

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique**
جامعة امحمد بوقرة بومرداس



**Faculté des Sciences
Département de Biologie**

Mémoire de fin d'étude En vue de l'obtention d'un Diplôme de
MASTER

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologique
Spécialité : Génétique

Thème

**L'association entre les allèles HLA et les étiologies
d'insuffisance rénale chronique terminale**

Présenté par : Merah Asma et Khemalou Yasmine Meriem

Soutenu le 23/06/2024, devant le jury composé de :

Mme Benhabyles N.	MCA (FC/ UMBB)	Présidente
Mme Henna K.	MCB (FC/ UMBB)	Examinatrice
Mme Sifi B.	Chargée de recherche (IPA)	Promotrice
Mme Mahiddine L.	MCB (FC/ UMBB)	Co-promotrice

Année universitaire 2023/2024

Remerciements

En premier lieu, nous remercions le tout puissant ALLAH de nous avoir donné la santé, la force, la volonté et la patience durant nos longues années d'études.

Tout d'abord, nous tenons à remercier tous les membres de l'administration de l'Institut Pasteur qui ont facilité la réalisation de ce travail et ont mis à notre disposition tous les moyens nécessaires. Nous tenons particulièrement à remercier les employés du laboratoire d'Immunogénétique et de Transplantation.

Nous tenons à remercier notre promotrice Docteur SIFI B. Médecin spécialiste en immunologie et chargée de recherche à l'IPA pour son soutien, sa gentillesse, sa précieuse guidance tout au long de ce projet et surtout ses judicieux conseils.

Nous tenons à remercier notre adorable Co-promotrice Docteur MAHIDDINE L. Maitre de conférences B à l'UMBB pour sa gentillesse, ses encouragements, sa patience et sa disponibilité, sa guidance précieuse tout au long de ce projet et surtout ses judicieux conseils ainsi que pour tous ses efforts avec nous.

Nous tenons à exprimer notre profond respect et nos remerciements à :

Docteur BENHABYLES N. Maitre de conférences A à l'UMBB, pour l'honneur qu'il nous a donné en acceptant de présider le jury de ce mémoire, et ce en dépit de ses nombreuses tâches et obligations.

Docteur HENNA K. Maitre de conférences B à l'UMBB, pour avoir eu la gentillesse d'accepter de faire partie de ce jury et d'examiner notre travail.

Nous adressons aussi nos sincères remerciements à tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce projet, aux personnes qui malgré que leurs noms ne figurent pas dans ce document, étaient toujours prêtes à aider et contribuer dans le bon déroulement de ce travail.

اهداء

فإنما طلبنا العلم لوجه الله تعالى، ولم نرد بذلك الا وجه الله وذلك فضل الله يؤتيه من يشاء. الحمد لله اولا واخيرا، الذي بنعمته تتم الصالحات. فكل هذا النجاح لم يكن لولا فضل الله ورحمته.

الى نفسي التي لم تستسلم والتي وقفت في وجه كل الصعوبات، التي كانت كلما تعثرت وسقطت اعادت النهوض بعزيمة وجد أكثر، لقد كان الطريق طويلا وشاقا ولكنك اثبت أن النجاح صعب لكن ليس مستحيلا .

إلى صديقتي العزيزة وشريكتي في مشروع المذكرة، أرسل إليك كل الامتنان والتقدير لمجهوداتك الرائعة وتفانيك الذي لا يواهي. بفضلك وبفضل تعاوننا المثمر، تمكنا من إنجاز هذا المشروع بنجاح. أتمنى لنا مستقبلا مشرقا ونجاحا باهرا. شكرا لك على كل شيء

الى من منحتني الحياة، الى أمي غاليتي التي كانت مثالا للتضحية والعطاء، فنجاحي هذا ثمرة تعبك ودعمك.

الى سندي، الى ضلعي، أبي الحبيب، الذي لم يتوانا يوما عن تقديم كل الدعم والمساندة، الذي لم يرد لي طلبا.

والذي اهدىكم نجاحي هذا، الذي كان ثمرة جهدكم ودعائكم. فها أنا اليوم ارفع رؤوسكم فخرا واعتزاز بي.

إلى أختي الوحيدة، إلى إخوتي الاعزاء شكرا على دعمكم.

إلى رفيقاتي الدرب، صديقاتي اللواتي تقاسمنا معا أيام الدراسة بحلوها ومرها.

إلى كل من دعمني وآمن بي، وشجّعني على المضي قدماً، أهدى لكم هذا النجاح، فهو ثمرة دعمكم ودعواتكم.

مع خالص الشكر والتقدير.

أسماء مراج

اهداء

الحمد لله الذي لا ينقطع فضله، ولا ينتهي جوده، ولا يخيب رجاء من سأله، الحمد لله الذي بفضلته تتم الصالحات، وبمنته يبلغ المرء ما يرحوه، يسّر لنا البدايات، وبارك لنا في السير، وسدد خطانا نحو النجاح، حتى بلغنا غاياتنا.
والصلاة والسلام على أشرف الخلق، وعلى آله وصحبه أجمعين.
أهدي هذا النجاح:

إلى نفسي:

شكرًا لي على صبري ومثابرتي، وعلى إيماني بقدراتي، و عدم استسلامي أمام التحديات، شكرًا على كلّ ليلة سهرتها، وكلّ جهد بذلته للوصول إلى هذا اليوم. أنا فخورة بنفسي وبما حققته.

إلى زميلتي في بحث التخرج:

شكرًا لك على تعاونك المثمر، ودعمك المستمر، وعلى كلّ ما قدمته من مساعدة ومساندة، لا أستطيع أن أتخيل إنجاز هذا البحث دونك أهدى لك هذا النجاح، فأنت تستحقين كلّ التقدير والاحترام.

إلى قدوتي وأيقونتي في الحياة، إلى من تعلمت منها الصبر والكفاح أمي الحبيبة.

إلى من تفخر بي دائمًا، وتدعم مسيرتي بكل حب، جدتي الغالية.

إلى من تسعدها نجاحاتي، وتشاركني فرحتي بكل صدق، خالتي الحبيبة.

إلى من رزقني الله بهن، إلى أسماء وكل صديقاتي

إلى كل من دعمني وآمن بي، وشجّعني على المضي قدمًا، أهدى لكم هذا النجاح، فهو ثمرة دعمكم ودعواتكم.

مع خالص الشكر والتقدير.

ياسمين مريم خمالو

اهداء

إلى جميع من يصارعون مرض الفشل الكلوي المزمن، نهدي لكم هذه المذكرة كشعلة من الأمل.
ندرك تماما التحديات التي تواجهونها، ونقدّر صبركم وإرادتكم في مواجهة هذا المرض.
نأمل من خلال بحثنا هذا أن نساهم في تحسين رحلة علاجكم، وأن نخفّف من آلامكم
ونساعدكم على عيش حياةٍ أفضل بإذن الله.
مع خالص تمنياتنا لكم بالشفاء.

Index des figures

Figure 1: Physiopathologie des lésions rénales.....	8
Figure 2: Coupe histologique de cortex rénale. A gauche, un glomérule (GL) normal dans l'espace de Bowman (BO). A droite, l'accumulation de cellules inflammatoires dans l'espace de Bowman forme un croissant (CR) qui comprime le glomérule .	9
Figure 3: Structure du rein et des néphrons .	9
Figure 4: La structure et l'organisation des gènes du HLA classe I.	15
Figure 5: La structure et l'organisation des gènes du HLA classe II.	16
Figure 6: Nomenclature des allèles HLA	17
Figure 7: Les différentes étapes de l'extraction de l'ADN à partir du sang total. (a) lyse des globules rouges, (b) lyse des globules blancs, (c) purification de l'ADN, (d) précipitation de l'ADN.....	24
Figure 8: Le spectrophotomètre « MaestroNano »	25
Figure 9: Structure des gènes HLA chez l'Homme.	26
Figure 10: Constituants du Kit One Lambda « LABType SSO » utilisés pour la pré PCR.....	27
Figure 11: La pré PCR pour le typage HLA selon la méthode SSO.	28
Figure 12: Thermocycleur Biometra	28
Figure 13: Constituants du Kit One Lambda « LABType SSO » utilisés pour la post-PCR.....	29
Figure 14: Mécanisme de détection d'allèles HLA par technologie Luminex..	30
Figure 15: Révélation de l'hybridation des sondes associées aux billes avec les régions d'ADN cibles.....	31
Figure 16: Appareil de lecture de la fluorescence de marque Luminex.	31
Figure 17: Interface de l'ordinateur montrant les résultats du typage générés par le logiciel HLA Fusion.	32
Figure 18: Association des allèles HLA- A*01 , B*44, DR*07 et DQA*02 avec le risque de développer l'insuffisance rénale chronique secondaire à l'HTA.	47
Figure 19: Association des allèles HLA- A*26, B*52 avec le risque de développer l'insuffisance rénale chronique secondaire à l'N-IgA.	49
Figure 20: Association des allèles HLA- A*02 , DR*03, DQA*01 , DQA*05 et DQB*02 avec le risque de développer l'insuffisance rénale chronique secondaire à l'ND	51
Figure 21: Association des allèles HLA- A*30, DR*07 et DQA*02 avec le risque de développer une l'insuffisance rénale chronique secondaire à polykystose.....	53
Figure 22: Association des allèles HLA- B*38, DR*04, DQA*02, DQA*03et DQA*04 avec le risque de développer l'insuffisance rénale chronique secondaire à le RVU.....	55
Figure 23: Association des allèles HLA- DR*13 et DQA*05 avec le risque de développer l'insuffisance rénale chronique secondaire à l'UP	56

Index des tableaux

Tableau I: les stades de l'IRC selon le niveau de DFG.....	4
Tableau II: données concernant les patients et la population témoin.	22
Tableau III: Le volume calculé des différents réactifs utilisés pour la préparation du mélange réactionnel	27
Tableau IV: Fréquences des allèles HLA-A chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale comparés à des témoins sains.	36
Tableau V: Fréquences des allèles HLA-B chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale comparés à des témoins sains.	39
Tableau VI: Fréquences des allèles HLA-DRB1 chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale comparés à des témoins sains.	40
Tableau VII: Fréquences des allèles HLA-DQA1 chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale comparés à des témoins sains.	44
Tableau VIII: Fréquences des allèles HLA-DQB1 chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale comparés à des témoins sains.	45
Tableau IX: La force d'association entre les allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique secondaire à l'HTA.	46
Tableau X: Force d'association entre les allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique secondaire à la Néphropathie à IgA	47
Tableau XI: Force d'association entre les allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique secondaire à la Néphropathie diabétique.....	49
Tableau XII: Force d'association entre les allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique secondaire à la polykystose.....	52
Tableau XIII: Force d'association entre les allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique secondaire au Reflux vésico-urétral	54
Tableau XIV: Force d'association entre les allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique secondaire à l'Uropathie malformative	56

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADPKD: Polykystose rénale autosomique dominante

APOL1 : Apolipoprotéine L1

ARN : Acide Ribonucléique

ARPKD: Polykystose rénale autosomique récessive

AVC : accident vasculaire cérébral

BUN: L'azote uréique sanguin

CD : Cluster de différenciation

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité

CPAg: les cellules présentatrices d'antigènes

DFG: Débit de filtration glomérulaire

DP: La dialyse péritonéale

EDTA : Éthylène-diamine-tétra-acétique

GB: Globules blancs

GNF: Glomérulonéphrite fibrillaire

GR: Globules rouges

HBs : Antigène de surface de l'hépatite

HCV : Virus de l'hépatite C

HIV: Virus de l'immunodéficience humaine

HLA: Human Leukocyte Antigen

HTA: L'hypertension artérielle

IgA: l'immunoglobuline A

IRC: l'insuffisance rénale chronique

IRCT: L'insuffisance rénale chronique terminal

LED: lupus érythémateux disséminé

MPGN: Glomérulonéphrite membranoproliférative

MRC: maladie rénale chronique

NARV : la néphropathie aiguë à rechute vasculaire

ND: Néphropathie diabétique

NFK: National Kidney Foundation

N-IgA: Néphropathie à IgA

NSAIDs : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

OR : Odds Ratio

PA: pression artérielle

PCR-SSO: Polymérase Chain Réaction – Séquence-Spécifique Oligonucléotides

PKD1: protéine appelée polycystine-1

PKD2: protéine polycystine-2,

PKR: Polykystose rénale

PR : polyarthrite rhumatoïde

RVU: Reflux vésico-urétral

SAPE : streptavidine- Phyco Erythrine

SDS : Sodium Dodecyl Sulfate en anglais

SLB : Solution de lyse des globules blancs

SLR : Solution de lyse des globules rouges

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

TCR : Récepteur des cellules T

ROS : Reactive oxygen species

TFG : Taux de filtration glomérulaire

UM: Uropathie malformative

UTI: L'infection urinaire chronique

SOMMAIRE

Sommaire

Index des figures

Index des tableaux

Liste des abréviations

Introduction Générale..... 1

Chapitre I: Rappels bibliographiques

1. Généralités sur la maladie rénale chronique	4
1.1 Classification de l'insuffisance rénale chronique.....	4
1.2 Epidémiologie.....	4
1.3 Etiologie de la maladie	5
1.4 Facteurs de risques.....	7
1.5 Physiopathologie	8
1.6 Les manifestations cliniques de l'insuffisance rénale chronique	10
1.7 Evolution des IRC et apparition de complications	10
1.8 Diagnostic des IRC.....	12
1.9 Les marqueurs biologiques dans le diagnostic des IRC	12
1.10 Stratégie thérapeutique et prise en charge du malade.....	13
1.11 Mesures de prévention de la néphropathie	14
2. Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité « Système HLA »	15
2.1 Rappels sur l'organisation du système HLA et son rôle	15
2.2 Le polymorphisme des gènes HLA	17
2.3 Nomenclature des allèles HLA.....	17
2.4 La pertinence de l'étude des allèles HLA dans la compréhension de la génétique de l'IRC	18
2.5 Importance du typage HLA dans la prise en charge de l'IRC.....	18
2.6 Interaction cruciale entre facteurs génétiques, allèles HLA et l'environnement dans l'insuffisance rénale chronique	19
2.7 La méthodologie de recherche des associations entre les allèles HLA et l'IRC	19

Chapitre II: Matériel et Méthodes

1. Matériel biologique	22
2. Méthodes	22
2.1. Extraction de l'ADN à partir du sang total par la méthode « Salthing out ».....	22
2.2. Contrôle quantitatif de l'ADN extrait.....	25

2.3. Typage HLA par la méthode PCR-SSO (Single-Strand Oligonucleotide).....	26
2.4 Analyses statistiques des données	33

Chapitre III: Résultats

1.Comparaison des fréquences alléliques HLA entre les patients et les témoins	35
2.Quantification de la force et la direction de l'association entre les allèles et la pathologie à partir d'odds ratio	46

Chapitre IV: Discussion.....58

Conclusion et perspectives..... 67

Références bibliographiques 69



**INTRODUCTION
GÉNÉRALE**

Introduction Générale

L'insuffisance rénale chronique (IRC) constitue un défi majeur de santé publique à l'échelle mondiale, avec des projections indiquant qu'elle deviendra la cinquième principale cause de décès d'ici 2040 (Foreman *et al.*, 2018). Environ 10 % de la population mondiale est touchée par une néphropathie, ce qui correspond à environ 850 millions de personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC). L'incidence de l'IRC varie en fonction des régions géographiques. Son taux est plus élevé en Amérique du Nord et en Europe et plus bas en Afrique et en Asie (Lantz, 2019).

En Algérie, on ne compte pas moins de quatre millions de personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique, avec 26 000 malades dialysées et seulement 250 transplantations d'organes par année, et cela en raison du faible nombre de donneurs par rapport à la demande croissante (Abdoush, 2022). D'où la nécessité de promouvoir la transplantation d'organes provenant de donneurs décédés comme une solution potentielle à cette problématique croissante (Abdoush, 2022).

Les étiologies de l'IRCT sont variées et englobent des pathologies telles que la néphropathie diabétique et l'hypertension artérielle qui sont prédominants, en plus des maladies glomérulaires telles que la néphropathie à IgA, et les malformations congénitales qui touchent fréquemment les enfants (Harambat et Morin, 2023).

Des études menées sur l'origine de la survenue de ces pathologies incriminent souvent la présence de facteurs génétiques jouant un rôle crucial dans la prédisposition à ces affections et leur progression en IRCT (Loga *et al.*, 2023). En effet, les allèles du système Human Leukocyte Antigen (HLA) ont suscité un intérêt particulier en raison de leur rôle clé dans la régulation du système immunitaire et leur implication dans diverses pathologies (Loga *et al.*, 2023).

Le système HLA présente une grande diversité génétique, il est subdivisé en deux classes. Le système HLA de classe I comprend les loci HLA-A, HLA-B et HLA-C, tandis que la classe II englobe les gènes HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR (Loga *et al.*, 2023). Ces gènes sont localisés sur le chromosome 6 et sont extrêmement polymorphes, ce qui les rend plus susceptibles d'être associés à diverses maladies par rapport à d'autres gènes (Loga *et al.*, 2023).

Cette présente étude a pour but de réaliser une analyse génétique des loci HLA pour explorer leur association avec le risque de développer une IRCT secondaire à diverses pathologies. Pour cela, nous avons procédé au génotypage HLA de patients algériens atteints d'insuffisance rénale terminale. La distribution des allèles a été comparée entre le groupe des patients et un groupe d'individus sains afin d'élucider l'implication des allèles HLA dans le développement de cette maladie.

Cette problématique soulève des questions fondamentales sur le rôle des facteurs génétiques dans la susceptibilité à l'IRCT et sur leur contribution à sa pathogenèse. En effet, ces données sont d'un apport fondamental dans la compréhension des mécanismes immunogénétiques impliqués et l'identification de nouvelles approches de prévention et de traitement de cette maladie.

Dans notre étude, nous allons aborder cinq chapitres :

Chapitre 1 : Rappels bibliographiques où nous discuterons des généralités sur l'insuffisance rénale et ses causes, ainsi que sa relation avec le système HLA.

Chapitre 2 : Matériel et méthodes . Nous expliquerons les méthodes suivies pour le typage des allèles HLA des patients et les statistiques utilisées.

Chapitre 3 : Résultats où nous présenterons les résultats obtenus.

Chapitre 4: Discussion où nous comparons les résultats de notre étude avec d'autres études et proposerons plusieurs hypothèses.

Chapitre 5 : Conclusion et perspectives où nous résumerons nos conclusions et ce qui sera nécessaire pour les études futures.

CHAPITRE I :
RAPPELS
BIBLIOGRAPHIQUES

1. Généralités sur la maladie rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une maladie rénale qui se manifeste par une diminution permanente et irréversible de la fonction rénale sur une période d'au moins trois mois (Percevault, 2020). Dans ce cas, les reins ne peuvent plus filtrer le sang efficacement, réguler sa composition et sécréter des hormones. En cas d'IRC, le débit de filtration glomérulaire (DFG) diminue, conduisant souvent à une augmentation de la créatininémie et de l'urée sanguine (Fournaux, 2020). Cet état peut être la résultante de l'évolution d'une maladie rénale chronique (MRC) ou de la non-récupération après une insuffisance rénale aiguë. L'IRC peut encore évoluer et aboutir à l'insuffisance rénale terminale (IRT), nécessitant une suppléance par hémodialyse, dialyse péritonéale ou transplantation rénale (Fournaux, 2020).

1.1 Classification de l'insuffisance rénale chronique

Selon la classification de la National Kidney Foundation (NFK), en 1999, la maladie rénale chronique est classée selon le débit de filtration glomérulaire en cinq stades de sévérité (**Tableau I**) (ANAES, 2002).

Tableau I : les stades de l'IRC selon le niveau de DFG (Percevault, 2020).

Stade de l'IRC	DFG (ml/min/1,73m ²)	Description
1	≥ 90	MRC et DFG normal ou augmenté
2	≤ 60 et > 89	MRC et DFG légèrement diminué
3	≤ 30 et > 59	Insuffisance rénale chronique modérée
4	≤ 15 et > 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

1.2 Epidémiologie

L'insuffisance rénale chronique est un problème de santé mondial, touchant environ 10% des hommes et 12% des femmes dans le monde, dont l'âge varie entre 20 et 60 ans. Environ 2,3 millions de patients atteints d'insuffisance rénale chronique meurent chaque année, dans le monde, faute de recevoir le traitement approprié (Abrah, 2024).

En 2010, seule la moitié des patients atteints d'IRC, dans le monde, ont pu recevoir les soins nécessaires. On ne compte pas moins de 2,62 millions de patients traités par dialyse rénale ou transplantation rénale. En dépit de cette prise en charge, plus de 4,9 millions de patients sont encore

atteints d'insuffisance rénale. Compte tenu du taux de croissance mondiale, ce nombre de patients atteints d'insuffisance rénale, devrait atteindre 5,4 millions d'ici 2030, principalement dans les pays en développement en Asie et en Afrique. D'où la nécessité de prendre des mesures pour améliorer l'accès aux soins et aux traitements appropriés (Welle, 2015).

1.3 Etiologie de la maladie

L'insuffisance rénale chronique est le résultat de dysfonctionnement des néphrons, lequel est le résultat d'un certain nombre de causes induisant des lésions aux différentes structures du rein, à savoir les glomérules, les tubules, le parenchyme rénal et les vaisseaux sanguins (Percevaux, 2020).

1.3.1 Le diabète endommage les petits vaisseaux sanguins à l'intérieur des reins par un processus appelé néphropathie diabétique qui est causée par différents facteurs métaboliques, de croissances circulatoires et inflammatoires. L'élévation du taux de sucre dans le sang (l'hyperglycémie) peut entraîner une augmentation du stress oxydatif, une augmentation de l'inflammation et une glycation tissulaire. L'hypertrophie des cellules mésangiales glomérulaires peut entraîner une sclérose glomérulaire, une complication de la néphropathie diabétique (Sydney, 2021).

1.3.2 L'hypertension artérielle (HTA) est à la fois une étiologie et un facteur aggravant de l'insuffisance rénale terminale. L'HTA peut endommager la paroi interne des vaisseaux sanguins, et peut également entraîner le développement de l'artériosclérose, des rétrécissements et des blocages dans les petites artères rénales (Chade *et al.*, 2005).

1.3.3 Les maladies auto-immunes résultent de la non reconnaissance du soi conduisant le système immunitaire à s'attaquer par erreur aux cellules des glomérules, ce qui entraîne leur inflammation et leurs lésions, comme dans le cas du lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la sclérose systémique (Ngoie *et al.*, 2017).

Néphropathie lupique est une complication du lupus érythémateux disséminé (LED), une maladie auto-immune. Elle survient lorsque des anticorps auto-immuns se déposent dans les glomérules, déclenchant une activation du système du complément. Cette cascade de réactions chimiques provoque une inflammation et des lésions au niveau des glomérules (GhodkePuranik et Niewold, 2015).

1.3.4 L'infection urinaire chronique (UTI) est une infection des voies urinaires qui dure au moins trois mois. L'infection peut se propager au tissu interstitiel ce qui peut entraîner une inflammation qui peut endommager les glomérules. L'infection peut être bactérienne, comme dans le cas d'une glomérulonéphrite aiguë, ou virale donnant une glomérulonéphrite virale (Ngoie *et al.*, 2017).

1.3.5 Une altération de la vascularisation artérielle (maladies vasculaires rénales, la néphropathie aiguë à rechute vasculaire (NARV) et Sclérose vasculaire) constitue une cause

majeure d'insuffisance rénale terminale. Elle peut entraîner une diminution du flux sanguin vers les reins, une altération de la paroi du vaisseau sanguin, qui se manifeste par une nécrose fibrinoïde ou une artérite nécrosante. Ces modifications peuvent s'étendre aux glomérules, provoquant une glomérulonéphrite donc des lésions rénales (Ngoie *et al.*,2017).

1.3.6 Les anomalies congénitales du rein et des voies urinaires (CAKUT): Les anomalies congénitales des reins et des voies urinaires, ou uropathies malformatives (UM), regroupent un large éventail de malformations affectant la structure et la fonction des reins et des voies urinaires, sont parmi les plus fréquentes malformations congénitales de l'enfant qui peuvent entraîner une insuffisance rénale. Ces malformations se développent au cours du développement embryonnaire et peuvent être causées par des facteurs génétiques et environnementaux. Les UM peuvent toucher n'importe quelle partie des reins et des voies urinaires et se manifestent par des symptômes variés, tels que l'infection urinaire, l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale (Abdoulaye *et al.*,2023).

Le reflux vésico-urétéral (RVU) : Une complication majeure des anomalies congénitales des reins et des voies urinaires (CAKUT) qui se caractérise par un retour anormal de l'urine de la vessie vers les uretères et, dans certains cas, vers les reins. Cette anomalie affecte environ 1 à 2% des enfants et constitue l'une des principales causes d'infections urinaires (IVU) et de lésions rénales chez les enfants. Cette pathologie peut être causée par un développement anormal de la jonction uretéro-vésicale (RVU primaire) ou par une augmentation de la pression intra-vésicale due à une obstruction (RVU secondaire). Les infections urinaires récurrentes liées au RVU peuvent endommager les reins à long terme, entraînant une insuffisance rénale. Le RVU est fréquent chez les enfants et montre une tendance à se regrouper au sein des familles, suggérant une transmission génétique. Cependant, aucun gène spécifique n'a été identifié comme la cause unique de la maladie, la pathogenèse du RVU n'est pas bien comprise et l'apparition de la maladie semble impliquer l'interaction de plusieurs gènes et de facteurs environnementaux (Lee *et al.*,2017 ; liang *et al.*,2019).

1.3.7 Maladies rénales génétiques : Plusieurs maladies génétiques peuvent causer l'insuffisance rénale chronique (IRC) telles que :

Polykystose rénale (PKR) est une maladie génétique caractérisée par la formation de kystes dans les reins, pouvant entraîner une hypertrophie et une insuffisance rénale. Deux types principaux existent : la Polykystose rénale autosomique dominante (ADPKD) et la Polykystose rénale autosomique récessive (ARPKD). L'ADPKD, le type le plus courant, est causé par une mutation dans l'un des deux gènes PKD1 qui code pour une protéine appelée polycystine-1 ou PKD2 qui code pour la protéine polycystine-2, perturbant le développement cellulaire rénal. Cette mutation est transmise de manière dominante. L'ARPKD, plus rare, résulte d'une mutation dans les deux

copies du gène PKHD1, altérant la protéine fibrocystine et affectant ainsi la structure et la fonction des tubules rénaux, favorisant la formation de kystes (Shahin et Sheuman, 2014).

Le syndrome d'Alport est une maladie héréditaire qui affecte les glomérules.

La cystinurie est une maladie héréditaire qui affecte l'absorption et l'excrétion de la cystine, un acide aminé. Cela peut entraîner la formation de calculs rénaux, qui peuvent endommager les reins et entraîner une IRC.

1.3.8 La glomérulonéphrite est une inflammation dans les minuscules filtres des reins. Il existe de nombreux types de glomérulonéphrite :

Glomérulonéphrite membranoproliférative (MPGN) est un groupe de maladies rénales caractérisées par une inflammation et une prolifération des cellules dans les glomérules (Zhang, 2024).

Glomérulonéphrite à IgA La néphropathie à IgA est effectivement une forme courante de glomérulonéphrite. Elle se caractérise par le dépôt d'immunoglobuline A dans les glomérules rénaux, déclenchant ainsi une réaction inflammatoire. Cette réaction peut entraîner divers changements dans les reins, comme une hypercellularité mésangiale, une expansion de la matrice mésangiale, et des niveaux variables de sclérose glomérulaire et de fibrose interstitielle. Ces altérations peuvent conduire à une insuffisance rénale, ce qui en fait l'une des principales causes de problèmes rénaux (Xu *et al.*, 2023).

Glomérulonéphrite membranaire est caractérisée par des dépôts d'immunoglobulines sur les membranes des glomérules (Ramilitiana *et al.*, 2016).

Glomérulonéphrite fibrillaire (GNF) est une maladie rénale rare caractérisée par des dépôts de matériel fibrillaire dans les glomérules (Ramilitiana *et al.*, 2016).

1.4 Facteurs de risques

Pour une maladie donnée, un facteur de risque est une caractéristique liée à la personne, à son environnement et à son mode de vie, qui entraîne une probabilité plus élevée de maladie. Plusieurs facteurs de risques augmentent le risque de développement de l'insuffisance rénale chronique :

1.4.1 Facteurs de risque modifiables

Le diabète est le facteur de risque le plus fréquent de l'insuffisance rénale chronique avec un pourcentage de 50%, suivi de l'HTA. Néanmoins, d'autres facteurs tels que l'obésité, le tabagisme, l'exposition aux métaux lourds et l'utilisation à long terme de certains médicaments ne sont pas à négliger (Li *et al.*, 2020).

1.4.2 Facteurs de risque non modifiables

Le risque de développer une IRC augmente après l'âge de 60 ans. Il semblerait les personnes d'ethnie Afro-Américaine soient les plus exposés. Aussi, le développement de cette maladie augmente chez les personnes homozygotes pour le gène APOL1 G1 qui code pour la protéine apolipoprotéine L1. Cette protéine intervient dans la régulation de la réponse immunitaire et de l'inflammation, pouvant ainsi influencer le processus inflammatoire et les lésions rénales. Par ailleurs, les personnes ayant déjà fait une glomérulonéphrite aiguë semblent avoir plus de risque de développer une IRC (Li *et al.*, 2020).

Remarque : les facteurs de risque sont des conditions ou des comportements qui augmentent la probabilité de développer la maladie, mais qui ne sont pas nécessairement la cause directe, tandis que l'étiologie de l'insuffisance rénale chronique se réfère à la cause sous-jacente de la maladie.

1.5 Physiopathologie

Au cours de la progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC), des modifications histologiques rénales structurelles affectent tous les compartiments du rein (**Figure 1**) (Agarwala et Nathb, 2020 ; Percevault, 2020).

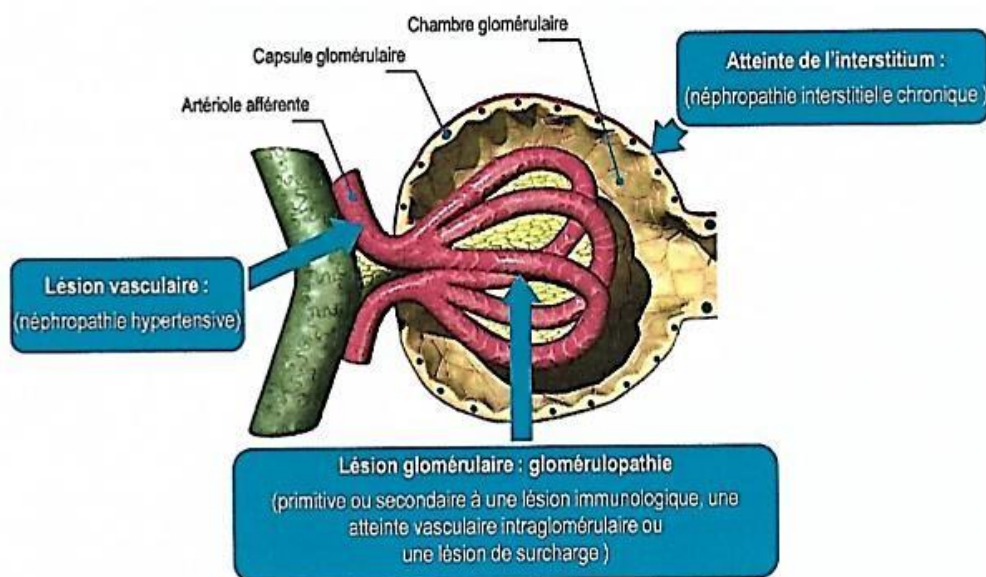


Figure 1:Physiopathologie des lésions rénales (Percevault, 2020).

Au fur et à mesure que la maladie progresse, le nombre de néphrons fonctionnels diminue graduellement. Les néphrons restants s'hypertrophient de manière compensatoire pour maintenir la fonction rénale. Il y a apparition de lésions au niveau du glomérule. Celles-ci affectent la capacité des glomérules à filtrer le sang de manière efficace. En conséquence, on observe une diminution du DFG et une augmentation de la réabsorption de diverses substances, dont la créatinine (**Figure 2**) (**Figure3**).

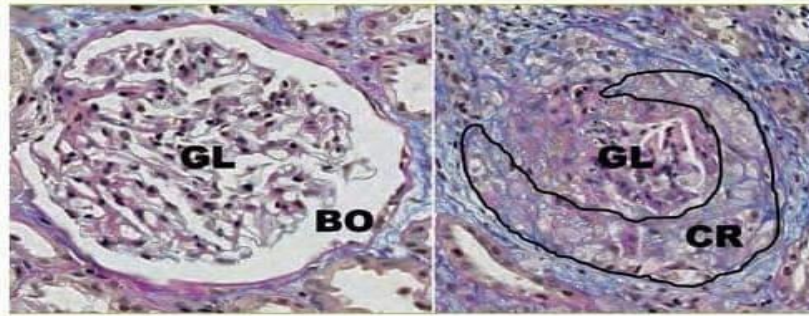


Figure 2: Coupe histologique de cortex rénale. A gauche, un glomérule (GL) normal dans l'espace de Bowman (BO). A droite, l'accumulation de cellules inflammatoires dans l'espace de Bowman forme un croissant (CR) qui comprime le glomérule (Harris, 2011).

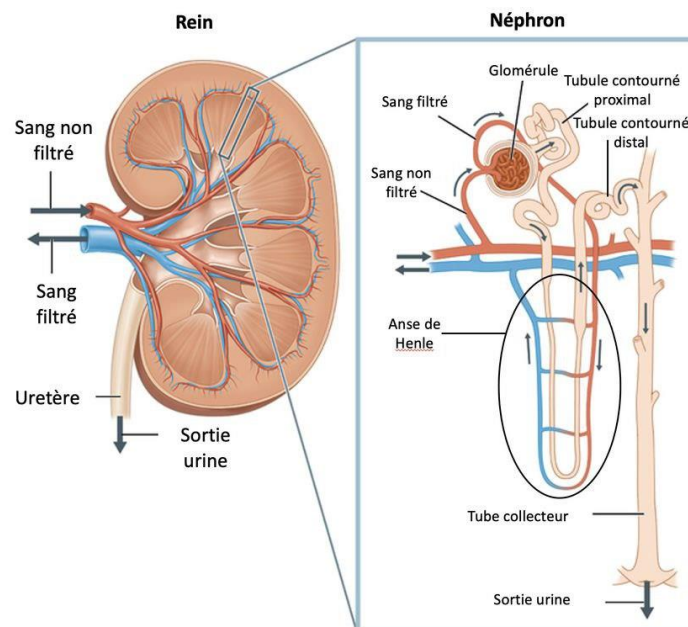


Figure 3: Structure du rein et des néphrons (National Institutes of Health, 2020).

Par ailleurs, on note l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) en réponse à une diminution de la perfusion rénale et de la filtration glomérulaire. Cela entraîne une vasoconstriction des artérioles rénales, une rétention de sodium et d'eau, et une augmentation de la pression artérielle systémique. Une inflammation du tissu conjonctif se produit dans les reins. Elle entraîne des lésions du tissu rénal et, par conséquent, une insuffisance rénale.

Les réponses adaptatives au niveau des tubules rénaux : Ces derniers s'adaptent de manière ingénieuse face aux dommages néphriques par divers mécanismes : réabsorption du sodium, excrétion du potassium, excrétion de l'acide urique, modifications du transport des acides aminés, modifications de l'excrétion des protéines.

On note également une altération de la vascularisation rénale avec une sclérose et sténose des artères rénales irriguant les reins et perte des petits vaisseaux sanguins dans la partie externe du rein (Agarwala et Nathb, 2020 ; Percevault, 2020).

1.6 Les manifestations cliniques de l'insuffisance rénale chronique

Les personnes souffrant d'insuffisance rénale présentent plusieurs manifestations cliniques, certaines spécifiques et d'autres non. Lorsqu'on observe ces manifestations, il faut savoir que la maladie peut apparaître, ou s'est déjà développée (Mahad *et al.*, 2018 ; Birkui *et al.*, 2019).

1.6.1 Manifestations cliniques spécifiques de l'IRC

- Augmentation de la pression artérielle et risques accrus de problèmes cardiovasculaires.
- Troubles du métabolisme phosphocalcique avec la perturbation de l'équilibre phospho-calcique.
- Déséquilibre acido-basique dans l'organisme.
- Diminution des globules rouges, entraînant une fatigue et une faiblesse accrues.
- Hyperkaliémie avec un excès de potassium dans le sang.
- Perte de poids et dégradation de l'état nutritionnel (Mahad *et al.*, 2018 ; Birkui *et al.*, 2019).

1.6.2 Manifestations moins spécifiques

- Fatigue anormale à l'effort.
- Besoin fréquent d'uriner.
- Modifications dans la couleur, la clarté et le volume des urines.
- Symptômes gastro-intestinaux pouvant résulter de l'insuffisance rénale.
- Altérations du goût et de l'odeur associées à l'IRC.
- Problèmes de sommeil et somnolence diurne.
- Manifestations liées aux déséquilibres électrolytiques. Crampes musculaires, impatiences dans les jambes, rétention d'eau conduisant à un œdème.
- Prurit cutané causé par l'accumulation de toxines dans le sang.
- Problème bucco-dentaires et infections buccales fréquentes (Mahad *et al.*, 2018 ; Birkui *et al.*, 2019).

1.7 Evolution des IRC et apparition de complications

1.7.1 Complications cardiovasculaires

L'altération de la filtration glomérulaire et l'augmentation de l'albuminurie sont des signes d'un risque accru de maladies cardiovasculaires. En effet, une augmentation significative de la mortalité cardiovasculaire est observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique de stade 3 (Said et Hernandez, 2014).

Les complications se manifestent par une hypertrophie ventriculaire gauche, une hypertension artérielle. De l'athérosclérose et un risque de maladies cardiaques et d'accident vasculaire cérébral (AVC). Mais aussi, une cardiopathie ischémique et une cardiomyopathie (Said et Hernandez .2014 ; Alfred et Zannier, 2003).

1.7.2 Troubles métaboliques

L'insuffisance rénale peut perturber le métabolisme du calcium, du phosphore, des lipides, du fer et de la vitamine B12 et de la vitamine D. Cela peut entraîner des calculs rénaux, des dépôts de calcium, des anomalies lipidiques, une hyperphosphatémie, une hyperhomocystéinémie, une anémie, des carences et une perte de poids (HAS, 2021).

1.7.3 Immunodépression se manifeste par une faiblesse du système immunitaire et l'augmentation la gravité des infections. Mise en place d'inflammation chronique des articulations (HAS, 2021).

1.7.4 Déséquilibre hydro-électrolytique c'est la perturbation des concentrations en eau et en électrolytes dans l'organisme causée un gonflement des jambes, des chevilles et des pieds.

Le déséquilibre électrolytique provoque une hypokaliémie, hyperkaliémie, et hyponatrémie (HAS, 2021).

1.7.5 Complications neurologiques

L'insuffisance rénale peut entraîner de graves complications neurologiques, notamment la neuropathie périphérique, l'encéphalopathie urémique qui est le dysfonctionnement cérébral causé par l'accumulation de déchets dans le sang, l'accident vasculaire cérébral (AVC) et les convulsions (HAS, 2021).

1.7.6 Complications digestives qui se manifestent en nausées et vomissements, perte d'appétit, constipation et ulcères digestifs (HAS, 2021).

1.7.7 Stress oxydatif dans l'insuffisance rénale chronique (IRC)

L'accumulation de toxines et de déchets métaboliques dans le sang, connus sous le nom de radicaux libres (ROS), engendre un stress oxydatif dans l'IRC et peuvent aggraver la lésion et jouer un rôle dans l'apparition de complications graves dans les organes distants, telles que les maladies cardiovasculaires et les complications neurologiques. Ces ROS interagissent avec les composants cellulaires, provoquant des dommages à l'ADN et aux protéines, aboutissant à la mort cellulaire, à la rigidité artérielle et à une diminution du flux sanguin vers les organes et les tissus (Gyurászová *et al.*, 2020).

1.7.8 Autres complications tels que la faiblesse musculaire, sécheresse de la peau, démangeaisons, troubles du sommeil et dépression (HAS, 2021).

1.8 Diagnostic des IRC

La confirmation du diagnostic de maladie rénale chronique (MRC) nécessite une analyse détaillée des antécédents médicaux, incluant les symptômes comme la fatigue, l'œdème et les anomalies urinaires, ainsi que des tests de laboratoire tels que la mesure du taux de filtration glomérulaire (TFG), de la créatinine et de l'urée. Une diminution persistante de la fonction rénale sur au moins 3 mois est nécessaire pour confirmer le diagnostic (Fournaux, 2020).

Pour évaluer le stade et la progression de la MRC, le TFG est utilisé pour classer la maladie en stades selon la classification de la National Kidney Foundation, avec un suivi régulier pour évaluer la progression. Il est également crucial d'exclure toute atteinte rénale aiguë supplémentaire, en éliminant les causes aiguës réversibles telles qu'une infection urinaire ou une réaction médicamenteuse (Fournaux, 2020).

L'identification de la cause sous-jacente de la MRC est effectuée en tenant compte des antécédents médicaux et des résultats de biopsies rénales si nécessaire. Les facteurs de risque contribuant à la progression de la maladie, comme l'hypertension et le diabète, doivent être identifiés et pris en charge (Fournaux, 2020).

De plus, une évaluation des impacts systémiques de la MRC sur d'autres organes est nécessaire, en mettant l'accent sur les complications métaboliques, hématologiques et cardiovasculaires, surtout si le TFG est inférieur à $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Fournaux, 2020).

Enfin, une évaluation et une gestion des facteurs de risque cardiovasculaires, tels que l'hypertension et le cholestérol élevé, sont essentielles pour réduire le risque de complications cardiovasculaires associées à la MRC (Fournaux, 2020).

1.9 Les marqueurs biologiques dans le diagnostic des IRC

Les biomarqueurs constituent des outils essentiels pour le diagnostic de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRC) et le suivi de son évolution. Les plus utilisés sont :

-Débit de filtration glomérulaire (DFG) est utilisé pour déterminer le stade de l'IRC et guider le choix du traitement. Une diminution du DFG est un signe de lésion rénale, la persistance pendant plus de trois mois d'une diminution du $\text{DFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ suffit à définir une maladie rénale chronique (Ngoie *et al.*, 2017).

L'albumine est une protéine présente dans le sang et absente dans l'urine, car elle n'est pas filtrée par les reins. Sa présence dans l'urine à un taux supérieur à 30 mg/g est un signe de dysfonctionnement des reins.

La créatinine est un produit final du métabolisme de la créatine, présente dans les muscles et qui est filtré par les reins. Une élévation de son taux dans le sang indique un dysfonctionnement rénal.

L'**urée** est un déchet issu de la dégradation des protéines. Il est éliminé par les reins dans l'urine. Sa présence dans le sang est un signe de dysfonctionnement rénal.

L'**anémie d'érythropoïétine** est induite par l'absence de production d'érythropoïétine par les reins provoquant une carence en fer sérique et en hémoglobine.

La **cystatine** est une protéine de bas poids moléculaire filtrée par le glomérule et ensuite catabolisée par les tubules proximaux du rein. La cystatine C peut être utilisée pour surveiller la progression de l'IRC et pour évaluer l'efficacité du traitement.

L'**azote uréique sanguin (BUN)** dont l'augmentation dans le sang est un signe de dysfonction rénale

Evaluation de la fonction hépatique par le dosage des transaminases et le calcul du le rapport ASAT/ALAT aide à évaluer l'étendue des dommages (Giacoman et Madero, 2015).

1.10 Stratégie thérapeutique et prise en charge du malade

-L'évaluation initiale de la maladie rénale repose sur l'historique médical du patient, l'examen clinique, l'électrophorèse des protéines sériques, la sérologie HBs (Antigène de surface de l'hépatite B), HCV (Virus de l'hépatite C), HIV (Virus de l'immunodéficience humaine), protéinurie des 24 heures ou rapport protéinurie/créatininurie, cytologie urinaire et l'échographie rénale (Fournaux, 2020 ; Vidal, 2019).

-Le traitement symptomatique consiste en la mise en place d'un régime hypoprotidique (0,81g de protides/kg par jour) avec des mesures de préventions ou de traitement des maladies associées (HTA, anémie, déséquilibre phosphocalcique, acidose métabolique, hyperkaliémie et l'hyperuricémie). L'adaptation des traitements se fait en fonction du stade de l'insuffisance rénale (Fournaux, 2020 ; Vidal, 2019).

-L'évaluation de la maladie rénale inclut la pression artérielle PA < 140/90 (protéinurie 30-300 mg/jour) ou PA < 130/80 (protéinurie > 300 mg/jour), Hb autour de 11 g/L, HCO₃⁻ > 24 mmol/L, calcium et phosphore (Fournaux, 2020 ; Vidal, 2019).

-Les traitements de suppléance de la fonction rénale lorsque le patient atteint le stade terminal de IRC. Un traitement permettant de suppléer à la fonction de filtration du sang assurée par les reins est mis en place par un médecin néphrologue (Fournaux, 2020 ; Vidal, 2019).

Il existe trois types de traitement de suppléance :

La dialyse

Le passage à la dialyse est généralement envisagé lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 10 ml/min/1,73m² ou lorsque les premiers symptômes du syndrome d'insuffisance rénale terminale apparaissent. Les contre-indications à la dialyse sont rares et sont évaluées au cas par cas par le néphrologue.

Cependant, il est important de noter que la dialyse, qu'elle soit péritonéale ou hémodialyse, ne peut fournir qu'une suppléance partielle des fonctions rénales (Hechanova, 2022).

L'hémodialyse est une technique de purification du sang utilisée pour traiter les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale. Elle consiste à filtrer le sang à travers un appareil appelé dialyseur externe, qui agit comme un rein artificiel en éliminant les déchets et l'excès de liquide du sang, dans un centre de dialyse (Hechanova, 2022).

La dialyse péritonéale (DP) est une autre méthode de purification du sang utilisée pour traiter l'insuffisance rénale chronique terminale. Elle utilise la membrane péritonéale, une fine couche de tissu qui tapisse la cavité abdominale comme filtre naturel, pour filtrer le sang à domicile (Hechanova, 2022).

La transplantation rénale

La greffe de rein est généralement envisagée pour les patients atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (stade 5 de MRC). Elle implique le remplacement d'un rein défaillant par un rein fonctionnel prélevé chez un donneur, dans le but de rétablir une fonction rénale normale. Deux principaux types de donneurs sont utilisés : les donneurs vivants, qui sont généralement des membres de la famille ou des proches compatibles et volontaires, ou bien des donneurs décédés en état de mort encéphalique (Yousfi, 2020).

1.11 Mesures de prévention de la néphropathie

La prévention précoce de l'insuffisance rénale chronique repose sur une gestion rigoureuse de la pression artérielle, du cholestérol et des niveaux de glycémie. Des ajustements du mode de vie, tels que le sevrage tabagique, une alimentation saine et une activité physique régulière, sont également essentiels.

Sensibiliser et informer les individus à risque élevé implique de les conscientiser aux risques et aux mesures à prendre, soulignant l'importance d'une gestion appropriée pour réduire les complications et les symptômes.

La prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires passe par l'arrêt du tabagisme, la surveillance régulière de la pression artérielle, un régime équilibré, une consommation nulle ou modérée d'alcool, le suivi strict des traitements pour les maladies chroniques, une gestion prudente des médicaments et un traitement rapide des infections urinaires.

En matière de conseils pour la santé globale, il est recommandé d'adopter une activité physique régulière et adaptée, une alimentation équilibrée en évitant l'excès de sucre et de sel, ainsi qu'un suivi régulier des traitements contre l'hypertension et le diabète. Enfin, la lutte contre l'obésité et le stress complète cette approche préventive globale (Ressources Santé, 2018).

2. Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité « Système HLA »

2.1 Rappels sur l'organisation du système HLA et son rôle

Le système HLA, ou Human Leukocyte Antigen, fait partie du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) chez l'homme, situé dans le bras court du chromosome 6 (6p21.3). Il est constitué de gènes codant des protéines situées à la surface des cellules nucléées. Ces protéines jouent un rôle crucial dans la présentation des antigènes aux cellules immunitaires, facilitant ainsi la reconnaissance et l'élimination des agents pathogènes, et sont également déterminantes dans la compatibilité des tissus lors de transplantations d'organes ou de tissus (Semanaa, 2002)

Le système HLA, est un élément clé dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T, activant ainsi les réponses immunitaires. En transplantation, il garantit la compatibilité entre donneurs et receveurs, prévenant le rejet de greffe (Semanaa, 2002).

Le système HLA est divisé en deux catégories :

2.1.1 Système HLA Classe I

Les molécules HLA de classe I sont composées principalement de la chaîne lourde alpha, associée non covalente à la bêta-2 microglobuline. Il existe trois molécules principales (HLA-A, HLA-B, HLA-C) ainsi que des molécules non classiques (HLA-E, HLA-F, HLA-G) (Mackay, 2000).

Ces molécules de HLA sont codées par des gènes localisés sur le bras court du chromosome 6 en position proche de la région télomérique, les gènes codant pour la chaîne α du HLA de classe I présentent une structure caractéristique où différents domaines de la protéine sont codés par différents exons. Le peptide leader est codé par l'exon 1, tandis que les trois domaines extracellulaires ($\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$) sont codés par les exons 2, 3 et 4 respectivement. L'ancre transmembranaire est codée par l'exon 5, la queue cytoplasmique par les exons 6 et 7, et enfin, la région 3' non traduite est codée par l'exon 8 (**Figure4**). Cette organisation exonique permet la formation complète et fonctionnelle de la molécule HLA classe I (Mackay, 2000).

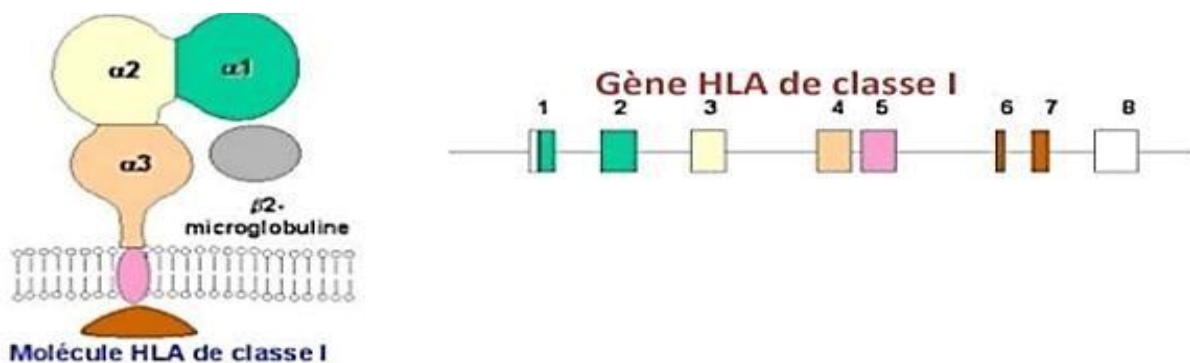


Figure 4: La structure et l'organisation des gènes du HLA classe I (Boudjema, 2005).

Les molécules d'HLA classe I sont présentes sur la surface de toutes les cellules nucléées sauf les hématies (globules rouges) et de certains tissus tels que les cellules du système nerveux central, les cellules de l'œil (comme les cellules rétinienne) et les cellules trophoblastiques du placenta (Gautier *et al.*, 2007).

Elles ont pour rôle la présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD8+, la sélection positive/négative de lymphocytes T CD8+ dans le thymus, la régulation des cellules Natural Killers, et la compatibilité foeto-maternelle (Gautier *et al.*, 2007).

2.1.2 HLA Classe II (HLA-D)

Les molécules de classe II (HLA-D), sont également formées d'un hétéro-dimère transmembranaire composé de deux chaînes glycoprotéiques, alpha et bêta. Trois molécules principales (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) sont décrites.

Leurs gènes sont localisés proche de la région centromérique du chromosome 6, les gènes codant pour les chaînes alpha (A) et bêta (B) présentent une structure caractéristique où différents domaines de la protéine sont codés par différents exons. Pour la chaîne alpha, l'exon 1 code le peptide signal, tandis que les exons 2 et 3 codent pour les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ respectivement. L'ancre transmembranaire est codée par l'exon 4, et la queue cytoplasmique complète par l'exon 5 (Mackay, 2000).

Concernant la chaîne bêta, l'exon 1 encode le peptide signal, et les exons 2 et 3 codent pour les domaines $\beta 1$ et $\beta 2$. L'ancre transmembranaire est définie par l'exon 4, tandis que la queue cytoplasmique complète est codée par l'exon 5. Cette organisation exonique permet la formation complète et fonctionnelle des molécules HLA de classe II (**Figure5**) (Mackay, 2000).

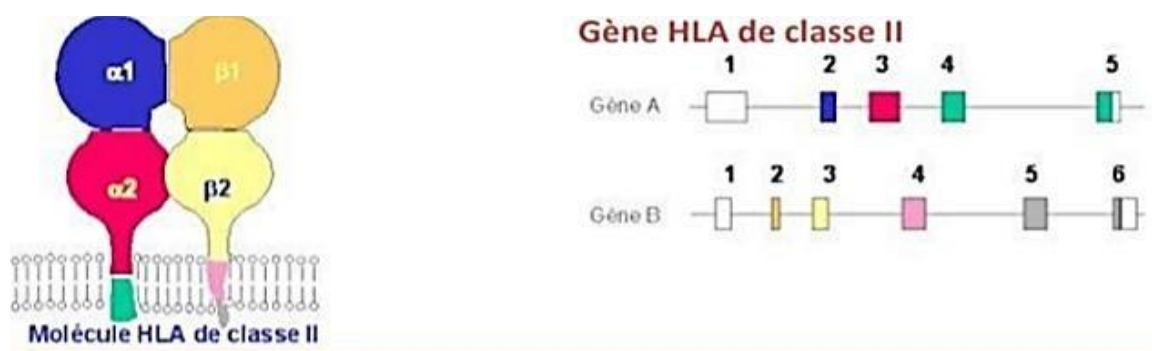


Figure 5: La structure et l'organisation des gènes du HLA classe II (Boudjema, 2005).

Ces molécules sont principalement exprimées par les cellules présentatrices d'antigènes (CPAg) dérivées des monocytes sanguins et lymphocytes B, ainsi que par les lymphocytes T activés. Elles ont pour rôle la présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD4+ et la sélection positive/négative de lymphocytes T CD4+ dans le thymus (Gautier *et al.*, 2007).

2.2 Le polymorphisme des gènes HLA

Les gènes HLA présentent un polymorphisme important qui se reflète en la présence d'une grande diversité des antigènes HLA parmi les individus, avec une probabilité estimée à 10^{-6} pour que deux individus non apparentés partagent les mêmes allèles HLA et expriment les mêmes antigènes HLA de classe I et II. Cette variabilité est principalement concentrée au niveau des sites fonctionnels de la molécule, tels que le sillon de présentation du peptide et la région de contact avec le TCR (Candon, 2006).

Les allèles HLA représentent un nombre très important, la classe I étant la plus polymorphe avec 27 301 allèles, tandis que la classe II en représente 11 674 (Barker *et al.*, 2023).

2.3 Nomenclature des allèles HLA

En raison du polymorphisme de système HLA, un comité établit régulièrement des règles strictes de nomenclature internationale pour référencer clairement les allèles HLA. La nomenclature commence par un préfixe "HLA" représentant qu'il s'agit d'un gène du système HLA et le locus (A, B, C, DR, DQ) séparé par un tiret, suivi d'un astérisque (*) et de quatre ensembles de chiffres maximum, séparés par des deux points. Le premier ensemble de chiffres indique le numéro du groupe d'allèles correspondant à la spécificité antigénique. Pour préciser plus le variant allélique, un deuxième ensemble de chiffres supplémentaires est ajouté, représentant des variations de type mutations faux sens dans les régions codantes. Le troisième ensemble de chiffres indique toutes les mutations synonymes dans la région codante du gène, tandis que le quatrième ensemble de chiffres différencie les mutations dans la région non codante. Enfin, des suffixes symbolisés par des lettres telles que L (« Low »), N (« Null ») ou S (« Secreted ») peuvent être ajoutés pour spécifier le statut ou le niveau d'expression (**Figure 6**) (Marsh, 2010).

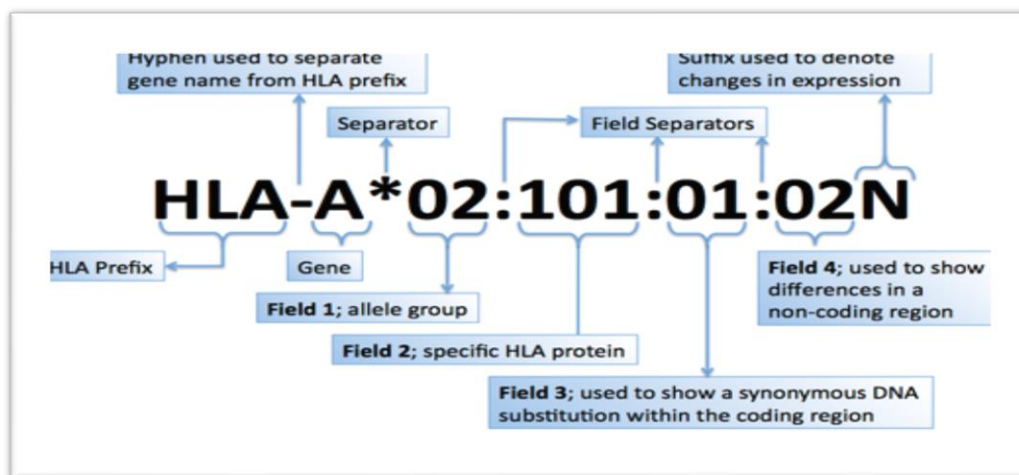


Figure 6 : Nomenclature des allèles HLA (Marsh, 2010).

2.4 La pertinence de l'étude des allèles HLA dans la compréhension de la génétique de l'IRC

L'étude des allèles HLA est un domaine de recherche prometteur pour la compréhension de la génétique de l'insuffisance rénale chronique. Ce genre d'études peut contribuer à identifier les facteurs de risque génétiques, à développer de nouvelles thérapies et améliorer la compréhension des maladies auto-immunes rénales (Robson *et al.*, 2018).

En effet, il est important d'établir une relation entre les allèles HLA et les personnes à risque accru de développer une IRC. Ce qui permet de faciliter la surveillance et l'intervention précoce pour prévenir ou retarder l'apparition de la maladie. L'étude des allèles HLA a révélé une association significative entre des étiologies d'insuffisance rénale chronique et certains allèles (Robson *et al.*, 2018).

Aussi, l'exploration des allèles HLA permet d'éclairer les facteurs génétiques qui prédisposent aux maladies auto-immunes rénales telles que la glomérulonéphrite à IgA et la néphropathie lupique. La compréhension des mécanismes par lesquels les allèles HLA contribuent à l'IRC peut mener au développement de nouvelles thérapies ciblant le système immunitaire (Robson *et al.*, 2018).

2.5 Importance du typage HLA dans la prise en charge de l'IRC

Depuis 50 ans, les méthodologies d'étude des associations entre les allèles HLA et la maladie rénale chronique se sont considérablement diversifiées. et pour une meilleure compréhension, Différentes études ont élargi leur exploration aux liens qui existent entre les allèles HLA et les facteurs de risques de la néphropathie (Robson *et al.*, 2018).

Les allèles HLA-B58, HLA-DRB1*0301, DRB1 04, HLA-DQA1*0101 semblent être associés au développement de la néphropathie diabétique de type 1 et 2 (Rivera *et al.*, 2012). Alors que, l'allèle HLA-DQB1*0302 est le plus fortement associé à la néphropathie diabétique de type 1 (Laadhar *et al.*, 2007).

Par ailleurs, des allèles des loci HLA DRB, HLA DQ et HLA-B, tel que HLA-B35 seraient assimilés à un risque accru de développer une glomérulonéphrite à IgA (Feehally *et al.*, 2010). On retrouve dans la population européenne une association fréquente avec l'allèle HLA-DQB1*0201, et dans la population japonaise une association forte avec les allèles HLA-DR4 et HLA-DQ4 (Feehally *et al.*, 2010).

Les allèles HLA-DR7 et HLA-B35 seraient quant à eux liés à la survenue de la glomérulonéphrite fibrillaire. Alors que les allèles HLA-DQ2 et HLA-DR7 sont associés au syndrome néphrétique sensible aux stéroïdes. De même pour l'allèle HLA-B35 qui prédispose au développement du purpura de Henoch-Schönlein (Nyulassy *et al.*, 1977), et l'allèles HLA-DR17 au développement d'une glomérulonéphrite membranoproliférative (Afolabi Het *et al.*, 2024).

D'autres études, on permit de faire l'association entre les allèles HLA-DRB1 (DRB1*1501 et DRB1*0301) et les allèles HLA-DR3, DR15, DR4 et DR11 et le risque accru de développer une néphropathie lupique (Godke et Timothy B.2015 ; Niu *et al.*, 2015).

De même pour la polykystose rénale qui serait plus fréquente chez les patients ayant les allèles HLA-A9 et HLA-DR5 (Xu LX, 1990). Concernant la néphrite anti-GBM, ce sont les allèles HLA-DR15, DR52, DQ8, DR11, DQ7, DQ5 qui seraient incriminés (Afolabi *et al.*, 2024).

2.6 Interaction cruciale entre facteurs génétiques, allèles HLA et l'environnement dans l'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est souvent le résultat d'une interaction complexe entre facteurs génétiques et environnementaux, et les allèles HLA. Les aspects clés de cette interaction incluent (Heras *et al.*, 2020 ; Smith *et al.*, 2018) :

Une prédisposition génétique : Certains individus peuvent hériter de variants génétiques qui augmentent leur susceptibilité à développer des maladies rénales. Les allèles HLA, en tant que marqueurs génétiques importants, jouent un rôle dans cette prédisposition génétique.

Variabilité des allèles HLA : les allèles HLA peuvent influencer la manière dont le système immunitaire réagit et régule l'inflammation. Des allèles spécifiques pourraient être associés à une réponse immunitaire accrue ou à une prédisposition à des maladies auto-immunes affectant les reins.

Facteurs environnementaux : des éléments tels que l'alimentation, l'exposition à des substances toxiques, l'hypertension artérielle, le diabète et d'autres conditions environnementales peuvent agir comme déclencheurs ou accélérateurs de l'IRC, particulièrement chez les individus génétiquement prédisposés.

Interaction gène-environnement : des études suggèrent que l'impact des variants génétiques, y compris les allèles HLA, peut être modulé par des facteurs environnementaux. Par exemple, une personne portant des allèles HLA associés à un risque accru de maladie rénale pourrait voir ce risque augmenter en présence de certains facteurs environnementaux.

Complexité des étiologies : L'IRC peut avoir des étiologies diverses, et l'interaction entre les facteurs génétiques, les allèles HLA et l'environnement peut varier en fonction de la cause sous-jacente de la maladie rénale chez un individu donné.

2.7 La méthodologie de recherche des associations entre les allèles HLA et l'IRC

La recherche des associations entre les allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique (IRC) implique généralement plusieurs étapes. Cette méthodologie combine des approches génétiques, statistiques et cliniques pour explorer les liens entre les allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique (Rheumatol, 2015) :

- Collecte de données cliniques : rassemblez des données cliniques détaillées sur les patients, y compris le diagnostic d'IRC, l'âge, le sexe, l'étiologie, les antécédents familiaux, et d'autres facteurs pertinents.
- Prélèvement d'échantillons ADN à partir du sang ou de tissu de patients atteints d'IRC et d'un groupe témoin.
- Réalisation d'un typage HLA via la PCR-SSO (Polymérase Chain Réaction – Séquence Spécifique Oligonucléotides) pour la détermination de variants génétiques spécifiques pour chaque individu.
- Analyse statistique des résultats pour identifier les associations entre des allèles HLA spécifiques et l'IRC. Les tests d'association, tels que le test du chi-deux ou des méthodes plus avancées comme l'analyse d'haplotypes, peuvent être utilisés.
- Contrôle des variables confondantes en prenant en considération d'autres facteurs qui pourraient influencer les résultats, tels que les facteurs environnementaux, les antécédents médicaux et les habitudes de vie.
- Validation des résultats en utilisant un échantillon distinct témoin (négatif et positif) pour confirmer les associations trouvées lors de la première analyse.
- Analyse fonctionnelle pour comprendre comment les variants HLA identifiés pourraient contribuer au développement de l'IRC.
- Communication des résultats de manière claire et précise dans des revues scientifiques spécialisées.

**CHAPITRE II :
MATÉRIEL ET
MÉTHODES**

Le présent travail a été réalisé au niveau du Laboratoire d’Immunogénétique et de Transplantation de l’Institut Pasteur d’Algérie, durant la période qui s’étend de Février à Mai 2024.

1. Matériel biologique

Notre étude porte sur le typage HLA des loci HLA-A, HLA-B, HLA-DR et HLA-DQ de 218 patients des deux sexes, atteints d'insuffisance rénale chronique terminale, originaires de diverses régions d'Algérie. Ils sont âgés entre 4 et 63 ans et présentent l’une des pathologies mentionnées dans le (**Tableau II**).

Aussi, un groupe de 1621 témoins sains, tirés de la base de données des donneurs de greffes, ont été utilisés pour la comparaison des profils obtenus.

Les différents échantillons d’ADN utilisés pour le typage HLA ont été extraits à partir du sang de ces patients au cours d’une période antérieure (2011 - 2023).

Tableau II : données concernant les patients et la population témoin.

Variab les	Patients (N=218)	Témoins (N=1621)
Âge		
Minimum	04 ans	35 ans
Maximum	63 ans	53 ans
Sexe (%)		
Féminin	80 (32,56%)	933 (57,56%)
Masculin	138 (67,44%)	688 (42,44%)
Pathologies (%)		
Hypertension artérielle	86 (39,45%)	Aucune pathologie signalée
Néphropathie à IgA	19 (8,72%)	
Néphropathie diabétique	19 (8,72%)	
Polykystose	23 (10,55%)	
Reflux vésico-urétéral	33 (15,14%)	
Uropathie malformative	38 (17,43%)	

2. Méthodes

2.1. Extraction de l’ADN à partir du sang total par la méthode « Salting out »

Principe

La méthode saline rapide (Salting out) repose sur l'utilisation d'une forte concentration de solution saline pour purifier l'ADN après la lyse des globules rouges et blancs. La solution saline de NaCl (6M) permet d'éliminer les débris cellulaires, les protéines et l'ARN, formant un culot au fond du tube après centrifugation. L'ADN en suspension est précipité sous forme de méduse en utilisant de l'éthanol absolu (Miller *et al.*, 1988).

Protocole

Lyse des globules rouges

- Mélanger doucement les tubes de sang par retournement pour assurer une homogénéisation des échantillons.
- Déposer 300 µL de sang total dans des microtubes de 1,5 ml pour chaque échantillon, puis rajouter 1 ml de la solution SLR (Solution de lyse des globules rouges).
- Les microtubes sont homogénéisés à l'aide d'un vortex (Technokartell) puis placés dans un congélateur à 20°C pendant 5 min.
- Après incubation, les microtubes sont encore vortexés puis centrifugés à 10000 tr/min pendant 5 min (Eppendorf). Le surnageant contenant les débris cellulaires est éliminé.
- Ces étapes de lavages sont répétées deux fois pour s'assurer de la lyse totale des GR.

Lyse des globules blancs

- Au niveau du culot des globules blancs obtenu après élimination des GR, on rajoute 150 µL de solution SLB (Solution de lyse des globules blancs) et 2 µL de la protéinase K. Les microtubes sont homogénéisés grâce au vortex.
- Ajouter 15 µL de SDS 10% (Sodium de Dodecyl Sulfate), puis vortexer et incuber les microtubes dans un bain marie à 56°C pendant 1h.

Purification de l'ADN

- Ajouter 50 µL d'une solution saline de NaCl (6M), puis vortexer vigoureusement et centrifuger à 10000 tr/min pendant 5 min. Le surnageant obtenu contient l'ADN. Les autres composants cellulaires (protéines, lipides et débris cellulaires) sont retrouvés dans le culot.

Précipitation de l'ADN

- Aspirer 250 µL du surnageant obtenu précédemment et le déposer dans un autre microtube.
- Ajouter 500 µL d'éthanol absolu glacial et retourner le tube jusqu'à l'apparition d'une méduse d'ADN.
- Centrifuger les microtubes à 10000 tr/min pendant 5 min puis éliminer le surnageant, la méduse d'ADN reste au fond du tube.
- Remettre en suspension le culot dans 1000 µL d'éthanol à 70%, puis centrifuger le microtube à 10000 tr/min pendant 5 min. Le surnageant est éliminé.
- Laisser sécher les tubes en les retournant sur du papier absorbant pendant 30 minutes.
- Rajouter environ 10 µL d'eau distillée dans chaque tube. Ceux-là sont conservés au réfrigérateur à +4°C jusqu'à utilisation (**Figure 7**).

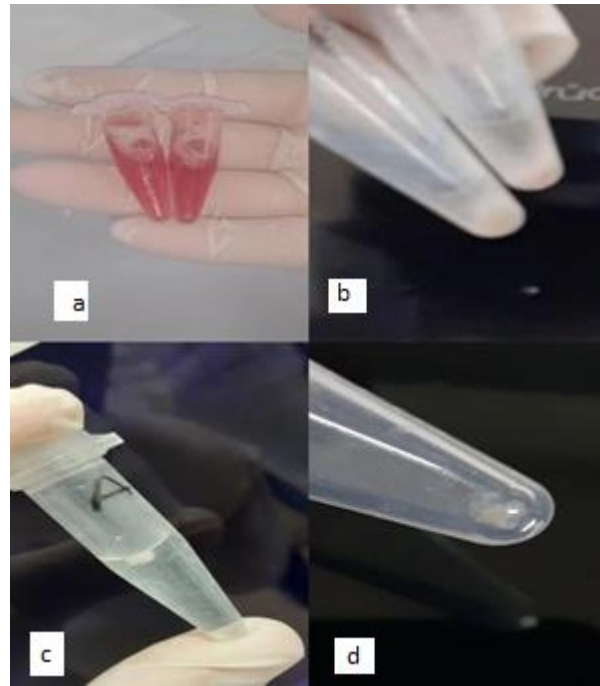


Figure 7 : Les différentes étapes de l'extraction de l'ADN à partir du sang total. (a) lyse des globules rouges, (b) lyse des globules blancs, (c) purification de l'ADN, (d) précipitation de l'ADN.

Solutions nécessaires

- Solution SLR (Solution Lyse Globules Rouges)

EDTA (Éthylène Diamine Tétra Acétique) (0,5 M, pH= 8) :40 ml

Tris (Tris-HCl) (1M, pH= 8) : 20 ml

H₂O qsp 2L

- Solution SLB (Solution Lyse globules Blancs)

EDTA (0,5 M, pH= 8) : 5ml

Tris (1M, pH= 8) : 5ml

H₂O qsp 500ml

- Solution de SDS 10%

SDS : 10 g

H₂O qsp 100 ml

- Solution de NaCl (6 M)

NaCl : 175 g

H₂O qsp 500 ml

- Solution d'éthanol 70%

Éthanol absolu : 350 ml

H₂O : 150 ml

2.2. Contrôle quantitatif de l'ADN extrait

Principe

Le dosage d'ADN a été effectué à l'aide du spectrophotomètre « MaestroNano » de « MaestroGen » (**Figure 8**) qui permet d'évaluer la concentration des acides nucléiques et des protéines dans de petits échantillons. Sa plage de mesure s'étend de 2 à 2000 ng/μL, garantissant des résultats précis.

Le principe de la mesure est basé sur la mesure de l'absorbance A₂₆₀/A₂₈₀ selon la loi de Beer-Lambert (Tantray *et al.*, 2023)). $A = \epsilon \cdot b \cdot c$

A : Absorbance, ϵ : Coefficient d'extinction molaire, b : Longueur du trajet optique, c : Concentration



Figure 8 : Le spectrophotomètre « MaestroNano »

Protocole

Le Blanc (la mesure témoin)

- Déposer 2 μL d'eau distillée dans la cuvette (compartiment de dépôt de l'échantillon). Puis enclencher la mesure.
- Sélectionner le type d'échantillon « dsDNA » correspondant au dosage de l'ADN double brin.

Dosage de l'ADN dans les échantillons

- Déposer 2 μL de la solution d'ADN dans le compartiment dédié à l'échantillon, puis enclencher la mesure. Le résultat est affiché en bas de l'écran.
 - La concentration lue doit être comprise entre 20 ng/μL et 40 ng/μL. Si la concentration est élevée, la dilution de l'échantillon est nécessaire. La quantité d'eau à rajouter est donnée selon la triple règle en fonction de la concentration initiale : $(V_f * C_f) = (V_i * C_i)$
- V_f : volume final, C_f : concentration finale, V_i : volume initial de la solution, C_i : concentration initiale de la solution.

2.3. Typage HLA par la méthode PCR-SSO (Single-Strand Oligonucleotide)

Principe

Le typage HLA par la méthode PCR-SSO utilise des sondes (oligonucléotides) spécifiques pour détecter des séquences d'ADN uniques correspondant aux allèles HLA, en ciblant des régions spécifiques à savoir les exons 2 et 3 des loci HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DQ et HLA-DR (Figure 9) (Dalva et Beksac., 2013).

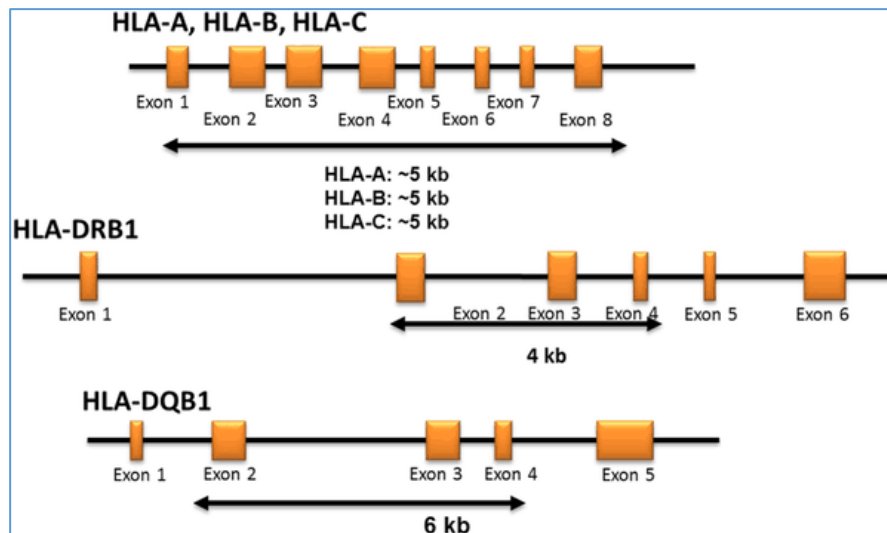


Figure 9: Structure des gènes HLA chez l'Homme (Yin *et al.*, 2016).

Cette méthode d'amplification par PCR est réalisée en deux étapes. La première est dite « pré-PCR », elle permet l'amplification des exons cibles à l'aide de couples d'amorces spécifiques des loci HLA. Durant la deuxième étape dite « post-PCR », l'ADN est hybridé avec des oligonucléotides spécifiques d'allèles fixés sur des billes Luminex® (Jasques, 2015). Les résultats sont lus par le logiciel « xPONENT® » (Luminex®) et sont ensuite interprétés sur le logiciel « HLA Fusion » de « One Lambda », en se basant sur l'intensité de la fluorescence de chaque bille (Jasques, 2015).

Protocole

Pré PCR

- Pour la réalisation de cette technique nous avons utilisé les Kits PCR « LABType SSO » (One Lambda), qui contiennent les solutions suivantes : D-mix (Réf : LTSPDMX), des primer Set pour chaque locus : Primer Set Locus A (Réf : LTSPPSD2), Primer Set Locus B (Réf : LTSPPSD3), Primer Set Locus DQ (Réf : LTSPPSD5) et le Primer Set Locus DR (Réf : LTSPPSD4) ainsi que la Taq Polymérase (Réf : TAQ75) (Figure 10).



Figure 10 : Constituants du Kit One Lambda « LABType SSO » utilisés pour la pré-PCR.

- La Pré-PCR est réalisée sur la paillasse sur un portoir de glace.
- Pour chaque locus, il faut préparer un mélange réactionnel contenant la solution D-mix, la Taq polymérase et les primer biotinylés correspondant à la région à amplifier. Les volumes sont calculés en fonction du nombre d'échantillons à amplifier (**Tableau III**).

Tableau III : Le volume calculé des différents réactifs utilisés pour la préparation du mélange réactionnel

Réactifs	Volume (µL) pour 1 échantillon	Volumes (µL) pour 10 échantillons
D-mix	6,9	69
Primer Set	2	20
Taq (DNA pol)	0,1	1

- Déposer 1µL d'ADN dans le fond des tubes à PCR. Le même embout peut être utilisé pour les différents loci pour le même ADN.
- Le mélange réactionnel déjà préparé est bien homogénéisé à l'aide du vortex (Fisherbrand™), puis on dépose 9µL de cette solution dans les tubes PCR contenant de l'ADN. Les tubes à PCR sont fermés au fur et à mesure que chaque barrette est remplie (**Figure 11**).

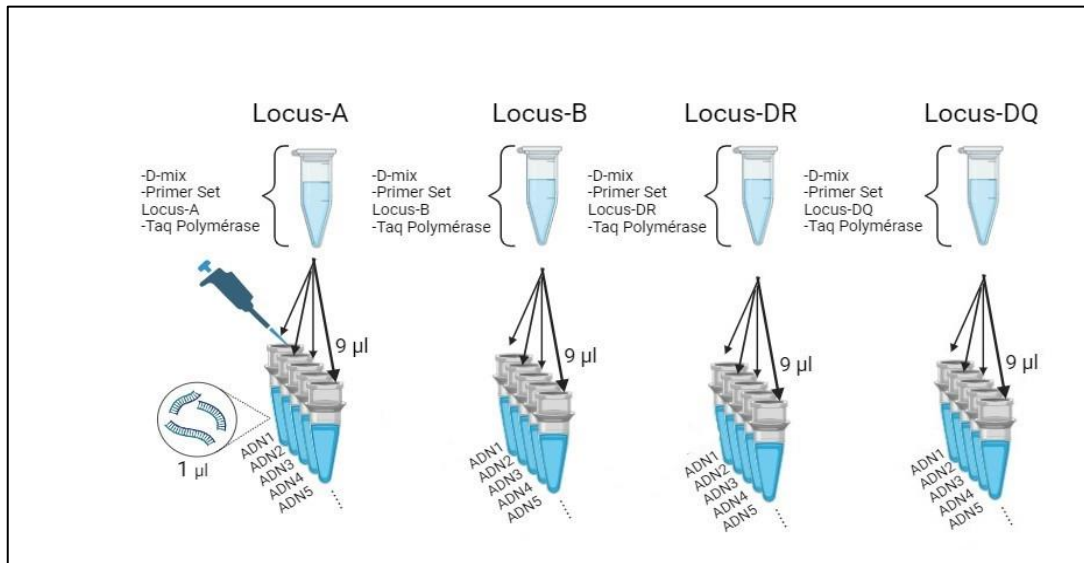


Figure 11: La pré PCR pour le typage HLA selon la méthode SSO.

- Centrifuger les tubes à PCR (Sigma2-16KL) à 1000 rpm pendant quelques secondes.
- L'amplification des différentes régions de l'ADN se fait grâce au thermocycleur « Biometra », (**Figure 12**) sur une durée totale de 90 minutes. Le processus d'amplification comprend 35 cycles, dont les cinq premiers cycles constituent une phase d'initialisation suivie de 30 cycles de répétition.

Programme d'amplification :

- Dénaturation de l'ADN (96°C, 2 à 3 min).
- Hybridation des amorces (60°C, 30 sec).
- Elongation (72° C, 1 min).

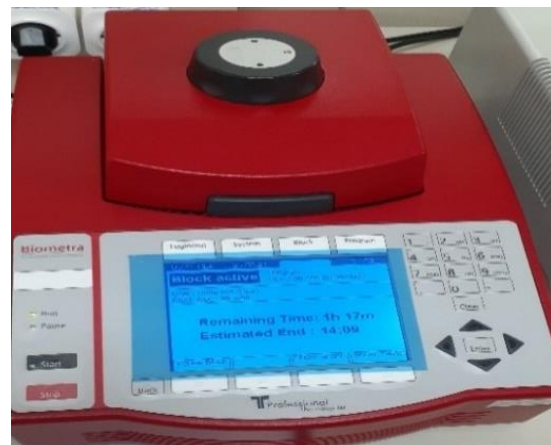


Figure 12: Thermocycleur Biometra.

Post –PCR

- Pour la réalisation de cette technique nous avons utilisé le même kits « LABType SSO » (One Lambda) en utilisant : le tampon de dénaturation, le tampon de neutralisation, le tampon d'hybridation, les billes Luminex recouvertes d'oligonucléotides pour chaque locus et le tampon

de lavage. Mais aussi, le conjugué fluorescent « SAPE » (streptavidine-phycoerythrine) et le tampon de la SAPE. (**Figure 13**).



Figure 13: Constituants du Kit One Lambda « LABType SSO » utilisés pour la post-PCR.

- La post PCR est une étape réalisée sur la paillasse.
- Dépose 1,25 μ L de tampon de dénaturation dans les puits de la plaque PCR, puis on y ajoute 2,5 μ L des produits d'amplification. Bien mélanger avec la pipette puis fermer la plaque à l'aide du film adhésif.
- Vortexer légèrement puis faire un « spin down » (centrifugation à 1000 rpm pendant quelques secondes). L'incubation du mélange à température ambiante pendant 10 minutes permet la dénaturation de l'ADN double brin.
- Ajouter 2,5 μ L de tampon de neutralisation qui permet de neutraliser le pH de la solution d'ADN extrait. Mélanger avec la pipette jusqu'au changement de couleur du rose foncé au jaune pâle ou transparent. Les agents tampons présents dans cette solution neutralisent efficacement l'acidité de la solution d'ADN en absorbant les ions hydrogène (H^+) en excès et en augmentant le pH vers un niveau neutre, généralement autour de 7,0 à 7,5. Le tampon de neutralisation.
- La fermeture de la plaque à l'aide du film adhésif est suivi par une légère centrifugation à 1000rpm pendant quelques secondes.
- Dans différents tubes correspondant aux différents loci HLA (tubes : HLA-A, HLA-B, HLA-DR, HLA-DQ), on dépose 9 μ L de billes avec 9 μ L de tampon d'hybridation, puis on vortex le tube pendant 30 secondes. Ces billes portent des oligonucléotides qui représentent des sondes spécifiques, immobilisés sur leur surface, conçues pour se lier spécifiquement à des séquences complémentaires des gènes HLA.

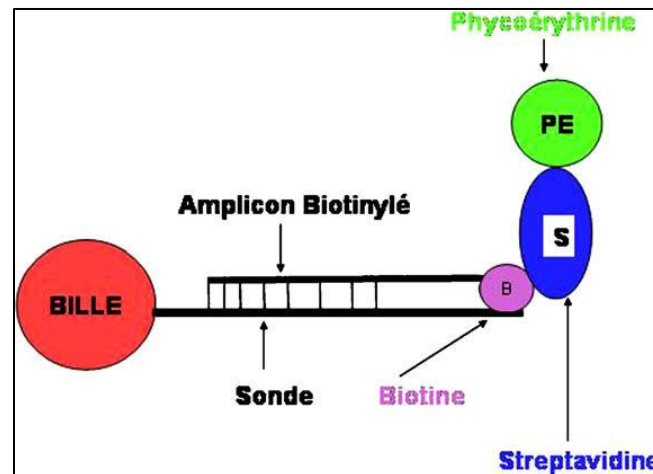


Figure 14: Mécanisme de détection d'allèles HLA par technologie Luminex..

- Recouvrir la plaque à l'aide de film adhésif et homogénéiser doucement au vortex avant de mettre la plaque dans le thermocycleur (Biometra) pour une incubation à 60°C pendant 5 min. Lors de cette dernière, les billes s'hybrident avec les séquences cibles (exon 2 et 3 des gènes HLA) formant des complexes stables.
- Cette étape d'hybridation est suivie par 3 lavages successifs des échantillons :
Ajouter 50 µL de tampon de lavage dans chaque puits. Recouvrir la plaque à l'aide d'un film adhésif et homogénéiser doucement au vortex puis centrifuger à 3800 rpm pendant 5 min. La plaque est retournée (Flick) pour éliminer le liquide de lavage, puis elle est tamponnée sur du papier absorbant, les billes restant au fond des puits.
- La dernière étape consiste en la révélation de l'hybridation. Pour cela, on prépare un mélange contenant le conjugué fluorescent SAPE (streptavidine-phycoérythrine) avec son tampon. Distribuer 25 µL de ce mélange dans chaque puit.
- Recouvrir la plaque à l'aide de film adhésif et homogénéiser doucement au vortex avant d'incuber la plaque dans le thermocycleur à une température de 60 °C pendant 5 min.
- Faire un (01) lavage des échantillons comme indiqué précédemment.
- Ajouter 70 µL de tampon de lavage dans chaque puits, puis bien homogénéiser à l'aide de la pipette multi-canon et transvaser tout le contenu des puits vers la plaque de lecture.
- Lors de cette étape de révélation de l'hybridation, la streptavidine conjuguée au fluorophore (phycoérythrine) se lie, par affinité, aux molécules de biotines présentes sur l'ADN hybridé aux oligonucléotides attachées aux billes (**Figure 15**).

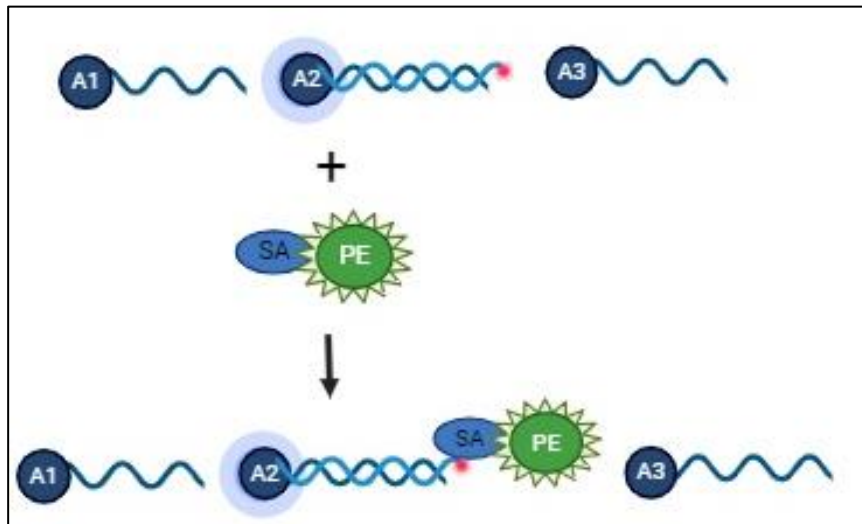


Figure 15: Révélation de l'hybridation des sondes associées aux billes avec les régions d'ADN cibles.

- La lecture se fait par l'appareil Luminex (**Figure 16**) son fonctionnement repose sur l'identification de chaque type de bille par un fluorochrome spécifique qui permet sa reconnaissance. Le système effectue une analyse en examinant chaque bille individuellement en suspension. Il détecte les signaux fluorescents émis par la phycoérythrine liée à la streptavidine et enregistre les informations sur ces signaux pour chaque bille.

La longueur d'onde du laser utilisée dépend des colorants fluorescents utilisés pour identifier les billes. En excitant ces colorants, le laser fait émettre de la lumière à une longueur d'onde différente, ce qui permet de distinguer les différents types de billes.



Figure 16 : Appareil de lecture de la fluorescence de marque Luminex.

- L'acquisition des données, se fait grâce au logiciel « xPONENT® » (Luminex).

Ces données sont ensuite importées dans le logiciel « HLA Fusion » (One Lambda) qui est utilisé pour l'analyse et l'interprétation des résultats du typage des allèles HLA. Le logiciel interprète les résultats selon plusieurs étapes clés :

a. Analyse des profils de fluorescence : le logiciel examine les profils de fluorescence de chaque bille afin d'identifier les allèles HLA présents. Chaque allèle est associé à un type de bille particulier qui génère un signal fluorescent distinctif.

b. Typage HLA : en comparant les profils de fluorescence avec une base de données de référence des allèles HLA et des billes correspondantes, le logiciel détermine les allèles HLA présents dans l'échantillon. Il peut également fournir des informations sur le génotype du patient (état homozygote ou hétérozygotes) en fonction des profils de fluorescence observés.

c. Pour finir le logiciel génère un rapport détaillé du typage HLA, indiquant les allèles détectés pour chaque locus HLA analysé (**Figure 17**).

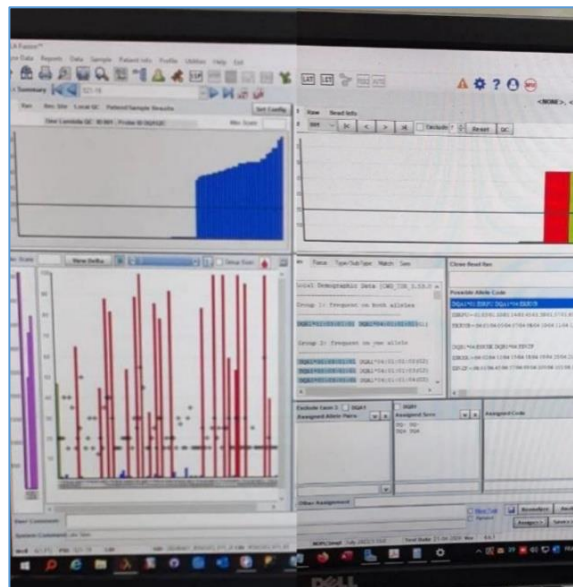


Figure 17: Interface de l'ordinateur montrant les résultats du typage générés par le logiciel HLA Fusion.

2.4 Analyses statistiques des données

- Pour la gestion des données des patients, la réalisation des analyses statistiques basiques et la comparaison des fréquences alléliques nous avons eu recours à l'utilisation du logiciel Excel2019 (Microsoft, USA).

- A l'aide du logiciel GraphPadPrism version 9.3.1 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) nous avons effectué le test exact de Fisher qui a été appliqué pour calculer la probabilité (p-value) que l'association observée entre les allèles HLA et les pathologies soit significative.

-La valeur-p est utilisée pour quantifier la significativité statistique d'un résultat dans le cadre d'une hypothèse nulle. Nous avons considéré une valeur p inférieure à 0,05 comme statistiquement significative. C'est-à-dire que l'obtention d'une valeur p inférieure à 0,05 indique que l'hypothèse d'association entre l'allèle HLA spécifique et la pathologie est acceptée. Par contre si la valeur p est supérieure à 0,05 cela ne permet pas de conclure la présence d'une association significative entre l'allèle HLA et la pathologie en question (Dahiru. 2008).

- Le rapport de chances Odds Ratio (OR) est une mesure statistique qui permet de quantifier la force et la direction de l'association entre une exposition (présence d'un allèle HLA) et un événement (développement d'une pathologie) (Steven. 2023). Il représente le rapport entre la probabilité qu'un individu possédant un allèle HLA donné puisse une IRCT secondaire à une pathologie spécifique et la probabilité qu'un individu ne possédant pas cet allèle HLA développe la pathologie.

Odds Ratio = (chances de l'événement dans le groupe exposé) / (chances de l'événement dans le groupe non exposé).

Un Odds Ratio supérieur à 1 indique une association positive entre l'exposition à l'allèle HLA donné et le développement de la maladie. Cela signifie que les individus porteurs de cet allèle HLA sont plus susceptibles de développer la maladie que ceux qui ne le possèdent pas. Plus la valeur de l'OR est élevée, plus l'association est forte (Steven. 2023)

Un OR inférieur à 1 indique une association négative, suggérant que les individus porteurs de cet allèle HLA pourraient être moins susceptibles de développer la maladie que ceux qui ne le possèdent pas (Steven. 2023).

Un OR égale à 1 indique qu'il n'y a pas d'association, suggérant que les individus porteurs cet allèle HLA il a la même probabilité pour développer la pathologie qu'une personne qui ne possède pas cet allèle (Steven. 2023).

Pour chaque Odds Ratio l'intervalle de confiance 95% a été calculé. Il représente les valeurs dans laquelle l'Odds Ratio "vrai" (c'est-à-dire celui qui serait obtenu si l'étude était répétée de nombreuses fois) est susceptible de se situer avec un niveau de confiance de 95%. Il est représenté sous forme d'une valeur minimale et d'une valeur maximale. (Steven. 2023).

CHAPITRE III : RÉSULTATS

Résultats

Dans ce présent travail, nous avons procédé à l'identification des allèles HLA qui seraient associés à une insuffisance rénale chronique terminale secondaire à des maladies chroniques spécifiques telles que l'hypertension artérielle et le diabète chez 218 patients analysés au sein de l'Institut Pasteur d'Algérie.

1/. Comparaison des fréquences alléliques HLA entre les patients et les témoins

Les fréquences alléliques relatives aux différents loci HLA chez les patients ayant une IRCT secondaire à une pathologie donnée, comparées à celles retrouvées chez le groupe des témoins sont présentées dans les tableaux suivants (**Tableau IV à VIII**).

Locus HLA A

L'analyse des fréquences des allèles HLA-A chez les patients et personnes saines révèle la présence de différences statistiquement significatives pour certains allèles entre les deux catégories. Ces différences suggèrent la présence d'une association entre ces allèles HLA et l'apparition d'une insuffisance rénale chronique terminale secondaire à l'HTA, la ND, la N-IgA et la PKR (**Tableau IV**)

En effet, on observe une fréquence plus élevée de l'allèle HLA A*02 chez les patients atteints de HTA et de ND par rapport aux témoins (27,91% vs 20,45%, $p = 0,0262$ et 36,84% vs 20,45%, $p = 0,0239$ respectivement).

Aussi, on observe une fréquence plus élevée de l'allèle A*26 chez les patients atteints de N-IgA par rapport aux témoins (10,53% vs 2,87%, $p = 0,0246$).

Pour finir, on observe une fréquence plus élevée de l'allèle A*30 chez les patients atteints de PKR par rapport aux témoins (19,57% vs 9,07%, $p = 0,0334$)

Concernant les autres allèles dont la valeur p est supérieur 0,05, on indique qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour démontrer une association statistiquement significative entre ces allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique secondaire à la pathologie

Tableau IV : Fréquences des allèles HLA-A chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale comparés à des témoins sains.

HLA	Témoins n(%)	HTA n(%)	p Value	N-IgA n(%)	p Value	ND n(%)	p Value	PKR n(%)	p Value	RVU n(%)	p Value	UM n(%)	p Value
A*01	360(11,1)	17(9,88)	0,7085	3(7,89)	0,7936	1(2,63)	0,1174	8(17,39)	0,2326	6(9,09)	0,842	8(10,53)	>0,9999
A*02	663(20,45)	48(27,91)	0,0262	10(26,32)	0,4173	14(36,84)	0,0239	6(13,04)	0,2694	14(21,21)	0,8777	21(27,63)	0,1499
A*03	322(9,93)	14(8,14)	0,5123	4(10,53)	0,7869	4(10,53)	0,7869	2(4,35)	0,3154	7(10,61)	0,8347	7(9,21)	>0,9999
A*11	121(3,73)	4(2,33)	0,5281	0(0,00)	0,401	0(0,00)	0,401	3(6,52)	0,25	5(7,58)	0,1047	3(3,95)	0,7611
A*23	192(5,92)	14(8,14)	0,2473	0(0,00)	0,1678	1(2,63)	0,7243	1(2,17)	0,5205	4(6,06)	0,7959	5(6,58)	0,8038
A*24	264(8,14)	14(8,14)	>0,9999	4(10,53)	0,5473	4(10,53)	0,5473	4(8,70)	0,7866	3(4,55)	0,3665	7(9,21)	0,672
A*25	25(0,77)	1(0,58)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	1(2,63)	0,2622	1(2,17)	0,3077	0(0,00)	>0,9999	1(1,32)	0,4538
A*26	93(2,87)	1(0,58)	0,0896	4(10,53)	0,0246	2(5,26)	0,3019	0(0,00)	0,6405	3(4,55)	0,4401	2(2,63)	>0,9999
A*29	113(3,49)	4(2,33)	0,523	0(0,00)	0,6408	3(7,89)	0,1493	1(2,17)	>0,9999	3(4,55)	0,5026	2(2,63)	>0,9999
A*30	294(9,07)	14(8,14)	0,7851	4(10,53)	0,7733	2(5,26)	0,5749	9(19,57)	0,0334	3(4,55)	0,2758	6(7,89)	>0,9999
A*31	64(1,97)	3(1,74)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	2(4,35)	0,2355	3(4,55)	0,1482	1(1,32)	>0,9999
A*32	120(3,7)	8(4,65)	0,5329	2(5,26)	0,6511	0(0,00)	0,4011	0(0,00)	0,4136	5(7,58)	0,1021	2(2,63)	>0,9999
A*33	173(5,34)	7(4,07)	0,5992	1(2,63)	0,7204	2(5,26)	>0,9999	2(4,35)	>0,9999	2(3,03)	0,5813	2(2,63)	0,4356
A*34	53(1,63)	2(1,16)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	1(2,63)	0,4698	1(2,17)	0,5356	1(1,52)	>0,9999	1(1,32)	>0,9999
A*36	3(0,09)	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999
A*66	34(1,05)	3(1,74)	0,4314	1(2,63)	0,3363	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	1(1,52)	0,5079	0(0,00)	>0,9999
A*68	268(8,27)	16(9,30)	0,573	3(7,89)	>0,9999	2(5,26)	0,766	5(10,87)	0,4281	4(6,06)	0,6544	6(7,89)	>0,9999
A*69	6(0,19)	0(0,00)	>0,9999	1(2,63)	0,0784	1(2,63)	0,0784	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999
A*74	25(0,77)	1(0,58)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	1(1,32)	0,4538
A*80	49(1,51)	1(0,58)	0,5161	1(2,63)	0,444	0(0,00)	>0,9999	1(2,17)	0,5083	2(3,03)	0,2707	1(1,32)	>0,9999

HTA (Hypertension artérielle), N-IgA (Néphropathie à IgA), ND (Néphropathie diabétique), PKR (Polykystose rénale), RVU (Reflux vésico-urétéral), UM (Uropathie malformative).

Les valeurs de p en gras représentent une association statistiquement significative entre l'allèle HLA et la pathologie.

Locus HLA B

L'analyse des fréquences des allèles HLA-B chez les patients et personnes saines révèle la présence de différences statistiquement significatives pour certains allèles entre les deux catégories. Ces différences suggèrent la présence d'une association entre ces allèles HLA et l'apparition d'une insuffisance rénale chronique terminale secondaire à l'HTA, la N-IgA et le RVU (**Tableau V**)

En effet, on constate la présence d'une fréquence plus faible de l'allèle B*44 chez les patients atteints de HTA par rapport aux témoins (4,65% vs 9,47%, $p = 0,0302$).

Aussi, nous avons noté la présence d'une fréquence plus élevée de l'allèle B*52 chez les patients atteints de N-IgA par rapport aux témoins (10,53% vs 2,07%, $p = 0,0065$).

Par ailleurs, on observe une fréquence plus élevée de l'allèle B*38 chez les patients atteints de RVU (7,58%) par rapport aux témoins (7,58% vs 2,84%, $p = 0,0427$).

Concernant les autres allèles dont la valeur p est supérieur 0,05, on indique qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour démontrer une association statistiquement significative entre ces allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique secondaire à la pathologie.

Locus HLA DR

L'analyse des fréquences des allèles HLA-DR chez les patients et personnes saines révèle la présence de différences statistiquement significatives pour certains allèles entre les deux catégories. Ces différences suggèrent la présence d'une association entre ces allèles HLA et l'apparition d'une insuffisance rénale chronique terminale secondaire à l'HTA, la ND, la PKR, le RVU et les UM (**Tableau VI**)

En effet, nous avons constaté la présence d'une fréquence plus élevée de l'allèle DRB1*07 chez les patients atteints de HTA (15,12%) par rapport aux témoins (15,12% vs 9,50%, $p = 0,024$).

De même, la fréquence élevée de l'allèle DRB1*03 chez les patients atteints de ND par rapport aux témoins (36,84% vs 18,14%, $p = 0,0057$).

Aussi, une fréquence plus élevée de l'allèle DRB1*07 chez les patients atteints de PKR par rapport aux témoins (19,57% vs 9,50%, $p = 0,0378$).

Pour ce qui de l'allèle DRB1*04, sa fréquence est plus faible chez les patients atteints de RVU par rapport aux témoins (4,55% vs 15,85%, $p = 0,0092$).

De même pour l'allèle DRB1*13 qui présente une fréquence plus faible chez les patients atteints de UP par rapport aux témoins (6,58% vs 15,11%, $p = 0,034$).

Concernant les autres allèles dont la valeur p est supérieur 0,05, on indique qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour démontrer une association statistiquement significative entre ces allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique secondaire à la pathologie

Tableau V : Fréquences des allèles HLA-B chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale comparés à des témoins sains.

HLA	Témoins n(%)	HTA n(%)	p Value	N-IgA n(%)	p Value	ND n(%)	P Value	PKR n(%)	P Value	RVU n(%)	p Value	UM n(%)	p Value
B*07	182(5,61)	10(5,81)	0,865	1(2,63)	0,7214	2(5,26)	>0,9999	3(6,52)	0,7425	4(6,06)	0,7862	5(6,58)	0,6163
B*08	172(5,31)	10(5,81)	0,7273	0(0,00)	0,2631	4(10,53)	0,1439	1(2,17)	0,5149	1(1,52)	0,2599	2(2,63)	0,4353
B*13	56(1,73)	5(2,91)	0,2329	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	2(4,35)	0,1942	0(0,00)	0,6284	0(0,00)	0,6392
B*14	200(6,17)	10(5,81)	>0,9999	0(0,00)	0,1685	2(5,26)	>0,9999	3(6,52)	0,7603	3(4,55)	0,7965	4(5,26)	>0,9999
B*15	142(4,38)	9(5,23)	0,5666	2(5,26)	0,6825	2(5,26)	0,6825	2(4,35)	>0,9999	2(3,03)	>0,9999	3(3,95)	>0,9999
B*18	228(7,03)	14(8,14)	0,5425	5(13,16)	0,1883	2(5,26)	>0,9999	4(8,70)	0,563	6(9,09)	0,4661	8(10,53)	0,2533
B*27	79(2,44)	6(3,49)	0,3213	2(5,26)	0,2411	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	0,6277	3(4,55)	0,2237	2(2,63)	0,7089
B*35	202(6,23)	8(4,65)	0,5141	2(5,26)	>0,9999	3(7,89)	0,5122	3(6,52)	0,7625	4(6,06)	>0,9999	2(2,63)	0,3271
B*37	25(0,77)	0(0,00)	0,6348	0(0,00)	>0,9999	1(2,63)	0,2622	0(0,00)	>0,9999	2(3,03)	0,1	0(0,00)	>0,9999
B*38	92(2,84)	3(1,74)	0,6304	1(2,63)	>0,9999	1(2,63)	>0,9999	3(6,52)	0,1461	5(7,58)	0,0427	0(0,00)	0,2734
B*39	54(1,67)	3(1,74)	0,7632	1(2,63)	0,476	2(5,26)	0,1364	2(4,35)	0,184	0(0,00)	0,6269	1(1,32)	>0,9999
B*40	67(2,07)	4(2,33)	0,7809	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	2(4,35)	0,2512	0(0,00)	0,6441	4(5,26)	0,0781
B*41	53(1,63)	2(1,16)	>0,9999	2(5,26)	0,1325	1(2,63)	0,4698	1(2,17)	0,5356	1(1,52)	>0,9999	3(3,95)	0,1356
B*42	48(1,48)	2(1,16)	>0,9999	1(2,63)	0,4374	1(2,63)	0,4374	0(0,00)	>0,9999	2(3,03)	0,2633	0(0,00)	0,6276
B*44	307(9,47)	8(4,65)	0,0302	2(5,26)	0,5757	3(7,89)	>0,9999	2(4,35)	0,3138	4(6,06)	0,5198	12(15,79)	0,0746
B*45	77(2,38)	1(0,58)	0,1843	1(2,63)	0,6014	1(2,63)	0,6014	1(2,17)	>0,9999	2(3,03)	0,6711	0(0,00)	0,4225
B*47	9(0,28)	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	1(2,63)	0,1101	0(0,00)	>0,9999	1(1,52)	0,1828	0(0,00)	>0,9999
B*49	175(5,4)	9(5,23)	>0,9999	1(2,63)	0,7205	0(0,00)	0,2648	3(6,52)	0,7366	4(6,06)	0,7804	5(6,58)	0,6052
B*50	314(9,69)	16(9,30)	>0,9999	5(13,16)	0,4112	5(13,16)	0,4112	5(10,87)	0,7999	7(10,61)	0,8324	9(11,84)	0,5543
B*50:02	11(0,34)	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999
B*51	324(9,99)	19(11,05)	0,6042	3(7,89)	>0,9999	1(2,63)	0,1726	7(15,22)	0,2202	5(7,58)	0,678	7(9,21)	>0,9999
B*52	67(2,07)	4(2,33)	0,7809	4(10,53)	0,0085	1(2,63)	0,551	0(0,00)	>0,9999	3(4,55)	0,1626	1(1,32)	>0,9999
B*53	110(3,39)	11(6,40)	0,0525	2(5,26)	0,3747	0(0,00)	0,6378	0(0,00)	0,4048	1(1,52)	0,7258	1(1,32)	0,5185
B*55	37(1,14)	2(1,16)	>0,9999	1(2,63)	0,3594	0(0,00)	>0,9999	1(2,17)	0,4163	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999
B*56	7(0,22)	1(0,58)	0,339	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999
B*57	43(1,33)	4(2,33)	0,2967	2(5,26)	0,0948	1(2,63)	0,4032	1(2,17)	0,4642	2(3,03)	0,226	3(3,95)	0,087
B*58	146(4,5)	11(6,40)	0,2587	0(0,00)	0,4135	3(7,89)	0,2474	0(0,00)	0,2672	4(6,06)	0,5413	4(5,26)	0,7761
B*73	3(0,09)	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999
B*78	9(0,28)	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	1(2,63)	0,1101	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999
B*81	2(0,06)	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999
B*82	1(0,03)	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999

HTA (Hypertension artérielle), N-IgA (Néphropathie à IgA), ND (Néphropathie diabétique), PKR (Polykystose rénale), RVU (Reflux vésico-urétéral), UM (Uropathie malformative). Les valeurs de p en gras représentent une association statistiquement significative entre l'allèle HLA et la pathologie.

Tableau VI : Fréquences des allèles HLA-DRB1 chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale comparés à des témoins sains.

HLA	Témoins n(%)	HTA n(%)	p Value	IgA n(%)	p Value	ND n(%)	p Value	PKS n(%)	p Value	RVU n(%)	p Value	UM n(%)	p Value
DRB1*01	232(7,16)	10(5,81)	0,6465	3(7,89)	0,7509	2(5,26)	>0,9999	3(6,52)	>0,9999	3(4,55)	0,6258	6(7,89)	0,8204
DRB1*03	588(18,14)	24(13,95)	0,1848	6(15,79)	0,8343	14(36,84)	0,0057	7(15,22)	0,7035	12(18,18)	>0,9999	20(26,32)	0,0726
DRB1*04	514(15,85)	25(14,53)	0,7474	8(21,05)	0,3727	7(18,42)	0,655	7(15,22)	>0,9999	3(4,55)	0,0092	13(17,11)	0,751
DRB1*07	308(9,5)	26(15,12)	0,024	5(13,16)	0,4036	5(13,16)	0,4036	9(19,57)	0,0378	11(16,67)	0,0579	8(10,53)	0,6936
DRB1*08	71(2,19)	6(3,49)	0,2822	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	0,6254	3(4,55)	0,1824	2(2,63)	0,6836
DRB1*09	27(0,83)	0(0,00)	0,6443	1(2,63)	0,2794	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999
DRB1*10	51(1,57)	2(1,16)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	1(2,63)	0,4571	0(0,00)	>0,9999	2(3,03)	0,2857	0(0,00)	0,6309
DRB1*11	402(12,4)	26(15,12)	0,288	4(10,53)	>0,9999	2(5,26)	0,3147	3(6,52)	0,3619	10(15,15)	0,4543	11(14,47)	0,5967
DRB1*12	35(1,08)	1(0,58)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	1(2,63)	0,3441	0(0,00)	>0,9999	2(3,03)	0,1677	1(1,32)	0,5677
DRB1*13	490(15,11)	29(16,86)	0,5141	3(7,89)	0,2607	2(5,26)	0,1089	6(13,04)	0,8371	10(15,15)	>0,9999	5(6,58)	0,0346
DRB1*14	51(1,57)	4(2,33)	0,3566	1(2,63)	0,4571	0(0,00)	>0,9999	2(4,35)	0,1689	1(1,52)	>0,9999	0(0,00)	0,6309
DRB1*15	391(12,06)	13(7,56)	0,0887	5(13,16)	0,8016	4(10,53)	>0,9999	6(13,04)	0,819	9(13,64)	0,7017	10(13,16)	0,7225
DRB1*16	82(2,53)	6(3,49)	0,4521	2(5,26)	0,2541	0(0,00)	>0,9999	3(6,52)	0,1146	0(0,00)	0,4114	0(0,00)	0,263

HTA (Hypertension artérielle), N-IgA (Néphropathie à IgA), ND (Néphropathie diabétique), PKR (Polykystose rénale), RVU (Reflux vésico-urétéral),

UM (Uropathie malformative).

Les valeurs de p en gras représentent une association statistiquement significative entre l'allèle HLA et la pathologie.

Locus DQA

L'analyse des fréquences des allèles HLA-DQA chez les patients et personnes saines révèle la présence de différences statistiquement significatives pour certains allèles entre les deux catégories. Ces différences suggèrent la présence d'une association potentielle entre ces allèles HLA et l'une des pathologies étudiée (HTA, Diabète...etc.) qui seraient à l'origine de l'apparition chez ces personnes d'une insuffisance rénale chronique terminale (**Tableau VII**)

En effet, on observe une fréquence plus faible de l'allèle DQA1*01 chez les patients atteints de ND (21,05 %) par rapport aux témoins (21,05% vs 38,28% ; $p = 0,0294$).

La fréquence de l'allèle DQA1*02 semble être plus élevée chez les patients atteints de PKR, de RVU et d'HTA par rapport aux témoins (19,57% vs 9,59% ; $p = 0,0248$, 18,18% vs 9,59%, $p = 0,039$; 15,12% vs 9,59%, $p = 0,0325$, respectivement).

De même, nous avons noté une plus faible fréquence de l'allèle DQA1*03 chez les patients atteints de RVU (4,55%) par rapport aux témoins (4,55% vs 17,18%, $p = 0,0042$).

On observe une fréquence plus élevée de l'allèle DQA1*04 chez les patients atteints de RVU (7,58%) par rapport aux témoins (7,58% vs 2,31% ; $p = 0,0206$).

C'est le cas aussi de l'allèle DQA1*05 dont la fréquence est plus élevée chez les patients atteints de ND et de UP par rapport aux témoins (50% vs 32,51% ; $p = 0,0294$ et 44,74% vs 32,51% ; $p = 0,0348$, respectivement).

Concernant les autres allèles dont la valeur p est supérieur 0,05, on indique qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour démontrer une association statistiquement significative entre ces allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique secondaire à la pathologie.

Locus DQB

Pour ce locus, nous avons rapporté la présence d'une fréquence plus élevée de l'allèle DQB1*02 chez les patients atteints de ND par rapport aux témoins (47,37% vs 27,33% ; $p = 0,0096$) (**Tableau VIII**).

Concernant les autres allèles dont la valeur p est supérieur 0,05 on indique qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour démontrer une association statistiquement significative entre ces allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique secondaire à la pathologie.

Tableau VII : Fréquences des allèles HLA-DQA1 chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale comparés à des témoins sains.

HLA	Témoin n(%)	HTA n(%)	p Value	N-IgA n(%)	p Value	ND n(%)	p Value	PKR n(%)	p Value	RVU n(%)	p Value	UM n(%)	p Value
DQA1*01	1241(38,28)	62(36,05)	0,574	14(36,84)	>0,9999	8(21,05)	<u>0,0294</u>	17(36,96)	>0,9999	23(34,85)	0,6108	21(27,63)	0,0723
DQA1*02	311(9,59)	26(15,12)	<u>0,0248</u>	5(13,16)	0,4073	5(13,16)	0,4073	9(19,57)	<u>0,039</u>	12(18,18)	<u>0,0325</u>	8(10,53)	0,6961
DQA1*03	557(17,18)	25(14,53)	0,4063	9(23,68)	0,2822	6(15,79)	>0,9999	7(15,22)	0,8455	3(4,55)	<u>0,0042</u>	12(15,79)	0,8779
DQA1*04	75(2,31)	5(2,91)	0,5999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	1(2,17)	>0,9999	5(7,58)	<u>0,0206</u>	1(1,32)	>0,9999
DQA1*05	1054(32,51)	53(30,81)	0,6767	10(26,32)	0,4884	19(50,00)	<u>0,0351</u>	12(26,09)	0,4287	23(34,85)	0,6918	34(44,74)	<u>0,0348</u>
DQA1*06	4(0,12)	1(0,58)	0,2279	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999	0(0,00)	>0,9999

HTA (Hypertension artérielle), N-IgA (Néphropathie à IgA), ND (Néphropathie diabétique), PKR (Polykystose), RVU (Reflux vésico-urétéral), UM (Uropathie malformative).

Les valeurs de p en gras représentent une association statistiquement significative entre l'allèle HLA et la pathologie.

Tableau VIII : Fréquences des allèles HLA-DQB1 chez des patients ayant une insuffisance rénale chronique terminale comparés à des témoins sains.

HLA	Témoins	HTA n(%)	p Value	N-IgA n(%)	p Value	ND n(%)	p Value	PKR n(%)	p Value	RVU n(%)	p Value	UM n(%)	p Value
DQB1*02	886(27,33)	48(27,91)	0,8609	12(31,58)	0,5838	18(47,37)	0,0096	15(32,16)	0,4095	22(33,33)	0,2686	26(34,21)	0,1941
DQB1*03	965(29,77)	53(30,81)	0,7976	11(28,95)	>0,9999	12(31,58)	0,8586	11(23,91)	0,5155	16(24,24)	0,4139	24(31,58)	0,7056
DQB1*04	155(4,78)	10(5,81)	0,4689	1(2,63)	>0,9999	0(0,00)	0,2593	3(6,52)	0,4839	5(7,58)	0,2495	5(6,58)	0,414
DQB1*05	522(16,10)	31(18,02)	0,5236	8(21,05)	0,3788	3(7,89)	0,2621	10(21,74)	0,312	8(12,12)	0,4973	7(9,21)	0,114
DQB1*06	714(22,02)	30(17,44)	0,1841	6(15,79)	0,4341	5(13,16)	0,2379	7(15,22)	0,3685	15(22,73)	0,8811	14(18,42)	0,5745

HTA (Hypertension artérielle), N-IgA (Néphropathie à IgA), ND (Néphropathie diabétique), PKR (Polykystose rénale), RVU (Reflux vésico-urétéral), UM (Uropathie malformative).

Les valeurs de p en gras représentent une association statistiquement significative entre l'allèle HLA et la pathologie.

2/. Quantification de la force et la direction de l'association entre les allèles et la pathologie à partir d'Odds Ratio

On a quantifié la force et la direction de l'association entre les allèles et l'insuffisance rénale chronique et la pathologie à partir de l'Odds Ratio.

Un Odds ratio supérieure à 1 indique que l'allèle HLA augmente le risque de développer la pathologie. Alors qu'une valeur inférieure à 1 de ce ratio nous indique que l'allèle HLA diminue le risque de développer la pathologie (il est dit allèle protecteur).

Hypertension artérielle

Le **Tableau IX** regroupe tous les allèles HLA qui présentent une association significative avec la survenue de l'insuffisance rénale chronique secondaire à l'HTA.

Tableau IX : La force d'association entre les allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique secondaire à l'hypertension artérielle.

Locus	Allèle	Patients porteurs l'allèle n(%)	Patients non porteurs l'allèle n(%)	Témoins porteurs l'allèle n(%)	Témoins non porteurs l'allèle n(%)	P value	Odds ratio (OR)
HLA-A	HLA-A*02	48 (27,91%)	124 (72,09%)	633 (20,45%)	633 (20,45%)	0,0262	1,506 [1,06-2,129]
HLA-B	HLA-B*44	8 (4,65%)	164 (95,35%)	307 (9,47%)	2935 (90,53%)	0,0302	0,466 [0,223-0,929]
HLA-DR	HLA-DRB1*07	26 (15,12%)	146 (84,88%)	308 (9,50%)	2934 (95,50%)	0,024	1,696 [1,113-2,607]
HLA-DQA	HLA-DQA1*02	26 (15,12%)	146 (84,88%)	311 (9,59%)	2931 (90,41%)	0,0248	1,678 [1,101-2,578]

A partir de ce tableau nous constatons que :

- Les personnes porteuses de l'allèle A*02 auraient un risque d'environ 1,506 [1,06-2,129] fois plus élevée de développer une l'insuffisance rénale chronique secondaire à hypertension artérielle que les personnes qui ne portent pas cet allèle.
- Les personnes porteuses de l'allèle B*44 auraient un risque réduit de 0,4664 [0,223-0,929] fois de développer un IRCT causé par l'hypertension artérielle.

- Les personnes porteuses de l'allèle DRB1*07 auraient un risque environ 1,696 [1,113-2,607] fois plus élevée de développer un IRCT causé par l'hypertension artérielle que les personnes qui ne portent pas cet allèle.

- Les personnes porteuses de l'allèle DQA1*02 auraient un risque environ 1,678 [1,101-2,578] fois plus élevée de développer un IRCT causé par l'hypertension artérielle que les personnes qui ne portent pas cet allèle.

Ces associations d'allèles avec un risque plus ou moins élevé de développer l'insuffisance rénale chronique secondaire à l'hypertension artérielle par rapport à des témoins sains sont illustrées dans les histogrammes suivants (**Figure 18**)

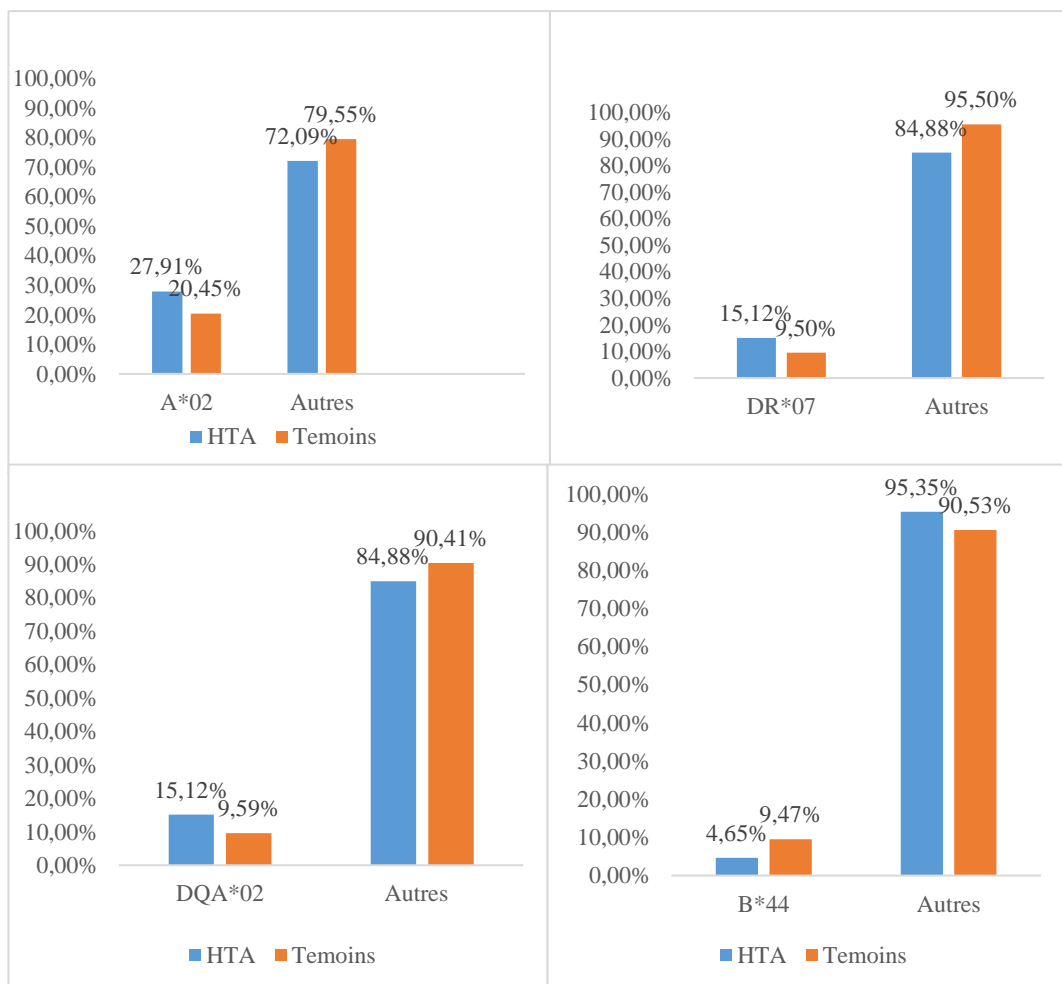


Figure 18: Association des allèles HLA- A*01 , B*44, DR*07 et DQA*02 avec le risque de développer l'insuffisance rénale chronique secondaire à l'Hypertension artérielle.

Néphropathie à Ig A

Le **Tableau X** regroupe tous les allèles qui présentent une association significative avec le développement de la N-IgA.

Tableau X: Force d'association entre les allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique secondaire à la Néphropathie à IgA.

Locus	Allèle	Patients porteurs l'allèle n(%)	Patients non porteurs l'allèle n(%)	Témoins porteurs l'allèle n(%)	Témoins non porteurs l'allèle n(%)	P value	Odds ratio (OR)
HLA-A	HLA-A*26	4 (10,53%)	34 (89,47%)	93 (2,87%)	3149 (97,13%)	0,0246	3,984 [1,486-10,98]
HLA-B	HLA-B*52	4 (10,53%)	34 (89,47%)	67 (2,07%)	3175 (97,93%)	0,0085	5,575 [2,067-15,68]

A partir de ce tableau nous constatons que :

- Les personnes porteuses de l'allèle A*26 auraient un risque environ 3,984 [1,486-10,98] fois plus élevée de développer une IRCT causée par la néphropathie à IgA que les personnes qui ne portent pas cet allèle.
- Les personnes porteuses de l'allèle B*52 auraient un risque environ 5,575 [2,067-15,68] fois plus élevée de développer une IRCT causée par la néphropathie à IgA que les personnes qui ne portent pas cet allèle.

Ces associations d'allèles avec un risque plus ou moins élevé de développer l'insuffisance rénale chronique secondaire à la néphropathie à Ig A par rapport à des témoins sains sont illustrées dans les histogrammes suivants (**Figure 19**)

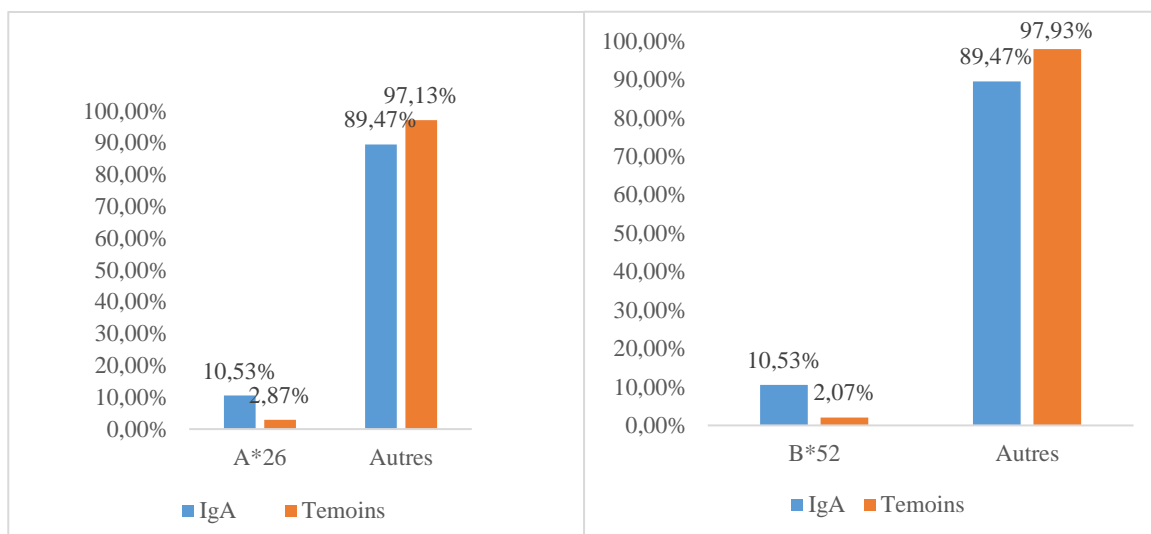


Figure 19: Association des allèles HLA- A*26, B*52 avec le risque de développer l'insuffisance rénale chronique secondaire à l'N-IgA.

Néphropathie diabétique

Le **Tableau XI** regroupe tous les allèles qui présentent une association significative avec le développement de la ND.

Tableau XI : Force d'association entre les allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique secondaire à la Néphropathie diabétique.

Locus	Allèle	Patients porteurs l'allèle n(%)	Patients non porteurs l'allèle n(%)	Témoins porteurs l'allèle n(%)	Témoins non porteurs l'allèle n(%)	P value	Odds ratio (OR)
HLA-A	HLA-A*02	14 (36,84%)	24 (63,16%)	663 (20,45%)	2579 (79,55%)	0,0239	2,269 [1,185-4,372]
HLA-DR	HLA-DRB1*03	14 (36,84%)	24 (63,16%)	588 (18,14%)	2654 (81,86%)	0,0057	2,633 [1,374-5,079]
HLA-DQA	HLA-DQA1*01	8 (21,05%)	30 (78,95%)	1241 (38,28%)	2001 (61,72%)	0,0294	0,4300 [0,203-0,942]
	HLA-DQA1*05	19 (50%)	19 (50%)	1054 (32,51%)	2188 (67,49%)	0,0351	2,076 [1,122-3,839]
HLA-DQB	HLA-DQB1*02	18 (47,37%)	20 (52,63%)	886 (27,33%)	2356 (72,67%)	0,0096	2,393 [1,287-4,624]

A partir de ce tableau nous constatons que :

-Les personnes porteuses de l'allèle A*02 auraient un risque environ 2,269 [1,185-4,372] fois plus élevée de développer une IRCT causée par la néphropathie diabétique que les personnes qui ne portent pas cet allèle.

-Les personnes porteuses de l'allèle DRB1*03 auraient un risque environ 2,633 [1,374-5,079] fois plus élevée de développer une IRCT causée par la néphropathie diabétique comparées aux personnes qui ne portent pas cet allèle.

-Les personnes porteuses de l'allèle DQA1*01 auraient un risque réduit de 0,4300 [0,203-0,942] fois de développer une IRCT causée par la néphropathie diabétique par rapport aux personnes qui ne portent pas cet allèle.

-Les personnes porteuses de l'allèle DQA1*05 auraient un risque environ 2,076 [1,122-3,839] fois plus élevée de développer une IRCT causée par la néphropathie diabétique que les personnes qui ne portent pas cet allèle.

-Les personnes porteuses de l'allèle DQB1*02 auraient un risque environ 2,393 [1,287-4,624] fois plus élevée de développer une IRCT causée par la ND que les personnes qui ne portent pas cet allèle.

Ces associations d'allèles avec un risque plus ou moins élevé de développer la néphropathie diabétique par rapport à des témoins sains sont illustrées dans les histogrammes suivants (**Figure 20**)

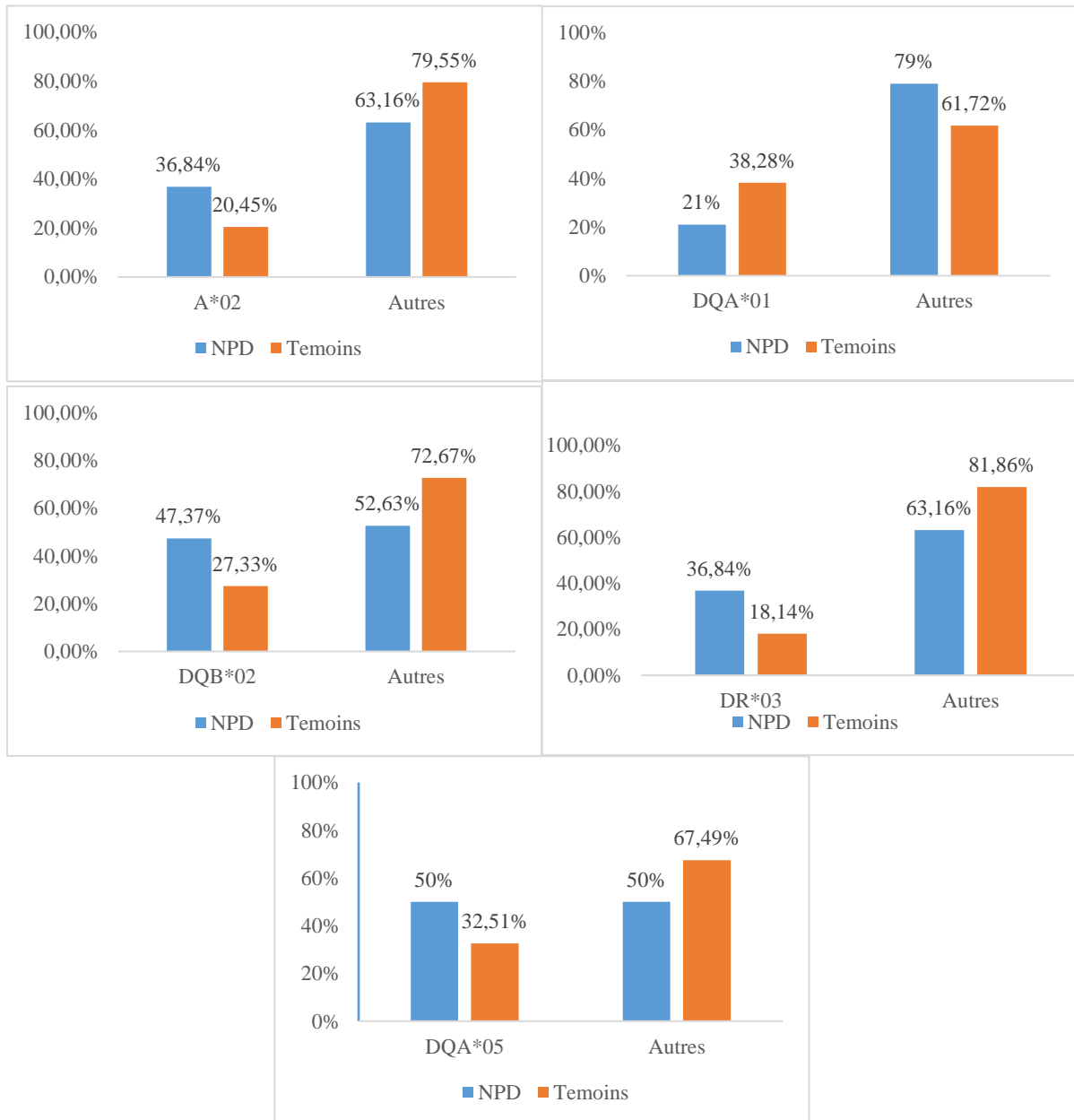


Figure 20: Association des allèles HLA- A*02 , DR*03, DQA*01 , DQA*05 et DQB*02 avec le risque de développer l'insuffisance rénale chronique secondaire à la Néphropathie diabétique

Polykystose rénale

Le **Tableau XII** tous les allèles qui présentent une association significative avec le développement de l'insuffisance rénale chronique secondaire à la PKR.

Tableau XII : Force d'association entre les allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique secondaire à la polykystose rénale.

Locus	Allèle	Patients porteurs l'allèle n(%)	Patients non porteurs l'allèle n(%)	Témoins porteurs l'allèle n(%)	Témoins non porteurs l'allèle n(%)	P value	Odds ratio (OR)
HLA-A	HLA-A*30	9 (19,57%)	37 (80,43%)	294 (9,07%)	2948 (90,93%)	0,0334	2,439 [1,179-4,940]
HLA-DR	HLA-DRB1*07	9 (19,57%)	37 (80,43%)	308 (9,50%)	2934 (90,50%)	0,0378	2,317 [1,121-4,689]
HLA-DQA	HLA-DQA1*02	9 (19,57%)	37 (80,43%)	311 (9,59%)	2931 (90,41%)	0,039	2,292 [1,109-4,638]

A partir de ce tableau nous constatons que :

-Les personnes porteuses de l'allèle A*30 auraient un risque d'environ 2,439 [1,179-4,940] fois plus élevée de développer une IRCT causée par la polykystose rénale que les personnes qui ne portent pas cet allèle.

-Les personnes porteuses de l'allèle DRB1*07 auraient un risque d'environ 2,317 [1,121-4,689] fois plus élevée de développer une IRCT causée par la polykystose rénale comparée aux personnes qui ne portent pas cet allèle.

-Les personnes porteuses de l'allèle DQA1*02 auraient un risque d'environ 2,292 [1,109-4,638] fois plus élevée de développer une IRCT causée par la polykystose rénale par rapport aux personnes qui ne portent pas cet allèle.

Ces associations d'allèles avec un risque plus ou moins élevé de développer une l'insuffisance rénale chronique secondaire à polykystose rénale par rapport à des témoins sains sont illustrées dans les histogrammes suivants (**Figure 21**)

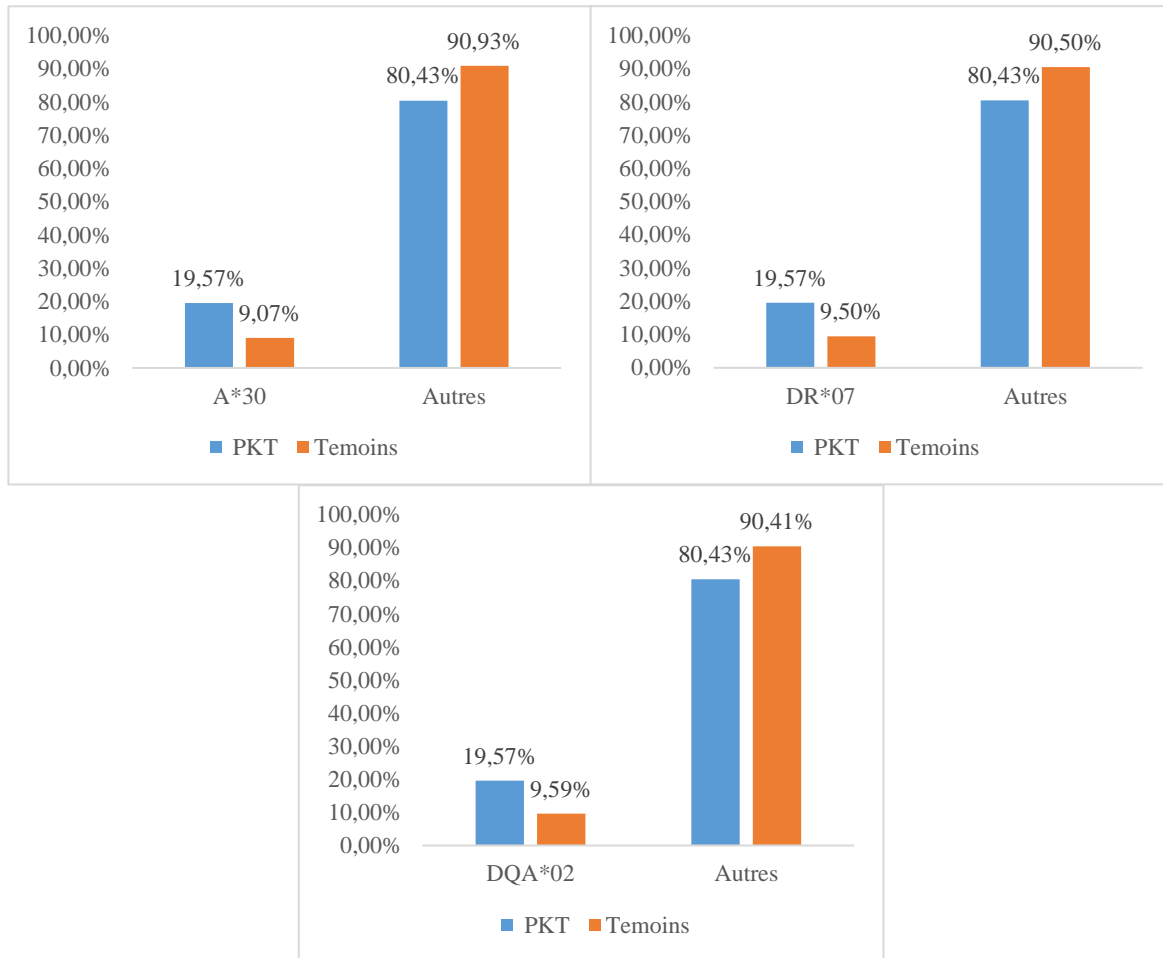


Figure 21: Association des allèles HLA- A*30, DR*07 et DQA*02 avec le risque de développer une l'insuffisance rénale chronique secondaire à polykystose rénale.

Reflux vésico-urétral

Le **Tableau XIII** regroupe tous les allèles qui présentent une association significative avec le développement de l'insuffisance rénale chronique secondaire à le RVU.

Tableau XIII : Force d'association entre les allèles HLA et l'insuffisance rénale chronique secondaire au Reflux vésico-urétral

Locus	Allèle	Patients porteurs l'allèle n(%)	Patients non porteurs l'allèle n(%)	Témoins porteurs l'allèle n(%)	Témoins non porteurs l'allèle n(%)	P value	Odds ratio (OR)
HLA-B	HLA-B*38	5 (7,58%)	61 (92,42%)	92 (2,84%)	3150 (97,16%)	0,0427	2,806 [1,187-6,829]
HLA-DR	HLA-DRB1*04	3 (4,55%)	93 (95,45%)	514 (15,85%)	2728 (84,15%)	0,0092	0,252 [0,0824-0,732]
HLA-DQA	HLA-DQA1*02	12 (18,18%)	54 (81,82%)	311 (9,59%)	2931 (90,41%)	0,0325	2,094 [1,071-3,889]
	HLA-DQA1*03	3 (4,55%)	63 (95,45%)	557 (17,18%)	2685 (82,82%)	0,0042	0,2295 [0,0749-0,664]
	HLA-DQB1*04	5 (7,58%)	61 (92,42%)	75 (2,31%)	3167 (97,69%)	0,0206	3,461 [1,458-8,536]

A partir de ce tableau nous constatons que :

-Les personnes porteuses de l'allèle B*38 auraient un risque d'environ 2,806 [1,187-6,829] fois plus élevée de développer une IRCT causée par le reflux vésico-urétrale que les personnes qui ne portent pas cet allèle.

-Les personnes porteuses de l'allèle DRB1*04 auraient un risque réduit de 0,2527 [0,0824-0,732] fois de développer une IRCT causée par le Reflux vésico-urétral comparées aux personnes qui ne portent pas cet allèle.

-Les personnes porteuses de l'allèle DQA1*02 auraient un risque d'environ 2,094 [1,071-3,889] fois plus élevée de développer une IRCT causée par le Reflux vésico-urétral par rapport aux personnes qui ne portent pas cet allèle.

-Les personnes porteuses de l'allèle DQA1*03 auraient un risque réduit d'environ 0,2295 [0,0749-0,664] fois de développer une IRCT causée par le Reflux vésico-urétral que les personnes qui ne portent pas cet allèle.

-Les personnes porteuses de l'allèle DQA1*04 auraient un risque d'environ 3,461 [1,458-8,536] fois plus élevée de développer une IRCT causée par le Reflux vésico-urétral que les personnes qui ne portent pas cet allèle.

Ces associations d'allèles avec un risque plus ou moins élevé de développer reflux vésico-urétrale par rapport à des témoins sains sont illustrées dans les histogrammes suivants (Figure 22)

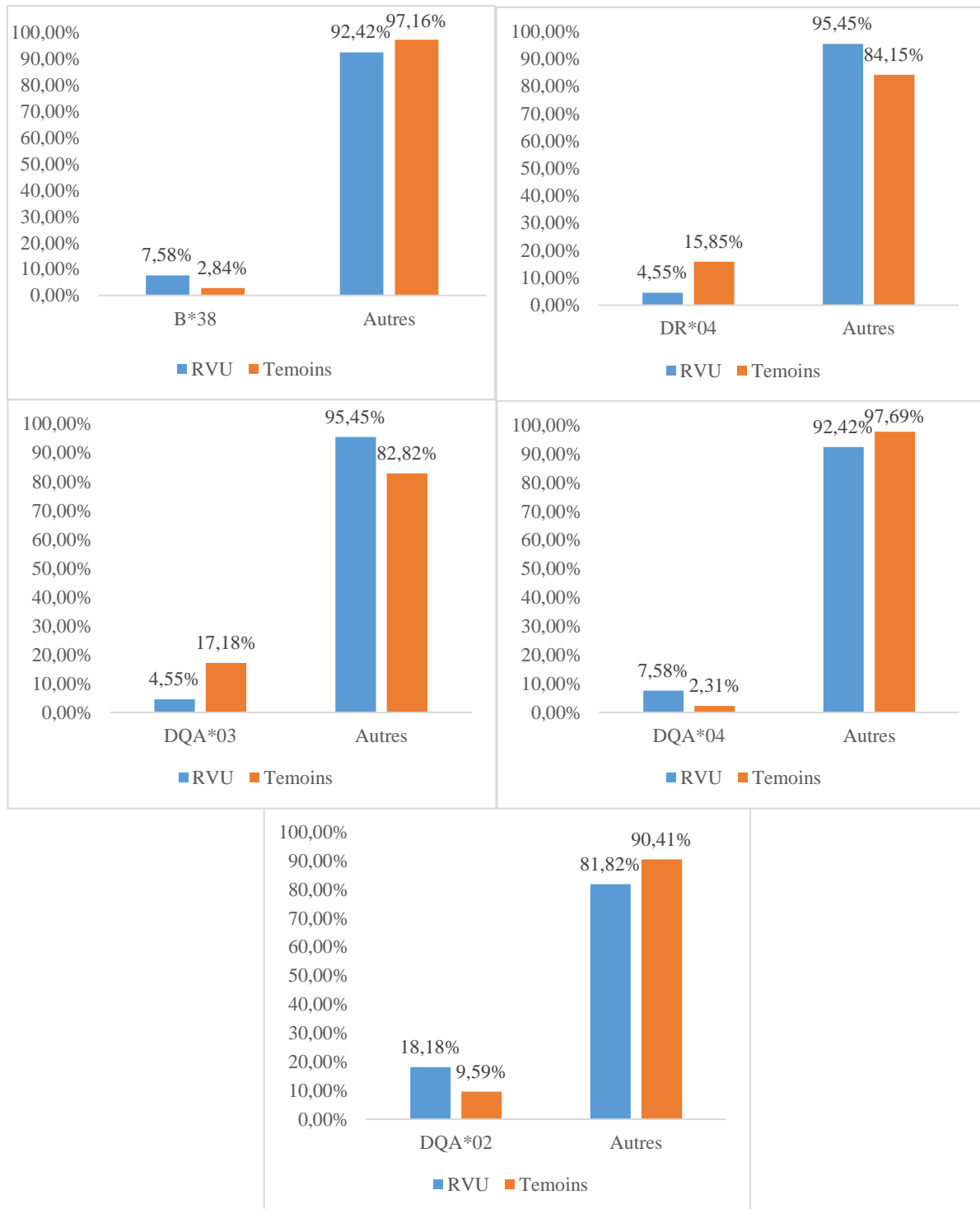


Figure 22: Association des allèles HLA- B*38, DR*04, DQA*02, DQA*03 et DQA*04 avec le risque de développer l'insuffisance rénale chronique secondaire au Reflux vésico-urétral .

Uropathie malformative

Le **Tableau XIV** regroupe tous les allèles qui présentent une association significative avec le développement de l’uropathie malformative.

Tableau XIV : Force d’association entre les allèles HLA et l’insuffisance rénale chronique secondaire à l’Uropathie malformative

Locus	Allèle	Patients porteurs n(%)	Patients non porteurs n(%)	Témoins porteurs n(%)	Témoins non porteurs n(%)	p value	Odds ratio (OR)
HLA-DRB1	HLA-DRB1*13	5 (6,58%)	71 (93,42%)	490 (15,11%)	2752 (84,89%)	0,034	0,3955 [0,1725-0,953]
HLA-DQA1	HLA-DQA1*05	34 (44,74%)	42 (55,26%)	1054 (32,51%)	2188 (67,49%)	0,034	1,680 [1,065-2,667]

A partir de ce tableau nous constatons que :

-Les personnes porteuses de l'allèle DRB1*13 auraient un risque réduit d'environ 0,3955 [0,1725-0,953] fois de développer une IRCT causée par l'Uropathie malformative que les personnes qui ne portent pas cet allèle.

-Les personnes porteuses de l'allèle DQA1*05 auraient un risque d'environ 1,680 [1,065-2,667] fois plus élevée de développer une IRCT causée par l'Uropathie malformative que les personnes qui ne portent pas cet allèle.

Ces associations d'allèles avec un risque plus ou moins élevé de développer une uropathie malformative par rapport à des témoins sains sont illustrées dans les histogrammes suivants (**Figure 23**)

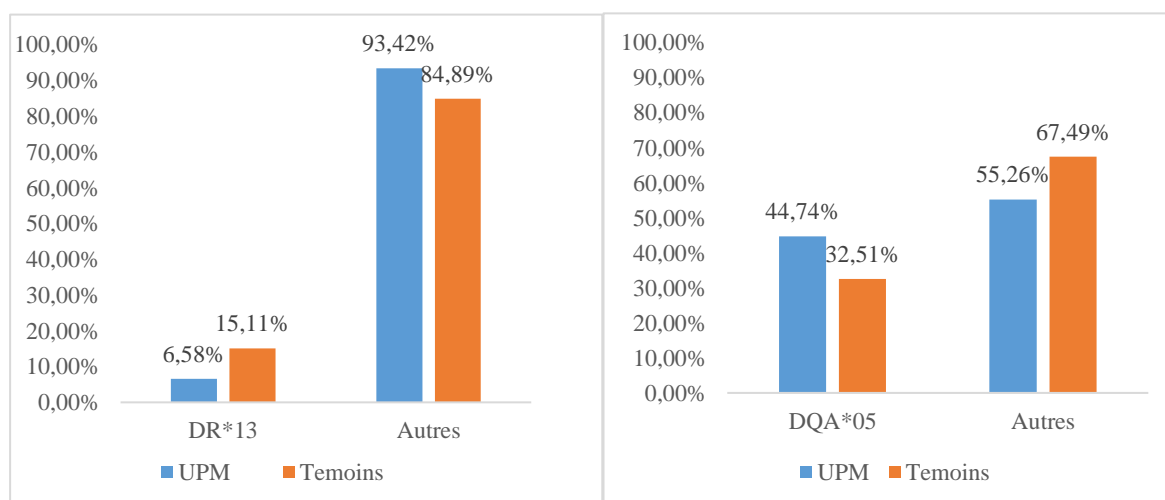


Figure 23: Association des allèles HLA- DR*13 et DQA*05 avec le risque de développer l’insuffisance rénale chronique secondaire à l’Uropathie malformative

CHAPITRE IV :
DISCUSSION

DISCUSSION

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) est caractérisée par une perte progressive et irréversible de la fonction rénale (Fournaux, 2020). Les causes sont multiples et variées, parmi elles on retrouve l'hypertension artérielle, la néphropathie diabétique, la néphropathie à IgA, le reflux vésico-urétérale, la polykystose et l'uropathie malformative (Fournaux, 2020)

Des études antérieures ont établi un lien significatif entre certains allèles HLA et un risque accru de développer une insuffisance rénale chronique terminale due à des étiologies spécifiques (Loga *et al.*, 2023). Ces associations suggèrent que les allèles HLA influencent la susceptibilité ou la protection à l'IRC en modulant la réponse immunitaire et en affectant la fonction rénale, et ce par divers mécanismes impliquant le système immunitaire (Loga *et al.*, 2023).

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) abrite de nombreux gènes localisés sur le bras court du chromosome 6 présentant une forte variabilité (polymorphisme), essentielle à leur fonction. Les molécules HLA, issues de ces gènes, jouent un rôle crucial dans la régulation et l'activation de la réponse immunitaire, ainsi que dans la sélection des lymphocytes T (Mosaad, 2015).

Compte tenu de ces données, nous avons procédé à l'étude de l'association entre les allèles HLA et les étiologies de l'IRCT dans une population de patients Algériens.

Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est une atteinte des reins causée par des changements métaboliques et hémodynamiques liés au diabète de type 1 (Ma *et al.*, 2013). En effet, l'hyperglycémie entraîne la glycosylation des protéines glomérulaires, favorisant la prolifération cellulaire et les lésions vasculaires et entraînant une sclérose glomérulaire et une fibrose. Elle se caractérise par une albuminurie progressive, une détérioration de la pression artérielle et une insuffisance rénale (Ma *et al.*, 2013).

Dans le diabète de type 1, une attaque auto-immune des cellules bêta pancréatiques par les lymphocytes T, liée à une prédisposition génétique HLA, est à l'origine de l'hyperglycémie chronique, facteur clé du développement de la néphropathie diabétique. Cette prédisposition est contrôlée par la région génomique du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui code pour les glycoprotéines HLA de classes I et II qui se charge de présenter les peptides antigéniques aux lymphocytes T et réguler la réponse immunitaire cellulaire (Philips et Radermecker, 2012).

En effet, il existe de nombreuses études qui montrent que certaines combinaisons spécifiques d'allèles appartenant aux loci DRB1, DQA1 et DQB1 sont associées au risque de développer un diabète de type 1. Particulièrement les allèles DRB1*03:01, DQA1*05:01, DQA1*03:01,

DQB1*02:01, DRB1*04, et DQB1*03:02 qui sont directement incriminés (Marília *et al.*, 2023). Cependant, les taux de risques peuvent varier considérablement d'une population à l'autre (Gomes *et al.*, 2023).

Dans nos résultats nous avons noté que les allèles DRB1*03 ($p = 0,0057$; OR = 2,633), DQA1*05 ($p = 0,0351$; OR = 2,076) et DQB1*02 ($p = 0,0096$; OR = 2,393) seraient associés à la présence d'une susceptibilité de survenue d'une néphropathie diabétique secondaire qui se complique par l'arrivée d'une IRC. A l'inverse, nous avons identifié l'allèle DQA1*01 ($p=0,0294$; OR=0,4300) comme un facteur protecteur contre la ND. Les valeurs de p inférieures à 0,05 et les rapports de cotes (OR) supérieurs à 1 indiquent une probabilité statistiquement significative que la présence de ces allèles soit associée à un risque accru de développer cette complication rénale. Tandis que OR inférieur à 1. Cela suggère que la présence de cet allèle est en fait un facteur protecteur contre le développement de la ND.

Par ailleurs, nous avons noté la présence d'une association négative entre néphropathie diabétique secondaire qui se complique par l'arrivée d'une IRC et l'allèle HLA-A*02 ($p = 0,0239$; OR = 2,269).

L'incrimination des allèles DRB1*03, DQA05 et DQB1*02 dans l'apparition du diabète de type 1 dans notre étude concorde avec les résultats d'une étude jordanienne où les allèles DRB1*03 (OR=5,27 ; $p<0,001$), DQA1*05 et DQB1*02 (OR=6,24 ; $p<0,001$) ont également été associés à un risque accru de diabète de type 1 (Khdaïr *et al.*, 2020). La différence dans les allèles cités comme facteurs de risque dans cette population suggèrent l'existence de variabilité génétique entre nos deux populations (Gomes *et al.*, 2023). C'est le cas d'une étude réalisée chez des patients brésiliens d'origines divers (européenne, africaine et amérindienne) et qui confirme la présence de différence dans les allèles HLA associés au risque élevé d'apparition du diabète de type 1 (DT1) selon l'ascendance ethnique (Gomes *et al.*, 2023). Chez les patients d'origine européenne, les allèles DRB1*03:01 ; DRB1*04:01, DRB1*04:02 ; DQA1*05:01, DQB1*02:01 et DQB1*03:01 seraient associés au DT1. En revanche, chez les patients d'origine africaine, seul l'allèle DRB1*09:01 serait associé (Marília *et al.*, 2023).

Les mécanismes moléculaires par lesquels les allèles HLA favorisent la survenue du diabète de type 1 ne sont pas entièrement élucidés. Des études approfondies ont permis d'identifier plusieurs mécanismes moléculaires qui influencent les interactions HLA-peptide-TCR et seraient impliqués dans le développement de diabète (Calliope *et al.*, 2018). Des perturbations dans la spécificité des interactions HLA-peptide-TCR peuvent conduire à des maladies auto-immunes (Calliope *et al.*, 2018).

En effet, il a été montré que certaines protéines virales qui sont présentées par certains allèles HLA présentent des séquences similaires à celles des antigènes des cellules bêta-pancréatiques. Cette similitude moléculaire pourrait conduire à une réaction croisée du système immunitaire, attaquant par erreur les cellules bêta-pancréatiques saines déclenchant ainsi le processus auto-immun (Philips et Radermecker, 2012).

La néphropathie à IgA

La néphropathie à IgA est la forme la plus fréquente de glomérulonéphrite caractérisée par le dépôt d'immunoglobuline A dans les glomérules rénaux. Ce dépôt d'IgA déclenche une réaction inflammatoire qui s'accompagne d'une hyper cellularité mésangiale, d'une expansion de la matrice mésangiale et de degrés variables de sclérose glomérulaire ainsi que d'une fibrose interstitielle à l'origine de l'apparition d'une insuffisance rénale (Xu *et al.* 2023),(Zhoo *et al.* 2021).

Plusieurs études suggèrent fortement l'implication génétique dans le développement de la néphropathie à IgA, avec plus de 30 gènes incriminés (Xu *et al.* 2023). Une étude notable a découvert un locus majeur de la maladie, appelé IGAN1, situé sur le chromosome 6q22-23 chez des familles caucasiennes, et impliqué dans la susceptibilité à l'IgAN. Cette étude a également détecté des signaux significatifs d'association sur le chromosome 6, spécifiquement dans la région du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Cela suggère que le CMH contient les allèles de susceptibilité les plus fortement associés à l'IgAN. Cela a incité à approfondir les études sur l'association entre les allèles HLA et cette maladie (Xu *et al.* 2023), (Zhou *et al.* 2021).

Les résultats obtenus dans notre étude montrent que les allèles HLA-A*26 (OR=3,984 ; p=0,0246) et HLA-B*52(OR= 5,575; p=0,0085) seraient associés au risque de développer une néphropathie à IgA. Aucune association avec les allèles de classe II n'a été notée.

Ceci diffère des résultats obtenus dans une étude réalisée chez une population coréenne, où il a été observé que les loci HLA-A n'étaient pas associés à la survenue de la néphropathie à IgA mais plutôt les allèles HLA-DQB*04 (OR=3,57 ; p < 0,05) et HLA-B*55 (OR=3,47 ; p < 0,05) qui étaient associés à cette maladie (Shin *et al.*, 1998).

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer l'association potentielle entre les allèles HLA et la néphropathie à IgA (Xu *et al.*, 2023).

Les lymphocytes T CD4+ participent à la régulation de la production des immunoglobulines par les lymphocytes B. Une réponse anormale des lymphocytes T CD4 + provoque une production excessive d'immunoglobulines dans les glomérules. Ce qui peut causer une inflammation et des lésions rénales (Xu *et al.*, 2023). Cette dérégulation dans la production des Ig peut être provoquée par plusieurs mécanismes. Certains allèles HLA présentent plus efficacement certains antigènes

que d'autres, favorisant une activation plus forte des lymphocytes T et augmentent le risque de maladies auto-immunes tel que N-IgA (Xu *et al.*, 2023).

Cette étude aborde aussi l'effet des modifications épigénétiques, qui sont des modifications de l'expression des gènes sans altération de la séquence d'ADN par différents mécanismes fondamentaux comprenant la méthylation de l'ADN, la modification des histones épigénétiques, la restructuration de la chromatine et l'interférence de l'ARN qui peuvent également jouer un rôle dans l'association entre les allèles HLA et la néphropathie à IgA (Xu *et al.*, 2023). Ces modifications peuvent influencer la façon dont les gènes HLA sont exprimés et peuvent augmenter le risque accru des néphropathies à IgA. En effet, l'analyse de 281 ilots CpG, principalement situés dans les promoteurs de gènes impliqués dans la signalisation des cellules T, différemment méthylés chez les patients atteints de N-IgA par rapport aux individus sains a permis de mettre en lumière une réponse anormale des lymphocytes T CD4+ à des stimuli immunitaires spécifiques (Xu *et al.*, 2023).

Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est une maladie chronique qui se caractérise par une pression artérielle anormalement élevée. Elle est l'un des principaux facteurs de risque d'insuffisance rénale chronique terminale. L'HTA peut endommager les glomérules dans les reins, rétrécir les artéioles réduisant le flux sanguin vers les reins. Ces dernières années, la contribution du système immunitaire au développement d'un grand nombre de maladies cardiaques et vasculaires telles que l'hypertension artérielle a davantage été mise en évidence. Pour mieux comprendre le rôle des allèles HLA, responsables de la régulation du système immunitaire, dans le développement de cette maladie, plusieurs études ont été menées (Chade *et al.*, 2005), (Benson *et al.*, 2023).

Notre étude examine la possibilité d'une association entre les allèles HLA et l'IRC secondaire à l'hypertension artérielle et montre que les allèles HLA-A*02 (OR=1,506 ; p=0,0262), HLA-DRB1*07 (OR=1,696 ; p=0,024) et DQA1*02 (OR= 1,678, p= 0,0248) sont associés à un risque accru alors que l'allèle HLA-B*44 (OR=0,446 ; p=0,0302) aurait plutôt un effet protecteur chez ces porteurs.

Une étude américaine menée chez des patients afro-américains et d'autres caucasiens sur l'association HLA et l'insuffisance rénale causée par l'hypertension a révélé que l'allèle HLA-DRB1*03 (p=0,006) était incriminé chez les patients afro-américains, tandis que les patients caucasiens avaient des associations négatives avec l'allèle HLA-A*01(p=0,0005) et B*08 (p=0,001) et une association positive avec l'allèle HLA-B*35(p=0,02) (Freedman *et al.*, 1991).

Plusieurs études ont récemment mis en évidence le rôle crucial du système immunitaire dans l'augmentation de la pression artérielle (Benson *et al.*, 2023). L'association entre les allèles HLA

et l'hypertension artérielle souligne le rôle complexe du système immunitaire dans le développement de cette maladie. Bien que le mécanisme précis ne soit pas entièrement élucidé, plusieurs hypothèses explorent l'influence des allèles HLA sur les processus inflammatoires et la fonction rénale (Benson *et al.*, 2023). En effet, certains allèles HLA spécifiques pourraient influencer l'activation et la prolifération incorrecte des cellules immunitaires, augmentant ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires qui pourraient endommager les vaisseaux sanguins et augmenter la pression artérielle (Benson *et al.*, 2023).

D'autres travaux ont permis de mettre en évidence le rôle crucial des mécanismes inflammatoires au sein des reins dans l'apparition de l'hypertension (Benson *et al.*, 2023). En effet, divers types de globules blancs tels que les monocytes, les neutrophiles, les natural killers et les cellules souches, ont été retrouvés dans les reins et contribueraient à la survenue de l'hypertension artérielle à travers de multiples mécanismes inflammatoires, les cellules T, en particulier, ont été reconnues comme jouant un rôle central dans le développement de l'hypertension artérielle (Benson *et al.*, 2023).

Il a été rapporté que les différents allèles HLA peuvent influencer la susceptibilité ou la protection contre diverses maladies par divers mécanismes. Cela inclut des altérations de l'expression ou de la stabilité des HLA, des modifications des peptides antigéniques, des changements dans les interactions entre les molécules HLA et l'élargissement du répertoire des lymphocytes T spécifiques à l'antigène protecteur (Loga *et al.*, 2023).

Polykystose rénale

La maladie rénale polykystique est une affection héréditaire caractérisée par le développement de multiples kystes dans les reins. Ces kystes peuvent progressivement augmenter en taille, ce qui peut entraîner des complications telles que la destruction du tissu rénal normal et la diminution de la fonction rénale (Shouman et Shahin, 2015).

Des preuves scientifiques suggèrent que cette maladie est multifactorielle, des facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle dans son développement. Des mutations dans deux gènes spécifiques, PKD1 et PKD2, ont été identifiées comme étant responsables de la majorité des cas de PKD (Shouman et Shahin, 2015).

Des études récentes ont observé que les anomalies du système immunitaire inné représentaient la principale caractéristique de la polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) (Zimmerman *et al.*, 2019).

Parmi les questions soulevées figure celle de l'association entre les allèles HLA responsables de la régulation de ces cellules immunitaires et la polykystose rénale. Certaines études suggèrent que des variations spécifiques des gènes HLA pourraient augmenter le risque de développer une PKD ou influencer la gravité de la maladie (Zimmerman *et al.*, 2019).

Dans notre travail, nous avons noté la présence d'associations significatives entre les allèles HLA-A*30 ($p = 0,0057$; OR = 2,439), DRB1*07 ($p = 0,0057$; OR = 2,317) et DQA1*02 ($p = 0,0057$; OR = 2,292) et la PKRA. Ce résultat ne concorde pas avec ceux d'une étude turque qui a rapporté la présence d'associations entre la polykystose et les allèles HLA-A*01, B*58, DRB1*08 et DRB1*14 (Emel *et al.*, 2009).

Par ailleurs, une autre étude égyptienne a constaté que les allèles HLA DR n'étaient pas associés à la PKRA (Shouman et Shahin, 2015).

La relation entre les allèles HLA et la PKRAD est complexe et implique probablement l'interaction de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux. Il a été rapporté la présence de populations de lymphocytes T CD4 et CD8 dans les reins et l'urine de patients atteints de PKD (Zimmerman *et al.*, 2019). Cela suggère que, de manière similaire aux réponses de l'immunité innée, les lymphocytes T contribuent à la pathogenèse de la PKD par l'inflammation chronique et à la formation de kystes observés dans la PKRAD. Cette forte activation peut être influencée par les allèles HLA qui présentent les antigènes du soi aux lymphocytes T (Zimmerman *et al.*, 2019).

Reflux vésico-urétéral

Le reflux vésico-urétéral (RVU) est une anomalie fréquente rencontrée dans les uropathies malformatives. C'est une malformation structurelle qui provoque un écoulement anormal de l'urine de la vessie vers les uretères et éventuellement vers les reins, augmentant ainsi le risque d'infections urinaires et de dommages rénaux à long terme. Cette condition peut être causée par un développement anormal de la jonction uretéro-vésicale (RVU primaire) ou par une augmentation de la pression intra-vésicale due à une obstruction (RVU secondaire) (Lee *et al.*, 2017). Les infections urinaires récurrentes liées au RVU peuvent endommager, à long terme, les reins entraînant une insuffisance rénale. Le RVU est fréquent chez les enfants et montre une tendance à se regrouper au sein des familles, suggérant une transmission génétique (Liang *et al.*, 2019).

L'apparition de cette maladie implique souvent l'interaction de plusieurs gènes et de facteurs environnementaux. La pathogenèse du RVU n'est pas bien comprise, néanmoins, des associations avec les allèles HLA ont été signalés (Lee *et al.*, 2017 ; Liang *et al.*, 2019).

Dans notre présente étude nous avons constaté la présence d'une relation entre le RVU et certains allèles HLA des deux classes I et II. En effet, nous avons noté une association positive avec l'allèle HLA-B*38 (OR=2,806 ; $p=0,0427$), DQA1*02 (OR=2,094 ; $p=0,0325$), DQB1*04 (OR=3,461 ; $p=0,0206$), et aussi un effet protecteur (association négative) avec l'allèle HLA-DRB1*04 (OR=0,252 ; $p=0,0092$) et DQA1*03 (OR=0,2295 ; $p=0,0042$).

Une étude iranienne similaire, a quant à elle rapporté l'existence d'une association positive entre le RVU et les allèles HLA-A*09 et B*44 (OR>1 ; p<0,05). Cependant aucune association négative n'a été notée (Falahatkar *et al.*,2005).

Bien que le lien direct entre les allèles HLA et le reflux vésico-urétéral (RVU) ne soit pas complètement élucidé, plusieurs hypothèses peuvent expliquer leur implication. Certains allèles HLA pourraient augmenter la susceptibilité aux infections urinaires, favorisant l'inflammation et les cicatrices altérant les voies urinaires (Mackintosh *et al.*,1989). De plus, des réponses immunitaires anormales induites par certaines molécules HLA pourraient causer une inflammation ou une auto-immunité contre les tissus urinaires, facilitant le reflux (Murer *et al.*, 2007). L'apparition d'anomalies génétiques au niveau des gènes HLA pendant le développement embryonnaire pourraient contribuer aux malformations des voies urinaires (Murer *et al.*, 2007). En outre, l'interaction des gènes HLA avec d'autres facteurs génétiques, tels que les mutations de gènes comme "Paired Box 2 (PAX2)" ou Roundabout Guidance Receptor 2 (ROBO2) intervenant dans le développement des structures rénales et des voies urinaires, pourrait augmenter le risque de développer le RVU (Murer *et al.*, 2007).

L'uropathie malformative

Les uropathies malformatives (UM) regroupent un large éventail d'anomalies congénitales affectant les reins et les voies urinaires, telles que des anomalies de position, des dilatations des voies urinaires ou des anomalies de la structure des reins, des uretères ou de la vessie. Ce qui peut entraîner une insuffisance rénale à un stade avancé (Abdoulaye *et al.*, 2023).

La pathogenèse de l'UM est complexe en raison de la variabilité phénotypique et de la pénétrance génétique multifactorielle. Le mécanisme exact de cette transmission et sa relation avec les allèles HLA n'est pas clair (Kahloul, 2010). Il n'existe quasiment aucune ou très peu d'études qui se concentrent spécifiquement sur l'association entre les allèles HLA et l'uropathie malformative.

Notre étude peut être considérée comme l'une des rares et premières études à ce sujet. Nous avons constaté la présence de deux associations UM-HLA. La première est positive, elle concerne l'allèle HLA-DQA1*05 (OR=1,680 ; p=0,0348) et la deuxième est plutôt protectrice (négative) elle implique l'allèle HLA- DRB1*13(OR=0,03955 ; p=0,0346).

Les molécules HLA (Human Leukocyte Antigen) pourraient jouer un rôle dans le développement de l'uropathie malformative de différentes manières. Le système HLA pourrait participer à des formes d'obstruction du tractus urinaire, contribuant ainsi à cette pathologie (Chen, 2009). Ce mécanisme pourrait impliquer une réponse immunitaire anormale, où les molécules HLA jouent un rôle dans la reconnaissance des antigènes étrangers ou dans la régulation de la réponse immunitaire. Par exemple, des anomalies dans la présentation des antigènes par les molécules

HLA pourraient déclencher une réaction inflammatoire locale, contribuant ainsi à des processus obstructifs dans les voies urinaires. De plus, des réponses inflammatoires et des dommages tissulaires induits par les anticorps anti-HLA circulants pourraient favoriser le développement de malformations urinaires (Gosset *et al.*, 2017). En outre, les variations génétiques dans les gènes HLA pourraient altérer l'expression de gènes impliqués dans le développement et la fonction des voies urinaires, potentiellement conduisant à des anomalies structurales (Westland, 2021). Ces hypothèses nécessitent encore des études supplémentaires pour clarifier pleinement le rôle précis des molécules HLA dans l'uropathie malformative.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion et perspectives

L'étude des associations des allèles HLA avec les étiologies de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) vise à identifier des marqueurs génétiques spécifiques et à établir des prédispositions génétiques pour certaines formes d'IRCT, ce qui pourrait guider les programmes de dépistage précoce.

Au terme de ce présent travail, il a été possible de mettre en évidence la présence de liens significatifs entre certains allèles HLA et des étiologies spécifiques de l'IRCT. Pour la néphropathie diabétique nous avons noté la présence d'associations positives avec les allèles HLA-A*02, DRB1*03, DQA1*05 et DQB1*02 et association négative avec l'allèle DQA1*01. L'HTA présenterait des associations positives avec les allèles HLA-A*02, DRB1*07 et DQA1*02, négative avec l'allèle HLA-B*44. Concernant la PKR, les allèles HLA-A*30, DRB1*07 et DQA1*02 seraient positivement associés. De même, pour les allèles HLA-A*26 et B*52 et la N à IgA. Concernant l'UM, une association positive a été identifiée pour l'allèle HLA-DQA1*05 ainsi qu'une relation protectrice de l'allèle HLA-DRB1*13. Enfin, le risque de survenue du RVU serait augmenté en présence des allèles HLA-B*38, DQA1*02 et DQA1*04, alors qu'une association protectrice a également été observée avec les allèles HLA-DRB1*04 et DQA1*03.

Ces informations jouent un rôle crucial dans l'amélioration du diagnostic précoce et la personnalisation du traitement en fonction du profil génétique du patient. De plus, cette recherche ouvre la voie à la découverte de nouvelles associations génétiques et à la validation des associations existantes, améliorant ainsi la fiabilité et la pertinence clinique des diagnostics et des traitements.

Des recherches futures sont nécessaires pour approfondir cette compréhension, notamment en incluant un échantillon de patients plus large et plus diversifié, en explorant les liens entre les allèles HLA et d'autres pathologies rénales, et de mener une exploration détaillée des mécanismes sous-jacents.

**RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

Références bibliographiques

- 1) Abdoulaye Ndiath., Younoussa Keita., Ndeye Aissatou Bagayogo., Modou Ndiaye., Souleymane Camara., Babacar Sine., Alioune Sarr., Ousmane Sow., El Hadji Malick Diaw., Ousmane Dabo., Cyrille Ze Ondo., Yaya Sow., Alain Khassim Ndoeye., 2023. "malformations congénitales du rein et des voies urinaires chez l'enfant à l'hôpital aristide le dantec de dakar". *pamj - clinical medicine*.11.27.35865.
- 2) Adrian S., Woolf., 2000. Une vision moléculaire et génétique des malformations humaines des voies rénales et urinaires, *Kidney International*, 58 (2). 500-512.
- 3) Afolabi H., Zhang BM., O'Shaughnessy M., Chertow GM., Lafayette R., Charu V., 2024. The Association of Class I and II Human Leukocyte Antigen Serotypes With End-Stage Kidney Disease Due to Membranoproliferative Glomerulonephritis and Dense Deposit Disease. *Am J Kidney Dis.*;83(1):79-89.
- 4) Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES)., 2002. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte : recommandations. Paris.
- 5) Aimee Hechanova L., 2022. Revue générale du traitement de suppléance rénale , MD, Texas Tech University Health Sciences Center.
- 6) Amine Yahiaoui Yousfi., 2020. Transplantation rénale dans le cas de la néphropathie interstitielle caryomé-galique et suivi thérapeutique post-greffe. *Sciences pharmaceutiques*. 03230497 .
- 7) Anupam Agarwala., Karl A. Nathb., 2020. Pathophysiology of Chronic Kidney Disease Progression: Organ and Cellular Considerations.263-278.
- 8) *Arthritis Rheumatol*. 2015 Feb;67(2):356-65. doi: 10.1002/art.38922.
- 9) Barker D., Maccari., Georgiou X., Cooper., Flicek., P., Robinson J., Mzrsh SGE., 2023. the IPO-IMGT/ HLA Database. *Nucleic Acids Research*. 51. D1053-1060
- 10) Barry I., Freedman., Mark A Espeland., Eugene R Heise., Patricia L Adams., Vardaman M., Buckalew., Vincent J., Canzanello., 1991. Racial Differences in HLA Antigen Frequency and Hypertensive Renal. *American Journal of hypertension*. 4. 393-398.
- 11) Benja Ramilitiana., Eliane Mikkelsen Ranivoharisoa., Mihary Dodo., Evanirina Razafimandimby., Willy Franck., 2016 . Une étude rétrospective sur l'incidence de l'insuffisance rénale chronique dans le service de Médecine Interne et Néphrologie du Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo. the capital city of Madagascar. 23,141.
- 12) Bing M. Zhang., 2024. The Association of Class I and II Human Leukocyte Antigen Serotypes With End-Stage Kidney Disease Due to Membranoproliferative Glomerulonephritis and Dense Deposit Disease. Author links open overlay panel Halimat Afolabi 1. 83(1), 79-89
- 13) Candon, S., 2006. Transplantation rénale : aspects immunologiques. *EMC – Néphrologie*. 1, 1–15.
- 14) Chade AR., Lerman A., Lerman LO., 2015 Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension*. 45(6), 1042-9.
- 15) Chen F., 2009. Base génétique et développementale de l'obstruction des voies urinaires. *Pédiatre Néphrol* . 24(9). 1621-1632.

- 16) Clément Gosset., Denis Viglietti., Marion Rabant., Jérôme Verine., Olivier Aubert., Denis Glotz., Christophe Legendre., Jean-Luc Taupin., Jean-Paul Duong Van-Huyen., Alexandre Loupy. , Carmen Lefaucheur., 2017. Les anticorps anti-HLA circulants spécifiques du donneur sont un facteur majeur de la fibrose prématurée et accélérée des allogreffes Kidney International. 92, 729-742.
- 17) Coralie Fournaux., 2020 Insuffisance rénale chronique à l'officine: prévention et prise en charge. Sciences pharmaceutique. 02945337.
- 18) Coralie Fournaux., 2020. Insuffisance rénale chronique à l'officine: Vincent prévention et prise en charge. Sciences pharmaceutiques. dumas-02945337 .
- 19) Dahiru T. P., 2008 . Pp- value, a true test of statistical significance? A cautionary note." Ann Ib Postgrad .6(1):21-26.
- 20) Dendrou CA. , Petersen J. , Rossjohn J. , Fugger L. 2018. HLA variation and disease. Nature reviews. Immunology. vol 18,5 325-339.
- 21) Deutsche Welle, 2015 .2,3 millions de patients souffrant d'insuffisance rénale meurent chaque année. Aljazeera. <https://www.aljazeera.net/health/2015/3/14/2>.
- 22) Falahatkar S., Mokhtari CH ; Askari SA ., 2005. Corrélation entre le système HLA et le reflux vésico-urétéral primaire. MJIRC-Journal médical du Croissant-Rouge iranien. 8 (10). 13-15.
- 23) Feehally J., Farrall M., Boland A., Gale DP., Gut I., Heath S., Kumar A., Peden JF., Maxwell PH., Morris DL., Padmanabhan S., Vyse TJ., Zawadzka A., Rees AJ., Lathrop M., Ratcliffe PJ., 2010 . HLA has strongest association with IgA nephropathy in genomewide analysis. J Am Soc Nephrol. 21(10).1791-7.
- 24) Foreman, KJ., Marquez, N., Dolgert, A., Fukutaki, K., Fullman, N., McGaughey, M., Pletcher, MA., Smith, AE., Tang, K., Yuan, CW., Brown, JC., Friedman, J., He, J., Heuton, KR., Holmberg, M., Patel, DJ., Reidy, P., Carter, A., Cercy, K., Chapin, A., Douwes-Schultz, D., Frank, T., Goettsch, F., Liu, PY., Nandakumar, V., Reitsma, MB., Reuter, V., Sadat, N., Sorensen, R J D., Srinivasan, V., Updike, RL, York H, Lopez AD, Lozano R, Lim SS, Mokdad AH., Vollset SE., Murray, CJL., 2018. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. Lancet. 392(10159), 2052-2090. Dr Brigitte Lantz, La maladie rénal chronique dans le monde. Fondation du Rein, Journée Mondiale du Rein2019.(www.fondationb-du-rein.org) .
- 25) Ghodke-Puranik Y., Niewold TB., 2015 Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. J Autoimmun.;64:125-36.
- 26) Gilbert Semanaa., 2002. Exploration du Système HLA : pratiques et indications. Dossier scientifique. 2002, (341) .
- 27) Gomes MB, Rodrigues V, Santos DC, Bôas PRV, Silva DA, de Sousa Azulay RS, Dib SA, Pavin EJ, Fernandes VO, Montenegro Junior RM, Felicio JS, Réa R, Negrato CA, Porto LC., 2023. Association between HLA Class II Alleles/Haplotypes and Genomic Ancestry in Brazilian Patients with Type 1 Diabetes: A Nationwide Exploratory Study . Genes. 14.991.
- 28) Gyurászová M, Gurecká R, Bábíčková J, Tóthová L., 2020. Oxidative Stress in the Pathophysiology of Kidney Disease: Implications for Noninvasive Monitoring and Identification of Biomarkers. Oxid Med Cell Longev. 2020(1), 5478708.

- 29) Harris R., 2011. EGFR signaling in podocytes at the root of glomerular disease. *Nat Med* . 17, 1188–9.
- 30) HAS., 2021 .Chapitre 15 Insuffisance rénale chronique chez l’adulte et chez l’enfant, recommandations internationales en néphrologie et des recommandations édictées dans le parcours MRC, N 264.
- 31) Heras M., Martínez J., Hernández A et al., 2020. Rôle des facteurs génétiques et environnementaux dans la maladie rénale chronique. *J MITRA* . 34(3) , 124-131.
- 32) Ian Mackay, F. S., 2000. The HLA system. First of two parts. *ADVANCES IN IMMUNOLOGY* . 10. 702-709.
- 33) Jacques Alexandra., 2015. Intérêt du séquençage dans les typages HLA et la greffe de cellules souches hématopoïétiques. *Basic Life Science Methods*. 133-135.
- 34) Javeed Ahmad Tantray, Sheikh Mansoor, RasFayaz Choh Wani, Nighat Un Nissa. 2023.
- 35) J-C. Philips and R.P. Radermecker., 2012. "LE DIABETE DE TYPE 1 : de la prédisposition génétique à un context environmental hypothétique. *Rev Med Liège*.67. 319-325.
- 36) Jérôme Harambat and Denis Morin., 2023 *Épidémiologie des maladies rénales chroniques en pédiatrie. Médecine/Sciences*. 39 (3), 209-218.
- 37) Kahloul N., Charfeddine L., R. Fatnassi, Amri F. , 2010. Les uropathies malformatives chez l’enfant : à propos de 71 cas *Urologic anomalies in children: About 71 cases."*
- 38) Karahan GE., Seyhun Y., Oguz FS., Kekik C., Onal AE., Yazici H., Turkmen A., Aydin AE., Sever MS, Eldegez U., Carin MN ., 2009. Impact du HLA sur les maladies primaires sous-jacentes chez les patients turcs atteints d'insuffisance rénale terminale. *Insuffisance rénale* 31 (1) : 44-49.
- 39) Klara Dalva and Meral Beksac., 2013. HLA Typing with Sequence-Specific Oligonucleotide Primed PCR (PCR-SSO) and Use of the Luminex™ Technology. *Bone Marrow and Stem Cell Transplantation*. 1109. 7–99.
- 40) Laadhar L., Gassara A., Mahfoudh N., Ben Hadj hmida Y., Kamoun T., Ben Ayed M., Rekik N., ahfoudh A., Rebai A., Makni H., Abid M., Hachicha M., Masmoudi H., 2007. Marqueurs de risque du diabète de type 1 chez les apparentés au premier degré des diabétiques tunisiens, *ANNALES D'ENDOCRINOLOGIE*. 10.1016.
- 41) Lance N. Benson., 2023. The link between immunity and hypertension in the kidney and heart. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 10.3389.
- 42) Lee KH., Gee HY., Shin JI., 2017. Genetics of vesicoureteral reflux and congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Investigative and clinical urology*. 58,10.4111.
- 43) Li PK., Garcia-Garcia G., Lui SF., Andreoli S., Fung WW., Hradsky A., Kumaraswami L., Liakopoulos V., Rakhimova Z., Saadi G., Strani L., Ulasi I., Kalantar-Zadeh K., 2020 .*Kidney Health for Everyone Everywhere – From prevention to detection and equitable access to care. nefrologia*.;40(2):133–141.
- 44) Liang D., Mchugh KM., Brophy PD., Shaikh N., Manak JR., Andrews P., Hakker I., Wang Z, Schwaderer AL., Hains DS., 2019. DNA copy number variations in children with vesicoureteral reflux and urinary tract infections. 14.10.137121.
- 45) Lopez-Giacoman S., Madero M., 2015. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol*. 6;4(1), 57-73.

- 46) Luminita-Ioana Iancu Loga., Lucia Dican., Alin Dan Chiorean.,Vlad Florin Chelaru., Florin Ioan Elec., Cristina Sorina Catana., Monica Mihaela Marta., Roxana Liana Lucaciu., Adriana Corina Hangan., Cosmina Ioana Bondor., Mihaela Laura Vica and Horea Vladi Matei., 2023. Association between Human Leukocyte Antigen and End-Stage Renal Disease in Patients from Transylvania, Romania. *International journal of molecular sciences* vol. 24,17 13383.
- 47) Mackintosh P., Almarhoos G., Heath DA., 1989. HLA linkage with familial vesicoureteral reflux and familial pelvi-ureteric junction obstruction. *Tissue Antigens*. 34(3):185-189.
- 48) MAHAD C., TAISSSE S., RAMDANI B., I. BENYAHYA., 2018. L'insuffisance rénale chronique : manifestations cliniques et modalités de prise en charge en odontologie. 25291
- 49) Marsh SGE., Albert ED., WF Bomder. , RE Bontrop., B Dopont., HA Erich., M Fernandez-vina., DE Gearaghty. , R Holdsworth., CK Hurley., KW Lee., B Mach., WR Mayr., M Maiers., CR Müller., P Parham., EW Petersdorf. , T Sasazuki., JL Strominger., A Svejgaard., PI Terasaki., JM Tiercy., J Trowsdale .,2010 Nomenclature for factors of the HLA system.sue *Antigens*. 75. 291-455.
- 50) Michael R., Eccles., Ross R., Bailey., George D., Abbott, Michael J. Sullivan, Démêler., 1996. la génétique du reflux vésico-urétéral : un trouble familial commun, *Human Molecular Genetics* . 5 (1). 1425-1429,.
- 51) Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* ;16(3):1215.
<https://elmaghrebelawsat.dz/2022/11/27/.%D8%A7%D9%84%D9%81%D8%B4%D9%4>
- 52) Murer L., Benetti., Artifoni L., 2007. Embryology and genetics of primary vesico-ureteric reflux and associated renal dysplasia. *Pediatr Nephrol*. 22(6):788-97.
- 53) National institutes of health., 2020 structure du rein et néphrons.
- 54) Ngoie SM., Mulenga P., Mukuku O., Kakisingi CN., Sangwa CM, Nawej PT., Mwamba CM., Ngoy DN., Manda Muteta FWP.,2017. Maladie rénale chronique: facteurs associés, étiologies, caractéristiques clinique et biologique à Lubumbashi en République Démocratique du Congo Pan African Medical Journal.;28:41-9810.
- 55) Niu Z., Zhang P., Tong Y., 2015. Value of HLA-DR genotype in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis*.;18(1):17-28.
- 56) Peter Abrah., 2024. Étude scientifique : 850 millions de personnes dans le monde souffrent d'une maladie rénale, journal " youm 7 " un journal égyptien
- 57) Pierre J. Birkui., Paul Janiaud., Hélène Carteron., Anne Chabanel.2019 Insuffisance rénale chronique Etiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention?. Disponible sur: <https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570641/document>.
- 58) Pr Boudjema Abdallah ., 2005 cour Immunogénétique : Génétique moléculaire du système HLA. D'après *Immunobiology* 6 -ème édition (Garland Science 2005).
- 59) Rasha Mohamad Hosny Shahin and Ahmed Mahmoud Ahmed Shouman., 2014. Contribution of HLA-DR to polycystic kidney disease in a sample of Egyptian patients.ORIGINAL ARTICLE. 10.1007.
- 60) Ressources sante,2018. Insuffisance renale chronique
<https://ressourcessante.salutbonjour.ca/condition/getcondition/insuffisance-renale-chronique>.

- 61) Robson, K.J, et al.2018. HLA and kidney disease: from associations to mechanisms. *Nat Rev Nephrol.* 14, 636–655.
- 62) Said ., Hernandez GT., 2014. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *J Nephropathol.* ;3(3), 99-104 .
- 63) Sawsan I. Khdair Wassan Jarrar,Yazun Jarrar,Safa'a Bataineh,Omar Al-Khaldi,. 2020. Association of HLA-DRB1 and -DQ Alleles and Haplotypes with Type 1 Diabetes in Jordanians". *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets.* 20.895 - 902.
- 64) Sergio Rivera P., Georgina Márquez., Ana Maria Cipriani., Manzur Hassanhi., Carmen C. Villalobos., Alba Fuenmayor., Maribel Chavez., Milagros Montiel., 2012. HLA class I association with progression to end-stage renal disease in patients from Zulia, Venezuela.ORIGINAL ARTICLE. 31, 37-42.
- 65) Shine YS, kim YO, Park CW, Yoon SN, Yang CW, Kim YS et al. Relation entre la néphropathie à IgA et les antigènes d'histocompatibilité (HLA) dans population coréenne. *Coréen J med.* 54. 217_26.
- 66) Smith R., Brown L., Patel V et al., 2018. Interaction entre les allèles HLA et les déclencheurs environnementaux dans l'insuffisance rénale chronique. *J Néphro Sci .* 22(4), 301-310.
- 67) Soliman Abdoush., 2022. L'insuffisance Rénale En Algérie...Faits Et Chiffres ! Al-Maghreb El-Awsat
- 68) Tang, Sydney CW., 2021 Pathogenèse de la maladie rénale diabétique Néphropathie diabétique. 1,9-13.
- 69) Tenny, Steven and Mary R. Hoffman., 2023. Odds Ratio. *StatPearls.*
- 70) VIDAL-Recommandations [Internet]. [cité 25 juin 2019].
<https://www.vidal.fr/recommandations/>.
- 71) Vincent Percevault., 2020 Éducation thérapeutique du patient insuffisant rénal chronique. *Sciences du Vivant [q-bio].* . dumas-03252496 .
- 72) Xu LL, Zhou XJ, Zhang H., 2023. An Update on the Genetics of IgA Nephropathy. *J Clin Med.* 13,1.123.
- 73) Xu LX, 1990. Association of polycystic kidney disease and an HLA haplotype within a family clan. *Urol Res.* ;18(3):239-40.
- 74) Y. M. Mosaad., 2015 . Clinical Role of Human Leukocyte Antigen in Health and Disease. *Scandinavian Journal of Immunology.* 82. 283-306.
- 75) Yin, Yuxin., Lan, James., Nguyen, David., Valenzuela, Nicole., Takemura, Ping., Bolon, Yung-Tsi., Springer, Brianna., Saito, Katsuyuki., Zheng, Ying., La Haye, Tim., Pasztor, Agnès., Horvath, Gyorgy., Rigo, Krisztina., Reed, Elaine., Zhang, Qiheng., 2016. Application du séquençage de nouvelle génération à haut débit pour le typage HLA sur l'ADN extrait dans la bouche : résultats de plus de 10 000 échantillons de recrutement de donneurs. *journal.pone.* 11, 10.1371
- 76) Ze-Jun Ma., Pei Sun., Gang Guo., Rui Zhang., Li-Ming Chen ., 2013. Association of the HLA-DQA1 and HLA-DQB1 Alleles in Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Nephropathy in the Han Ethnicity of China. *J Diabetes Res.* 10.1155.
- 77) Zhou XJ, Tsoi LC, Hu Y, Patrick MT, He K, Berthier CC, Li Y, Wang YN, Qi YY, Zhang YM, Gan T, Li Y, Hou P, Liu LJ, Shi SF, Lv JC, Xu HJ, Zhang H. 2021. "Exome Chip

Analyses and Genetic Risk for IgA Nephropathy among Han Chinese. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 16,2. 213-224.

- 78) Zimmerman KA., Gonzalez NM., Chumley P., Chacana T., Harrington LE, Yoder BK, Mrug M., 2019. Urinary T cells correlate with rate of renal function loss in autosomal dominant polycystic kidney disease. Physiological Reports. 7(1). 13951.

Résumé

L'insuffisance rénale chronique (IRC) constitue un défi majeur de santé publique, avec environ 850 millions de personnes atteintes à l'échelle mondiale. La néphropathie diabétique et l'hypertension artérielle sont les causes majeures de la survenue de l'IRCT. Des facteurs génétiques joueraient un rôle crucial dans la prédisposition à ces affections et leur progression en IRC, en l'occurrence les gènes du système Human Leukocyte Antigen (HLA) qui sont directement incriminés en raison de leur rôle majeur dans la régulation du système immunitaire. Dans cette étude, nous avons procédé au typage HLA par la méthode PCR-SSO afin de rechercher une éventuelle association entre ces gènes et les différentes étiologies (HTA, ND, N à IgA, PKR, UM et RVU) de l'IRCT chez 218 patients algériens en comparaison avec des individus sains. Les résultats ont montré la présence d'associations significatives entre certains allèles et les différentes étiologies de l'IRCT. Les allèles HLA-A*02, DRB1*03, DQA1*05, et DQB1*02 seraient capables d'augmenter le risque d'apparition de la ND alors que l'allèle DQA1*01 serait protecteur. L'HTA présenterait des associations positives avec les allèles HLA-A*02, DRB1*07 et DQA1*02 et négative avec l'allèle HLA-B*44. Concernant la PKR, les allèles HLA-A*30, DRB1*07 et DQA1*02 seraient positivement associés. De même, pour les allèles HLA-A*26 et B*52 et la N à IgA. Concernant l'UM, une association positive a été identifiée pour l'allèle HLA-DQA1*05 ainsi qu'une relation protectrice de l'allèle HLA-DRB1*13. Enfin, le risque de survenue du RVU serait augmenté en présence des allèles HLA-B*38, DQA1*02 et DQA1*04, alors qu'une association protectrice a également été observée avec les allèles HLA-DRB1*04 et DQA1*03. L'implication de ces allèles HLA dans la surexposition ou la protection à ses différentes étiologies et à l'IRC sont d'un apport majeur pour la compréhension des mécanismes sous-jacents de l'IRC et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Mots clés : L'insuffisance rénale chronique, Les allèles HLA, Les étiologies de l'IRCT, PCR-SSO, Association significative.

ملخص

يعد مرض الفشل الكلوي المزمن تحديًا كبيرًا للصحة العامة، حيث يصاب به حوالي 850 مليون شخص في جميع أنحاء العالم و يعتبر اعتلال الكلية السكري وارتفاع ضغط الدم السببان الرئيسيان له، و تلعب العوامل الجينية دورًا حاسمًا في الاستعداد لهذه الأمراض وتسببها في الفشل الكلوي المزمن، في هذه الحالة جينات مستضد الكريات البيضاء البشرية تساهم بشكل مباشر بسبب دورها الرئيسي في تنظيم الجهاز المناعي. في هذه الدراسة، أجرينا تحديد لأليلات باستخدام طريقة فحص مستضد الكريات البيضاء باستخدام نموذج تفاعل البوليمراز المتسلسل - التتميط النوعي للأليجونيوكليوتيدات للبحث عن ارتباط محتمل بين هذه الأليلات والمسببات المختلفة للفشل الكلوي، عند 218 مريضًا جزائريًا مقارنة بالأفراد الأصحاء، أظهرت النتائج وجود ارتباطات كبيرة بين أليلات معينة والمسببات المختلفة للفشل الكلوي المزمن. تبين أن الأليلات HLA-A*02 وDRB1*03 وDQA1*05 وDQB1*02 قادرة على زيادة مخاطر تطوير اعتلال الكلية السكري بينما الأليل DQA1*01 وقائي، أما بالنسبة لارتفاع ضغط الدم نجد ارتباطات إيجابية مع الأليلات HLA-A*02 وDRB1*07 وDQA1*02 وارتباط سلبي مع الأليل B*44، بالنسبة لتعدد الكيسات الكلوية ستكون أليلات HLA-A*30 وDRB1*07 وDQA1*02 مرتبطة بشكل إيجابي، وبالمثل بالنسبة للأليلات HLA-A*26 وB*52 و اعتلال الكلى بالغلوبيولين المناعي. فيما يتعلق ب اعتلال المسالك البولية الخلفي تم تحديد ارتباط إيجابي لأليل HLA-DQA1*05 بالإضافة إلى علاقة حماية مع أليل DRB1*13، أخيرًا سيزداد خطر حدوث ارتداد البول الحالي المثاني في وجود الأليلات HLA-B*38 وDQA1*02 وDQA1*03 وDQA1*04، بينما لوحظ أيضًا وجود ارتباط وقائي مع الأليل DRB1*04. إن مشاركة أليلات مستضد الكريات البيضاء البشرية هذه في التعرض لخطر الإصابة أو الحماية من مختلف مسببات الفشل الكلوي المزمن هي مساهمة كبيرة في فهم الأليات الأساسية لهذا الارتباط ووضع استراتيجيات علاجية جديدة.

الكلمات المفتاحية:

الفشل الكلوي المزمن، أليلات مستضد الكريات البيضاء البشرية، مسببات الفشل الكلوي المزمن النهائي، ارتباط معنوي، نموذج تفاعل البوليمراز المتسلسل - التتميط النوعي للأليجونيوكليوتيدات.

Summary

Chronic kidney disease (CKD) is a major public health challenge, with about 850 million people affected worldwide. Diabetic nephropathy and high blood pressure are the major causes of the occurrence of UCKD. Genetic factors play a crucial role in the predisposition to these diseases and their progression in CKD, in this case the genes of the Human Leukocyte Antigen (HLA) system who are directly implicated because of their major role in regulating the immune system. In this study, we performed HLA typing using the PCR-SSO method to look for a possible association between these genes and the different etiologies (HTA, ND, N to IgA, PK, UM and RVU) of the UCKD in 218 Algerian patients compared with healthy individuals. The results showed the presence of significant associations between certain alleles and the different etiologies of CKD. Alleles HLA-A*02, DRB1*03, DQA1*05 and DQB1*02 would be able to increase the risk of ND development while allele DQA1*01 would be protective. HTA has positive associations with HLA-A*02, DQA1*02 and DRB1*07 alleles and negative with HLA-B*44 allele. For PK, the HLA-A*30, DRB1*07 and DQA1*02 alleles would be positively associated. Similarly, for HLA-A*26 and B*52 alleles and IgA N. Regarding UM, a positive association was identified for the HLA-DQA1*05 allele as well as a protective relationship of the HLA-DRB1*13 allele. Finally, the risk of occurrence of RVU would be increased in the presence of HLA-B*38, DQA1*02 and DQA1*04 alleles, while a protective association was also observed with HLA-DRB1*04 and DQA1*03 alleles. The involvement of these HLA alleles in overexposure or protection to its different etiologies and CKD are of major contribution to the understanding of the underlying mechanisms of CKD and the development of new therapeutic strategies.

Keywords : Chronic kidney disease, Alleles HLA, Etiologies of UCKD, PCR-SSO, significant associations.