

SYNDROME DE SJÖGREN ET ACIDOSE TUBULAIRE RÉNALE DISTALE

par

M. LEMAIRE et O. DEVUYST*

Le syndrome de Sjögren primaire (SSp) est une maladie auto-immune systémique relativement fréquente, qui affecte surtout les femmes d'âge moyen. La maladie est caractérisée par la présence d'infiltrats lymphoplasmocytaires au niveau des glandes lacrymales et salivaires, expliquant le syndrome sec oculaire et buccal [1]. Ce même type d'infiltrat peut atteindre d'autres organes incluant le rein, les poumons et le foie [1, 2]. La seconde caractéristique du SSp est une hyperactivité cellulaire de type B, entraînant la production d'auto-anticorps et de complexes immuns [3]. L'affection est également associée à un risque accru de désordre lymphoprolifératif [4]. L'atteinte rénale du SSp comporte le plus souvent une néphrite interstitielle ou, beaucoup plus rarement, une lésion glomérulaire [5]. L'atteinte interstitielle se manifeste le plus souvent par une acidose tubulaire rénale distale, mais une acidose tubulaire proximale ou un déficit de concentration des urines peuvent également survenir [5].

L'acidose tubulaire rénale distale (ATRD) est un syndrome caractérisé par l'incapacité du rein à acidifier l'urine en présence d'une acidose métabolique systémique ou lors d'un test de charge acide [6]. Ce déficit d'acidification urinaire peut entraîner le développement d'une acidose métabolique hyperchlorémique de gravité variable. Par ailleurs, l'ATRD est fréquemment associée à une fuite urinaire de K^+ pouvant mener à une hypokaliémie, ainsi qu'à une hypercalciurie pouvant se compliquer de néphrocalcinose et de lithiases calciques [6]. Malgré les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'acidification urinaire distale, la physiopathologie de l'ATRD survenant dans le cadre du SSp n'est pas élucidée. Notre but est de faire le point sur les aspects cliniques de l'ATRD rencontrée dans le SSp, et de revoir les aspects fonctionnels, cellulaires et moléculaires du déficit d'acidification distale, en insistant sur l'implication potentielle des auto-anticorps.

* Service de Néphrologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles, Belgique.

ACIDOSE TUBULAIRE RÉNALE DISTALE ET SYNDROME DE SJÖGREN PRIMAIRE : ASPECTS CLINIQUES

Atteinte rénale du SSp

L'atteinte rénale du SSp est généralement de type interstitiel tandis que les atteintes glomérulaires sont plus rares [5]. La lésion histologique caractéristique est une néphrite tubulo-interstitielle chronique avec un infiltrat lymphoplasmocytaire. Cet infiltrat est souvent important et parfois diffus. Il s'y associe des degrés variables d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle selon l'ancienneté de l'atteinte rénale [7, 8]. L'atteinte interstitielle est décrite chez ± 25 p. 100 des patients atteints de SSp, mais la fréquence précise de cette lésion reste mal connue et dépend largement des indications de biopsie rénale. L'atteinte interstitielle rénale du SSp se manifeste par des signes de dysfonction tubulaire dont l'expression clinique peut être latente. L'*acidose tubulaire rénale proximale* (type II) associée ou non à un syndrome de Fanconi (aminoacidurie, glycosurie, phosphaturie, protéinurie tubulaire,...) est rare [7, 9]. Une *diminution du pouvoir de concentration des urines*, pouvant aller jusqu'au diabète insipide néphrogénique, est fréquemment retrouvée (40-60 p. 100 des cas de SSp) lorsqu'elle est recherchée par des tests appropriés [1, 10, 11]. L'*acidose tubulaire rénale distale* (type I) est la manifestation la plus fréquente. La forme avec acidose métabolique hyperchlorémique s'observe dans 10 p. 100 des cas de SSp tandis que les formes incomplètes concernent un tiers des patients [12]. La prévalence de l'ATRd est toutefois très variable – de 2 p. 100 à 67 p. 100 – selon les séries [13, 14]. Plusieurs explications peuvent en partie rendre compte d'une telle variabilité : petits groupes de patients analysés dans la plupart des études, caractère rétrospectif des analyses, inclusion de syndromes de Sjögren primaires et secondaires [1, 11].

Manifestations cliniques et biologiques

Les manifestations cliniques de l'ATRd associée au SSp sont rares. L'hypokaliémie, souvent sévère, peut se compliquer de paralysie périodique [15] et parfois d'arrêt respiratoire [16]. Des lithiases calciques rénales récidivantes, associées ou non à des lésions de néphrocalcinose, sont également observées [17]. L'ATRd s'installe habituellement de façon silencieuse et est souvent détectée fortuitement. Du point de vue biologique, l'hypokaliémie et l'hyperchlorémie sont des anomalies fréquentes. En revanche, l'acidose métabolique n'est pas constante et ne constitue pas un bon indice de dépistage. Une insuffisance rénale modérée est parfois observée, sa prévalence étant variable selon les groupes de patients étudiés. Une clearance de la créatinine < 50 ml/min a toutefois été décrite chez 30 à 40 p. 100 des patients atteints de SSp avec ATRd [18]. Les examens d'urines (sédiment urinaire pauvre et protéinurie inférieure à 0,5 g/j) sont compatibles avec une atteinte interstitielle chronique. Parmi les patients atteints de SSp dont la protéinurie est $> 0,15$ g/j, 52 p. 100 ont un déficit d'acidification distale [12]. La protéinurie est de type tubulaire avec élimination accrue de l' $\alpha 1$ -microglobuline et de la $\beta 2$ -microglobuline [14]. L'hypercalciurie est fréquente, quelle que soit la cause

de l'ATRd, en particulier s'il existe des lithiases calciques [19]. L'hypocitraturie est une anomalie urinaire constante, qui constitue un excellent test de dépistage de l'ATRd (incomplète ou non) chez les patients atteints de SSp [14, 20].

Diagnostic de l'ATRd

Chez les patients atteints de SSp, le diagnostic de l'ATRd est évoqué lorsqu'il existe une acidose métabolique hyperchlorémique associée à un pH urinaire inapproprié ($> 5,5$) mesuré à plusieurs reprises. Dans les formes d'ATRd incomplète, la concentration de HCO_3^- plasmatique est normale tandis que le pH urinaire est en permanence $> 5,5$. Le diagnostic est alors établi par un test de charge orale au NH_4Cl . L'acidose métabolique induite par ce test permet ainsi de dépister les patients dont la réponse rénale est inappropriée [21]. Par ailleurs, le diagnostic classique de l'ATRd devrait comporter le calcul du trou anionique urinaire (positif lors du test d'acidification, ce qui témoigne d'un effondrement inapproprié de l'ammoniurie) ; l'absence d'élévation de β_2 -microglobuline urinaire, de glycosurie et d'amino-acidurie (ce qui plaide pour une fonction tubulaire proximale intacte) ; une mesure de la fraction d'excrétion du HCO_3^- lors d'un test de charge en HCO_3^- (une valeur inférieure à 5 p. 100 témoigne d'une capacité d'acidification proximale intacte). Des lithiases calciques et la néphrocalcinose peuvent être recherchées par une radiographie des ombres rénales. Lorsqu'elle est réalisée, la biopsie rénale révèle, dans la majorité des cas, des lésions interstitielles chroniques et n'apporte aucun élément supplémentaire au diagnostic d'ATRd. Elle n'est donc proposée et réalisée que s'il existe une insuffisance rénale progressive, des signes d'atteinte glomérulaire ou, enfin, une suspicion d'atteinte interstitielle susceptible de répondre à un traitement corticoïde [5, 8, 9]. Il est important de mentionner que l'ATRd et les lithiases calciques peuvent précéder de plusieurs années (en moyenne : 15 ans) les manifestations subjectives du syndrome sec [22]. Il convient donc de proposer aux patients atteints d'ATRd « idiopathique » une recherche des anticorps anti-SSA et une biopsie des glandes salivaires accessoires afin de ne pas méconnaître un SSp.

Existe-t-il des caractéristiques propres aux patients atteints de SSp avec ATRd ? Certaines séries ont mentionné que les patients présentant une ATRd sont plus jeunes [23] et présentent une plus longue histoire de maladie auto-immune [12, 23] que les patients sans déficit d'acidification tubulaire. Toutefois, d'autres études ne trouvent aucune différence d'âge ou de durée de maladie entre les deux groupes de patients [10, 24]. En revanche, il a été récemment suggéré que l'hypergamma-globulinémie et un taux élevé de β_2 -microglobuline sérique constituent des facteurs prédictifs du développement d'ATRd chez les patients atteints de SSp [12, 25].

Évolution

En l'absence d'étude prospective avec un suivi prolongé, la survie rénale des patients atteints de SSp avec ATRd est mal connue. Une fraction significative (20 à 30 p. 100) de ces patients présente déjà une insuffisance rénale modérée au moment du diagnostic [14, 18]. La progression de cette insuffisance rénale chronique semble très lente. Dans une étude rétrospective rassemblant 471 cas de SSp, seulement 4 p. 100 des patients ont développé des anomalies urinaires justifiant la

réalisation d'une biopsie rénale durant un suivi de 10 ans. Parmi les patients dont la biopsie montre des lésions de néphrite tubulo-interstitielle chronique, aucun n'a évolué vers l'insuffisance rénale terminale [26]. Par ailleurs, de rares observations d'insuffisance rénale sévère, nécessitant un traitement substitutif par dialyse, ont été rapportées [27].

Traitement

Le traitement de l'ATRd compliquant le SSp consiste à corriger l'acidose et à prévenir la survenue à long terme de lithiase rénale et/ou de néphrocalcinose. Un apport alcalin sous forme de bicarbonate de sodium à la posologie appropriée (en moyenne 1 mm/kg) permet de ramener le taux des HCO_3^- plasmatique autour de 22-24 mm/l. En cas d'hypokaliémie sévère et persistante, un apport de bicarbonate de potassium est souvent nécessaire. L'hypocitraturie constitue le facteur lithogène majeur responsable de la formation de calculs constitués de phosphate de calcium. La correction de l'acidose diminue la réabsorption tubulaire proximale du citrate et normalise la citraturie. Dans la forme incomplète d'ATRd, l'administration orale de citrate de potassium, malgré l'absence d'acidose systémique, est indispensable pour prévenir le développement d'une néphrocalcinose [20]. L'introduction d'un traitement immunosuppresseur ne semble pas utile dans les formes d'ATRd du SSp sans insuffisance rénale. En revanche, lorsqu'il existe des lésions importantes de néphrite interstitielle aiguë avec insuffisance rénale progressive, un traitement par corticostéroïdes se justifie. Dans de rares cas, ce traitement a permis d'obtenir une amélioration de la fonction rénale et la régression des lésions anatomopathologiques [28].

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ATTEINTE TUBULAIRE DISTALE DANS LE SYNDROME DE SJÖGREN PRIMAIRE

Physiologie de l'acidification urinaire distale

Au niveau du canal collecteur, la sécrétion de H^+ sert à réabsorber la faible quantité de HCO_3^- filtré qui a échappé à la réabsorption proximale, et surtout, à éliminer dans l'urine une quantité nette d'acide qui correspond à la production acide résultant du catabolisme protéique. Cette quantité de H^+ excrétée dans l'urine sera captée par les tampons phosphate (acidité titrable) et NH_3 (ammoniurie). Dans la portion corticale du canal collecteur, la réabsorption du Na^+ et le transport de H^+ et HCO_3^- sont effectués par des cellules distinctes [29] (fig. 1). Les cellules intercalaires α , qui contiennent l'anhydrase carbonique type 2 (AC2), assurent un rôle essentiel dans l'acidification urinaire par l'intermédiaire de la H^+ -ATPase située au niveau de la membrane apicale. Une H^+/K^+ -ATPase, également présente au pôle apical de ces cellules, participe au processus d'acidification mais serait davantage impliquée dans la régulation du bilan en K^+ . Quant aux ions HCO_3^- formés sous l'action de l'AC2, ils sont expulsés dans la circulation par l'intermédiaire d'un échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (AE1) situé au pôle basolatéral de la cellule. Les cellules principales constituent le type cellulaire majoritaire au niveau du canal

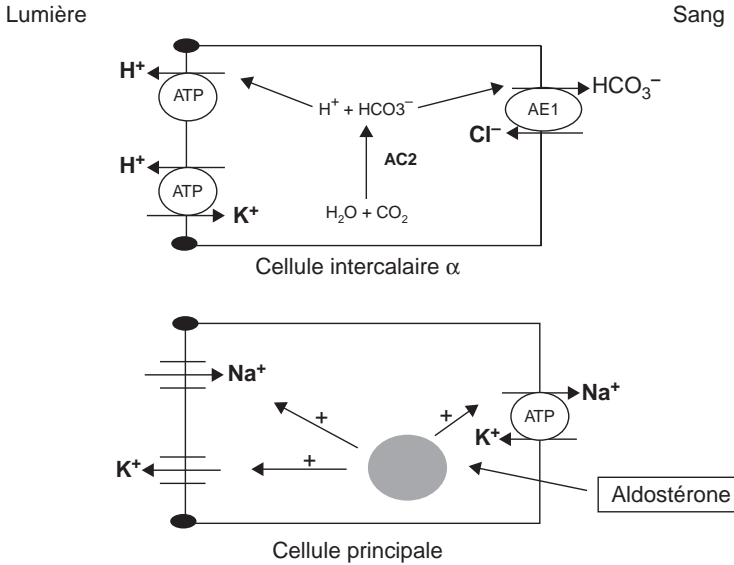


FIG. 1. — Mécanismes cellulaires de l'acidification urinaire distale. AC2 : anhydrase carbonique de type 2 ; AE1 : échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ (anion exchanger type 1) ; ATP : ATPase ; les pastilles noires représentent les jonctions serrées, qui délimitent le domaine apical de la membrane plasmique.

collecteur. Elles possèdent au pôle apical un canal Na^+ (ENaC) et un canal K^+ . Ces cellules sont responsables de la réabsorption de Na^+ et de la sécrétion de K^+ sous contrôle de l'aldostérone. Elles participent de manière indirecte à l'acidification urinaire, puisque la réabsorption de Na^+ crée un potentiel électrique luminal négatif qui favorise la sécrétion de H^+ par la H^+ -ATPase des cellules intercalaires α . La sécrétion de H^+ au niveau du canal collecteur cortical dépend donc de l'activité de la H^+ -ATPase des cellules intercalaires α (mécanisme indépendant de la réabsorption de Na^+) et aussi de l'activité des cellules principales (mécanisme Na^+ -dépendant) [29].

Classification fonctionnelle et investigations complémentaires des ATRd

L'altération de la sécrétion de H^+ au niveau du canal collecteur est considérée comme la cause des ATRd. Trois mécanismes différents peuvent expliquer ce défaut de sécrétion : (i) une augmentation de la perméabilité membranaire luminale responsable d'une rétrodiffusion des H^+ (« déficit de gradient ») ; (ii) une diminution de la sécrétion nette de H^+ dans la lumière tubulaire (« déficit de sécrétion ») ; et enfin (iii) une disparition de la négativité de la lumière tubulaire par réduction de la réabsorption du Na^+ dans le canal collecteur cortical (« déficit de voltage ») [30, 31]. Cette classification fonctionnelle des ATRd, basée sur la réponse rénale à des tests physiologiques, doit donc être interprétée à la lumière des mécanismes cellulaires et moléculaires précités (fig. 1).

Trois tests fonctionnels permettent de préciser la nature du déficit d'acidification dans l'ATRD [21, 30] :

- détermination de **la fraction d'excrétion urinaire de HCO_3^- ($FE_{\text{HCO}_3^-}$)**, une heure après l'administration d'une dose de charge orale de bicarbonate de sodium. La $FE_{\text{HCO}_3^-}$ est calculée selon la formule $FE_{\text{HCO}_3^-} = P_{\text{creat}} \times U_{\text{HCO}_3^-} / U_{\text{creat}} \times P_{\text{HCO}_3^-}$ ($\times 100$ p. 100). En situation normale, plus de 85 p. 100 du HCO_3^- filtré est réabsorbé au niveau du tubule proximal et 10 p. 100 au niveau de la branche large ascendante de l'anse de Henle. La $FE_{\text{HCO}_3^-}$ est donc < 5 p. 100. La mise en évidence d'une $FE_{\text{HCO}_3^-} > 15$ p. 100 implique nécessairement une perte urinaire proximale de bicarbonate ;

- mesure de **la différence entre la pCO_2 urinaire et plasmatique [(U-S) pCO_2]** après une charge orale en bicarbonate de sodium administrée la veille. Ce test est un index de la sécrétion tubulaire distale de H^+ . En effet, la charge orale en bicarbonate de sodium entraîne une alcalinisation maximale des urines. Dans ces conditions, l'élévation de la pCO_2 urinaire traduit la sécrétion d'ions H^+ dans une urine riche en bicarbonate. La pCO_2 urinaire s'élève ainsi $> 60-70$ mmHg et la (U-S) pCO_2 est $> 20-30$ mmHg chez le sujet normal. En revanche, la mise en évidence d'une pCO_2 urinaire et d'une (U-S) pCO_2 anormalement basses après une charge orale alcaline témoigne d'un déficit de la sécrétion distale de H^+ dans l'urine ;

- évaluation de l'acidification des urines par **un test au furosémide** (Lasix[®], 80 mg administré P.O. le matin). Un échantillon de sang et d'urine est prélevé pour le dosage du pH, Na^+ , K^+ et créatinine juste avant le début du test (T_0) et pendant 3 heures à 1 heure d'intervalle (T_1 , T_2 , T_3). Ces prélèvements permettent de calculer les fractions d'excrétion urinaire de Na^+ et K^+ (FE_{Na^+} et FE_{K^+}) selon la formule mentionnée ci-dessus. Le test au furosémide permet d'identifier le segment précis du canal collecteur et le type de cellules impliquées dans le défaut de sécrétion des H^+ [21, 30]. En augmentant l'arrivée de Na^+ au niveau du canal collecteur, ce test stimule l'acidification Na^+ -dépendante. En situation normale, l'augmentation de la réabsorption de Na^+ au niveau des cellules principales s'accompagne d'une majoration du potentiel électrique luminal négatif et favorise la sécrétion tubulaire de H^+ (cellules intercalaires) et de K^+ (cellules principales). Le pH urinaire diminue alors en dessous de 5,5 avec une majoration attendue de la fraction d'excrétion de K^+ et de Na^+ . La mise en évidence d'un déficit d'acidification urinaire allant de paire avec une augmentation de l'excrétion de K^+ et de Na^+ témoigne donc d'un dysfonctionnement au niveau des cellules intercalaires.

Mécanismes cellulaires de l'ATRD associée au SSp

Sur le plan fonctionnel, les tests physiologiques réalisés dans le cadre de l'ATRD du SSp suggèrent un défaut de sécrétion de H^+ par les cellules intercalaires [32, 33]. Cette hypothèse a été étayée par l'analyse immunocytochimique de biopsies rénales provenant de patients atteints de SSp avec ATRd, qui a démontré une absence de réactivité pour la H^+ -ATPase au niveau des cellules intercalaires α [32-35]. Cette anomalie n'est pas liée à une disparition des cellules, qui restent identifiables en microscopie électronique et possèdent une réactivité pour l'AC2 [32, 33]. De façon intéressante, cette technique a permis de distinguer plusieurs types d'ATRD dans différentes pathologies. L'analyse de six patients transplantés

rénaux avec ATRd dont les biopsies du greffon ont montré des lésions de rejet (aigu et/ou chronique), a démontré une réduction partielle de l'expression de la H^+ -ATPase au niveau du canal collecteur [36]. Par ailleurs, deux patients atteints de néphrite lupique avec ATRd hyperkaliémique (par diminution du potentiel électrique luminal négatif) conservent un marquage intact de la H^+ -ATPase au niveau des cellules intercalaires [37]. L'échangeur anionique AE1, localisé au pôle basolatéral des cellules intercalaires α , est lui aussi impliqué dans la régulation de l'équilibre acide-base. En effet, son activité permet de récupérer les HCO_3^- au niveau sanguin, pour chaque H^+ excrété dans l'urine. Dans une série récente, il n'existait aucune immunoréactivité pour la protéine AE1 au niveau des cellules intercalaires des biopsies rénales de 7/11 patients avec ATRd de type sécrétoire [33]. Des résultats identiques – absence d'immunomarquage pour la H^+ -ATPase et AE1 au niveau des cellules intercalaires – ont été retrouvés sur deux biopsies de patients atteints de SSp [34].

Ces données suggèrent que le mécanisme cellulaire du déficit d'acidification distale dans le SSp est une disparition de la H^+ -ATPase au niveau du pôle apical des cellules intercalaires α . Dans la majorité des cas, cette anomalie est couplée à la disparition de l'échangeur anionique AE1 au pôle basolatéral des cellules. La pertinence de cette hypothèse est soulignée par le fait que des mutations des gènes codant pour la H^+ -ATPase [38] et AE1 [39, 40] ont été récemment identifiées comme responsables d'ATRd congénitales. Une perte sélective de l'expression apicale de la H^+ -ATPase au niveau des cellules intercalaires α a été également documentée chez des patients atteints de maladie de Dent, une affection dont le tableau phénotypique complexe peut comporter une ATRd [41]. Par quel mécanisme les cellules intercalaires α peuvent-elles perdre l'expression de la H^+ -ATPase et de AE1 ? Existe-t-il un défaut global de synthèse, d'assemblage ou d'adressage de ces protéines à la membrane cellulaire ? Les modifications de pH intracellulaire consécutives à la disparition de la H^+ -ATPase pourraient-elles induire secondairement des modifications dans la régulation ou l'expression de AE1 ? Il est difficile au stade actuel d'apporter une réponse à ces questions. Notons cependant qu'une diminution de l'expression de l'AC2 au niveau des cellules intercalaires α a été également retrouvée chez des patients présentant une ATRd liée au SSp [33].

ATRd et désordre immunitaire

Malgré les avancées dans la compréhension du mécanisme cellulaire impliqué dans l'ATRd associée au SSp, le lien physiopathologique entre les deux affections reste mal connu. Il est logique de penser que les désordres immunologiques qui existent dans le SSp sont impliqués dans le déficit tubulaire distal. L'hypothèse d'une réaction immunologique locale à *médiation cellulaire* est le plus souvent évoquée [31]. L'infiltrat interstitiel lymphoplasmocytaire associé à des lésions de tubulite serait alors responsable du défaut de sécrétion distale des H^+ [23]. Le processus immunologique initial pourrait être une réaction de type hypersensibilité retardée, dirigée contre un antigène rénal local dont la nature n'est pas connue. La mise en évidence d'une majorité de lymphocytes TCD4 activés dans l'infiltrat interstitiel [42] est compatible avec cette hypothèse. La production *in loco* de cytokines inflammatoires pourrait également induire une altération de la fonction des cellules intercalaires. Il est toutefois difficile d'admettre qu'un tel infiltrat

interstitiel diffus n'engendre pas d'anomalies plus étendues de la fonction tubulaire. De plus, il existe des observations de SSp avec ATRd dont l'analyse histologique des biopsies rénales n'a montré aucune lésion interstitielle [23, 24].

À côté de ces mécanismes cellulaires, plusieurs observations suggèrent le rôle potentiel de l'immunité à *médiation humorale*. La présence d'auto-anticorps dirigés contre des cellules du canal collecteur a déjà été rapportée chez des patients atteints d'ATRd dans un contexte auto-immun (anémie de Biermer, thyroïdite chronique, maladie de Basedow, néphrite lupique) [37, 43-46]. Dans deux observations [43, 44], les canaux collecteurs sont marqués de manière diffuse par le sérum des patients. À l'opposé, dans deux autres observations [45, 46], le sérum des patients crée un marquage hétérogène d'une sous-population de cellules des canaux collecteurs. Ces cellules ont été identifiées comme cellules intercalaires, sur base de critères morphologiques [45] ou d'un marquage positif pour l'AE1 [46]. Enfin, dans un cas typique d'ATRd associée au SSp, nous avons pu mettre en évidence la présence d'auto-anticorps dirigés contre le rein humain et marquant spécifiquement les cellules intercalaires α [47]. Jusqu'à ce jour, il n'a pas été possible de démontrer le rôle pathogène de ces anticorps dirigés contre les cellules intercalaires α . Toutefois, le rôle pathogène potentiel de ces auto-anticorps est illustré par l'observation d'une ATRd néonatale induite par le passage transplacentaire des immunoglobulines de la mère atteinte de SSp et présentant un déficit d'acidification distale [48].

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'ATRd représente une complication fréquente et potentiellement délétère du SSp. La mise en évidence d'un déficit d'acidification urinaire chez les patients atteints de SSp est importante, car ce déficit peut précéder de plusieurs années le syndrome sec. La réalisation de tests physiologiques a permis de préciser le mécanisme responsable du déficit d'acidification urinaire, qui correspond à un défaut de sécrétion de H^+ par les cellules intercalaires α . L'utilisation de techniques immunocytochimiques a permis de corréliser ces anomalies fonctionnelles à une disparition complète de la H^+ -ATPase au niveau des cellules intercalaires α . Cette anomalie est souvent associée à une perte de l'échangeur AE1 au niveau des mêmes cellules. Le mécanisme responsable de cette altération des cellules intercalaires α pourrait être lié à la présence d'auto-anticorps dirigés contre un composant de ces cellules. La perte d'expression concomitante de la H^+ -ATPase et de la protéine AE1 oriente plutôt vers une protéine « d'amont » impliquée dans la régulation, l'assemblage, l'adressage ou encore l'insertion membranaire de ces transporteurs.

Remerciements

Les auteurs ont bénéficié des conseils et commentaires des Professeurs/Docteurs S. Baillet, H. Belge, J-P. Cosyns, H. Debiec, F. Houssiau, M. Jadoul, P. Moulin,

Y. Pirson, P. Ronco, et Ph. Vanhille, ainsi que du soutien de la Fondation Forton, du Fonds de la Recherche Scientifique Médicale, et de l'Action de Recherche Concertée (ARC 00/05-260).

BIBLIOGRAPHIE

1. BLOCH KJ, BUCHANAN WW, WOHL MJ et al. Sjögren's syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases 1965. *Medicine*, 1992, **71**, 386-401.
2. MANTHORPE R, ASMUSSEN K, OXHOLM P. Primary Sjögren's syndrome : diagnostic criteria, clinical features, and disease activity. *J Rheumatol*, 1997, **24**, S8-S11.
3. ALEXANDER EL, ARNETT FC, PROVOST TT et al. Sjögren's syndrome : association of anti-Ro (SS-A) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperreactivity. *Ann Intern Med*, 1983, **98**, 155-159.
4. IOANNIDIS JP, VASSILIOU VA, MOUTSOPOULOS HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*, 2002, **46**, 741-747.
5. BOSSINI N, SAVOLDI S, FRANCESCHINI F et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, **16**, 2328-2336.
6. KURTZMAN NA. Disorders of distal acidification. *Kidney Int* 1990, **38**, 720-727.
7. TU WH, SHEARN MA, LEE JC et al. Interstitial nephritis in Sjögren's syndrome. *Ann Intern Med*, 1968, **69**, 1163-1170.
8. ENESTRÖM S, DENNEBERG T, ERIKSSON P. Histopathology of renal biopsies with correlation to clinical finding in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, 1995, **13**, 697-703.
9. KASSAN SS, TALAL N. Renal disease with Sjögren's syndrome. *In* : Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS (eds). *Sjögren's syndrome. Clinical and immunological aspects*. Berlin, Springer-Verlag, 1987, pp 96-102.
10. VIERGEVER PP, SWAAK TJ : Renal tubular dysfunction in primary Sjögren's syndrome. Clinical studies in 27 patients. *Clin Rheumatol*, 1991, **10**, 23-27.
11. SHIOZAWA S, SHIOZAWA K, SHIMIZU S et al. Clinical studies of renal disease in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 1987, **46**, 768-772.
12. PERTOVAARA M, KORPELA M, KOURI T et al. The occurrence of renal involvement in primary Sjögren's syndrome : a study of 78 patients. *Rheumatology*, 1999, **38**, 1113-1120.
13. VITALI C, TAVONI A, SCIUTO M et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome : A retrospective-prospective study. *Scand J Rheumatol*, 1991, **20**, 132-136.
14. ERIKSSON P, DENNEBERG T, LARSSON L et al. Biochemical markers of renal disease in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Urol Nephrol*, 1995, **29**, 383-392.
15. DOWD JE, LIPSKY PE. Sjögren's syndrome presenting as hypokalemic periodic paralysis. *Arthritis Rheum*, 1993, **36**, 1735-1738.
16. POUX JM, PEYRONNET P, LE MEUR Y et al. Hypokalemic quadriplegia and respiratory arrest revealing primary Sjögren's syndrome. *Clin Nephrol*, 1992, **37**, 189-191.
17. MOUTSOPOULOS HM, CLEDES J, SKOPOULI FN et al. Nephrocalcinosis in Sjögren's syndrome : a late sequela of renal tubular acidosis. *J Intern Med*, 1991, **230**, 187-191.
18. AASAROD K, HAGA HJ, BERG KJ et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Q J M*, 2000, **93**, 297-304.
19. CARUANA RJ, BUCKALEW VM. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine*, 1988, **67**, 84-99.
20. COE FL, PARKS JH, ASPLIN JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med*, 1992, **327**, 1141-1152.
21. LASH JP, ARRUDA JA. Laboratory evaluation of renal tubular acidosis. *Clin Lab Med*, 1993, **13**, 117-129.

22. ERIKSSON P, DENNEBERG T, ENESTRÖM S et al. Urolithiasis and distal renal tubular acidosis preceding primary Sjögren's syndrome : a retrospective study 5-53 years after the presentation of urolithiasis. *J Int Med*, 1996, **239**, 483-488.
23. SHIOJI R, FURUYAMA T, ONODERA S et al. Sjögren's syndrome and renal tubular acidosis. *Am J Med*, 1970, **48**, 456-463.
24. SIAMOPOULOS KC, ELISAF M, DROSOS A et al. Renal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*, 1992, **11**, 226-230.
25. PERTOVAARA M, KORPELA M, PASTERNAK A. Factors predictive of renal involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Nephrol*, 2001, **56**, 10-18.
26. GOULES A, MASOURIDI S, TZIOUFAS AG et al. Clinically significant and biopsy-documented renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Medicine*, 2000, **79**, 241-249.
27. KUBO S, KASAI T, YUU K et al. Autopsy findings of primary Sjögren's syndrome with end-stage renal failure. *Nephron*, 1993, **65**, 485.
28. SAEKI Y, OHSHIMA S, ISHIDA T et al. Remission of the renal involvement in a patient with primary Sjögren's syndrome (ss) after pulse high-dose corticosteroid infusion therapy. *Clin Rheumatol*, 2001, **20**, 225-228.
29. HAMM LL, ALPERN RJ. Cellular mechanisms of renal tubular acidification, in Seldin DW, Giebisch G (eds) : *The Kidney : Physiology and Pathophysiology*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 1935-1979.
30. BATTLE DC. Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int*, 1986, **30**, 546-554.
31. BASTANI B, GLUCK SL. New insights into the pathogenesis of distal renal tubular acidosis. *Miner Electrolyte Metab*, 1996, **22**, 396-409.
32. COHEN EP, BASTANI B, COHEN MR et al. Absence of H⁺-ATPase in cortical collecting tubules of a patient with Sjögren's syndrome and distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol*, 1992, **3**, 264-271.
33. HAN JS, KIM GH, KIM J et al. Secretory-defect distal renal tubular acidosis is associated with transporter defect in H(+)-ATPase and anion exchanger-1. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 1425-1432.
34. DE FRANCO PE, HARAGSIM L, SCHMITZ PG et al. Absence of vacuolar H⁺-ATPase pump in the collecting duct of a patient with hypokalemic distal renal tubular acidosis and Sjögren syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 1995, **6**, 295-301.
35. BASTANI B, HARAGSIM L, GLUCK S et al. Lack of H⁺-ATPase in distal nephron causing hypokalaemic distal RTA in a patient with Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, **10**, 908-909.
36. JORDAN M, COHEN EP, ROZA A et al. An immunocytochemical study of H⁺-ATPase in kidney transplant rejection. *J Lab Clin Med*, 1996, **127**, 310-314.
37. BASTANI B, UNDERHILL D, CHU N et al. Preservation of intercalated cell H⁺-ATPase in two patients with lupus nephritis and hyperkalemic distal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol*, 1997, **8**, 1109-1117.
38. KARET FE, FINBERG KE, NELSON RD et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H⁺-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet*, 1999, **21**, 84-90.
39. BRUCE LJ, COPE DL, JONES GK et al. Familial distal renal tubular acidosis is associated with mutations in the red cell anion exchanger (Band 3, AE1) gene. *J Clin Invest*, 1997, **100**, 1693-1707.
40. JAROLIM P, SHAYAKUL C, PRABAKARAN D et al. Autosomal dominant distal renal tubular acidosis is associated in three families with heterozygosity for the R589H mutation in the AE1 (band 3) Cl/HCO₃- exchanger. *J Biol Chem*, 1998, **273**, 6380-6388.
41. MOULIN P, IGARASHI T, VAN DER SMISSEN P et al. Altered polarity and expression of H⁺-ATPase without ultrastructural changes in kidneys of Dent's disease patients. *Kidney Int*, in press.
42. ROSENBERG ME, SCHEDEL PB, MCCURDY FA et al. Characterization of immune cells in kidneys from patients with Sjögren's syndrome. *Am J Kidney Dis*, 1988, **11**, 20-22.
43. CHANARIN I, LOEWI G, TAVILL AS et al. Defect of renal tubular acidification with antibody to loop of henle. *Lancet*, 1974, **ii**, 317-318.
44. JORDAN SC, SAKAI R, TABAK MA et al. Induction of neonatal renal tubular dysfunction by transplacentally acquired IgG from a mother with Sjögren syndrome. *J Pediatr*, 1985, **107**, 566-569.

-
45. GAARDER PI, HEIER HE. A human autoantibody to renal collecting duct cells associated with thyroid and gastric autoimmunity and possibly renal tubular acidosis. *Clin Exp Immunol*, 1983, **51**, 29-37.
 46. KONISHI K, HAYASHI M, SARUTA T. Renal tubular acidosis with autoantibody directed to renal collecting-duct cells. *N Engl J Med*, 1994, **331**, 1593-1594.
 47. LEMAIRE M, BELGE H, COSYNS J-P et al. Acidose tubulaire rénale distale et syndrome de Sjögren : identification d'un auto-anticorps contre les cellules intercalaires du canal collecteur. *Néphrologie*, 2001, **22**, A120.
 48. HANEJI N, NAKAMURA T, TAKIO K et al. Identification of α -Fodrin as a candidate autoantigen in primary Sjögren's syndrome. *Science*, 1997, **276**, 604-607.