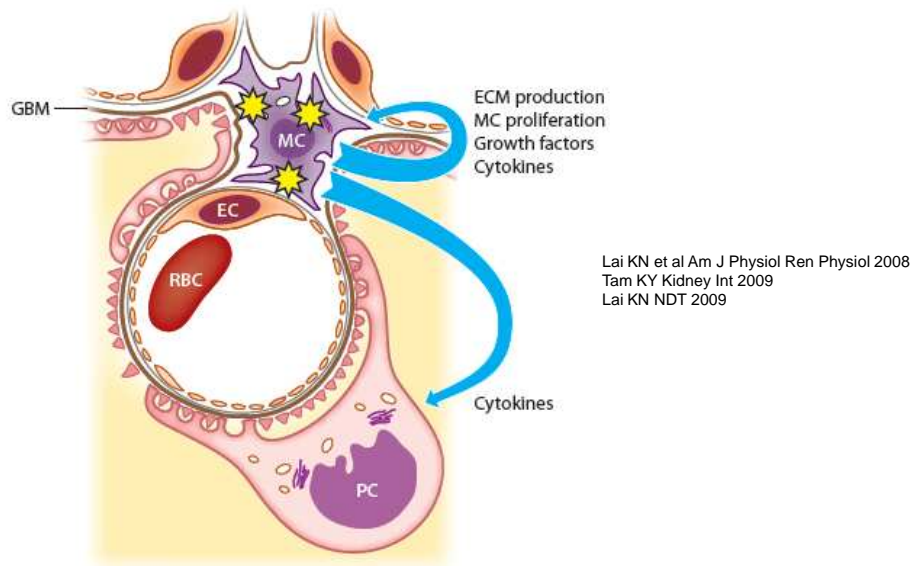
Mécanisme pathologique



Mécanisme pathologique



Crosstalk entre les cellules mésangiales et les podocytes



(from Mestecki et al . Annu Rev Pathol 2012)

Conclusion

La néphropathie à IgA est une maladie multifactorielle

Caractérisée par des dépôts mésangiaux d'IgA1 polymériques et dégalactosylées

Associés à C3, MBL et CD89s

Richard Glassock, conclusion du symposium sur la N-IgA, Nanjing, Chine 2013.

Liens entre intestins et rein dans la N-IgA?

Rôle des antigens alimentaires dans la N-IgA

- IgA1 anti-gliadine circulantes chez les patients N-IgA

(Coppo et al JASN 1992)

- Albumine sérique bovine (BSA) dans les complexes d'IgA

(Forniaseri et al NDT 1988)

- Antigènes alimentaires dans les dépôts rénaux d'IgA chez les patients N-IgA

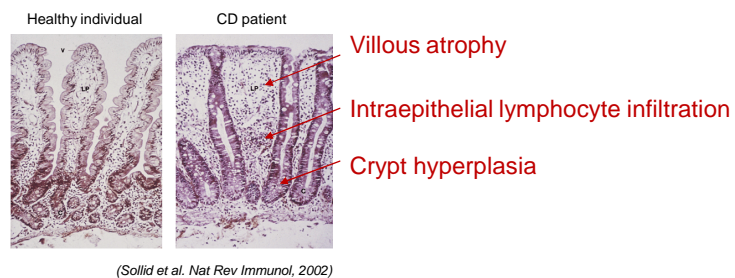
(Sato M et al 1988)

- Réactivité rectale aux antigènes alimentaires chez les patients N-IgA

(Smerud et al 2010)

Maladie cœliaque (CD)

- Entéropathie Malabsorptive induite par le gluten
- Gluten: glutenins and gliadines
- HLA-DQ2 et-DQ8
- 0.5-1% de la population

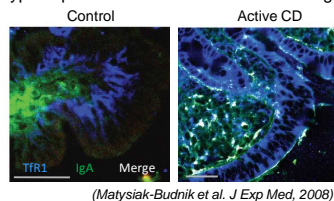


- IgA et IgG contre gliadine, TG2 and endomysium

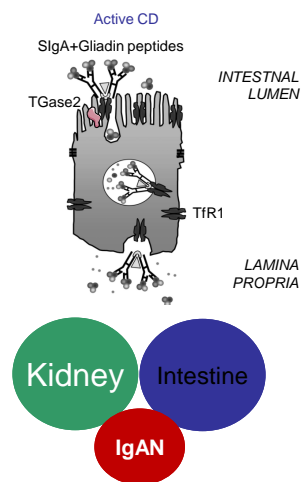
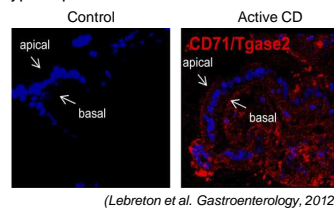
Mécanismes pathologiques communs CD et N-IgA

- Galactose-déficient IgA1 anti-TG2 dans le sérum des patients CD *(Lindfors et al. J Clin Immunol, 2010)*
- 4% (vs 1%) des patients N-IgA développent la CD
- IgA et IgG anti-endomysium chez les patients N-IgA *(Pierucci et al. Am J Kidney Dis, 2002)*

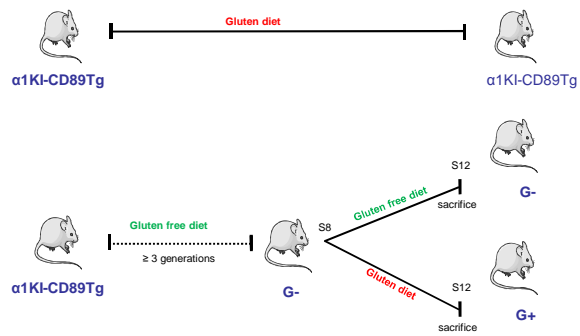
Hyperexpression and colocalization TfR1-IgA



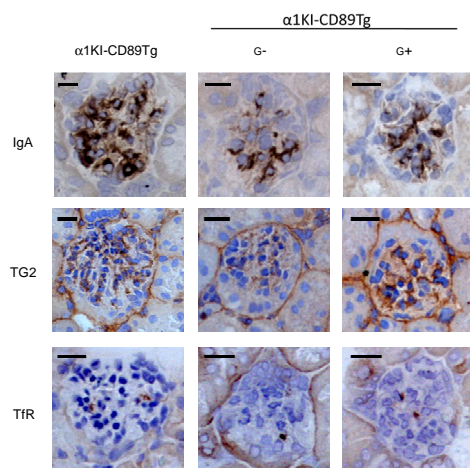
Hyperexpression and colocalization TfR1-TG2



Gluten free diet protocol

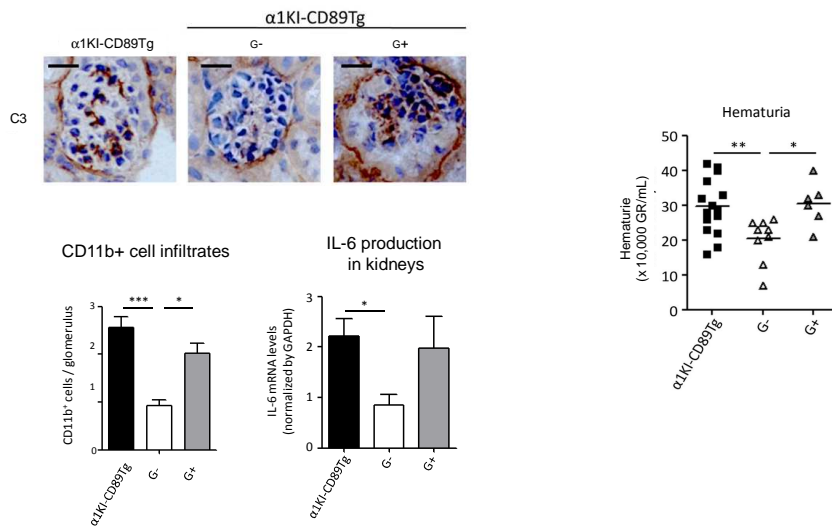


La diète sans gluten diminue les dépôts



Papista C, et al, Kidney International, 2015

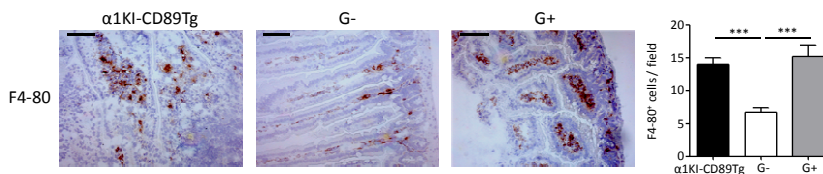
Diminution de l'inflammation et de l'hématurie



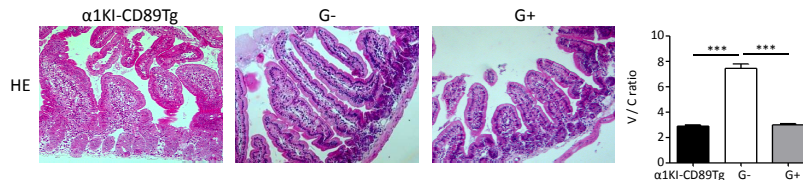
Papista C, et al. *Kidney International*, 2015

Le gluten induit des anomalies intestinales dans le modèle

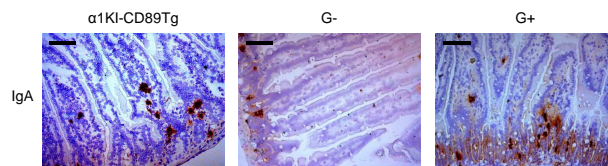
Increased T cell and macrophage infiltration in the intestine of gluten-fed mice



Increased villous atrophy with crypt hyperplasia in the intestine of gluten-fed mice



Increased IgA response in the intestine of gluten-fed mice



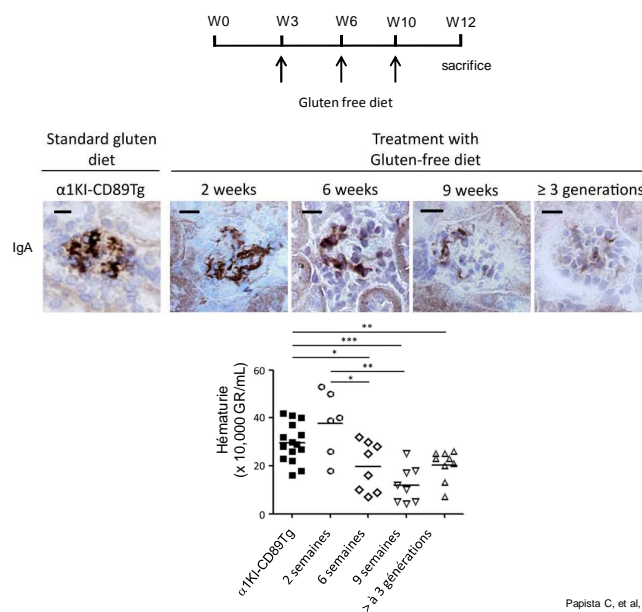
La diète sans gluten traitement de la N-IgA?

Test de la diète sans gluten chez des patients N-IgA:

- 29 patients de 6 mois à 4 ans
- Diminution des complexes d'IgA
- Diminution de la protéinurie
- Pas de changement au niveau du déclin de la fonction rénale

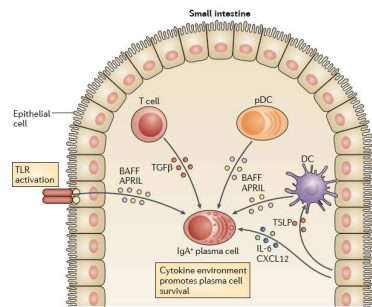
Coppo R, et al. Clin Nephrol 1990

Courte diète sans gluten chez la souris

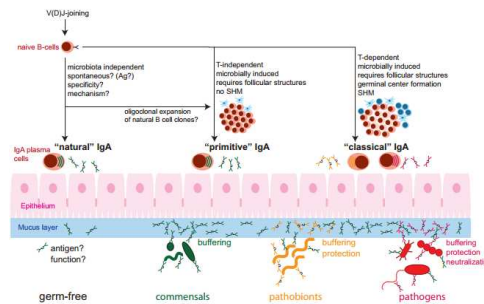


Papista C, et al, Kidney International, 2015

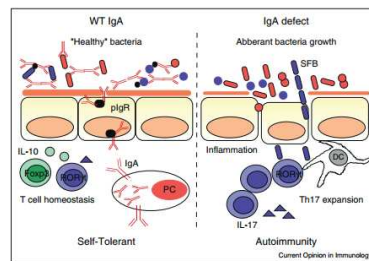
The gut microbiota mediates development of immune system



Microbiota ↔ IgA production



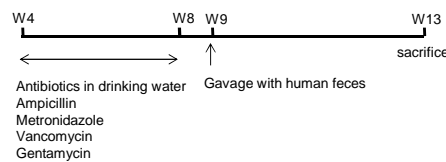
Slake, Front Immunol, 2012

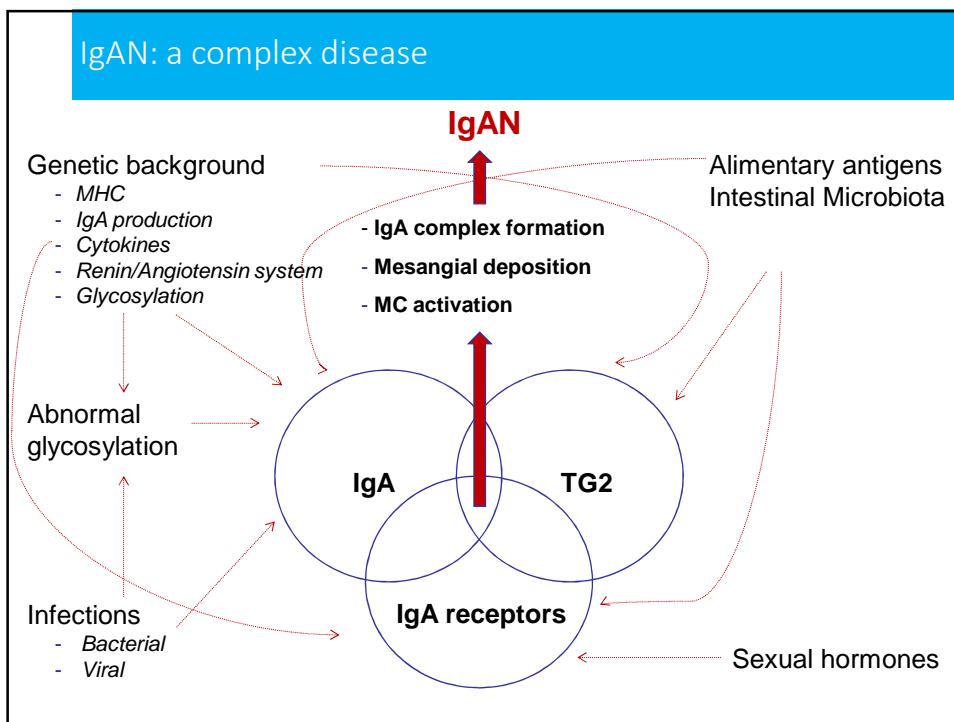
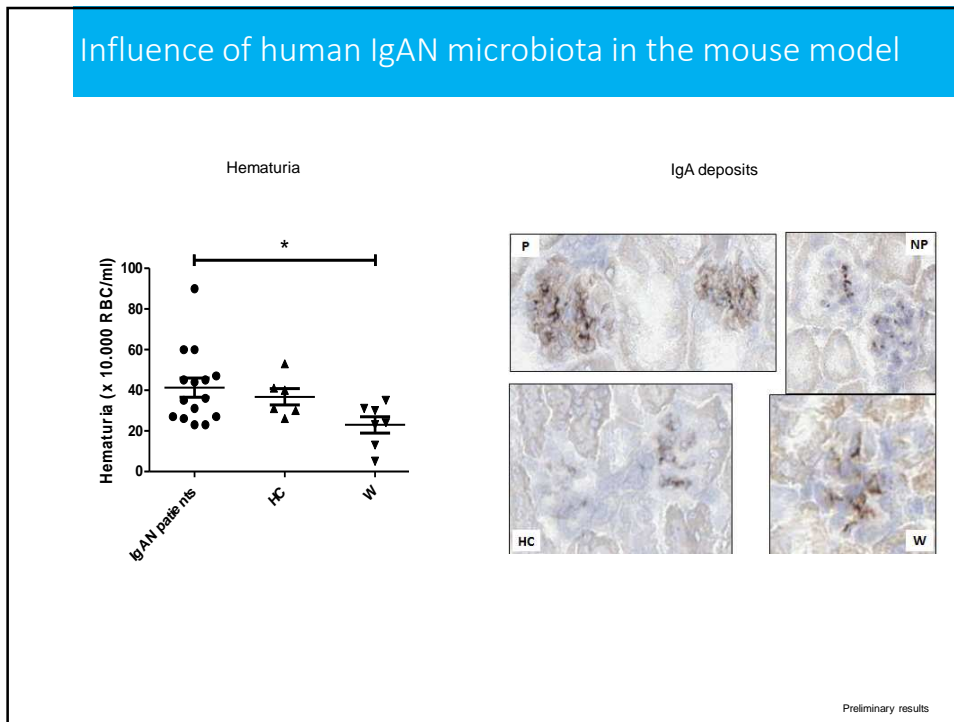


Sutherland, Cur Opin Immunol, 2012

Microbiota in IgAN

- Modified fecal microbiota in IgAN compared to controls (De Angelis M et al Plos One 2014)
- Modified salivary microbiota in IgAN compared to controls (Piccolo M et al Microb Ecol 2015)
- Mice overexpressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy (McCarthy DD et al J Clin Invest 2011)







Symposium on IgA nephropathy

Rejoignez nous au 14th International Symposium on IgA Nephropathy

Du 14 au 17 septembre 2016

32 présentations

Origine des IgA
Génétique
Pathophysiologie
Environnement
Biomarqueurs
Traitements conventionnels et innovants

<http://iiqann-tours-2016.com/>

CME Course IWG-ERA-EDTA

Le 16 septembre

10 présentations

Génétique
Environnement
Traitements

