HAL
open science

Particularités cliniques et physiopathologiques de l'atteinte articulaire au cours de la vascularite à IgA chez l'adulte : étude de deux cohortes françaises

Alice Delapierre

▶ **To cite this version:**

Alice Delapierre. Particularités cliniques et physiopathologiques de l'atteinte articulaire au cours de la vascularite à IgA chez l'adulte : étude de deux cohortes françaises. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02490432

HAL Id: dumas-02490432

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02490432v1

Submitted on 25 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2018/2019

THÈSE POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2019

par

Mme DELAPIERRE Alice

Née le 29 juin 1992 à Caen (14)

TITRE DE LA THÈSE :

PARTICULARITES CLINIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'ATTEINTE ARTICULAIRE AU COURS DE LA VASCULARITE A IGA CHEZ L'ADULTE : ETUDE DE DEUX COHORTES FRANCAISES

Président : Monsieur le Professeur MARCELLI Christian

Membres : Monsieur le Professeur AOUBA Achille
Madame le Professeur RAT Anne-Christine
Madame le Docteur BAUDART Pauline
Madame le Docteur AUDEMARD-VERGER Alexandra

Directrice de thèse : ***Dr AUDEMARD-VERGER Alexandra***

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR SANTÉ - FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2018/2019

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie

M. DAMAJ Ghandi Laurent Hématologie

M. DEFER Gilles Neurologie

M. DELAMILLIEURE Pascal Psychiatrie d'adultes

M. DENISE Pierre Physiologie

M. DERLON Jean-Michel Éméritat jusqu'au 31/08/2020 Neurochirurgie

Mme DOLLFUS Sonia Psychiatrie d'adultes

M. DREYFUS Michel Gynécologie – Obstétrique

M. DU CHEYRON Damien Réanimation médicale

Mme ÉMERY Evelyne Neurochirurgie

M. ESMAIL-BEYGUI Farzin Cardiologie

Mme FAUVET Raffaèle Gynécologie – Obstétrique

M. FISCHER Marc-Olivier Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire

M. GÉRARD Jean-Louis Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire

M. GUILLOIS Bernard Pédiatrie

Mme GUITTET-BAUD Lydia Epidémiologie, économie de la santé et prévention

M. HABRAND Jean-Louis Cancérologie option Radiothérapie

M. HAMON Martial Cardiologie

Mme HAMON Michèle Radiologie et imagerie médicale

M. HANOUZ Jean-Luc Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire

M. HULET Christophe Chirurgie orthopédique et traumatologique

M. HURAULT de LIGNY Bruno Éméritat jusqu'au 31/01/2020 Néphrologie

M. ICARD Philippe Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

M. JOIN-LAMBERT Olivier Bactériologie – Virologie

Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence Cancérologie

M. JOUBERT Michael Endocrinologie

Mme KOTTLER Marie-Laure Biochimie et biologie moléculaire

M. LAUNOY Guy Epidémiologie, économie de la santé et prévention

M. LE COUTOUR Xavier Epidémiologie, économie de la santé et prévention

M. LE HELLO Simon Bactériologie-Virologie

Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel Éméritat jusqu'au 31/08/2020	Hématologie
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M.	VABRET François	Addictologie

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme	LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais

UNIVERSITÉ DE CAEN · NORMANDIE

UFR SANTÉ - FACULTE DE MEDECINE

Année Universitaire 2018 / 2019

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DEBRUYNE Danièle Éméritat jusqu'au 31/08/2019	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie Éméritat jusqu'au 31/08/2020	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale

M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie Éméritat jusqu'au 31/10/2020	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie
M.	SESBOÜÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	LE BAS François (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas (fin 31/08/19)	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGHER Sophie (fin 31/08/2021)	Médecine générale

Remerciements

Au président du jury de Thèse, Monsieur le Professeur MARCELLI,

Je vous remercie sincèrement pour vos enseignements, pour votre pédagogie et votre bienveillance à mon égard tout au long de mon internat de Rhumatologie. Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur AOUBA,

Je vous remercie pour votre accueil dans votre service et pour votre disponibilité dans l'évaluation de ce travail. Je garde d'excellents souvenirs de mon semestre passé à vos côtés. Vous me faites l'honneur de siéger dans le jury. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Professeur RAT,

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans le jury de thèse. Veuillez recevoir l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Docteur BAUDART,

Je tiens particulièrement à te remercier pour l'aide précieuse que tu as apportée à ce travail. Je garde en mémoire tous ces bons moments de travail et de rire ensemble, ton soutien sans faille, tes conseils, et ton amitié. Sois assurée de mon affection sincère.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur AUDEMARD-VERGER,

Je te remercie sincèrement de m'avoir donné l'occasion de faire ce travail, et de me faire l'honneur de m'encadrer dans sa réalisation. Merci pour ta disponibilité, tes nombreuses relectures et ta sympathie. C'était un réel plaisir de travailler avec toi. Je te souhaite le meilleur pour ta vie future et j'espère que nos chemins se recroiseront.

A l'ensemble des co-internes que j'ai pu côtoyer au cours de ces 4 années, et en particulier à Amaury, Enora, Stéphane, Christophe, Henri, Quitterie, Agathe et Amélie. Merci pour tous ces bons moments. Aux internes de médecine interne, en particulier Claire, Inès, et Antoine, avec lesquels j'ai partagé des bureaux, des cafés et des soirées !

A Jules, plus qu'un co-interne, tu as été un ami formidable et un véritable pilier pendant tout mon internat. On a piqué, on pique et on piquera encore longtemps ensemble, je l'espère !

A ceux que j'ai rencontrés au CHU et suivis à Saint-Lô… Alexandre, Julie-Charlotte et Sarah : quel plaisir de travailler avec vous au quotidien, merci pour tout, et longue vie au Dr Bourdaloue !

A mes chefs de Rhumatologie du CHU, en particulier aux Dr Johann CESINI, Nathalie LEON et Françoise COURTHEOUX : merci pour tous vos enseignements et votre gentillesse. Aux internistes, les Dr Nicolas MARTIN-SILVA, Gwénola MAIGNE, Jonathan BOUTEMY et Hubert DE BOYSSON : je garde d'excellents souvenirs de mon passage chez vous, merci pour tout ce que vous m'avez appris. Aux médecins que j'ai pu côtoyer durant mes premiers semestres et qui m'ont beaucoup apporté, en particulier les Dr Loik GEFFRAY, Maxime MONTAGNE et Emeline MERIAUX.

A l'ensemble des équipes paramédicales et des secrétaires avec lesquelles j'ai eu le plaisir de travailler pendant ces quatre années.

A mes amis, de lycée, de P1 ou d'après : Clivia, Alex, Johann, Benjamin, Morgane, Lucas, Aurélie, Arthur, Orianne, Romain, Charlotte, et leurs moitiés. On s'était dit rendez-vous dans dix ans… On y est arrivés !! Merci pour votre amour, votre présence et votre soutien pendant toutes ces années. Je mesure la chance que j'ai d'avoir des amis comme vous ! On repart pour dix ans ?

Aux amis rencontrés en médecine, en particulier à Guigui et tout le groupe des loubard(e)s, pour toutes les soirées passées et les nombreuses à venir !

A ma famille : ma sœur, mes cousins et cousines, mes oncles et tantes, qui m'ont accompagnée pendant tout mon parcours. A Tiphaine, qui a été et qui, je le sais, sera toujours là, un soutien indéfectible, un amour inconditionnel et beaucoup de butter chicken : merci pour tout.

A mes parents, qui m'ont toujours encouragée, accompagnée, soutenue, réconfortée, choyée… Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait pour moi. C'est grâce à vous si j'y suis arrivée.

Enfin, à mon Baptiste, qui m'a permis de traverser toutes ces années de médecine de façon heureuse et sereine : merci de partager ma vie et de la rendre plus belle chaque jour.

Liste des abréviations

ACR : American College of Rheumatology
ANCA : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
ASLO : antistreptolysine O
BVAS : Birmingham Vasculitis Activity Score
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CRP : protéine-C réactive
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
EULAR : European League Against Rheumatism
HLA : Human Leukocytes Antigens
HSP : Heat Shock Protein
IFN : Interferon
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IL-1RA : antagoniste des récepteurs de l'IL-1
KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes
MICI : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
NF : Nuclear Factor
OAHN : oedème aigu hémorragique du nourrisson
PR : polyarthrite rhumatoïde
PRINTO : Paediatric Rheumatology International Trials Organization
PRES : Paediatric Rheumatology European Society
RANKL : receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
TCA : Temps de céphaline activée
TFH : Lymphocytes T Folliculaires
TGF : Transforming Growht Factor
Th : Lymphocytes T Helper
TNF : Tumor Necrosis Factor
TP : Temps de Prothrombine
TWEAK : TNF-Related Weak inducer of apoptosis
VIgA : Vascularite à IgA

Liste des tableaux et figures

Introduction

Figure 1. Nomenclature des vascularites de la conférence de consensus de Chapell Hill de 2012..... 1

Figure 2. Structure de l'IgA1. D'après *Pohl M. Henoch–Schönlein purpura nephritis. Pediatric Nephrology (2015)*..... 5

Figure 3. Formation des complexes immuns à IgA. D'après *Davin, J.-C. & Coppo, R. Nat. Rev. Nephrol (2014)*..... 7

Figure 4. Différenciation du lymphocyte TCD4. D'après *M. Essakalli et al. Pathologie Biologie 58 (2010)*..... 11

Figure 5. Physiopathologie de la vascularite à IgA..... 16

Figure 6. Lésions cutanées de vascularite à IgA. D'après *E. Pillebout et al, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Néphrologie, 2006*..... 18

Figure 7. A gauche : analyse histologique d'une biopsie cutanée. A droite : immunofluorescence cutanée directe. D'après *Pillebout É, Verine J. Purpura rhumatoïde de l'adulte. Rev Med Interne (2014)*..... 19

Figure 8. Algorithme thérapeutique en fonction de l'atteinte clinique dans le traitement de la vascularite à IgA chez l'adulte. D'après *A. Audemard-Verger et al. Autoimmunity Reviews (2015)*..... 27

Tableau 1. Facteurs déclenchants identifiés dans la vascularite à IgA. D'après *Pillebout É, Verine J. Purpura rhumatoïde de l'adulte. Rev Med Interne (2014)*.. 4

Tableau 2. Caractéristiques des cytokines pro-inflammatoires. D'après *Binard A., Saraux A. Inflammation rhumatismale. Appareil locomoteur*..... 15

Tableau 3. Atteinte articulaire au cours de la VIgA : revue de la littérature..... 29

Résultats

Figure 1. Evolution de l'atteinte articulaire à 6 mois et à 12 mois du début du suivi..... 39

Figure 2. Analyse de la concentration des cytokines pro et anti-inflammatoires dans le sérum des patients atteints de VIgA au diagnostic, selon la présence ou non d'une atteinte articulaire, et de contrôles appariés en âge et en sexe..... 42

Figure 3. Analyse des concentrations des cytokines Th1, Th2 et Th17 dans le sérum des patients atteints de VIgA au diagnostic, selon la présence ou non

d'une atteinte articulaire, et de contrôles appariés en âge et en sexe..... 43
Figure 4. Analyse de la proportion de lymphocytes circulants T CD4+ exprimant CXCR3 parmi les lymphocytes totaux en fonction de l'atteinte clinique digestive, rénale ou articulaire dans le sang des patients atteints de VIgA..... 44
Tableau 1. Caractéristiques des patients « articulaires + »..... 38
Tableau 2. Comparaison des caractéristiques du groupe de patients avec atteinte articulaire (« articulaire + ») et du groupe de patients sans atteinte articulaire (« articulaire - »)..... 41

Discussion

Figure 1. Evolution du taux d'IgA sérique en fonction de l'âge. D'après *Ritchie et al*, *1998*..... 46
Figure 2. Effets de l'IL-1 et du TNF-α sur l'articulation : exemple de la polyarthrite rhumatoïde. D'après *Dayer J.M., 2003*..... 51
Tableau 1. Facteurs associés à l'atteinte articulaire au cours de la VIgA chez l'adulte : résultats de l'analyse multivariée..... 47

Sommaire

I. **Introduction……..……..……..……..……... 1**

I.1. Nomenclature..... 1

I.2. Historique..... 2

I.3. Epidémiologie..... 2

I.4. Physiopathologie..... 2
I.4.A. Facteurs déclenchants..... 2
I.4.B. Rôle du système IgA..... 4
I.4.C. Facteurs génétiques..... 8
I.4.D. Rôle des cellules T..... 9
I.4.E. Rôle des cytokines..... 12
I.4.F. Synthèse..... 16

I.5. Critères diagnostiques et de classification..... 17

I.6. Présentation clinique et paraclinique..... 18
I.6.A. Manifestations cutanées..... 18
I.6.B. Manifestations digestives..... 19
I.6.C. Manifestations articulaires..... 20
I.6.D. Autres manifestations extra-rénales..... 20
I.6.E. Manifestations rénales..... 20
I.6.F. Manifestations biologiques 21

I.7. Evolution..... 22

I.8. Facteurs pronostiques..... 23

I.9. Traitement..... 23
I.9.A. Traitement de l'atteinte articulaire..... 24
I.9.B. Traitement des atteintes extra-articulaires..... 24
I.9.C. Algorithme thérapeutique..... 27

I.10. Connaissance actuelles sur les manifestations articulaires..... 28

I.11. Problématique de l'étude..... 30

II. Matériel et méthodes..... 31

II.1. Etude du profil clinico-biologique..... 31
II.1.A. Schéma de l'étude..... 31
II.1.B. Ethique et consentement..... 31
II.1.C. Patients..... 31
II.1.D. Définition des données étudiées..... 31
II.1.D.a. Données cliniques et biologiques..... 31
II.1.D.b. Données histologiques..... 32
II.1.D.c. Réponse thérapeutique..... 32
II.1.E. Statistiques..... 33

II.2. Etude du profil cytokinique et cellulaire..... 33
II.2.A. Schéma de l'étude..... 33
II.2.B. Ethique et consentement..... 34
II.2.C. Patients..... 34
II.2.D. Définition des données étudiées..... 34
II.2.D.a. Recueil des cellules et du plasma..... 34
II.2.D.b. Immunofluorescence et cytométrie en flux..... 34
II.2.D.c. Analyse des concentrations plasmatiques de cytokines..... 35
II.2.E. Statistiques..... 36

III. Résultats..... 37

III.1. Etude du profil clinico-biologique..... 37

III.2. Etude du profil cytokinique et cellulaire..... 42

IV. Discussion..... 45

IV.1. Rappel et discussion des principaux résultats..... 45
IV.1.A. Profil clinico-biologique..... 45
IV.1.B. Profil cytokinique et cellulaire..... 47

IV.2. Forces et limites de l'étude..... 49

IV.3. Validité externe..... 50

IV.4. Perspectives..... 52

V. Conclusion..... 53

VI. Bibliographie..... 54

VII. Annexes..... 70

VII.1. Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A, Chanal J, Amoura Z, Le Gouellec N, et al. Characteristics and Management of IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein) in Adults: Data From 260 Patients Included in a French Multicenter Retrospective Survey: IgA VASCULITIS IN ADULTS…….. 71

VII.2. Audemard-Verger A, Pillebout E, Jamin A, Berthelot L, Aufray C, Martin B, et al. Recruitment of CXCR3+ T cells into injured tissues in adult IgA vasculitis patients correlates with disease activity……... 80

I. Introduction

I.1. Nomenclature

Les vascularites systémiques primitives forment un groupe de pathologies caractérisées par une atteinte inflammatoire de la paroi des vaisseaux sanguins artériels, veineux ou capillaires, aboutissant à une altération de la paroi vasculaire, à la constitution de sténoses ou à l'occlusion des lumières vasculaires par une thrombose ou une prolifération intimale. Il existe un important polymorphisme clinique en fonction de la taille et de la distribution des vaisseaux.

Ces pathologies ont fait l'objet d'une standardisation en termes de nomenclature selon la Conférence de Consensus de Chapel Hill de 1994, révisée en 2012 (1).

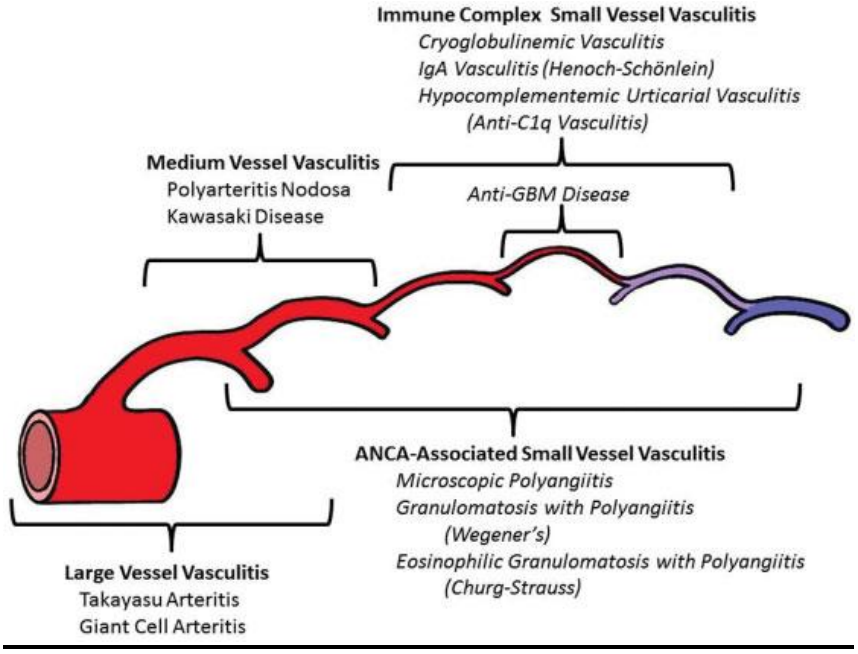


Figure 1. Nomenclature des vascularites de la conférence de consensus de Chapell Hill de 2012 (1).

La vascularite à Immunoglobuline A (VIgA), anciennement appelée purpura rhumatoïde ou purpura d'Henoch-Schönlein, fait partie des vascularites des petits vaisseaux avec dépôts de complexes immuns. Il s'agit d'une vascularite des vaisseaux de petit calibre en rapport avec des dépôts immuns à prédominance d'Immunoglobuline A (IgA), qui atteint fréquemment la peau, le système digestif, les articulations et le rein avec une

glomérulonéphrite indiscernable de la néphropathie primitive à IgA (anciennement nommée maladie de Berger).

Cette pathologie est plus fréquente et a été bien plus étudiée chez l'enfant que chez l'adulte. De ce fait, la plupart des données disponibles concernent la population pédiatrique.

I.2. Historique

La première observation publiée a été rapportée par Heberden en 1802, qui décrivait l'association d'un purpura et d'arthralgies (2). Cette association, appelée alors « purpura rubra », est ensuite définie par Schönlein en 1832 (3). En 1874, Henoch ajoute à la description de la symptomatologie des signes digestifs à type de douleur abdominale et diarrhée sanglante. Il achève la description de ce tableau en 1899 en rapportant une atteinte rénale (4).

En 1982, Stevenson met en évidence des dépôts d'IgA dans les vaisseaux de la peau et du système digestif (5). Plus récemment, la VIgA a été considérée comme la forme systémique de la glomérulonéphrite à dépôts d'IgA (6).

I.3. Epidémiologie

La VIgA atteint principalement l'enfant, le plus fréquemment entre quatre et sept ans, mais peut se manifester également à l'âge adulte avec une moyenne d'âge au diagnostic de quarante-cinq à cinquante ans (7,8). Chez l'enfant, l'incidence annuelle est de 3 à 26.7 pour 100 000 (9–15). Chez l'adulte, elle est de 0.1 à 1.8 pour 100 000 (13,16–18). Dans deux études rétrospectives espagnole et coréenne, 25 à 30% des patients atteints de VIgA étaient des adultes (17,18).

Il y a une légère prépondérance masculine, avec un sex ratio homme/femme de 1,5, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte (7,10,14,15).

Toutes les ethnies peuvent être touchées, cependant l'incidence est plus faible chez les sujets noirs que chez les sujets caucasiens ou asiatiques (19).

Il existe un pic d'incidence en hiver, étayant l'hypothèse de l'existence d'un trigger environnemental infectieux (7,13–15,20).

I.4. Physiopathologie

I.4.A. Facteurs déclenchants

De nombreux facteurs déclenchants de la VIgA ont été identifiés. Chez les enfants, une infection de la sphère ORL ou respiratoire est retrouvée dans environ un tiers des cas (20,21), notamment les infections streptococciques. Certaines infections virales ou parasitaires ont également été décrites, ainsi que des facteurs médicamenteux et toxiques. Les facteurs déclenchants ayant fait l'objet d'au moins une publication sont détaillés dans le Tableau 1.

Certaines pathologies néoplasiques ont également été associées à la VIgA, notamment chez l'adulte (17,22,23). L'incidence des vascularites associées à une néoplasie maligne est estimée entre 2.5% et 5% (24). Dans une étude portant sur 60 patients présentant une vascularite associée à un cancer, 5% des patients présentaient une VIgA (25). Il s'agit le plus souvent d'hommes, d'un âge moyen de 60 ans (24,26,27), avec une atteinte articulaire plus fréquente (26).

Dans plus de 60% des cas, les néoplasies malignes associées aux vascularites à IgA sont des tumeurs solides, notamment des cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules, des adénocarcinomes prostatiques et des cancers du rein (24,26,28–34). Le plus souvent, la VIgA se manifeste de façon concomitante au diagnostic de cancer (24).

Dans une étude portant sur 129 patients, Pankhurst et al ont retrouvé un risque relatif de néoplasie de 5.25 chez les patients présentant une VIgA en comparaison avec un groupe contrôle de sujet sain apparié sur l'âge et le sexe (35). Dans une cohorte de 250 patients atteints de VIgA la première cause de mortalité, chez 27% des patients, était la survenue d'une pathologie cancéreuse (36).

Tableau 1. Facteurs déclenchants identifiés dans la VIgA. D'après *Pillebout É, Verine J. Purpura rhumatoïde de l'adulte. Rev Med Interne (2014)* (36).

Bactéries	*Streptococcus B-haemolyticus*	*Mycobacterium tuberculosis*	*Helicobacter Pylori*
	Streptococcus pneumoniae	*Mycoplasma pneumoniae*	*Yersinia enterolitica*
	Campylobacter jejuni	*Salmonella hirschfeldii*	*Legionella*
	Haemophilus parainfluenzae	*Staphylococcus aureus*	*Shigella*
	Bartonella henselae	*Morganoella morganii*	*Kingellakingae*
Virus	Varicelle/Zona	Rougeole	Rubéole
	Parvovirus B19	VIH	Hépatites A, B, C
	Adénovirus	Coxsackie	EBV
Parasites	Toxocara canis	Amibiase	
Médicaments et toxiques	Aspirine	Erythromycine	Griséofulvine
	Pénicilline	Phénacetine	Phénothiazines
	Quinines	Sulphonamide	Tétracycline
	Diurétiques thiazidiques	Chlorpromazine	Carbamazépine
	Paracétamol/codéine	Streptokinase	Enalapril
	Lisinopril	Fluoroquinolone	Ranitidine
	Acénocoumarol	Cocaïne	Divers aliments
Tumeurs	Poumon	Tube digestif	Prostate
	Sein	Lymphomes	Myélome à IgA

I.4.B. Rôle du système IgA

La VIgA est aujourd'hui considérée comme la forme systémique de la néphropathie à IgA. En effet, dans une étude de 2009 comparant deux groupes de patients adultes atteints de néphropathie primitive à IgA ou de VIgA, authentifiées par la biopsie, appariés sur les caractéristiques cliniques initiales, il n'y avait aucune différence sur les données histologiques, ni sur l'évolution à long terme (6). Ces deux entités partageraient donc la même physiopathologie. Cette dernière est encore imparfaitement connue, mais le rôle du système IgA a été démontré.

Les IgA sont les principaux anticorps produits par le système immun des muqueuses (Mucosa-Associated Lymphoid Tissu), qui regroupe le système immun des muqueuses digestives, broncho-pulmonaires, nasales, ainsi que l'anneau de Waldeyer. Le système IgA est constitué de deux sous-classes, les IgA1 et les IgA2, qui diffèrent dans leur structure par

22 acides aminés de la chaîne lourde alpha. La région charnière, délétée en partie sur l'IgA2, est riche en sérine portant des résidus O-glycosylés. Ceci permet aux IgA1 de se fixer à des antigènes bivalents (2 épitopes) plus éloignés l'un de l'autre et avec une meilleure affinité que les IgA2 (37). La distribution des IgA, sérique et dans les diverses sécrétions muqueuses, varie en fonction de l'isotype : 90 % à 95 % des IgA sériques sont des IgA1, 60 % des IgA du côlon sont des IgA2 et 90 % des IgA de la muqueuse nasale sont des IgA1 (38).

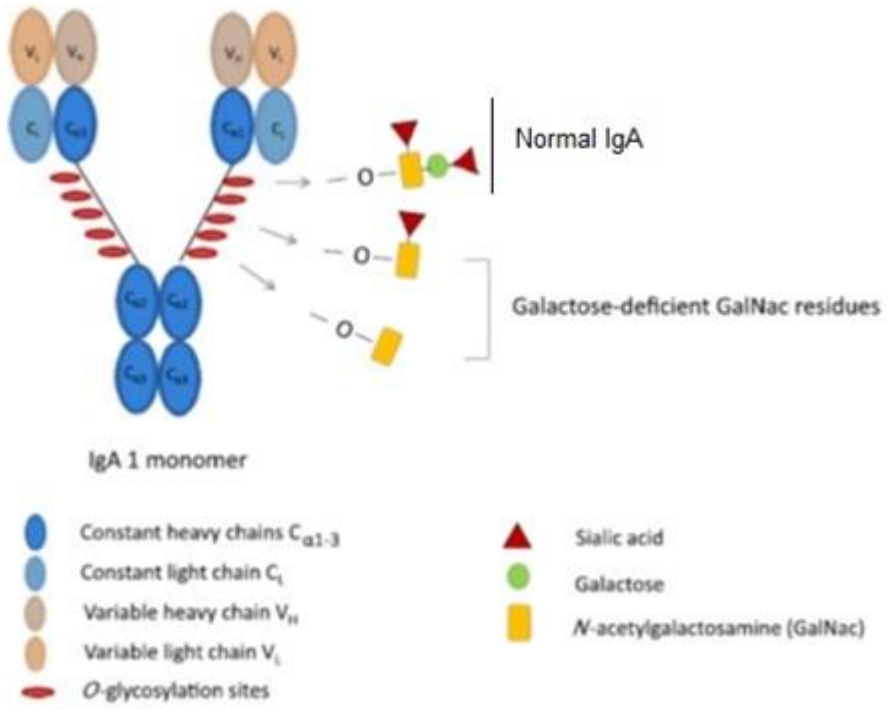


Figure 2. Structure de l'IgA1. D'après *Pohl M. Henoch–Schönlein purpura nephritis. Pediatric Nephrology (2015)* (39).

La structure et les propriétés des IgA en font un système particulièrement adapté pour protéger l'organisme des infections. En effet, l'association d'un ou deux dimères d'IgA à la molécule du composant sécrétoire permet son transport dans la lumière intestinale. Sa nature oligomérique facilite son interaction à forte affinité pour les virus et bactéries présents dans les sécrétions. Les IgA représentent les isotypes d'immunoglobulines les plus efficaces pour activer la voie alterne du complément. Elles sont peu sensibles à l'action des enzymes protéolytiques. Leur affinité particulière pour le mucus renforce leur rôle d'obstacle à la pénétration des agents pathogènes à travers la muqueuse digestive et la présence, à l'extrémité de la chaîne alpha des IgA, d'oligosaccharides contenant du mannose inhibe l'adhérence des bactéries aux cellules épithéliales. Les IgA sont synthétisées localement

dans les épithéliums des muqueuses où leur taux est élevé à l'inverse de leur taux sérique, faible comparativement à celui des IgG (38).

L'implication du système immunitaire, et particulièrement de complexes immuns circulants, dans la néphropathie à IgA a été suggérée par différentes observations cliniques. L'analyse de biopsies rénales et cutanées a mis en évidence des dépôts d'IgA1 dans les tissus des patients atteints de VIgA. De plus, il a été démontré une récidive des dépôts mésangiaux d'IgA sur le greffon chez les patients transplantés rénaux en raison d'une néphropathie à IgA (40,41), alors qu'à l'inverse, dans les suites d'une transplantation rénale d'un rein atteint de néphropathie à IgA chez un receveur ayant une autre néphropathie, les dépôts d'IgA disparaissent (42). L'analyse du sérum et des biopsies de patients atteints de néphropathie primitive à IgA ou de VIgA a suggéré le rôle pathogène de complexes immuns circulants contenant les IgA. On note en effet chez la moitié des patients une augmentation du taux sérique des IgA, déséquilibré en faveur des sous-classes IgA1. Ces Ig sont polymériques, et l'étude de leur poids moléculaire, retrouvé souvent à plus de 103 kDa, suggère que ce sont, au moins en partie, des complexes immuns circulants composés d'IgA (43). Ces complexes immuns activent la voie alterne du complément (44). L'hypothèse d'une augmentation globale de la synthèse des IgA, à l'origine de la formation des complexes immuns, a été favorisée. Toutefois, l'augmentation seule de la synthèse d'IgA chez ces patients ne suffit pas à expliquer l'ensemble de la symptomatologie.

Il existe également des anomalies de la galactosylation de l'IgA, qui seraient responsables d'une diminution de leur clairance, mais aussi faciliteraient leur dépôt dans les capillaires en augmentant leur affinité pour différents composants de la matrice mésangiale (45,46). De plus, les IgA hypogalactosylées sont présentes dans le sérum sous forme de complexes contenant à la fois des IgA et des IgG. Les N-acétylgalactosamines terminales exposées constitueraient des néo-épitopes reconnus par des IgA et des IgG anti-IgA naturels conduisant à la formation des complexes immuns à IgA (47,48). Un déficit en b1-3 galactosyltransférase serait à l'origine de cette hypogalactosylation (49).

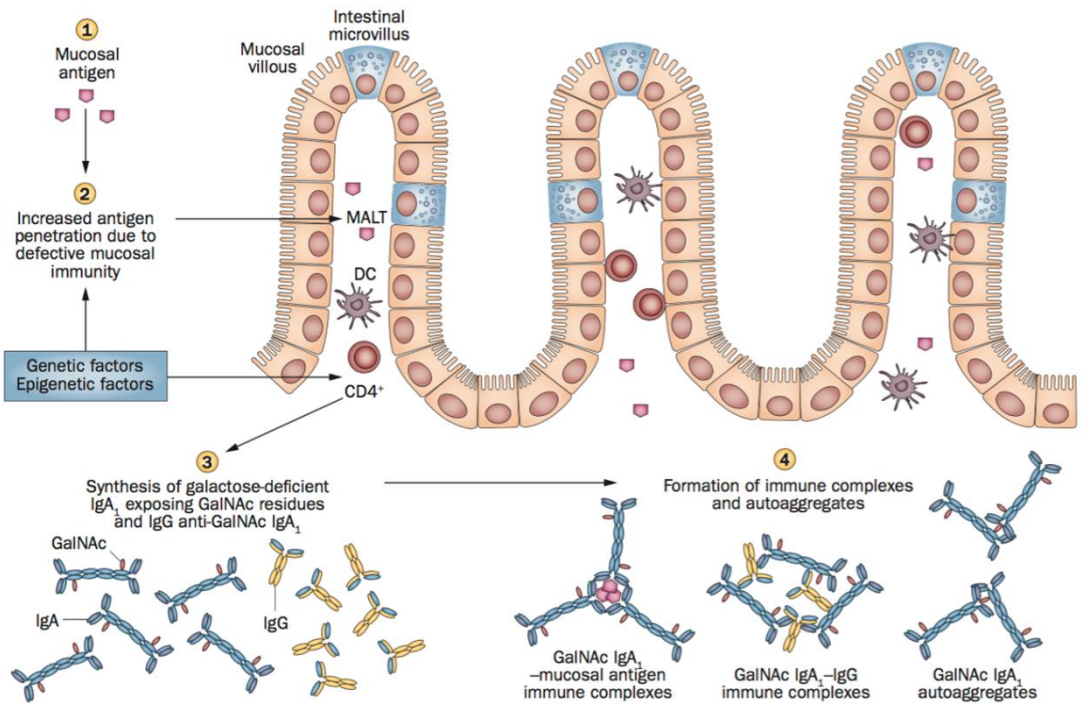


Figure 3. Formation des complexes immuns à IgA. D'après *Davin, J.-C. &Coppo, R. Nat. Rev. Nephrol. (2014)* (50).

Il existe ensuite une anomalie de fixation de l'IgA à son récepteur. Le récepteur classiquement reconnu des IgA est le CD89 ou RFcαI, présent sur les monocytes circulants, mais il n'est pas exprimé par les cellules mésangiales (51). Le récepteur mésangial de l'IgA serait le récepteur de la transferrine (RTf) ou CD71 (52). La fixation des IgA hypogalactosylées sur le RFcαI provoquerait le clivage et la libération de la partie extracellulaire du récepteur (53), ayant pour conséquence la diminution de l'expression membranaire du RFcαI sur les monocytes circulants, responsable de la diminution de clairance des IgA polymériques, et de la formation de complexes circulants IgA-RFcαI (54–56). Ces complexes se déposeraient dans le rein par liaison au récepteur de la transferrine, dont l'expression à la surface des cellules mésangiales est augmentée. Il en résulterait une activation des cellules mésangiales, et une stimulation de la production de médiateurs pro-inflammatoires, capables d'induire la prolifération des cellules mésangiales ou l'augmentation de la matrice extra-cellulaire. La progression des lésions rénales vers la sclérose glomérulaire, l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle est ensuite variable d'un patient à l'autre (38).

I.4.C. Facteurs génétiques

Certaines formes familiales rares de VIgA ont été décrites, suggérant l'existence de facteurs génétiques prédisposants, même si la maladie ne présente pas un schéma de transmission simple de type mendélien. Il s'agit plus probablement de facteurs complexes et polygéniques, influençant la présentation et la sévérité de la maladie. De nombreux gènes ont été étudiés afin d'essayer de comprendre leur implication dans la pathogénie de la VIgA.

La région HLA (Human Leukocytes Antigens) est un groupe de gènes situés dans le chromosome 6 (6p21) qui codent pour les protéines humaines les plus polymorphes, les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et classe II. La fonction physiologique des molécules du CMH est de présenter des peptides dérivés d'antigènes protéiques aux lymphocytes T spécifiques de ces antigènes, comme première étape des réponses immunitaires protectrices dépendant des cellules T. En conséquence, le système HLA est le facteur génétique principal impliqué dans les pathologies inflammatoires à médiation cellulaire. Il existe une augmentation de l'incidence du phénotype HLA-DRB1*01 (57,58) et une diminution de l'incidence du phénotype HLA-DRB1*07 chez les patients présentant une VIgA en comparaison avec des sujets sains. Amoli et al ont retrouvé une augmentation de la fréquence du HLA-B35 chez les patients présentant une VIgA avec atteinte rénale en comparaison avec des patients ne présentant pas d'atteinte rénale (59).

Par ailleurs, le complexe HLA inclut également la région HLA de classe III, dont les gènes codent pour certains composants du système du complément, des cytokines pro-inflammatoire telles que le Facteur de Nécrose Tumorale (Tumor Necrosis Factor TNF) α, ainsi que des protéines impliquées dans la réponse immunitaire telles que la protéine HSP70 (Heat Shock Protein). Ainsi, certaines études ont mis en évidence que des variations dans le gène codant pour la fraction C4 du complément étaient associées à une prédisposition à la VIgA (60,61). Plusieurs études ont montré une implication du polymorphisme du gène codant pour le TNF-α dans la pathogénie de la VIgA (62–64). Un polymorphisme localisé au sein du gène codant pour la protéine HSP 70, le variant HSPA21267, a été mis en évidence chez les patients présentant une VIgA (64).

De nombreux gènes codant pour les cytokines pro-inflammatoires ont été étudiés au cours de la VIgA. Un polymorphisme génétique influant la production d'Interleukine-1β (IL-1β) est associé à la survenue d'une atteinte rénale sévère et à la persistance de séquelles rénales au cours de la VIgA (65,66), de même qu'un polymorphisme du gène codant pour le

récepteur de l'IL-1, l'allèle IL1RN*2 (67,68). Concernant l'Interleukine-18 (IL-18), une augmentation de la fréquence de l'allèle IL-18 rs187238-137 G a été mise en évidence dans une population de patients atteints de VIgA en comparaison à des sujets sains (69). En revanche, aucun variant du gène de l'IL-18 n'était prédictif de la sévérité de l'atteinte rénale (69). Un variant du gène du Transforming Growth Factor Beta 1 (TGF-β1), l'allèle TGFB1rs1800469–509, était associé à une susceptibilité accrue pour la VIgA ainsi qu'à une présentation clinique plus sévère en termes d'atteinte rénale (62). A la différence d'autres pathologies inflammatoires, il n'a pas été retrouvé d'implication de variations des gènes de l'Interleukine-6 (IL6) ou de son récepteur (70–72), ni du gène de l'Interferon-γ (IFN-γ) (73).

Des études Turques et Israéliennes ont montré une association entre VIgA et mutations du gène de la fièvre méditerranéenne familiale (MEFV), codant pour la pyrine (74,75). Dans la cohorte Turque de 80 enfants, 34% d'entre eux étaient porteurs d'une mutation hétérozygote du gène MEFV. Ces patients étaient plus jeunes, avaient plus d'atteinte articulaire et un syndrome inflammatoire plus important que ceux ne présentant pas la mutation (75). Il est aujourd'hui admis que la pyrine, protéine codée par le gène MEFV, intervient dans la formation d'un inflammasome intracellulaire responsable de la production d'IL-1 (76). En cas de mutation du gène, il existe un défaut de phosphorylation de la pyrine entrainant une activation constitutionnelle de l'inflammasome pyrine responsable d'une sécrétion accrue d'IL-1 et donc d'une augmentation de la réponse inflammatoire (77).

I.4.D. Rôle des cellules T

Après reconnaissance de l'antigène et activation, les lymphocytes T CD4+ prolifèrent et une partie du clone devient des lymphocytes auxiliaires. Ils recrutent et activent des cellules de l'immunité innée, et favorisent l'activation des lymphocytes T CD8 cytotoxiques et des lymphocytes B spécifiques de l'antigène. Les lymphocytes T CD4 activés présentent une hétérogénéité fonctionnelle, avec différents profils de sécrétion cytokinique (78).

Les lymphocytes T CD4 sécrétant majoritairement de l'IFN-γ, du TNFα et de l'IL-2 ont été appelés Th1 (T-Helper de type 1). Ces lymphocytes induisent les réponses immunes cellulaires les plus efficaces contre les virus et tumeurs. Ces cellules sont aussi impliquées dans les maladies auto-immunes (78).

Un autre profil de production cytokinique, avec une sécrétion majoritaire d'IL-4, IL-5 et IL-13 a été nommé Th2 (T-Helper de type 2). Les lymphocytes Th2 soutiennent la différentiation des lymphocytes B pour la production d'anticorps (78).

Il a été démontré que le développement de ces sous populations était mutuellement antagoniste : l'IFN-γ produit par les Th1 bloque le développement des Th2 via l'inhibition de la production d'IL4 et réciproquement. Une amplification positive s'établit pour une des deux sous-populations, résultant en une polarisation fonctionnelle de la réponse immune en fonction des cytokines présentes dans le microenvironnement cellulaire (78).

Les cellules Th17 (lymphocytes T-Helper producteurs d'IL-17) produisent de l'IL-17, de l'IL-22 et de l'IL-21. Ces cellules sont importantes pour le contrôle des infections bactériennes et jouent un rôle dans le recrutement et l'activation des cellules de l'immunité innée comme les polynucléaires neutrophiles. Les lymphocytes Th17 peuvent aussi être impliqués dans certaines maladies auto-immunes et inflammatoires (78).

Les lymphocytes T CD4+ folliculaires (TFH) expriment le récepteur de chimiokine CXCR5 et migrent ainsi vers les follicules B des organes lymphoïdes secondaires, où ils soutiennent la différentiation et la maturation des lymphocytes B via la sécrétion d'IL-4 et d'IL-21 (78).

Les lymphocytes T CD4+ dits régulateurs (T-reg) sont capables de moduler l'activité d'une grande diversité de cellules des systèmes immunitaires inné et adaptatif. Les T-reg les mieux connus sont les lymphocytes T naturels CD4+CD25+FOXP3+ d'origine thymique. Leur implication dans de nombreux contextes physiologiques ou pathologiques a été clairement établie. Par ailleurs, on peut également citer les lymphocytes Tr1 producteurs d'IL-10 et les T-Helper de type 3 (Th3) producteurs de TGF-β, également classés parmi les T-reg. Il apparaît que les T-reg jouent un rôle central dans les maladies auto-immunes et inflammatoires (79).

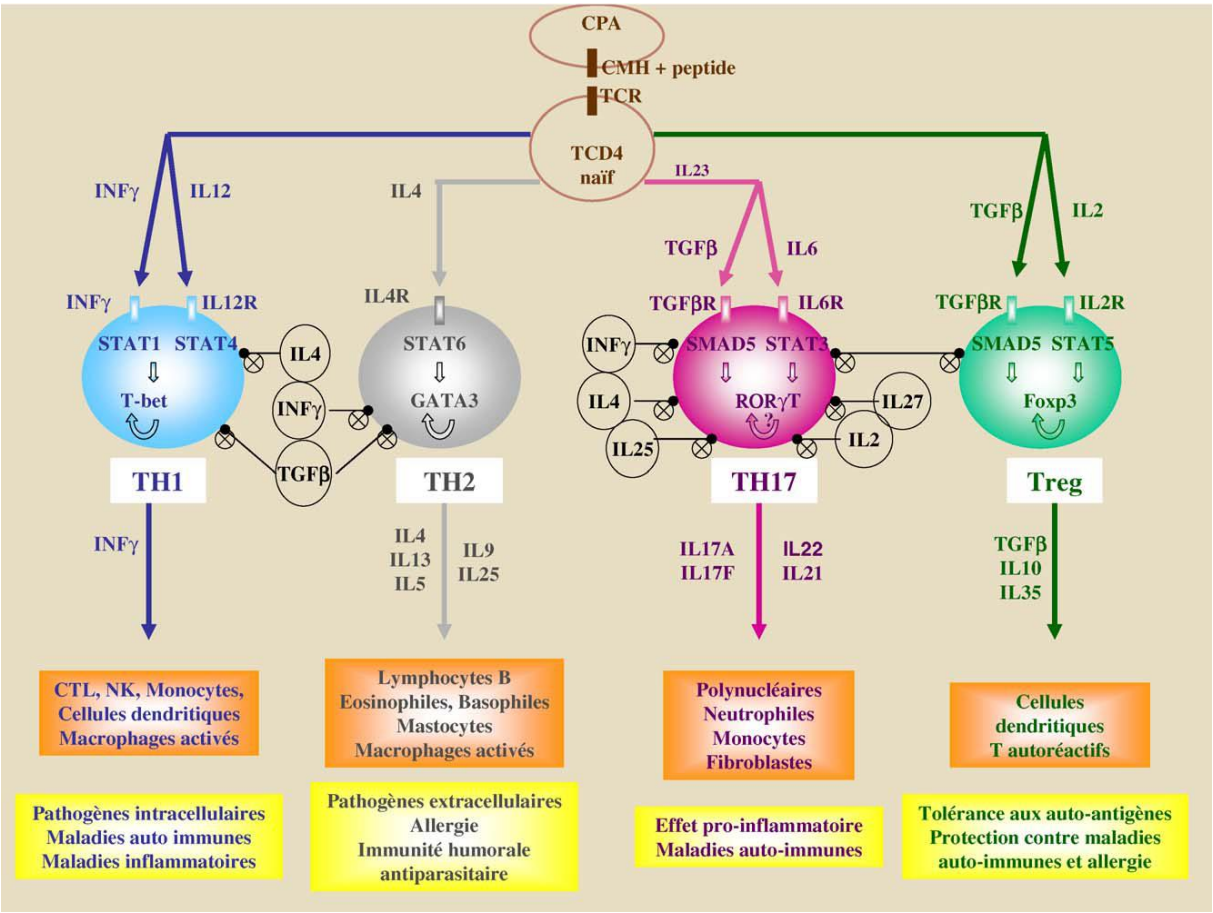


Figure 4. Différenciation du lymphocyte TCD4. D'après *M. Essakalli et al. Pathologie Biologie 58 (2010)* (80)

Chen et al ont rapporté une augmentation de la fréquence des lymphocytes Th17 dans le sang et une augmentation de la concentration sérique d'IL-17 chez des enfants atteints de VIgA, en comparaison à des sujets sains. *A contrario*, la fréquence des cellules T-regCD4+CD25 et la concentration en IL-10 étaient plus faible (81). Ces résultats sont retrouvés dans plusieurs études (82–84). Par ailleurs, le rôle des lymphocytes Th17 a été mis en évidence dans la pathogénie d'un certain nombre de glomérulonéphrites membrano-proliératives (84–87). Ces données suggèrent l'implication d'une activation excessive des cellules Th17, et donc d'une augmentation de la production d'IL-17, dans la pathogénie de la VIgA, et notamment dans l'atteinte rénale.

Pan et al ont étudié l'équilibre entre les cellules Th1 et Th2 au cours de la VIgA, par le biais notamment de la mesure des taux sériques d'IL-2 et d'IL-4 chez des patients atteints de VIgA, en comparaison avec des sujets sains. Ils ont mis en évidence une diminution du taux d'IL-2 et une augmentation du taux d'IL-4 chez les patients malades (88), suggérant un déséquilibre Th1/Th2 et une activation excessive des cellules Th2, pouvant entrainer une

activation et une différenciation des lymphocytes B et donc une production accrue d'immunoglobulines.

Une étude récente a mis en évidence une diminution du taux sérique de cellules T exprimant CXCR3 et CXCR5, récepteurs de chimiokines exprimés principalement respectivement par les cellules Th1 et les lymphocytes T Folliculaires Helper (TFH), au diagnostic, chez des patients atteints de VIgA, en comparaison avec des sujets sains. Ce taux se normalisait lors de la phase de rémission. Il y avait une augmentation de la représentation des ligands de CXCR3 et CXCR5, à savoir CXCL10 et CXCL11, dans le sang. Il n'y avait pas de modifications du taux sérique des cytokines associées aux cellules Th1 ou TFH dans cette étude. L'analyse de biopsies cutanées et biopsies rénales a mis en évidence une infiltration par des cellules T exprimant CXCR3, soit les cellules Th1, au sein des tissus endommagés, et ce taux était corrélé à la sévérité de la maladie. Cette étude suggère donc, chez les patients atteints de VIgA, le rôle de CXCL10/11 dans le recrutement de cellules T exprimant CXCR3 au sein du tissu rénal et cutané, contribuant au développement des lésions tissulaires et à l'activité de la maladie (89).

I.4.E. Rôle des cytokines

Les cytokines sont des glycoprotéines d'un poids moléculaire supérieur à 10 kDa qui interviennent dans l'initiation, l'amplification et la régulation des réponses immunitaires et inflammatoires en permettant la communication intercellulaire. En général, ce sont des molécules solubles qui se fixent sur un récepteur membranaire habituellement composé de plusieurs chaînes dont l'association aboutit au récepteur de haute affinité permettant la transduction intracellulaire du signal. Il existe toutefois des cytokines exprimées sous forme membranaire, notamment dans la famille du TNF. Classées selon leurs principales fonctions, on distingue les cytokines pro-inflammatoires, les cytokines immunomodulatrices, les chimiokines et les facteurs de croissance. Nous nous intéresserons ici aux cytokines pro-inflammatoires, dont les principales caractéristiques sont résumées dans le Tableau 2 (90). De nombreuses cytokines pro-inflammatoires semblent impliquées dans la pathogénie de la VIgA (91).

Il semble que le TNF-α, l'IL-1β, l'IL-2, l'IL-6, l'IL8, l'IL-17, l'IL-33, le TGF-β et le VEGF soient impliqués dans le développement de la VIgA (81,89,91–96). Ils sont probablement sécrétés par les cellules endothéliales vasculaires ou les cellules mésangiales, initiant et

propageant ainsi la réponse inflammatoire (97,98). Ces cytokines pro-inflammatoires stimulent la production de chimiokines par les cellules endothéliales, attirent les cellules inflammatoires et induisent l'expression de molécules d'adhésion cellulaire sur les cellules endothéliales, facilitant leur adhésion à la paroi vasculaire (97,98).

Une augmentation du taux sérique d'IL-6 à la phase aigüe a été retrouvée chez les patients atteints de VIgA (89,94,99–102).

Une étude a analysé l'effet du sérum d'enfants atteints de VIgA en phase aigüe sur des cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC) cultivées *in vitro*. En comparaison avec le sérum d'un groupe contrôle de sujets sains, il y avait une augmentation du taux d'IL-8 et de TNF-α suggérant une activation des cellules aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires (103). Une augmentation du taux sérique d'IL-8 chez des patients atteints de VIgA a été mise en évidence dans plusieurs études (92,99–102). Un des mécanismes physiopathologiques envisagé est que les complexes IgA circulants à la phase aigüe de la VIgA pourraient se lier aux cellules endothéliales et augmenter la production de l'IL-8 via la voie de signalisation MEK/ERK (104).

Par ailleurs, les concentrations urinaires d'IL-6 et d'IL-8 permettaient de distinguer les vascularites à IgA avec atteinte rénale de celles sans atteinte rénale dans plusieurs études (100,101). Une élévation du taux urinaire d'IL-6 au moment du diagnostic était associée à un pronostic rénal défavorable chez des patients présentant une néphropathie primitive à IgA suivis pendant 8 ans (105). Une étude a également mis en évidence l'association entre taux d'IL-8 sérique et atteinte rénale chez des patients atteints de VIgA (99). Ces cytokines semblent donc impliquées dans l'atteinte rénale au cours de la VIgA, notamment dans l'activation des cellules mésangiales, la prolifération, la formation de croissants et la sclérose glomérulaire (100). Kimura et al suggèrent qu'une élévation du taux sérique d'IL-6 pourrait être associée à une atteinte digestive et articulaire (99).

Chen et al ont mis en évidence une augmentation du taux sérique d'IL-33, cytokine pro-inflammatoire de la famille de l'IL-1, chez les patients présentant une VIgA lors de la phase aigüe. Ce taux était corrélé à la sévérité de la maladie, et se normalisait lors de la phase de convalescence (96). Une élévation du taux d'IL-33 sérique pourrait contribuer à la production des complexes immuns IgA (96,106,107) et au développement des lésions endothéliales observées dans la VIgA (108,109).

Une augmentation du taux de TNF-α était mise en évidence dans le sang et l'urine de patients atteints de VIgA (89,91,93,102,110). Celui-ci est produit par de nombreux types de cellules, y compris les monocytes/macrophages et les cellules rénales. Il stimule la mitose des fibroblastes endothéliaux ou des cellules mésangiales, l'angiogenèse, et induit une expression transitoire de diverses molécules d'adhésion telles que la P-Sélectine, ICAM-1 (Inter Cellular Adhesion Molecule-1), ICAM-2 ou ICAM-3 (111). L'expression de ces molécules est augmentée durant la phase aigüe de la maladie (112). Le TNF-α facilite également la libération d'autres cytokines pro-inflammatoires, de facteurs de croissance et de chimiokines, telles que l'IL-1b et le TGF-β (93). Il a été démontré que le taux de récepteurs du TNF-α circulant était corrélé à la fibrose interstitielle et à l'atrophie tubulaire dans les biopsies rénales, quelle que soit la fonction rénale (100). En outre, il s'agissait d'un facteur prédictif de la progression rénale chez 347 cas de néphropathie primitive à IgA confirmée par biopsie, indiquant un rôle de la voie du TNF-α dans ce type de glomérulonéphrite (6). De plus, dans une cohorte de patients atteints de VIgA, le taux sérique de TNF-α était plus élevé chez les patients présentant une atteinte rénale, en comparaison aux patients sans atteinte rénale (91).

La voie du TNF est également impliquée dans la pathogénie de la VIgA par l'intermédiaire du TNF-Related Weak inducer of apoptosis (TWEAK) (113), une protéine transmembranaire de type II, membre de la superfamille des TNF ligands qui peut être clivée et agir sous forme d'une cytokine soluble. Son rôle a été démontré dans la physiopathologie de certaines maladies auto-immunes ou inflammatoires telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le lupus érythémateux systémique ou la polyarthrite rhumatoïde (114). Des taux sériques de TWEAK élevés ont été retrouvés chez des patients atteints de VIgA à la phase aigüe et étaient corrélés à la sévérité de la maladie (113). Il semblerait que TWEAK agisse sur l'activation de la voie de signalisation Nuclear Factor-κB (NF-κB), une des principales voies effectrices de la réaction inflammatoire, conduisant à la production de chimiokines et de molécules d'adhésion (113).

Tableau 2. Caractéristiques des cytokines pro-inflammatoires. D'après *Binard A., Saraux A. Inflammation rhumatismale. Appareil locomoteur* (90).

Cytokines	Principales cellules productrices	Fonctions
IL1	Monocytes/Macrophages	Inflammation/Réponse immunitaire. Activation macrophages, ostéoclastes, chondrocytes et prolifération des fibroblastes
IL2	Lymphocytes T helpers (Th1>Th2)	Réponse immunitaire, amplification de la réaction inflammatoire
IL3	Lymphocytes T helpers (Th2>Th1), mastocytes	Hématopoïèse, prolifération et différenciation mastocytaire
IL6	Monocytes/macrophages, lymphocytes, mastocytes, cellules endothéliales	Activation des lymphocytes B et des lymphocytes cytotoxiques, réponse inflammatoire aiguë (activation hématocytaire→protéines de la phase aiguë)
IL7	Cellules stromales médullaires et épithéliales thymiques	Lymphomes B, stimulation des lymphocytes NK
IL9	Lymphocytes T	Hématopoïèse et hémopathies
IL12	Cellules présentatrices d'antigènes, monocytes/macrophages	Activation des lymphocytes NK Production TNFα par les macrophages et IFNΓ par les lymphocytes T
IL15	Monocytes/macrophages, cellules dendritiques, fibroblastes, cellules endothéliales	Action synergique avec l'IL2, stimulation des lymphocytes T, B, NK et de la différenciation ostéoclastique Induction de la synthèse de MMP-3 et MMP-1
IL17	Lymphocytes Th1	Stimule la production et activité synergique avec IL1 et TNFα. Stimulant de RANK-L sur les lymphocytes T et les ostéoblastes→destruction articulaire
TNFα	Lymphocytes Th1>>Th2, macrophages	Inducteur puissant de la réponse inflammatoire avec nombreux médiateurs secondaires Activation de l'apoptose des cellules malignes
TNFβ	Lymphocytes Th1	Activation des fibroblastes, des ostéoclastes et des lymphocytes B
IFNα et IFNβ	Macrophages (α) Fibroblastes (β)	Induction de l'expression des molécules du CMH, stimulation des macrophages et des lymphocytes NK
IFNγ	Lymphocytes Th1	Pro-inflammatoires
GM-CSF	Lymphocytes Th1 et Th2, cellules endothéliales, monocytes/macrophages	Maturation et prolifération des granulocytes et des macrophages
G-CSF	Monocytes/ macrophages et cellules endothéliales	Stimulation des polynucléaires neutrophiles
M-CSF	Fibroblastes, macrophages, cellules endothéliales	Stimulation des macrophages et des ostéoclastes
LIF	Monocytes/macrophages, fibroblastes, ostéoclastes	Résorption ostéoclastique, différenciation des macrophages

I.4.F. Synthèse

La physiopathologie de la VIgA peut être résumée par le schéma suivant (Figure 5).

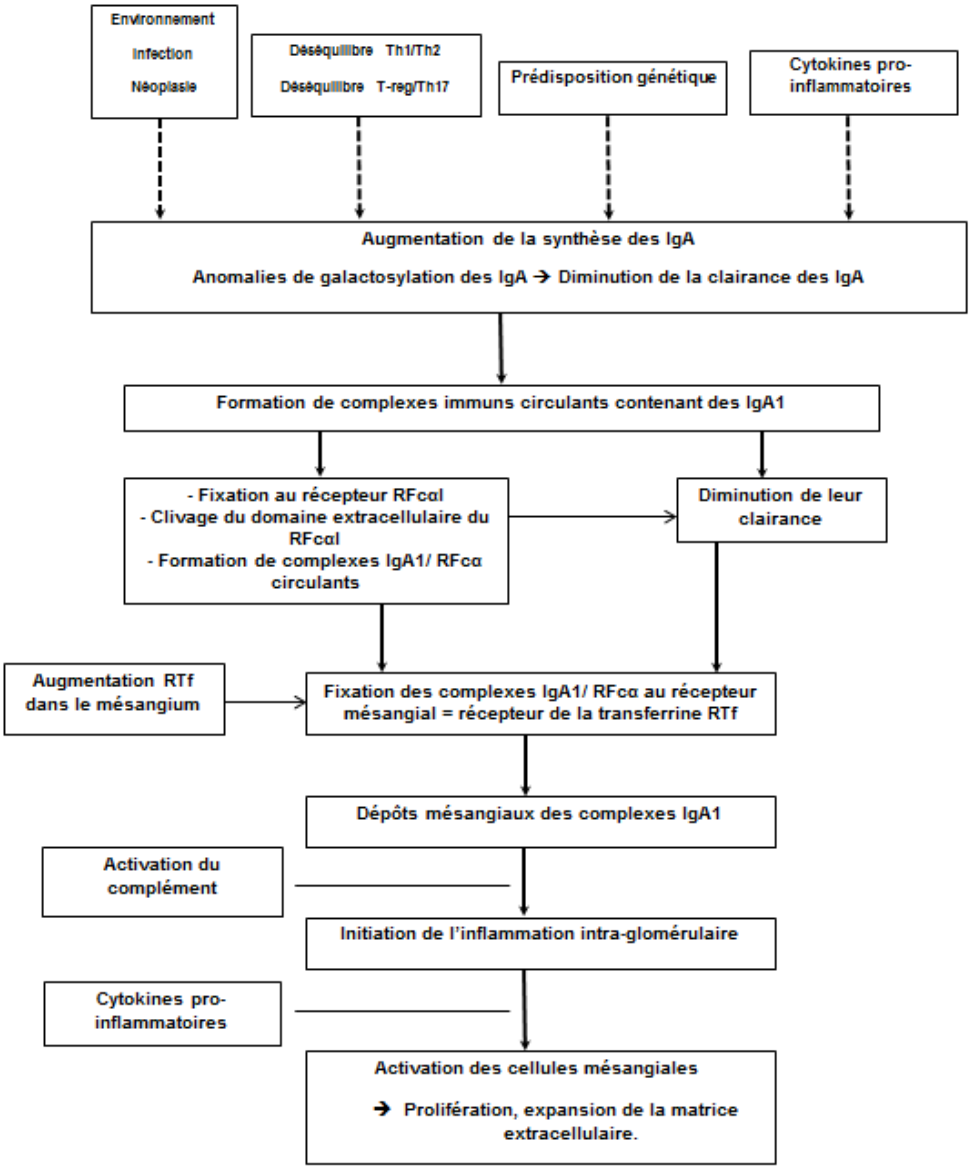


Figure 5. Physiopathologie de la VIgA.

I.5. Critères de classification et critères diagnostiques

En 1990, l'ACR a proposé les quatre critères de classification suivants : un âge inférieur à vingt ans, la présence d'un purpura vasculaire, des douleurs abdominales aigües, une vascularite leucocytoclasique cutanée à la biopsie. Ces critères ont été déterminés après comparaison entre 85 patients présentant une VIgA et 722 patients adultes présentant d'autres formes de vascularite. La présence d'au moins deux de ces critères faisait poser le diagnostic de VIgA, avec une sensibilité de 87.1% et une spécificité de 87.7%. Toutefois, ces critères ne prenant pas en compte les dépôts vasculaires d'IgA, ils ne permettaient pas toujours de faire la différence entre VIgA et autre vascularite des petits vaisseaux se présentant avec des symptômes semblables (115,116).

En 1995, Helander, DeCastro et Gibson ont proposé des critères diagnostiques incluant les dépôts d'IgA au sein des vaisseaux. Ils retenaient donc le diagnostic de VIgA en présence d'un purpura non thrombopénique avec vascularite leucocytoclasique à la biopsie, associé à trois critères parmi : dépôts vasculaires dermiques d'IgA, âge inférieur à vingt ans, attente gastro-intestinale, infection récente des voies aériennes supérieures, néphropathie mésangiale avec ou sans dépôts d'IgA. La sensibilité et spécificité de ces critères étaient de plus de 90% (117). L'utilisation de ces critères chez l'adulte n'est pas validée.

En 2005, l'EULAR, la PRINTO et la PRES ont proposé de nouveaux critères diagnostiques, validés en 2008 à la suite d'une étude statistique sur 827 enfants atteints de VIgA et publiés en 2010. Le diagnostic était retenu si le patient présentait un purpura non thrombopénique associé à au moins un signe parmi : douleur abdominale diffuse, vascularite leucoytoclasique avec dépôts prédominants d'IgA ou néphropathie mésangiale avec dépôts prédominants d'IgA, arthralgies ou arthrites, atteinte rénale (protéinurie ou hématurie). La sensibilité de ces critères était de 100% et la spécificité de 87% (118,119).

L'utilisation des critères EULAR/PRINTO/PRES chez l'adulte a été étudiée par Hocevar et al en 2018, en comparant 129 patients adultes atteints de VIgA et 221 cas contrôles présentant d'autres formes de vascularite. Ils ont mis en évidence une sensibilité de 99.2% et une spécificité de 86% pour ces critères, contre respectivement 86% et 81% pour les critères ACR (120).

I.6. Présentation clinique et paraclinique

I.6.A. Manifestations cutanées

L'atteinte cutanée est quasiment constante, et inaugure fréquemment le tableau clinique. Une étude rétrospective portant sur 150 enfants atteints de VIgA (14) retrouvait une atteinte cutanée chez 100% des patients, qui était inaugurale dans 73% des cas. La lésion caractéristique est un purpura vasculaire. Celui-ci est symétrique, non prurigineux, initialement à type de purpura pétéchial infiltré, pouvant confluer et former des macules voire des ecchymoses (121). Il est déclive, et atteint préférentiellement les mollets (64%), le siège (59%) et les chevilles (17%) (14). Les extrémités supérieures, le visage et le tronc sont plus rarement atteints. Il peut n'y avoir qu'un seul rash de résolution rapide ou plusieurs poussées successives (121).

Chez l'adulte, les membres supérieurs sont plus fréquemment atteints, et le purpura est plus volontiers nécrotique ou hémorragique (36,122).

Figure 6. Lésions cutanées de vascularite à IgA. D'après *E. Pillebout et al, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Néphrologie, 2006* (121).

La biopsie cutanée montre une vascularite leucocytoclasique des vaisseaux dermiques avec nécrose fibrinoïde et infiltrat périvasculaire de neutrophiles et cellules mononuclées dont les noyaux sont pycnotiques et fragmentés. L'immunofluorescence faite sur des lésions récentes et infiltrées montre des dépôts granuleux d'IgA polyclonale, de C3 et de fibrine au sein de la paroi des vaisseaux. Des dépôts d'IgM et d'IgG peuvent également être présents. Au-delà de 24 heures, l'étude en immunofluorescence est souvent négative (121).

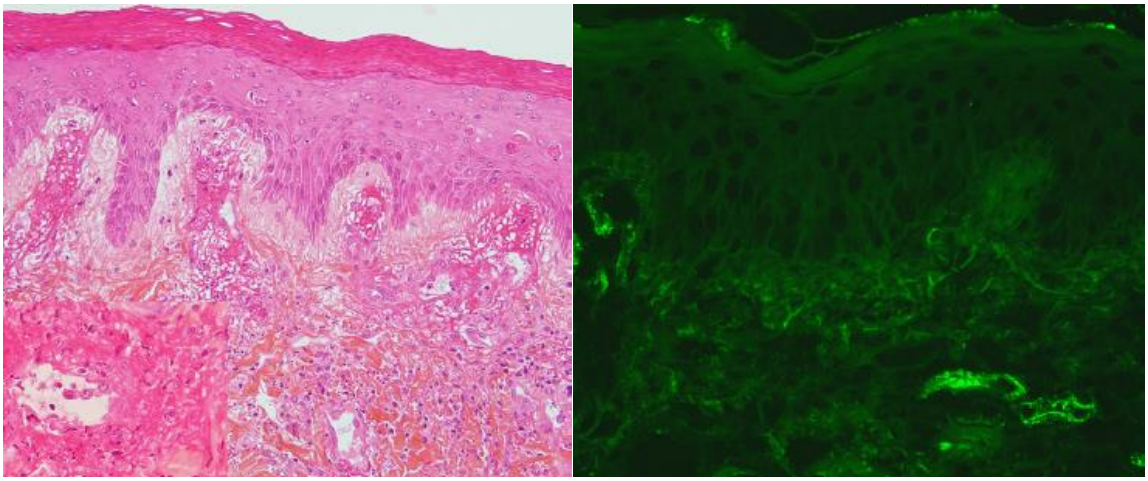


Figure 7. A gauche : analyse histologique d'une biopsie cutanée. A droite : immunofluorescence cutanée directe. D'après *Pillebout É, Verine J. Purpura rhumatoïde de l'adulte. Rev Med Interne (2014)* (123).

I.6.B. Manifestations digestives

Les manifestations digestives sont fréquentes, survenant dans environ 60% des cas (14,15,18,124,125), le plus souvent dans les 8 jours suivant l'éruption cutanée, mais pouvant survenir de façon inaugurale dans environ 10% des cas (15). Elles sont à type de douleur abdominale, nausées, vomissements, méléna ou rectorragies (18). Une hémorragie digestive occulte est retrouvée dans 56% des cas (125). L'endoscopie digestive peut retrouver un érythème de la muqueuse avec purpura pétéchial, des érosions, voire des plages de nécrose de la paroi digestive (126). L'invagination intestinale aigüe est la complication la plus fréquente chez l'enfant, avec une incidence de 2.3% à 3.5% (125). Des complications sévères à type de perforation digestive peuvent survenir (127). Quelques cas de pancréatites, cholécystites ou entéropathies exsudatives ont été sporadiquement décrits (124).

Chez l'adulte, l'incidence des manifestations digestives est similaire à celle observée dans la population pédiatrique. Certaines études ont mis en évidence plus de diarrhées que chez l'enfant (17,128). Les complications sont similaires à celles observées chez l'enfant, excepté l'invagination intestinale aigüe qui est rare. La principale complication est la perforation digestive, heureusement exceptionnelle.

L'histologie retrouve la présence de dépôts d'IgA au sein des vaisseaux de la sous-muqueuse (121). Toutefois, les biopsies digestives sont rarement réalisées, étant peu rentables et présentant un risque non négligeable de perforation.

I.6.C. Manifestations articulaires

Au sein des cohortes de grande ampleur menées chez l'enfant, l'atteinte articulaire est présente dans 50 à 90% des cas. L'atteinte peut être inaugurale dans un tiers des cas. Il s'agit le plus souvent d'oligoarthralgies, fixes, symétriques, non destructrices, touchant préférentiellement les chevilles et les genoux. Les atteintes des hanches et des membres supérieurs sont moins fréquentes. Ces manifestations sont généralement spontanément résolutives en une quinzaine de jours.

Il n'y a actuellement pas d'études s'intéressant spécifiquement à l'atteinte articulaire au cours de la VIgA chez l'adulte. En fonction des études, une atteinte articulaire est présente dans 27% à 90% des cas (17,23,36,128–132). Ce sont le plus souvent des arthralgies sans arthrite ou des oligoarthrites, non érosives, touchant principalement les genoux et les chevilles. Des myalgies peuvent également être décrites.

La revue de la littérature concernant les atteintes articulaires au cours de la VIgA sera détaillée dans un paragraphie dédié.

I.6.D. Autres manifestations extrarénales

Elles sont beaucoup moins fréquentes. On note certains cas d'orchi-épididymites, d'atteintes neurologiques avec céphalées, convulsions, parésies, coma, neuropathies, des atteintes respiratoires avec hémorragies pulmonaires, ou des atteintes oculaires à type de kératites et uvéites (121).

I.6.E. Manifestations rénales

Une atteinte rénale est présente chez 20 à 54% des enfants (9,14,15,18,133,134). Le risque d'atteinte rénale augmente avec l'âge. Une étude prospective menée chez 233 enfants retrouvait une augmentation du risque d'atteinte rénale de 2.7 chez les enfants âgés de plus de 8 ans (133). Dans une revue de la littérature regroupant 12 études et 1133 enfants, une hématurie et/ou une protéinurie était présente dans 34% des cas. Parmi ces patients, 79% présentaient une hématurie isolée ou associée à une protéinurie non néphrotique, et 21% présentaient un syndrome néphrotique (135). La présence d'une insuffisance rénale au diagnostic est exceptionnelle chez l'enfant. L'atteinte rénale survenait dans 97% des cas dans les six premiers mois, en majorité dans les 4 premières semaines suivant le diagnostic (135).

C'est sur le plan rénal que l'on observe le plus de différences entre la population pédiatrique et adulte. En effet, l'atteinte rénale est plus fréquente et plus sévère chez l'adulte (17,22,23,36,128–131). Il y a une plus grande proportion de syndrome néphrotique et d'insuffisance rénale au diagnostic.

Une biopsie rénale peut être réalisée afin d'établir le diagnostic. Son usage est toutefois limité chez les jeunes patients en raison de son caractère invasif. Elle est souvent réservée aux patients dont le diagnostic est incertain, ou présentant des critères de gravité.

L'étude en immunofluorescence confirme le diagnostic de glomérulonéphrite à dépôts d'IgA. Les dépôts mésangiaux sont présents dans tous les glomérules, en abondance variable (121).

L'examen en microscopie optique montre une grande diversité de type et de sévérité des lésions glomérulaires, allant de la glomérulonéphrite mésangiopathique à la glomérulonéphrite proliférative endocapillaire et extracapillaire (136).

L'examen en microscopie électronique met en évidence la présence de dépôts électron-denses dans le mésangium (121).

Chez l'adulte, la lésion la plus fréquemment rencontrée est la glomérulonéphrite proliférative endocapillaire diffuse (36), alors que chez l'enfant il s'agit de la glomérulonéphrite segmentaire et focale (137).

I.6.F. Manifestations biologiques

Les résultats des examens biologiques de routine ne sont pas spécifiques. Les patients peuvent présenter une anémie en raison d'un saignement occulte ou manifeste du système gastro-intestinal. D'autres résultats, tels que les marqueurs d'inflammation, sont

généralement le reflet du facteur ayant déclenché la maladie. Les vascularites à IgA consécutives à des infections bactériennes sont plus susceptibles d'être caractérisées par une hyperleucocytose et une élévation de la protéine-C réactive (CRP). Un strepto-test ou un dosage des antistreptolysines O (ASLO) peuvent être réalisés pour rechercher une infection streptococcique préalable. Les vascularites à IgA survenant après les maladies virales, en revanche, ne sont pas associées à une élévation des marqueurs de l'inflammation en phase aiguë. L'analyse d'urine initiale peut être normale, ou montrer une protéinurie ou une hématurie.

Les taux sériques d'IgA sont élevés chez 50 à 70% des patients atteints de VIgA (15,138,139). Une élévation du taux d'IgA sérique est plus fréquente chez les patients présentant une atteinte rénale (18).

Une hypocomplémentémie est rapportée chez un pourcentage important d'enfants porteurs de VIgA, et ces patients sont plus susceptibles de présenter des signes d'infection récente à Streptocoque. Une série de cas de 338 enfants hospitalisés dans un centre en Chine au cours d'une période de six mois entre 2010 et 2011 a montré que 53 enfants (15,7%) présentaient des niveaux réduits de composante 3 (C3) et/ou de composante 4 (C4). Les niveaux de complément se sont normalisés dans les trois mois chez tous les patients et ils n'étaient pas prédictifs d'une atteinte rénale (140).

Enfin, afin d'éliminer un diagnostic différentiel, notamment chez l'adulte, peuvent être réalisés un bilan d'hémostase et une numération plaquettaire, un bilan infectieux (hémocultures), la recherche d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et la recherche d'une cryoglobuline.

I.7. Evolution

Chez l'enfant, la VIgA se manifeste le plus souvent par une poussée unique, résolutive sans traitement dans les 8 semaines suivant l'apparition des premiers symptômes (9).

La rechute est classiquement définie par la réapparition de symptômes chez un patient asymptomatique depuis au moins un mois. Des rechutes au cours de la première année surviennent chez 30 à 40% des patients, ces épisodes étant décrits comme plus courts et moins intenses que la poussée initiale (9,14,18). Dans une étude sur 417 patients

avec une durée moyenne de suivi de 12 ans, un tiers des patients avaient présenté au moins une rechute. 75% de ces patients étaient âgés de moins de 20 ans (141).

Le risque vital à court terme est avant tout lié à l'atteinte digestive, lorsqu'elle est compliquée de perforation ou d'hémorragie digestive. Une atteinte pulmonaire à type d'hémorragie intra-alvéolaire peut également être fatale. Ces complications sont néanmoins exceptionnelles.

Le risque d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale nécessitant la dialyse chez l'enfant est faible, variant de 2,5 à 25 %, mais en moyenne de l'ordre de 8 % (121).

Un suivi néphrologique prolongé est nécessaire, car certaines études ont mis en évidence une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale chronique vingt ans après le diagnostic chez des patients considérés en rémission (142,143). De même, en cas de grossesse, un à deux tiers sont compliquées d'hypertension artérielle gravidique et jusqu'à 16% de mort fœtale en cas d'antécédent de VIgA (142,143).

L'évolution naturelle de la maladie est différente chez l'adulte. Il y a moins de guérisons et plus d'évolution vers une insuffisance rénale chronique : 22 % des patients auront plusieurs poussées et 33 % des adultes passeront à la chronicité (121). Les différentes études rétrospectives comparant les populations adultes et pédiatriques ont mis en évidence l'utilisation plus fréquente d'un traitement spécifique chez l'adulte, et le recours plus fréquent à un traitement « agressif » (immunosuppresseurs), en raison d'atteintes rénales ou digestives sévères (17,23,128,129).

Toutefois, chez une majorité des patients, la VIgA reste une pathologie dont l'évolution est spontanément favorable sans traitement spécifique (121).

I.8. Facteurs pronostiques

Le pronostic à long terme dépend essentiellement de l'évolution de l'atteinte rénale.

Les principaux critères pronostiques retenus sont la présence d'un syndrome néphrotique et/ou d'une insuffisance rénale au diagnostic (21,144–148) et, en histologie, la présence de croissants occupant plus de 50% de la chambre urinaire et plus de 50% des glomérules (21,144,149–152).

I.9. Traitement

Très peu d'études contrôlées randomisées portant sur le traitement de la VIgA ont été menées. La plupart des études sont des études ouvertes ou des séries de cas. Ces résultats doivent donc être analysés avec précaution.

I.9.A.Traitement de l'atteinte articulaire

Le traitement est le plus souvent symptomatique, associant des antalgiques et du repos. Un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens peut être utilisé, en l'absence d'atteinte rénale ou digestive. Ronkainen et al ont évalué l'efficacité d'une corticothérapie de début précoce contre placebo dans le traitement des manifestations extra-rénales dans une étude réalisée chez 171 enfants. Il y avait initialement une réduction significative de l'intensité de la douleur et de la durée des manifestations articulaires dans le groupe traité par prednisone (153). Jauhola et al ont réalisé une étude prospective sur l'évolution des symptômes extra-rénaux chez 223 enfants pendant une durée de 6 mois. Il y avait durant le premier mois une diminution significative des manifestations articulaires dans le groupe recevant une corticothérapie, mais cette différence n'était pas retrouvée par la suite lors du suivi. Il n'y avait pas de différence sur les taux de rechutes entre les deux groupes (154). Il n'y avait pas de groupe de comparaison avec des antalgiques usuels.

I.9.B. Traitement des manifestations extra-articulaires

En cas d'atteinte cutanée à rechute, les traitements suivants peuvent être discutés.

La colchicine est un alcaloïde tricyclique utilisé dans le traitement des accès goutteux, de la maladie de Behçet ou dans la fièvre méditerranéenne familiale (155,156). Par sa liaison à la tubuline, la colchicine inhibe la migration des neutrophiles et la migration et la phagocytose des macrophages, et a donc un effet anti-inflammatoire. Callen et al ont montré son efficacité sur chez 13 patients présentant une vasculite leucocytoclasique cutanée (157). Ce résultat a été retrouvé par la suite dans des cas cliniques isolés (158,159). Des études de plus haut niveau de preuves sont nécessaires.

La dapsone est un antibiotique de la famille des sulfones, utilisé dans le traitement de pathologies dermatologiques variées, notamment la vasculite leucocytoclasique cutanée. Son mécanisme d'action n'est pas clairement élucidé. Il existerait un effet anti-oxydant, une inhibition du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et une inhibition des interactions IgA-neutrophiles. Plusieurs séries de cas ont montré une efficacité de ce traitement sur les lésions purpuriques chroniques (160–163). La réponse est souvent rapide, en moins d'une

semaine. En revanche, des rechutes à l'arrêt du traitement sont observées dans la plupart des cas. Des études de plus haut niveau de preuve sont nécessaires.

Concernant le traitement des manifestations digestives, un traitement par corticoïdes peut être utilisé en cas de douleur abdominale sévère. Il a été démontré que ce traitement réduit l'intensité et la durée des douleurs abdominales chez les patients atteints de VIgA (153,164–168). En cas d'atteinte digestive sévère, des cas cliniques isolés ont rapporté l'efficacité de perfusions d'immunoglobulines ou d'échanges plasmatiques (169,170), mais ces études ne comprenaient pas de groupe contrôle.

Concernant le traitement de l'atteinte rénale, des mesures de néphroprotection sont recommandées chez tout patient ayant une atteinte rénale. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être utilisés pour contrôler la pression artérielle et le débit de protéinurie (121).

En présence d'atteinte rénale grave, un traitement par corticoïdes est recommandé. Les recommandations KIDGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) de 2012 conseillent de traiter par corticothérapie pendant 6 mois les patients atteints de néphropathie primitive à dépôts d'IgA présentant une protéinurie supérieure à 1g par jour malgré 3 à 6 mois de traitement néphroprotecteur optimal et ayant un DFG supérieur à 50ml/min (171). Une extension de ces recommandations à la VIgA avec atteinte rénale chez l'enfant ou l'adulte a été publiée (172). Un traitement par corticoïdes dans la prévention de l'atteinte rénale chez les patients atteints de VIgA n'est pas recommandé.

En cas de corticorésistance ou corticodépendance, des traitements immunosuppresseurs sont parfois utilisés (173–176).

Ren et al suggèrent l'efficacité du mycophénolate mofétil comme traitement d'épargne cortisonée chez les patients atteints de VIgA avec atteinte rénale (177).

Kalliakmani et al ont rapporté 5 cas de patients adultes présentant une VIgA avec atteinte rénale (syndrome néphrotique) traité par ciclosporine A en association avec des corticoïdes, ayant présenté une rémission partielle ou complète durant la période de suivi de 5 ans (178).

Pillebout et al ont comparé un traitement par corticoïdes seuls versus un traitement associant cyclophosphamide et corticoïdes au sein d'une étude contrôlée randomisée multicentrique (179). Cette étude suggère une absence de bénéfice du cyclophosphamide en association aux corticoïdes dans le traitement des formes sévères de VIgA.

Maritati et al ont évalué l'efficacité du rituximab chez 22 patients adultes atteints de VIgA présentant une maladie réfractaire ou en rechute, ou présentant des contre-indications aux corticoïdes ou autres traitement immunosuppresseurs. Quatre-vingt-dix pourcents des patients ont atteint le stade de rémission. Parmi ces patients, 35% ont présenté au moins une rechute. Il a été observé une réduction significative de la protéinurie des 24 heures, du taux de CRP, de l'indice d'activité BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) et de la dose de prednisone entre l'initiation du rituximab et la fin du suivi. La tolérance du traitement était bonne (180).

Les échanges plasmatiques et les perfusions d'immunoglobulines peuvent être discutés dans les formes les plus graves (181–183).

L'efficacité des immunoglobulines intraveineuses a été évaluée dans une étude prospective ouverte non contrôlée menée par Rostoker et al chez 14 patients adultes atteints de néphropathie à IgA et de VIgA avec atteinte rénale (classe III). Une diminution du taux de protéinurie, de l'hématurie, de l'index d'activité histologique et des dépôts de complexes immuns a été observée dans la majorité des cas (184).

Augusto et al ont réalisé une analyse rétrospective d'une série de 11 cas de patients adultes atteints de VIgA sévère traités par corticoïdes et échanges plasmatiques, avec une durée moyenne de suivi de 6 ans. Ils ont mis en évidence une bonne efficacité avec une amélioration de la fonction rénale, de la protéinurie, de l'indice d'activité BVAS. Le traitement était bien toléré (185).

I.9.C. Algorithme thérapeutique

Un algorithme thérapeutique en fonction de l'atteinte clinique a été proposé par Audemard-Verger et al en 2015 (Figure 3) (186).

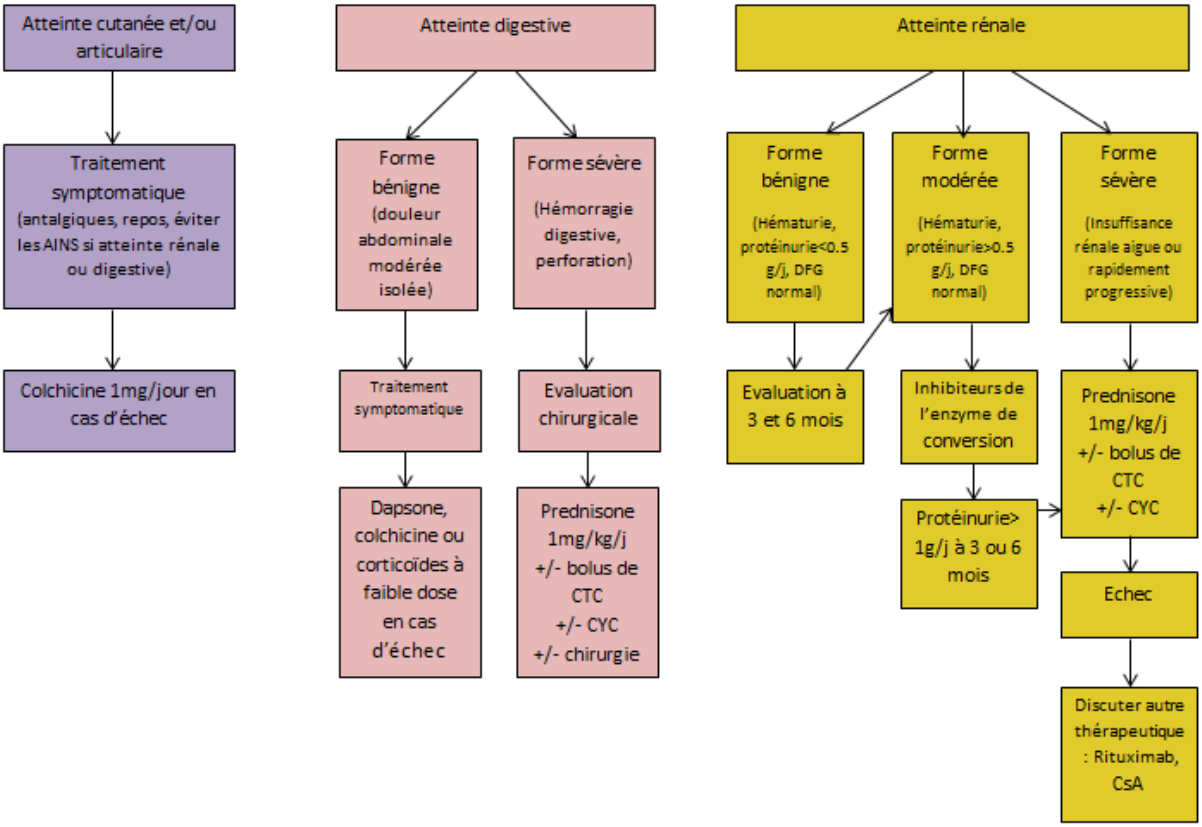


Figure 8. Algorithme thérapeutique en fonction de l'atteinte clinique dans le traitement de la VIgA chez l'adulte. D'après *A. Audemard-Verger et al. Autoimmunity Reviews (2015)* (186).

I.10. Connaissances actuelles sur les manifestations articulaires

Nous avons réalisé une revue de la littérature, au moyen de PUBMED, afin de recenser les principales cohortes de patients atteints de vascularite à IgA.

Les données relevées sont résumées dans le Tableau 3.

Quatorze études datant de 1991 à 2018 ont été inclues. Le nombre de patients était compris entre 48 et 206 par étude. 9 cohortes comprenaient des populations adultes et pédiatriques, 4 portaient sur une population uniquement pédiatrique, et une seule étude portait sur une population uniquement adulte.

L'atteinte articulaire était rapportée chez l'enfant dans 44 à 80% des cas. Il s'agissait d'arthrites dans 9 à 64% des cas, et d'arthralgies nues dans 10 à 58% des cas.

Chez l'adulte, une atteinte articulaire était décrite dans 27 à 90% des cas selon les séries. Au total, elle était présente chez 262 adultes sur 396 cas, soit chez 66% des malades. Il s'agissait d'arthrites dans 4 à 50% des cas, et d'arthralgies nues dans 35 à 47% des cas.

Chez l'enfant comme chez l'adulte, les articulations touchées étaient principalement les genoux (13 à 35%) et les chevilles (20 à 45%). Des atteintes des hanches, des coudes, des poignets et des doigts ont également été décrites.

Concernant la durée moyenne des symptômes, dans la cohorte d'Ilan et al, elle était de 2.6 jours chez l'adulte et de 3.5 jours chez l'enfant (187).

La rechute sur le plan articulaire est peu notifiée dans les études. Dans trois cohortes, elle a été rapportée avec une fréquence allant de 2 à 7% (14,187,188).

Au vu des données disponibles dans les différentes études, l'atteinte articulaire n'apparait pas comme un facteur prédictif de rechute ou comme un facteur pronostic péjoratif (15,17,22,23,188,189).

Cependant, aucune étude ne s'est spécifiquement intéressée à l'atteinte articulaire de la VIgA chez l'adulte.

Série	**Ilan et al (1991)**(187)	**Blanco et al (1997)**(129)	**Calvino et al (2001)**(15)	**Garcia et al (2002)**(130)	**Trapani et al (2005)**(14)	**Shin et al (2006)**(189)	**Uppal et al (2006)**(128)	**Prais et al (2007)**(188)	**Hung et al (2009)**(22)	**Kang et al (2014)**(17)	**Calvo-Rio et al (2014)**(18)	**Yong et al (2015)**(131)	**Gupta et al (2017)**(132)	**Batu et al (2018)**(23)
Patients (n)	61	162	78	104	150	206	102	260	87	160	417	48	87	194
Adultes/enfants (n)	15/46	46/116	0/78	31/73	0/150	0/206	20/82	0/260	22/65	48/112	102/315	48/0	30/57	34/159
Sexratio (H/F)	0.8	2.3	0.8	1.2	1.7	1.2	0.7	1.3	1.1	1.3	1.3	0.7	1.3	1.1
Age (ad/enf)	42/7	53/7	6	45/6	6	7.2	32/6	6	43/7	48/7.5	7.5 (5-20)	32	33/10	40/7
Atteinte articulaire % (ad-enf)	67% - 67 %	83% - 80%	61%	65% - 75%	74%	63%	55% - 71%	68%	70% - 65%	27% - 55%	51% - 87%	48%	90% - 44%	69% - 69%
Arthralgies nues % (ad-enf)	47% - 58%	46% - 48%	10%	42% - 11%	13%	-	-	-	-	-	-	44%	40% - 12%	35% -18%
Arthrites % (ad-enf)	20% - 9%	37% - 32%	51%	23% - 64%	61%	63%	-	-	-	-	-	4%	50% - 32%	34% - 51%
Distribution atteinte articulaire % (ad-enf)	Chevilles 20% -35% Genoux 13% -20% Coude/poignets 7% - 4% Doigts 13% - 4%	Genoux Chevilles	Chevilles/pieds 45% Genoux 35% Mains/poignets 20% Coudes 9%	-	Chevilles 43% Genoux 22% Poignets/mains 9% Coudes 6% Hanches 3%	-	-	-	-	Genoux Chevilles	-	Genoux ou chevilles 44% Poignets + chevilles 4%	-	-
Rechutes % (ad/enf)	40% - 30%	36% - 42%	14.5%	26% - 14%	35%	25%	-	2.7%	23% - 11%	21% - 26%	32%	-	10% - 16%	23% - 6%
Rechutes articulaires % (ad/enf)	7% - 4%	-	-	-	7%	-	-	2%	-	-	-	-	-	-
Atteinte articulaire prédictive de rechute ?	-	-	-	-	-	N	-	N	-	-	-	-	-	N

n = nombre de patients ; ad = adultes ; enf = enfants ; H = homme ; F = femme ; N = non

Tableau 3. Atteinte articulaire au cours de la VIgA : revue de la littérature.

I.11. Problématique de l'étude

Plusieurs questions se posent concernant les atteintes articulaires au cours de la VIgA :

- Les patients présentant une atteinte articulaire ont-ils un phénotype clinique, biologique ou histologique différent des patients sans atteinte articulaire ?
- La présence d'une atteinte articulaire peut-elle être associée à un pronostic favorable, ou au contraire, à un pronostic péjoratif ?
- La présence d'une atteinte articulaire peut-elle être associée à un risque de rechute plus important ?
- Quel est le mécanisme physiopathologique de l'atteinte articulaire au cours de la VIgA ? Ce mécanisme est-il comparable à celui d'autres rhumatismes inflammatoires ou à celui des atteintes extra-articulaires de la vascularite ?
- Existe-t-il une cible thérapeutique à privilégier dans le traitement des atteintes articulaires au cours de la VIgA ?

Pour répondre à ces questions, nous avons mené le travail suivant, dans l'objectif de préciser le phénotype clinique et immunologique ainsi que le pronostic des patients adultes atteints de VIgA présentant une atteinte articulaire.

II. Matériels et Méthodes

II.1. Etude du profil clinico-biologique

II.1.A. Schéma de l'étude

Nous avons étudié le profil clinique, biologique et histologique des patients à partir des données de la cohorte française IGAVAS (190) . Il s'agissait d'une étude rétrospective observationnelle multicentrique, conduite au sein des services de Médecine Interne, Néphrologie, Rhumatologie et Dermatologie de plusieurs hôpitaux universitaires français, incluant les patients adultes pour lesquels un diagnostic de VIgA a été posé entre Janvier 1990 et Janvier 2015.

II.1.B. Ethique et consentement

Cette étude a été conduite en accord avec les données de bonnes pratiques cliniques et les principes de la déclaration d'Helsinki, et approuvée par le Comité de Protection des Personnes.

II.1.C. Patients

Les patients étaient inclus s'ils satisfaisaient les critères suivants : âge supérieur à 18 ans et diagnostic de VIgA posé entre Janvier 1990 et Janvier 2015. Le diagnostic de vascularite était posé devant un purpura, une vascularite des petits vaisseaux authentifiée par une biopsie, des dépôts de complexes immuns d'IgA authentifiés par une biopsie, ainsi que devant l'atteinte d'au moins un organe parmi le rein, le tractus digestif ou les articulations. Les patients étaient exclus s'ils présentaient un antécédent de cancer diagnostiqué dans les 5 ans précédant l'apparition de la VIgA.

260 patients ont été inclus. Nous avons réparti les patients en deux groupes, en fonction de la présence ou non d'une atteinte articulaire au diagnostic.

II.1.D. Définition des données étudiées

II.1.D.a. Données cliniques et biologiques

Ces données ont été recueillies par les praticiens en charge des patients à l'aide d'un questionnaire standardisé au moment du diagnostic, au cours du suivi (à 6 mois et à 12 mois), et à la fin du suivi.

Une atteinte articulaire était définie par la présence d'arthralgies ou d'arthrites, en l'absence de diagnostic différentiel. La localisation de l'atteinte articulaire était précisée.

Les tests biologiques incluaient notamment le dosage de la créatinine sérique, un dosage de la protéinurie des 24h, la recherche d'une hématurie, la CRP et le taux d'IgA sérique. Une insuffisance rénale était définie par un Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) inférieur à 60ml/minute/1.73m². La protéinurie était définie par une excrétion urinaire de protéine supérieure à 0.5g/24h. L'hématurie était définie par la présence dans les urines de plus de 10 hématies/mm³, et elle était considérée comme macroscopique en présence de plus de 1500 hématies/mm³. Le taux d'IgA sérique était considéré élevé lorsqu'il était supérieur à 3.5g/litre.

II.1.D.b. Données histologiques

Les données histologiques (biopsies cutanées et rénales) ont été recueillies au moment du diagnostic. Les échantillons de biopsies rénales ont été classés de I à V selon de la classification proposée par Pillebout et al (36).

II.1.D.c. Réponse thérapeutique

La réponse au traitement de la VIgA était défini par l'analyse de l'évolution des signes cliniques principaux : purpura, manifestations articulaires, symptômes digestifs et atteinte rénale (amélioration ou normalisation du DFG, taux de protéinurie et hématurie).

Une réponse complète était définie par l'amélioration de toutes les manifestations cliniques initiales. En cas d'atteinte rénale, elle était définie par une protéinurie <0.5g/jour, la disparition de l'hématurie et l'absence de diminution du DFG de plus de 20% par rapport à la valeur initiale.

Une réponse partielle était définie par l'amélioration d'au moins une des manifestations cliniques initiales. En cas d'atteinte rénale, elle était définie par une amélioration d'au moins 50% du débit de protéinurie par rapport à la valeur initiale, et l'absence de diminution du DFG de plus de 20% par rapport à la valeur initiale.

Tous les autres patients étaient considérés non répondeurs.

La rechute était définie par la réapparition de signes cliniques de vascularite, survenant après une période asymptomatique d'au moins un mois. La rechute était définie comme mineure si elle nécessitait une augmentation de la corticothérapie jusqu'à la dose maximale de 20 mg/jour. La rechute était définie comme majeure si l'adjonction d'un médicament immunosuppresseur ou l'augmentation de la corticothérapie à plus de 20mg/jour était nécessaire.

II.1.E. Méthodes statistiques

Nous avons décrit notre population, en utilisant des pourcentages pour les variables qualitatives et en utilisant les moyennes et écart-types ou les médianes et écart inter-quartiles pour les variables quantitatives selon le caractère symétrique ou non de la variable.

Nous avons réalisé des analyses univariées en utilisant un test du Chi2 pour les variables qualitatives et un test de Student pour les variables quantitatives afin d'étudier les facteurs associés à la présence d'une atteinte articulaire et d'identifier les facteurs de confusion potentiels. Nous avons déterminé un seuil de significativité à 0,05.

Enfin, nous avons réalisé une analyse multivariée, par le biais d'une régression logistique, en incluant les variables qui avaient un $p<0,05$ à l'issue des analyses univariées, afin d'évaluer les facteurs associés à la présence d'une atteinte articulaire ajustés sur les facteurs de confusion. Ces analyses ayant été réalisées dans un second temps, les résultats seront présentés dans la partie discussion.

Nous avons testé la linéarité de nos variables continues avec la méthode des polynômes fractionnels.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SAS software, version 9.4 (SAS Institue).

II.2. Etude du profil cytokinique et cellulaire

II.2.A. Schéma de l'étude

Du fait de l'absence de prélèvements biologiques effectués au sein de la cohorte IGAVAS, nous avons utilisé les données d'une seconde cohorte. Nous avons étudié le profil cytokinique et cellulaire des patients à partir des données de la cohorte française HSPrognosis (101). Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique conduite au sein des

services de Médecine Interne, Néphrologie et Dermatologie de 19 hôpitaux français entre avril 2010 et mai 2015, incluant des patients adultes présentant une vascularite à IgA.

II.2.B. Ethique et consentement

Cette étude a été conduite en accord avec les données de bonnes pratiques cliniques et les principes de la déclaration d'Helsinki, et approuvée par le Comité de Protection des Personnes, le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

II.2.C. Patients

Les patients étaient inclus devant un diagnostic clinique de VgA, posé selon les critères EULAR/PRINTO/PRES, et une biopsie cutanée positive (vascularite leucocytoclasique et dépôts de complexes immuns à IgA).

Les critères d'exclusion étaient l'absence de lésions cutanées actives, la prise d'un traitement par corticothérapie ou immunosuppresseurs dans les deux semaines précédant l'apparition de l'éruption cutanée, la présence d'une thrombopénie, l'absence de consentement et un âge inférieur à 18 ans.

Nous avons ensuite réalisé les analyses en comparant un groupe de patients présentant une atteinte articulaire, un groupe sans atteinte articulaire, ainsi qu'un groupe contrôle de sujets sains, appariés sur l'âge et le sexe.

II.2.D. Définition des données étudiées

II.2.D.a. Recueil des cellules et du plasma

Les échantillons de sang des patients, ainsi que celui d'un groupe contrôle de sujets sains, ont été recueillis dans des tubes héparinés. Les cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) ont été isolées à l'aide d'un gradient de densité Ficoll. Ensuite, les PBMC ont été congelées à l'aide d'une solution de diméthylsulfoxyde à 10% (DMSO)/90% de sérum de veau fœtal (SVF). Le plasma a été recueilli, aliquoté et conservé à -80 ° C.

II.2.D.b. Immunofluorescence et cytométrie en flux

Les anticorps monoclonaux suivants ont été utilisés dans cette étude : analyses par cytométrie en flux à 11 couleurs: CD3-allophycocyanine-H7(clone SK7, facteur de dilution: 1/20); CD4-Pacific Blue (clone RPA-T4, 1/40); CD8-Brilliant Violet 650 (clone SK1, 1/50) ; CD25-PE-Cyanine7 (clone M-A251, 1/20); CD45RA-Brilliant Violet 711 (clone HI 100, 1 /40), CCR6-Brilliant Violet510 (clone 11A9, 1/10), CXCR3-PE-Cyanine(clone 1C6, 1/10) et γδ TCR-PerCP-Cyanine5.5 (clone B1, 1/10) de BD Biosciences; CXCR5-Alexa 488 (clone J252D4, 1/40) à partir de Biolegend ; CD127-allophycocyanine (clone REA614, 1/20) de Miltenyi Biotec. Dans toutes les expériences, un test de viabilité cellulaire à l'aide du colorant bleu LIVE/DEAD (Invitrogen) a été utilisé pour exclure les cellules mortes. Les PBMC congelées ont été incubées pendant 10 min dans du RPMI 1640 Glutamax (Gibco) supplémenté avec 10% de SVF (Biochrom) réchauffé à 37°C puis lavées dans du PBS. Les suspensions de cellules ont été recueillies et distribuées dans des microplaques à fond rond à 96 puits (Greiner Bioscience; 2 × 106 cellules / puits). Les PBMC ont été lavées et incubées pendant 30 min à +4°C avec du colorant bleu LIVE/DEAD en PBS. 5% (vol / vol) de sérum AB humain inactivé par la chaleur (Abcys) a été ajouté pour un temps supplémentaire de 15 min à +4°C. Ensuite, les cellules ont été marquées pendant 30 min à +4°C avec des anticorps dilués dans du PBS contenant 5% de SVF (Biochrom) et 0,1% de PBSNaN3 (Sigma-Aldrich). Les cellules ont ensuite été lavées, fixées avec 0,5% de paraformaldéhyde. L'acquisition a été réalisée avec le cytomètre en flux BD Fortessa (BD Biosciences). Les fichiers de données ont été analysés à l'aide du logiciel Diva (BD Biosciences). L'acquisition des données a été réalisée sur le la plateforme Cytométrie et Immunobiologie (CYBIO) de Cochin.

II.2.D.c. Analyse des concentrations plasmatiques de cytokines

Les cytokines ont été dosées par la technique multiplex. Ainsi, les concentrations plasmatiques de CCL17, CCL20, CCL22, CXL10, CXCL11, GMCSF, IFN-y, IL-1β, IL-4, IL-6, IL-12p70, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL- 27, IL-33 et TNF-α ont été mesurées (groupe de biomarqueurs U-PLEX, groupe 1 Essais; MesoScale Discovery, Rockville, Maryland, États-Unis). La quantification a été réalisée en utilisantWorkbench4.0 (Découverte MesoScale). La concentration plasmatique en CXCL13 a été analysée par ELISA (kit Quantikine ELISA, R & D Systems, Minneapolis, USA) selon les instructions du fabricant. Les résultats ont été exprimés en concentration moyenne (pg/ml).

II.2.E. Statistiques

Les données étaient exprimées sous forme de moyenne ± DS. Les comparaisons statistiques entre catégories ont été réalisées à l'aide du test de Mann-Withney. Une valeur de $p<0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Les tests statistiques et les graphiques ont été effectués à l'aide de Graph PadPrism 6.

III. Résultats

III.1. Etude du profil clinico-biologique

Au total, 260 patients ont été inclus dans l'étude. Cent soixante patients (62%) présentaient une atteinte articulaire (« articulaire + ») et 100 patients ne présentaient pas d'atteinte articulaire (« articulaire - »).

Les caractéristiques des 160 patients « articulaire + » ainsi que le type d'atteinte articulaire et leur localisation sont présentés dans le Tableau 1. L'âge moyen au diagnostic était de 45±18 ans. Il y avait une prépondérance masculine avec un sex ratio de 1,7. Les données concernant le type d'atteinte étaient manquantes pour un seul patient. Tous les patients (n=159) présentaient des arthralgies, 16% (n=26) présentaient des arthrites et 6% (n=10) présentaient des myalgies.

La topographie de l'atteinte articulaire était précisée pour 112 patients. Elle prédominait au niveau des genoux (68% des patients) et des chevilles (68% des patients). Une atteinte des poignets était présente chez 27% des patients, des coudes chez 19%, des épaules chez 5% et des doigts chez 3%. L'atteinte touchait un seul groupe articulaire chez 34% des patients, touchait deux groupes articulaires chez 42% des patients et trois groupes articulaires chez 24%. Aucun patient ne présentait une atteinte de plus de trois groupes articulaires.

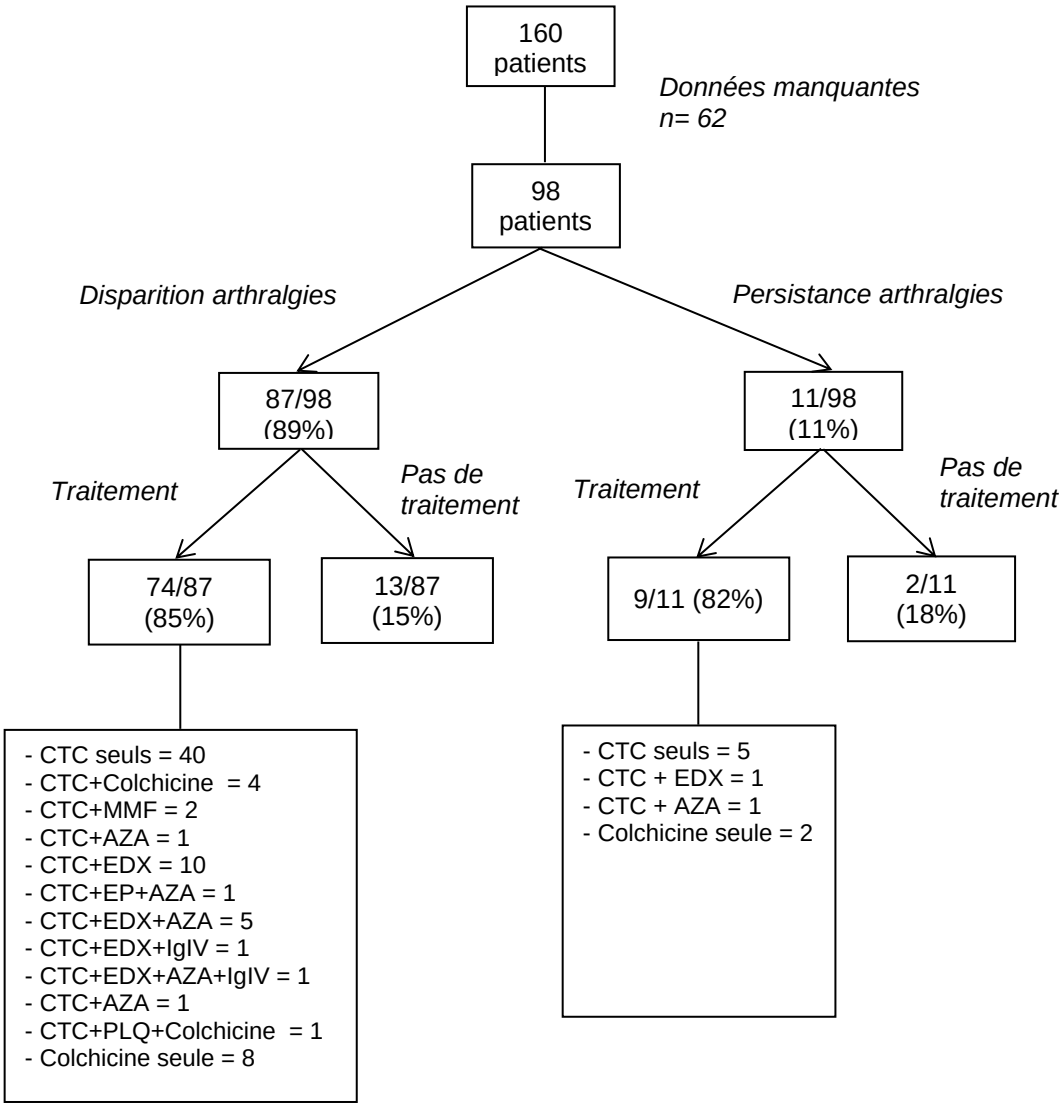
Concernant l'évolution sur le plan articulaire, à 6 mois nous disposions des données concernant 98 patients sur les 160 « articulaire + ». Quatre-vingt-sept de ces patients, soit 89%, ne présentaient plus d'arthralgies. Parmi eux, 85% avaient reçu un traitement de première ligne, en particulier 75% avaient reçu des corticoïdes, et 15% n'avaient eu aucun traitement. 11 patients présentaient toujours des arthralgies, malgré un traitement de première ligne reçu par 9 d'entre eux. L'ensemble des données est détaillé dans la Figure 1. A 12 mois, les données étaient disponibles pour 82 patients. Les résultats étaient superposables à ceux observés à 6 mois : 90% des patients ne présentaient plus d'arthralgies, dont 80% ayant reçu un traitement et 20% sans traitement, et 8 patients, soit 10% présentaient toujours des arthralgies, malgré un traitement reçu par 5 d'entre eux.

La durée moyenne de suivi était de 35 mois. Lors du dernier suivi, les données étaient disponibles pour 132 patients. 127 (96%) ne présentaient plus de symptomatologie articulaire. Seuls 5 patients, soit 4% des patients, présentaient toujours des arthralgies.

Tableau 1. Caractéristiques des 160 patients adultes atteints de VIgA présentant une atteinte articulaire.

Caractéristiques	VIgA « Articulaire + » n = 160
Données épidémiologiques	
n (%)	160/260 (62)
Age, a, moy ± DS	45±18
Sex ratio, H/F	1.7
Type d'atteinte, n (%)	
Arthralgies	159/159 (100)
Arthrites	26/159 (16)
Myalgies	10/159 (6)
Localisation, n (%)	
Genoux	77/112 (68)
Chevilles	76/112 (68)
Poignets	30/112 (27)
Coudes	21/112 (19)
Epaules	6/112 (5)
MCP/IPP	3/112 (3)
Nombre de groupes articulaires atteints, n(%)	
1	38/112 (34)
2	47/112 (42)
3	27/112 (24)

n = nombre de patients ; H = homme ; F = femme ;



CTC = corticoïdes ; EP = échanges plasmatiques ; EDX = Endoxan ; AZA = Azathioprine ; MMF = Mycophénolate Mofétil ; Ig IV = immunoglobulines intraveineuses ; PLQ = Plaquenil

Figure 1. Evolution de l'atteinte articulaire à 6 mois du début du suivi.

Les données cliniques, biologiques et histologiques des deux groupes de patients ont été comparées. Les résultats sont détaillés dans le Tableau 2.

Sur le plan épidémiologique, il y avait une prépondérance masculine dans les deux groupes. Les patients du groupes « articulaire + » étaient significativement plus jeunes : 45±18 ans versus 57±16 ans (p<0,0001).

Concernant les caractéristiques cliniques, les patients du groupe « articulaire + » présentaient plus d'atteinte digestive (62% contre 38% dans le groupe « articulaire - » ; p = 0,0002), et moins d'atteinte rénale (65% contre 78% dans le groupe « articulaire - » ; p = 0,0269). Il n'y avait pas de différence concernant l'atteinte cutanée (100% dans les deux groupes) ou la présence de signes généraux entre les deux groupes.

Concernant les caractéristiques biologiques, le taux d'IgA sérique était significativement plus bas chez les patients « articulaire + » avec une médiane de 3.4g/L versus 4.21g/L dans le groupe « articulaire - » (p = 0,0300). La créatininémie était plus basse (75µmol/l contre 83µmol/l**,** p<0,0001) et le DFG plus élevé (97ml/min contre 87ml/min, p = 0,0002) dans le groupe « articulaire + ». Les patients du groupe « articulaire + » présentaient moins d'hématurie que les patients du groupe « articulaire - » (p = 0,0228). Il n'y avait pas de différence en termes de protéinurie ou de taux de CRP entre les deux groupes.

Une biopsie rénale a été réalisée chez 81 patients du groupe « articulaire + » (50%) et chez 63 patients du groupe « articulaire - » (63%). Il n'y avait aucune différence sur les caractéristiques histologiques entre les deux groupes (résultats non représentés).

Sur le plan du traitement, 128 patients du groupe « articulaire + » (80%) recevaient un traitement de 1ère ligne, contre 66 patients dans le groupe « articulaire - » (66%) (p = 0,0132). Il n'y avait pas de différence significative concernant le traitement de 2nde ligne, reçu par 21 patients du groupe « articulaire + » et 6 patients du groupe « articulaire - ».

Concernant l'évolution, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur le taux de réponse, le taux de rechute ou le nombre de décès. Un plus grand nombre de patients présentaient une insuffisance rénale au cours du suivi dans le groupe « articulaire - » (42 patients sur 82 soit 51%, contre 37 patients sur 119 soit 31%, p = 0,0052).

Tableau 2. Comparaison des caractéristiques du groupe de patients avec atteinte articulaire (« articulaire + ») et du groupe de patients sans atteinte articulaire (« articulaire - »).

Caractéristiques	Articulaire + n = 160	Articulaire - n =100	p
Données épidémiologiques			
Âge, a, moy±DS[1]	45±18	57±16	**<0,0001**
Homme, n (%)[2]	100/160 (62)	64/100 (64)	0,895
Caractéristiques cliniques			
Signes généraux, n (%)[2]	55/160 (34)	32/100 (32)	0,7872
Atteinte cutanée, n (%)[2]	160/160 (100)	100/100 (100)	1,0000
Atteinte digestive, n (%)[2]	99/160 (62)	38/100 (38)	**0,0002**
Atteinte rénale, n (%)[2]	104/160 (65)	78/100 (78)	**0,0269**
Caractéristiques biologiques			
Taux sérique d'IgA, g/L, médiane, [Q1; Q3][1]	3.4 [2.4 ; 4.6]	4.21 [2.9 ; 5.1]	**0,0300**
Taux sérique d'IgA élevé, n (%)[2]	50/102 (49)	35/57 (61)	0,1402
Créatininémie, µmol/L, médiane, [Q1; Q3][1]	75 [64 ; 91]	83 [67 ; 113]	**<0,0001**
DFG, mL/min/1.73m^2, médiane, [Q1; Q3][1]	97 [72 ; 112]	87 [50 ; 102]	**0,0002**
Albumine, g/L médiane, [Q1; Q3][1]	38 [28 ; 39]	33 [26 ; 38]	0,2250
Hématurie, n (%)[2]	86/155 (55)	67/95 (70)	**0,0228**
Protéinurie, g/jour, médiane, [Q1; Q3][1]	0.50 [0.1 ; 2]	1.25 [0.3 ; 3]	0,1045
Protéinurie>1g/j, n (%)[2]	50/123 (40)	48/87 (55)	0,0688
Protéinurie>3g/j, n (%)[2]	21/123 (17)	21/87 (24)	0,2239
CRP, mg/L, médiane, [Q1; Q3][1]	30 [9 ; 60]	23 [7 ; 51]	0,3600
Traitement			
Traitement de 1ère ligne, n (%)[2]	128/160 (80)	66/100 (66)	**0,0132**
Traitement de 2nde ligne, n (%)[2]	21/128 (16)	6/66 (9)	0,1935
Evolution			
Réponse, n (%)[2]	97/127 (76)	59/76 (78)	0,8654
Insuffisance rénale, n(%)[2]	37/119 (31)	42/82 (51)	**0,0052**
Rechute, n (%)[2]	18/75 (24)	6/44 (14)	0,2376
Rechute mineure, n (%)[2]	12/18 (67)	3/6 (50)	0,6349
Rechute majeure, n (%)[2]	6/18 (33)	3/6 (50)	0,6349
Décès, n (%)[2]	5/131 (4)	3/83 (4)	1,0000

[1] : test de Student non apparié, [2] : test exact de Fisher

a = années ; DS = déviation standard ; n = nombre de patients, [Q1; Q3] = 1er et 3ème quartile.

III.2. Etude du profil cytokinique et cellulaire

L'étude du profil immunologique a inclus 51 patients, 19 dans le groupe « articulaire + », 18 dans le groupe « articulaire - » et 14 sujets sains dans le groupe contrôle, appariés en termes d'âge et de sexe.

L'analyse des concentrations des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires est représentée dans la Figure 2. Le taux d'IL-1β était significativement plus élevé dans le groupe « articulaire + », en comparaison au groupe « articulaire -» (p = 0,0415). Les taux d'IL-6, de TNF-α et d'IL-10 étaient significativement plus élevé dans le groupe « articulaire + » en comparaison au groupe contrôle, mais il n'y avait pas de différence significative en comparaison avec le groupe « articulaire - ». Il n'y avait pas de différence entre les trois groupes sur les taux de GM-CSF ou d'IL-33.

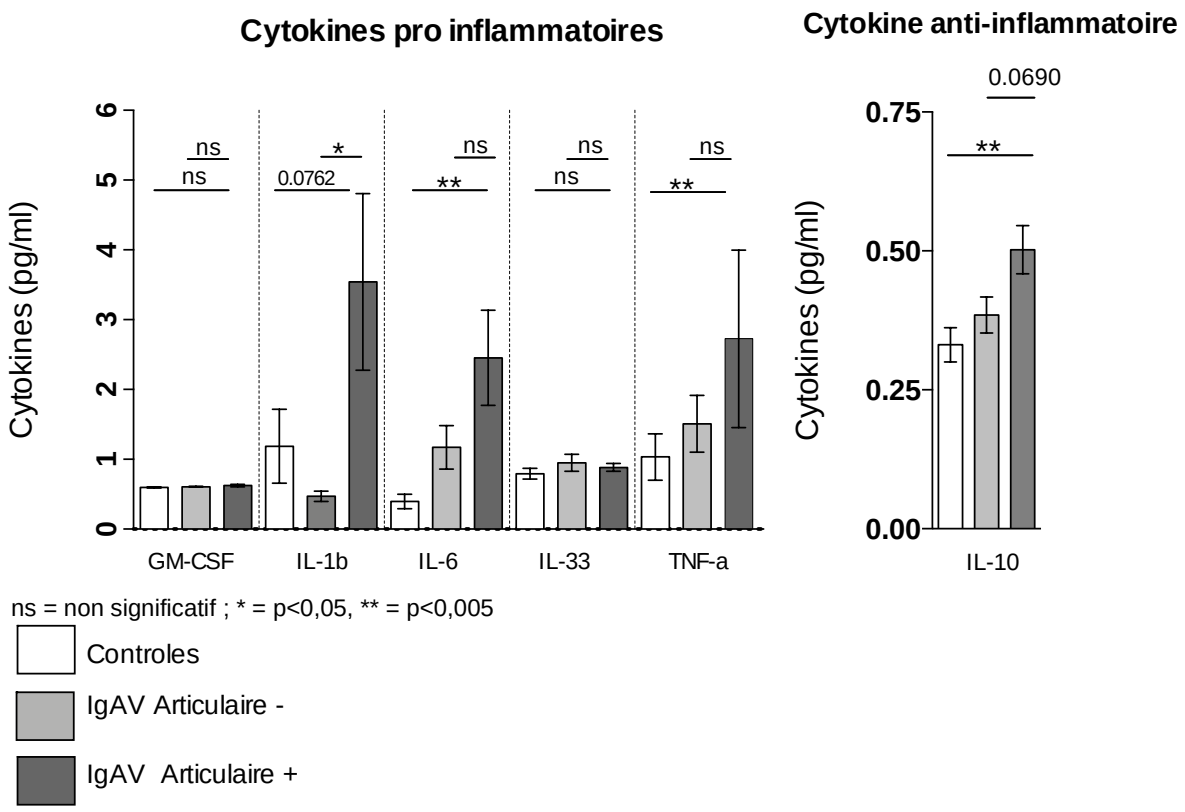


Figure 2. Analyse de la concentration des cytokines pro et anti-inflammatoires dans le sérum des patients atteints de VIgA au diagnostic selon la présence ou non d'une atteinte articulaire et de contrôles appariés en âge et en sexe.

L'analyse des concentrations des cytokines de type Th1, Th2 et Th17 est représentée dans la Figure 3. Il n'y avait aucune différence significative entre les trois groupes concernant les taux d'IL-12, IL-27, IFNγ, IL-4 et IL-17.

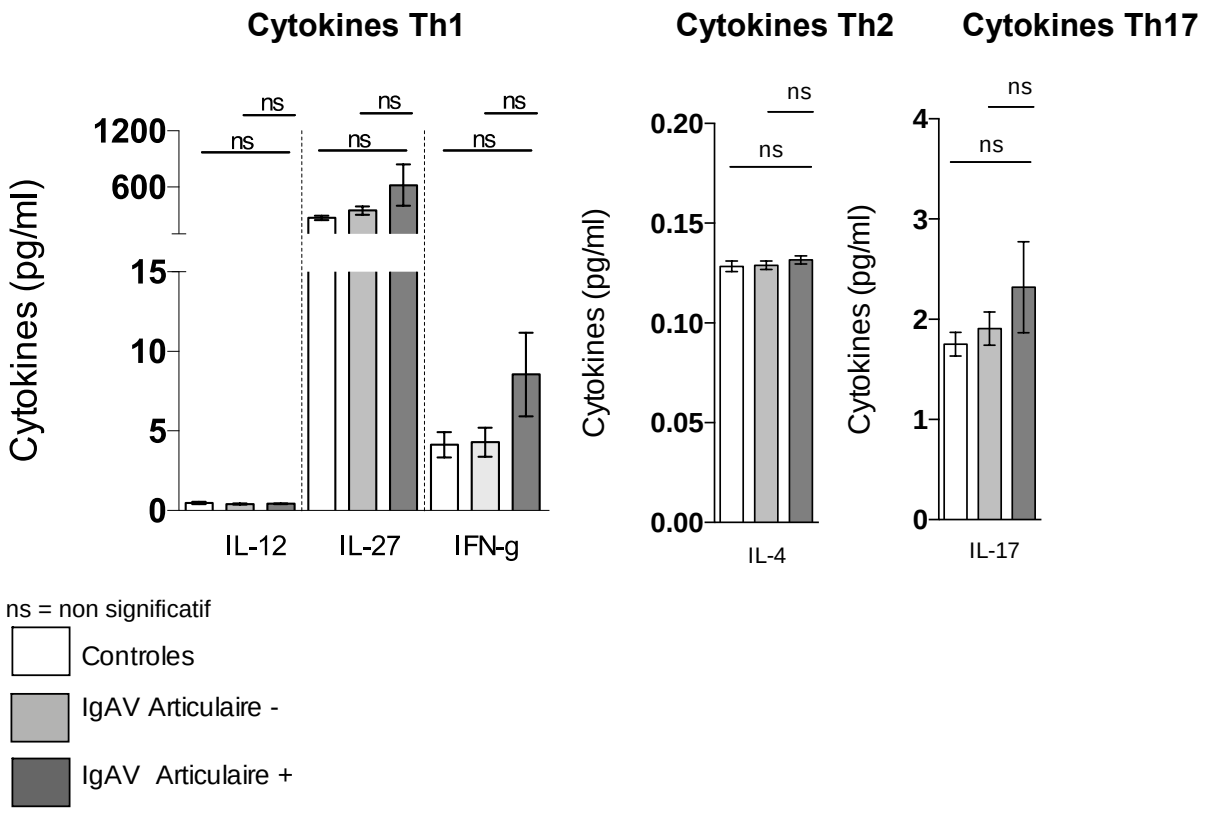
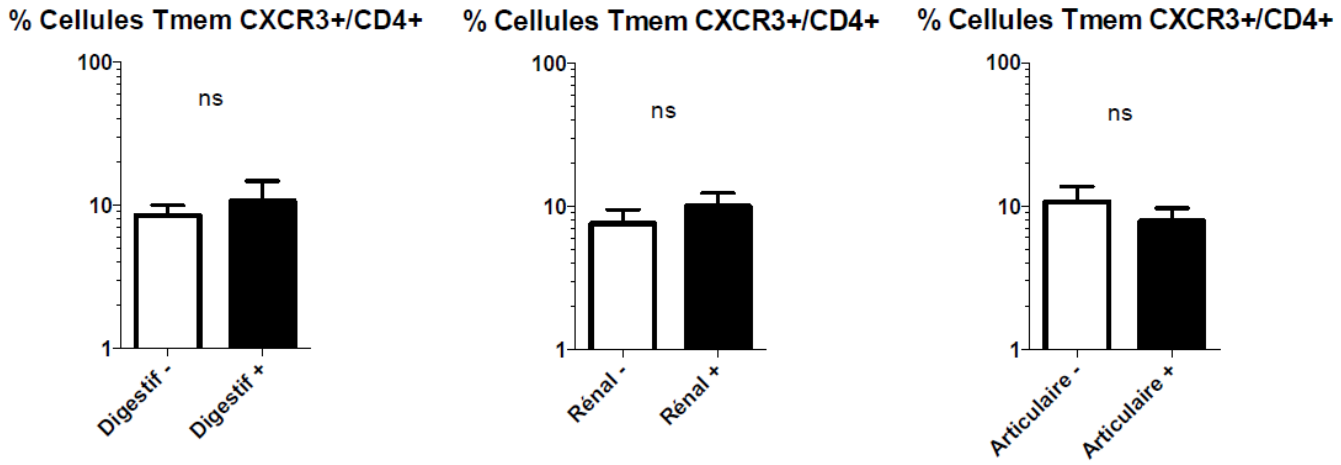


Figure 3. Analyse des concentrations des cytokines Th1, Th2 et Th17dans le sérum des patients atteints de VIgA au diagnostic selon la présence ou non d'une atteinte articulaire et de contrôles appariés en âge et en sexe.

Du fait de résultats récents concernant l'implication des lymphocytes T au cours de la VIgA (89), nous nous sommes plus précisément intéressés au taux de lymphocytes T exprimant CXCR3. En effet, il avait été démontré une diminution du taux sérique des lymphocytes T exprimant CXCR3, soit les cellules Th1, et une infiltration par ces cellules des tissus endommagés chez des patients atteints de VIgA. Nous avons donc étudié la proportion de ces cellules en fonction de l'atteinte clinique présentée, notamment en fonction de la présence ou non d'une atteinte articulaire. L'analyse de la proportion de lymphocytes T exprimant CXCR3 en fonction de l'atteinte clinique est représenté dans la Figure 4. Il n'y avait pas de différence significative entre les différents groupes. En particulier, les patients « articulaire + » ne présentaient pas une proportion de lymphocytes T CDXCR3+ significativement plus faible que les patients « articulaire - ».



ns = non significatif

Figure 4. Analyse de la proportion de lymphocytes circulants T CD4+ exprimant CXCR3 parmi les lymphocytes totaux en fonction de l'atteinte clinique digestive, rénale ou articulaire dans le sang des patients atteints de VIgA.

IV. Discussion

IV.1. Rappel et discussions des principaux résultats

IV.1.A. Profil clinico-biologique

L'étude de la cohorte IGAVAS révèle que 62% des patients présentaient une atteinte articulaire. Il s'agissait principalement d'arthralgies, associées à des arthrites dans 16% des cas. Les articulations les plus touchées étaient les genoux et les chevilles. Le plus souvent, 2 groupes articulaires étaient atteints, et jamais plus de 3 groupes. L'évolution était favorable sans traitement chez 15% des patients à M6 et chez 20% des patients à M12. Des arthralgies persistaient malgré traitement chez 9% des patients à M6 et 6% à M12. Au terme de l'ensemble du suivi, les arthralgies persistaient chez seulement 4% des patients.

Il est intéressant de constater que les patients « articulaires + » semblent avoir un phénotype différent, notamment sur deux points : leur plus jeune âge et la plus grande fréquence d'atteinte digestive, quasiment deux fois plus que dans le groupe « articulaire - ». Or, l'atteinte digestive conditionne le pronostic à court terme, en raison de l'existence potentielle de complications digestives sévères (perforations, hémorragies digestives) (125–127). En présence d'une atteinte articulaire, il serait donc intéressant de rechercher et dépister une atteinte digestive, ce qui pourrait modifier la prise en charge thérapeutique.

Une atteinte rénale au diagnostic, une augmentation de la créatininémie, une hématurie et la survenue d'une insuffisance rénale au cours du suivi étaient plus fréquemment retrouvées dans le groupe « articulaire - ». Nous avons émis l'hypothèse que ce résultat était causé par un biais en lien avec l'âge des patients, plus élevé dans le groupe « articulaire - ». Le vieillissement rénal « physiologique » (réduction néphronique, diminution du flux sanguin rénal, modifications artérielles et artériolaires intra-rénales, modifications tubulaires…) et les co-morbidités (facteurs de risques cardiovasculaires, maladie rénale autre, médicaments néphrotoxiques…) jouent certainement un rôle dans la dégradation de la fonction rénale (191). En effet, celle-ci ne peut être attribuée qu'à la VIgA, au vu de l'absence de différence significative en termes de protéinurie ou d'histologie entre les deux groupes.

Concernant les caractéristiques biologiques, le taux d'IgA sérique était plus élevé dans le groupe « articulaire - ». Il peut s'agir également d'un biais lié à l'âge plus élevé de ce groupe de patients. En effet, plusieurs études ont démontré que le taux d'IgA sérique augmentait avec l'âge (192–195). En 1998, Ritchie et al ont analysé la répartition du taux

d'IgA sérique en fonction de l'âge au sein de leur cohorte de patients, et ont confronté ces résultats à ceux de la littérature (Figure 1).

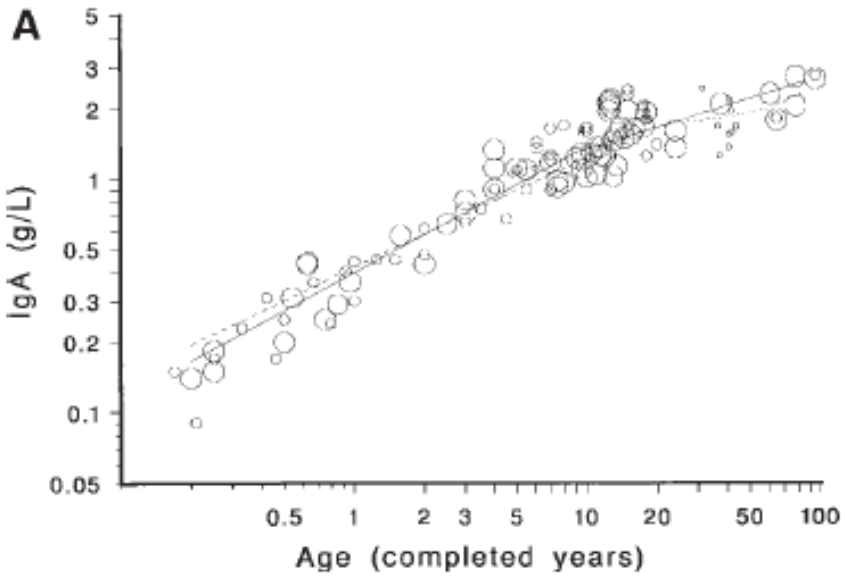


Figure 1. Evolution du taux d'IgA sérique en fonction de l'âge. D'après *Ritchie et al*, 1998 (193).

Afin de préciser ces résultats et d'apprécier si ceux-ci étaient liés à d'éventuels biais, nous avons réalisé une régression logistique multivariée en incluant les variables significatives en univarié ($p<0,05$), à savoir l'âge, l'atteinte digestive, l'atteinte rénale, la créatininémie et l'hématurie. En raison de données manquantes importantes (38.4%), et de l'absence de pertinence clinique, le taux d'IgA sérique a été exclu de l'analyse multivariée. Les résultats de cette analyse sont représentés dans le Tableau 1. Au terme de cette analyse, l'atteinte digestive apparaît significativement associée à l'atteinte articulaire, avec un odds-ratio (OR) multiplié par 2 (OR=2,080 ; IC95%=1,178-3,674, p=0,0116). Concernant l'âge, l'odds-ratio diminue de 13% pour chaque augmentation de 5 unités (OR=0,87 ; IC95%=0,80-0,95, p=0,021). L'atteinte articulaire est moins fréquente chez les patients ayant un taux de créatininémie élevé, en effet l'odds-ratio diminue de 25% pour chaque augmentation de 50 unités de créatininémie (OR=0,75, IC95%=0,58-0,97, p=0,0267). L'atteinte rénale et l'hématurie n'étaient pas significatives en analyse multivarié, confortant l'hypothèse que l'augmentation de la créatininémie dans le groupe « articulaire - » n'est pas causée uniquement par la VIgA et que l'atteinte articulaire n'est pas un facteur protecteur concernant l'atteinte rénale.

Tableau 1. Facteurs associés à l'atteinte articulaire au cours de la VIgA chez l'adulte : résultats de l'analyse multivariée.

	OR ajusté	IC 95% ajusté	p
Age en années (pour une augmentation de 5 unités)	0,87	[0,80-0,95]	**0,0021**
Atteinte digestive (oui/non)	2,08	[1,13-3,67]	**0,0116**
Atteinte rénale (oui/non)	1,07	[0,35-3,29]	0,9107
Hématurie (oui/non)	0,82	[0,29-2,28]	0,7004
Créatininémie (µmol/L) (pour une augmentation de 50 unités)	0,75	[0,58-0,97]	**0,0267**

Les patients du groupe « articulaire + recevaient plus de traitement de 1ère ligne. La plus forte incidence de manifestations digestives dans ce groupe peut être en cause.

L'atteinte articulaire n'était pas associée à un sur-risque de rechute ou de décès.

IV.1.B. Profil cytokinique et cellulaire

Les patients présentant une atteinte articulaire avaient un taux sérique d'IL-1β significativement plus élevé que les patients sans atteinte articulaire (environ 3 fois supérieur).

L'IL-1β est principalement produite par les monocytes et les macrophages, initialement sous forme d'un précurseur inactif, la pro-IL-1β, qui doit être clivée afin de générer la cytokine mature et active (196). L'enzyme intracellulaire responsable de ce clivage est la caspase-1, également appelée enzyme de conversion de l'IL-1β (197). L'activation de la caspase 1 est régulée par un complexe protéique cytosolique multimérique, appelé l'inflammasome. Ce complexe contient notamment la cryopyrine, aussi appelée NLRP3, qui joue un rôle majeur dans la sécrétion de l'IL-1β : une mutation d'un seul acide aminé dans la cryopyrine se traduit par une activité accrue de la caspase-1 et une sécrétion plus importante d'IL-1β (198). L'activation de l'inflammasome peut être déclenchée par un stimulus microbien ou microcristallin (199), mais également par des cytokines telles que le TNF, l'IL-8 ou l'IL-1 elle-même (200,201). Les effets biologiques de l'IL-1β peuvent être inhibés par ses inhibiteurs naturels : antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra) et

récepteur leurre d'IL-1 de type 2 (IL-1RII), qui peut se lier à IL-1β sans transmission d'un signal (202). Une fois liée à son récepteur, l'IL-1β peut initier plusieurs voies de transductions de signaux, aboutissant à une action pro-inflammatoire et favorisant la destruction articulaire (voir IV.3).

Notre résultat suggère l'implication de l'IL-1β dans la pathogénie des atteintes articulaires au cours de la VIgA chez l'adulte (voir IV.3). Il est possible que ce résultat soit également lié à l'atteinte digestive, puisque nous avons vu que les patients « articulaire + » présentaient plus d'atteinte digestive. Le rôle de l'IL-1β au cours des pathologies intestinales inflammatoires a été suggéré à plusieurs reprises. En effet, plusieurs études ont rapporté des taux élevé de sécrétion d'IL-1β par les monocytes de la muqueuse digestive chez des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (203–207), et ce taux était corrélé à l'activité de la maladie (208,209). De nombreux modèles animaux de colite ont également mis en évidence des taux élevé d'IL-1β colique (210–212). Des traitements par agents bloqueurs de l'IL-1 ont montré une efficacité dans différents modèles d'inflammation intestinale (213–215), et notamment dans le domaine de l'infectiologie avec l'exemple de la colite à *Clostridium difficile* ou de l'entérite à *Salmonella typhimurium* (216,217). En 2010, Coccia et al ont étayé ces données en montrant le rôle central de l'IL-1β et de son récepteur dans le recrutement des cellules de l'inflammation, dans l'activation des lymphocytes, dans l'accumulation et la survie des lymphocytes T CD4+ pathogènes dans le colon, et dans l'activation de la réponse Th17 de ces lymphocytes dans le tube digestif (218).

Notre résultat est potentiellement sous-estimé, pour plusieurs raisons. Dans un premier temps, les conditions de prélèvement et de conservation des échantillons biologiques sont très importantes pour le dosage des cytokines et doivent prendre en compte ce qui peut se passer après le prélèvement : la liaison de cytokines à leurs récepteurs membranaires ou leur dégradation sous l'action de protéases ou de la température peuvent conduire à une sous-estimation. L'utilisation de tubes héparinés, l'aliquotage et la conservation à très basse température permettent toutefois de limiter ces incovénients (219). La seconde difficulté provient du fait que la demi-vie des cytokines est très courte (environ une demi-heure) et leur production pulsatile conduit à des pics fugaces dans la circulation. Il existe également une variabilité de production des cytokines chez des sujets normaux, avec notamment des variations en fonction du rythme circadien (220). De plus, la limite de détection de la majorité des trousses pour le dosage des cytokines se situe autour de 5 pg/mL. Or, ce seuil est supérieur aux concentrations circulantes de nombreuses cytokines, non seulement dans des conditions physiologiques, mais aussi parfois

pathologiques (220). Toutefois, la technique MSD a été reconnue comme étant performante et plus sensible en comparaison à d'autres méthodes (221,222).

Par ailleurs, dans notre étude, il y avait également une tendance à l'augmentation du taux sérique d'IL-6 et d'IL-10 dans le groupe « articulaire + », sans que ce résultat ne soit statistiquement significatif. Un nombre de patients plus important aurait pu nous permettre de mettre en évidence une différence statistiquement significative.

IV.2. Forces et limites de l'étude

A notre connaissance, il s'agit de la première étude à s'intéresser spécifiquement à l'atteinte articulaire au cours de la VIgA chez l'adulte. Les patients présentaient tous une VIgA prouvée histologiquement. Les données concernant le profil clinico-biologique ont été recueillies à partir de la plus grande cohorte de patients adultes atteints de VIgA existant actuellement. Nous disposions d'un nombre important de patients présentant une atteinte articulaire. Il n'y avait pas de données manquantes concernant la présence ou non d'une atteinte articulaire, ni sur le type d'atteinte. Concernant l'étude du profil cytokinique et cellulaire, il s'agissait d'une étude prospective et multicentrique, avec groupe contrôle de sujets sains. Les processus de recueil et de conservation des prélèvements étaient standardisés et identiques pour chaque échantillon.

Il existe plusieurs limites à cette étude. En premier lieu, l'étude du profil clinico-biologique et l'étude du profil cytokinique et cellulaire ont été réalisées sur deux cohortes de patients différente, gênant l'établissement de la concordance immuno-clinique qui aurait été très intéressante à étudier. Concernant l'étude du profil clinico-biologique, il s'agissait d'une étude rétrospective. Le recueil des données concernant l'atteinte articulaire n'était pas effectué par un médecin rhumatologue. Il aurait été intéressant de réaliser des bilans échographiques standardisés afin d'authentifier de façon certaine les arthrites. De même, en cas d'arthrite, il aurait été intéressant d'effectuer des ponctions de liquide articulaire afin de pouvoir l'analyser et d'y doser par exemple l'IL-1β. Il y avait des données manquantes concernant le traitement de seconde ligne et l'évolution. Il n'y avait pas d'information sur d'éventuelles rechutes articulaires. L'analyse des données a été réalisée de façon univariée. Concernant l'étude du profil cytokinique et cellulaire, l'effectif de patients était limité, avec seulement 19 patients présentant une atteinte articulaire. Enfin, les analyses ont été réalisées sur du sérum et des cellules congelées et non sur des échantillons frais, et il n'y

avait pas d'échantillon nous permettant de réaliser les dosages cytokiniques sur liquide articulaire.

IV.3. Validité externe

La fréquence de l'atteinte articulaire au sein de notre cohorte (62%) était similaire à celle rapportée dans les autres études (Tableau 3) (17,18,22,23,128–132,187). En revanche, nous avons dénombré moins d'arthrites et plus d'arthralgies nues en comparaison aux autres cohortes (23,129,130,132,187). Les données concernant la topographie des atteintes articulaires sont concordantes avec les autres études, qui retrouvaient majoritairement des atteintes des chevilles et des genoux (14,15,17,129,131,187).

L'atteinte articulaire n'était pas associée à un risque de rechute, ce qui est concordant avec les données de la littérature (23,188,189).

Notre étude suggère l'implication de l'IL-1β dans la pathogénie des atteintes articulaires au cours de la VIgA chez l'adulte.

L'implication de la voie de l'IL-1 dans la physiopathologie de la VIgA a été évoquée à plusieurs reprises (68,91,93,96).

Le rôle de l'IL-1 dans la physiopathologie d'autres pathologies rhumatologiques a été démontré, notamment dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et l'arthrose, par son effet pro-inflammatoire et sur la destruction ostéoarticulaire. L'IL-1 joue un rôle clé dans l'inflammation articulaire par le biais de l'activation des monocytes-macrophages, des lymhocytes B et T et de l'induction de nombreux médiateurs pro-inflammatoires (cytokines, chimiokines, prostaglandines, molécules d'adhésion…) (223). Concernant la destruction ostéoarticulaire, il est démontré que l'IL-1 stimule la synthèse de prostaglandine E2 (PGE2), qui régule la transcription des gênes du collagène de type 2 et a un effet catabolique sur le cartilage (224,225). Elle stimule également la synthèse de monoxyde d'azote (NO), qui inhibe la synthèse d'aggrécane et de collagène de type 1 (226–228), renforce l'activité des métalloprotéases, stimule l'apoptose des chrondrocytes (229–231) et inhibe la production de l'IL-1RA (232,233). Plusieurs modèles expérimentaux ont confirmé le rôle central de l'IL-1 dans l'atteinte articulaire (234–237). Plusieurs modèles *in vitro* et *in vivo* ont également mis en évidence l'effet protecteur de l'IL-1RA, qui permet de réduire la destruction du cartilage et de l'os (235,238–240), la migration des PNN induite par l'IL-1 (241,242) et la dégradation des protéoglycanes du cartilage articulaire (242,243). Enfin, l'IL-1 provoque une augmentation de l'expression du RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)

qui, à son tour, stimule la différenciation et l'activation des ostéoclastes (les cellules responsable de la résorption osseuse) entraînant une augmentation remodelage osseux (244). Les effets de l'IL-1 sur l'articulation sont schématisés à travers la Figure 2 (223).

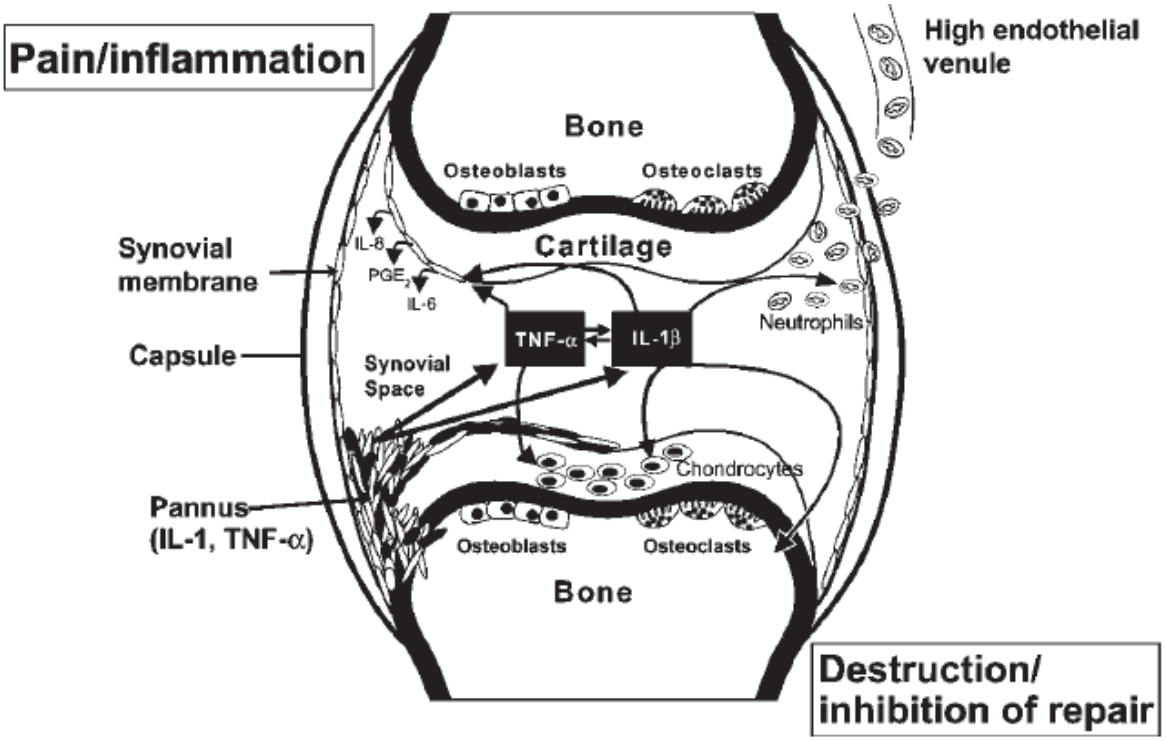


Figure 2. Effets de l'IL-1 et du TNF-α sur l'articulation : exemple de la polyarthrite rhumatoïde. D'après *Dayer J.M., The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis, 2003* (223).

L'IL-1 est donc une cible thérapeutique intéressante dans les rhumatismes inflammatoires. L'Anakinra est un antagoniste des récepteurs de l'IL-1, indiqué en France dans le traitement de la PR en association au méthotrexate, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux autres biothérapies. Son efficacité dans cette indication a été étudiée par une étude randomisée en double aveugle, multicentrique, contrôlée contre placébo, chez 419 patients présentant une PR active malgré un traitement par méthotrexate. Une amélioration significative de l'ACR20 était obtenue (245). Plus récemment, une méta-analyse a été réalisée, reprenant les résultats de 10 études : une amélioration significative de l'ACR 20, du score HAQ et de la VS était observée dans le groupe traité par Anakinra, mais il n'y avait pas de différence significative sur des critères plus exigeants tels que l'ACR 50 et l'ACR 70. Le traitement était bien toléré (246). Par ailleurs, l'Anakinra semble montrer son efficacité dans d'autres pathologies rhumatologiques telles que la goutte (247), la

chondrocalcinose articulaire (248), l'arthrite juvénile idiopathique (249,250), la maladie de Still de l'adulte (251,252) et l'atteinte articulaire du lupus (253).

IV.4. Perspectives

La réalisation d'une étude prospective, avec réalisation d'un bilan échographique des articulations douloureuses à l'inclusion, et collecte de données concernant l'évolution de l'atteinte articulaire et la présence de rechutes serait intéressante. Il conviendrait de réaliser les dosages cytokiniques sur le sérum et le liquide articulaire de ces mêmes patients afin d'authentifier la corrélation immuno-clinique qui nous fait défaut dans notre étude. Il serait intéressant de rechercher systématiquement une atteinte digestive en présence d'une atteinte articulaire, et d'évaluer si cette pratique entraîne une modification de la prise en charge du patient.

Sur le plan thérapeutique, au terme de notre étude, il apparaît que l'IL-1 pourrait être une cible thérapeutique à privilégier dans le traitement des atteintes articulaires au cours des VIgA chez l'adulte, récidivantes ou réfractaires aux traitements conventionnels (colchicine ou corticoïdes). Il conviendrait donc d'étudier l'efficacité de ce traitement. Toutefois, la VIgA est une pathologie rare chez l'adulte, et peu de patients présentent des atteintes articulaires réfractaires, il serait donc probablement difficile d'obtenir un effectif de patients suffisants pour réaliser une étude d'un niveau de preuve satisfaisant.

V. Conclusion

L'atteinte articulaire au cours de la VIgA chez l'adulte est fréquente, survenant chez environ deux tiers des patients. Il s'agit principalement d'arthralgies nues, les arthrites sont rares. Les articulations les plus touchées sont les genoux et les chevilles. Concernant l'évolution, elle est le plus souvent favorable (chez 90% des patients), parfois même sans traitement. Il semble que le phénotype des patients présentant une atteinte articulaire soit différent de ceux n'en présentant pas, avec des patients plus jeunes, présentant plus d'atteinte digestive. Il convient donc d'être particulièrement vigilant sur ce point, l'atteinte digestive conditionnant le pronostic à court terme. Enfin, les patients présentant une atteinte articulaire ont un taux sérique d'IL-1β environ trois fois plus élevé que les patients sans atteinte articulaire, suggérant l'implication de cette cytokine dans la pathogénie de l'atteinte articulaire de la VIgA. Les agents bloqueurs de l'IL-1 pourraient donc être intéressants dans le traitement des atteintes articulaires récidivantes ou réfractaires. Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

VI. Bibliographie

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. janv 2013;65(1):1-11.

2. Heberden W. Commentarii di morborium-historia et curatione. London: Payne. 1802;

3. Schönlein JL. Allgemeine undspecielle pathologie undtherapie. Würzburg:Etlinger. 1832.

4. Henoch E. Neunter Absschnitt. Die hämorrhagische. Diathese purpura. Berlin:Hirschwald. 1899;

5. Stevenson JA, Leong LA, Cohen AH, Border WA. Henoch-Schönlein purpura : simultaneous demonstration of IgA deposits in involved skin, intestine, and kidney. Arch Pathol Lab Med. 1982;(106):192-5.

6. Oh HJ, Ahn SV, Yoo DE, Kim SJ, Shin DH, Lee MJ, et al. Clinical outcomes, when matched at presentation, do not vary between adult-onset Henöch-Schönlein purpura nephritis and IgA nephropathy. Kidney Int. déc 2012;82(12):1304-12.

7. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch–Schönlein): current state of knowledge. Curr Opin Rheumatol. mars 2013;25(2):171-8.

8. Watts RA, Lane S, Scott DGI. What is known about the epidemiology of the vasculitides? Best Pract Res Clin Rheumatol. avr 2005;19(2):191-207.

9. Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch-Schönlein purpura. Cleve Clin J Med. 2002;69 Suppl 2:SII87-89.

10. Yang Y-H, Hung C-F, Hsu C-R, Wang L-C, Chuang Y-H, Lin Y-T, et al. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch–Schönlein purpura in Taiwan. Rheumatology. 1 mai 2005;44(5):618-22.

11. Aalberse J, Dolman K, Ramnath G, Pereira RR, Davin J-C. Henoch Schonlein purpura in children: an epidemiological study among Dutch paediatricians on incidence and diagnostic criteria. Ann Rheum Dis. 1 déc 2007;66(12):1648-50.

12. Dolezalová P, Telekesová P, Nemcová D, Hoza J. Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey. J Rheumatol. nov 2004;31(11):2295-9.

13. Piram M, Maldini C, Biscardi S, De Suremain N, Orzechowski C, Georget E, et al. Incidence of IgA vasculitis in children estimated by four-source capture–recapture analysis: a population-based study. Rheumatology. août 2017;56(8):1358-66.

14. Trapani S, Micheli A, Grisolia F, Resti M, Chiappini E, Falcini F, et al. Henoch Schonlein Purpura in Childhood: Epidemiological and Clinical Analysis of 150 Cases Over a 5-year Period and Review of Literature. Semin Arthritis Rheum. déc 2005;35(3):143-53.

15. Calvino MC, Llorca J, GarcÍa-porrua C, Fernandez-Iglesias JL, Rodriguez-Ledo P, Gonzalez-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children from northwestern Spain: a 20-year epidemiologic and clinical study. Medicine (Baltimore). 2001;80(5):279–290.

16. Hočevar A, Rotar Z, Ostrovršnik J, Jurčić V, Vizjak A, Dolenc Voljč M, et al. Incidence of IgA vasculitis in the adult Slovenian population. Br J Dermatol. sept 2014;171(3):524-7.

17. Kang Y, Park J, Ha Y-J, Kang M, Park H-J, Lee S-W, et al. Differences in Clinical Manifestations and Outcomes between Adult and Child Patients with Henoch-Schönlein Purpura. J Korean Med Sci. 2014;29(2):198.

18. Calvo-Río V, Loricera J, Mata C, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Alvarez L, et al. Henoch-Schönlein Purpura in Northern Spain: Clinical Spectrum of the Disease in 417 Patients From a Single Center. Medicine (Baltimore). mars 2014;93(2):106-13.

19. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. The Lancet. oct 2002;360(9341):1197-202.

20. Atkinson SR, Barker DJ. Seasonal distribution of Henoch-Schönlein purpura. Br J Prev Soc Med. 1976;30:22.

21. Levy M, Broyer M, Arsan A, Levy-Bentolila D, Habib R. Anaphylactoid purpura nephritis in childhood: natural history and immunopathology. Adv Nephrol Necker Hosp. 1976;6:183-228.

22. Hung S-P, Yang Y-H, Lin Y-T, Wang L-C, Lee J-H, Chiang B-L. Clinical Manifestations and Outcomes of Henoch-Schönlein Purpura: Comparison between Adults and Children. Pediatr Neonatol. août 2009;50(4):162-8.

23. Batu E, Sarı A, Erden A, Sönmez H, Armağan B, Kalyoncu U, et al. Comparing immunoglobulin A vasculitis (Henoch–Schönlein purpura) in children and adults: a single-centre study from Turkey. Scand J Rheumatol. 2 nov 2018;47(6):481-6.

24. Zurada JM, Ward KM, Grossman ME. Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy in adults. J Am Acad Dermatol. nov 2006;55(5):S65-70.

25. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, Godeau B, Wechsler B, Parlès J, et al. Vasculitides associated with malignancies: Analysis of sixty patients. Arthritis Rheum. 15 déc 2007;57(8):1473-80.

26. Pertuiset E, Lioté F, Launay-Russ E, Kemiche F, Cerf-Payrastre I, Chesneau A-M. Adult Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy. In: Seminars in arthritis and rheumatism. Elsevier; 2000. p. 360–367.

27. Podjasek J, Wetter D, Pittelkow M, Wada D. Henoch-Schönlein Purpura Associated With Solid-organ Malignancies: Three Case Reports and a Literature Review. Acta Derm Venereol. 2012;92(4):388-92.

28. Flynn A, du Prey B, Al Ardati H, Raman M, Lemaire J. Adult-onset malignancy-associated Henoch–Schönlein purpura. Scand J Rheumatol. août 2011;40(4):325-6.

29. Angelier A-S, Petit L, Wynckel A, Vuiblet V, Birembaut P, Toubas O, et al. Purpura rhumatoïde révélateur d'un carcinome épidermoïde bronchique. Rev Mal Respir. mars 2011;28(3):372-6.

30. Frigui M, Kechaou M, Ben Hmida M, Kamoun K, Khanfir A, Frikha M, et al. Association purpura rhumatoïde de l'adulte et carcinome épidermoïde du poumon. Néphrologie Thérapeutique. juin 2009;5(3):201-4.

31. Couzi L, Cluzeau J, Skopinski S, Constans J, Conri C. Purpura rhumatoïde et cancer de la prostate. Rev Médecine Interne. 2002;23(8):717–719.

32. Garcias VA, Herr HW. Henoch-Schonlein purpura associated with cancer of prostate. Urology. 1982;19(2):155–158.

33. Hong YH. Renal cell carcinoma presenting as Henoch–Schönlein purpura with leukocytoclastic vasculitis, hematuria, proteinuria and abdominal pain. Rheumatol Int. août 2010;30(10):1373-6.

34. Ota S, Haruyama T, Ishihara M, Natsume M, Fukasawa Y, Sakamoto T, et al. Paraneoplastic IgA Vasculitis in an Adult with Lung Adenocarcinoma. Intern Med. 1 mai 2018;57(9):1273-6.

35. Pankhurst T. Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. Rheumatology. 13 juill 2004;43(12):1532-5.

36. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schonlein Purpura in Adults: Outcome and Prognostic Factors. J Am Soc Nephrol. 1 mai 2002;13(5):1271-8.

37. Woof JM, Kerr MA. IgA function - variations on a theme. Immunology. oct 2004;113(2):175-7.

38. Pillebout E, Vérine J. Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'immunoglobulines A. Nephrol Ther. 2016;12(4):238–254.

39. Pohl M. Henoch–Schönlein purpura nephritis. Pediatr Nephrol. févr 2015;30(2):245-52.

40. Berger J, Yaneva H, Nabarra B, Barbanel C. Recurrence of mesangial deposition of IgA after renal transplantation. Kidney Int. avr 1975;7(4):232-41.

41. Ponticelli C, Traversi L, Feliciani A, Cesana BM, Banfi G, Tarantino A. Kidney transplantation in patients with IgA mesangial glomerulonephritis. Kidney Int. nov 2001;60(5):1948-54.

42. Ji S, Liu M, Chen J, Yin L, Sha G, Chen H, et al. The fate of glomerular mesangial IgA deposition in the donated kidney after allograft transplantation. Clin Transplant. oct 2004;18(5):536-40.

43. Monteiro RC, Halbwachs-Mecarelli L, Roque-Barreira MC, Noel LH, Berger J, Lesavre P. Charge and size of mesangial IgA in IgA nephropathy. Kidney Int. oct 1985;28(4):666-71.

44. Wyatt RJ. The complement system in IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura: functional and genetic aspects. Contrib Nephrol. 1993;104:82-91.

45. Allen AC, Bailey EM, Brenchley PEC, Buck KS, Barratt J, Feehally J. Mesangial IgA1 in IgA nephropathy exhibits aberrant O-glycosylation: Observations in three patients. Kidney Int. sept 2001;60(3):969-73.

46. Kokubo T, Hiki Y, Iwase H, Tanaka A, Toma K, Hotta K, et al. Protective role of IgA1 glycans against IgA1 self-aggregation and adhesion to extracellular matrix proteins. J Am Soc Nephrol JASN. nov 1998;9(11):2048-54.

47. Tomana M, Novak J, Julian BA, Matousovic K, Konecny K, Mestecky J. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. J Clin Invest. 1 juill 1999;104(1):73-81.

48. Novak J, Julian BA, Tomana M, Mesteck J. Progress in molecular and genetic studies of IgA nephropathy. J Clin Immunol. sept 2001;21(5):310-27.

49. Allen AC, Topham PS, Harper SJ, Feehally J. Leucocyte beta 1,3 galactosyltransferase activity in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. avr 1997;12(4):701-6.

50. Davin J-C, Coppo R. Henoch–Schönlein purpura nephritis in children. Nat Rev Nephrol. oct 2014;10(10):563-73.

51. Monteiro RC, Van De Winkel JGJ. IgA Fc receptors. Annu Rev Immunol. 2003;21:177-204.

52. Haddad E, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Macher M-A, Baudouin V, Alberti C, et al. Enhanced expression of the CD71 mesangial IgA1 receptor in Berger disease and Henoch-Schönlein nephritis: association between CD71 expression and IgA deposits. J Am Soc Nephrol JASN. févr 2003;14(2):327-37.

53. Robert T, Berthelot L, Cambier A, Rondeau E, Monteiro RC. Molecular Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. Trends Mol Med. déc 2015;21(12):762-75.

54. Monteiro RC. Role of IgA and IgA fc receptors in inflammation. J Clin Immunol. janv 2010;30(1):1-9.

55. Boyd JK, Barratt J. Immune complex formation in IgA nephropathy: CD89 a « saint » or a « sinner »? Kidney Int. déc 2010;78(12):1211-3.

56. Lechner SM, Papista C, Chemouny JM, Berthelot L, Monteiro RC. Role of IgA receptors in the pathogenesis of IgA nephropathy. J Nephrol. févr 2016;29(1):5-11.

57. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, Garcia-Porrua C, Ollier WE, et al. HLA-DRB1*01 association with Henoch-Schönlein purpura in patients from northwest Spain. J Rheumatol. juin 2001;28(6):1266-70.

58. López-Mejías R, Genre F, Pérez BS, Castañeda S, Ortego-Centeno N, Llorca J, et al. Brief Report: Association of HLA-DRB1*01 With IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein): HLA-DRB1*01 AND IgAV. Arthritis Rheumatol. mars 2015;67(3):823-7.

59. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, Garcia-Porrua C, Ollier WER, et al. HLA-B35 association with nephritis in Henoch-Schönlein purpura. J Rheumatol. mai 2002;29(5):948-9.

60. Jin DK, Kohsaka T, Koo JW, Ha IS, Cheong HI, Choi Y. Complement 4 Locus II Gene Deletion and DQA1*0301 Gene: Genetic Risk Factors for IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein Nephritis. Nephron. 1996;73(3):390-5.

61. Stefansson Thors V, Kolka R, Sigurdardottir SL, Edvardsson VO, Arason G, Haraldsson A. Increased Frequency of C4B*Q0 Alleles in Patients with Henoch-Schonlein Purpura. Scand J Immunol. mars 2005;61(3):274-8.

62. Yang Y-H, Lai H-J, Kao C-K, Lin Y-T, Chiang B-L. The association between transforming growth factor-B gene promoter C-509T polymorphism and Chinese children with Henoch-Schonlein purpura. Pediatr Nephrol [Internet]. sept 2004

63. Wang J-J, Shi Y-P, Huang Y, Wu C, Li X-C. Association of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms with Henoch-Schonlein purpura nephritis in children. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin J Contemp Pediatr. févr 2013;15(2):88-90.

64. Ding G-X, Wang C-H, Che R-C, Guan W-Z, Yuan Y-G, Su M, et al. Heat shock protein 70-2 and tumor necrosis factor-α gene polymorphisms in Chinese children with Henoch-Schönlein purpura. World J Pediatr. févr 2016;12(1):49-54.

65. Amoli MM, Calviño MC, Garcia-Porrua C, Llorca J, Ollier WER, Gonzalez-Gay MA. Interleukin 1beta gene polymorphism association with severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. J Rheumatol. févr 2004;31(2):295-8.

66. López-Mejías R, Genre F, Remuzgo-Martínez S, Sevilla Pérez B, Castañeda S, Llorca J, et al. Interleukin 1 beta (IL1ß) rs16944 genetic variant as a genetic marker of severe renal manifestations and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. Clin Exp Rheumatol. juin 2016;34(3 Suppl 97):S84-88.

67. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calviño MC, Garcia-Porrua C, Ollier WER, et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with severe renal involvement and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. J Rheumatol. juill 2002;29(7):1404-7.

68. Liu ZH, Cheng ZH, Yu YS, Tang Z, Li LS. Interleukin-1 receptor antagonist allele: is it a genetic link between Henoch-Schönlein nephritis and IgA nephropathy? Kidney Int. juin 1997;51(6):1938-42.

69. Torres O, Palomino-Morales R, Miranda-Filloy JA, Vazquez-Rodriguez TR, Martin J, Gonzalez-Gay MA. IL-18 gene polymorphisms in Henoch-Schönlein purpura. Clin Exp Rheumatol. févr 2010;28(1 Suppl 57):114.

70. Amoli MM, Martin J, Miranda-Filloy JA, Garcia-Porrua C, Ollier WE, Gonzalez-Gay MA. Lack of association between interleukin-6 promoter polymorphism at position-174 and Henoch-Schönlein purpura. Clin Exp Rheumatol. 2007;25(1 Suppl 44):S6–9.

71. López-Mejías R, Sevilla Pérez B, Genre F, Castañeda S, Ortego-Centeno N, Llorca J, et al. No evidence of association between functional polymorphisms located within IL6R and IL6ST genes and Henoch-Schönlein purpura: IL6R and IL6ST and Henoch-Schönlein purpura. Tissue Antigens. déc 2013;82(6):416-9.

72. López-Mejías R, Sevilla Pérez B, Genre F, Castañeda S, Ortego-Centeno N, Miranda-Filloy JA, et al. Lack of association between IL6 gene and Henoch-Schönlein purpura. Clin Exp Rheumatol. juin 2014;32(3 Suppl 82):S141-142.

73. Xu H, Li W, Fu H, Jiang G. Interferon-gamma gene polymorphism +874 (a/t) in Chinese children with Henoch-Schonlein purpura. Iran J Allergy Asthma Immunol. juin 2014;13(3):184-9.

74. Gershoni-Baruch R, Broza Y, Brik R. Prevalence and significance of mutations in the familial Mediterranean fever gene in Henoch-Schönlein purpura. J Pediatr. nov 2003;143(5):658-61.

75. Ozçakar ZB, Yalçinkaya F, Cakar N, Acar B, Kasapçopur O, Ugüten D, et al. MEFV mutations modify the clinical presentation of Henoch-Schönlein purpura. J Rheumatol. déc 2008;35(12):2427-9.

76. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. Nat Immunol. août 2016;17(8):914-21.

77. Georgin-Lavialle S, Hentgen V, Stankovic Stojanovic K, Bachmeyer C, Rodrigues F, Savey L, et al. La fièvre méditerranéenne familiale. Rev Médecine Interne. avr 2018;39(4):240-55.

78. De Carvalho M, Adotévi O, Frenkel V, Thibault G, Le Naour R. Immunité adaptative : activation et polarisation des lymphocytes T.

79. Siri A, de Boysson H, Boursier G. Actualité sur les lymphocytes T régulateurs CD4 +. médecine/sciences. juin 2012;28(6-7):646-51.

80. Essakalli M, Brick C, Bennani N, Benseffaj N, Ouadghiri S, Atouf O. Le lymphocyte TH17 dernier-né de la famille des lymphocytes T CD4+. Pathol Biol. déc 2010;58(6):437-43.

81. Chen O, Zhu X, Ren H, Wang Y, Sun R. The imbalance of Th17/Treg in Chinese children with Henoch-Schonlein purpura. Int Immunopharmacol. mai 2013;16(1):67-71.

82. Li Y-Y, Li C-R, Wang G-B, Yang J, Zu Y. Investigation of the change in $CD4^+$ T cell subset in children with Henoch-Schonlein purpura. Rheumatol Int. déc 2012;32(12):3785-92.

83. Jen H-Y, Chuang Y-H, Lin S-C, Chiang B-L, Yang Y-H. Increased serum interleukin-17 and peripheral Th17 cells in children with acute Henoch-Schönlein purpura. Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol. déc 2011;22(8):862-8.

84. Gülhan B, Orhan D, Kale G, Besbas N, Özen S. Studying cytokines of T helper cells in the kidney disease of IgA vasculitis (Henoch–Schönlein purpura). Pediatr Nephrol. août 2015;30(8):1269-77.

85. Turner J-E, Paust H-J, Steinmetz OM, Panzer U. The Th17 immune response in renal inflammation. Kidney Int. juin 2010;77(12):1070-5.

86. Yazici MU, Orhan D, Kale G, Besbas N, Ozen S. Studying IFN-gamma, IL-17 and FOXP3 in pediatric lupus nephritis. Pediatr Nephrol Berl Ger. mai 2014;29(5):853-62.

87. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. Kidney Int. mai 2012;81(9):833-43.

88. Pan Y, Ye Q, Shao W, Shang S, Mao J, Zhang T, et al. Relationship between immune parameters and organ involvement in children with Henoch-Schonlein purpura. PloS One. 2014;9(12):e115261.

89. Audemard-Verger A, Pillebout E, Jamin A, Berthelot L, Aufray C, Martin B, et al. Recruitment of CXCR3+ T cells into injured tissues in adult IgA vasculitis patients correlates with disease activity. J Autoimmun [Internet]. févr 2019

90. Binard A, Saraux A. Inflammation rhumatismale. EMC - Appar Locomoteur. janv 2006;1(1):1-20.

91. Besbas N, Saatci U, Ruacan S, Ozen S, Sungur A, Bakkaloglu A, et al. The role of cytokines in Henoch Schonlein purpura. Scand J Rheumatol. 1997;26(6):456-60.

92. Yang YH, Lai HJ, Huang CM, Wang LC, Lin YT, Chiang BL. Sera from children with active Henoch-Schönlein purpura can enhance the production of interleukin 8 by human umbilical venous endothelial cells. Ann Rheum Dis. nov 2004;63(11):1511-3.

93. Wu TH, Wu SC, Huang TP, Yu CL, Tsai CY. Increased excretion of tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta in urine from patients with IgA nephropathy and Schönlein-Henoch purpura. Nephron. 1996;74(1):79-88.

94. Lin C-Y, Yang Y-H, Lee C-C, Huang C-L, Wang L-C, Chiang B-L. Thrombopoietin and interleukin-6 levels in Henoch-Schönlein purpura. J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi. déc 2006;39(6):476-82.

95. Yang Y-H, Chuang Y-H, Wang L-C, Huang H-Y, Gershwin ME, Chiang B-L. The immunobiology of Henoch–Schönlein purpura. Autoimmun Rev. janv 2008;7(3):179-84.

96. Chen T, Jia R, Guo Z, Cao N, Li M, Jiao X. Elevated serum interleukin-33 levels in patients with Henoch-Schönlein purpura. Arch Dermatol Res. mars 2013;305(2):173-7.

97. Rostoker G, Rymer JC, Bagnard G, Petit-Phar M, Griuncelli M, Pilatte Y. Imbalances in serum proinflammatory cytokines and their soluble receptors: a putative role in the progression of idiopathic IgA nephropathy (IgAN) and Henoch-Schönlein purpura nephritis, and a potential target of immunoglobulin therapy? Clin Exp Immunol. déc 1998;114(3):468-76.

98. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. Blood. 1 oct 1994;84(7):2068-101.

99. Kimura S, Takeuchi S, Soma Y, Kawakami T. Raised serum levels of interleukins 6 and 8 and antiphospholipid antibodies in an adult patient with Henoch-Schönlein purpura. Clin Exp Dermatol. oct 2013;38(7):730-6.

100. Pillebout E, Jamin A, Ayari H, Housset P, Pierre M, Sauvaget V, et al. Biomarkers of IgA vasculitis nephritis in children. PloS One. 2017;12(11):e0188718.

101. Berthelot L, Jamin A, Viglietti D, Chemouny JM, Ayari H, Pierre M, et al. Value of biomarkers for predicting immunoglobulin A vasculitis nephritis outcome in an adult prospective cohort. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 3 nov 2017; Disponible sur: https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfx300/4591654

102. Kuret T, Lakota K, Žigon P, Ogrič M, Sodin-Šemrl S, Čučnik S, et al. Insight into inflammatory cell and cytokine profiles in adult IgA vasculitis. Clin Rheumatol. févr 2019;38(2):331-8.

103. Wu L, Yuan L-P, Fei W-J, Deng F, Zhang Q, Hu B, et al. Impact of sera from children with active Henoch-Schönlein purpura on human umbilical venous endothelial cells (HUVECs) and protective effects of methylprednisolone against HUVECs injury. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin J Contemp Pediatr. janv 2012;14(1):59-63.

104. Yang Y-H, Huang Y-H, Lin Y-L, Wang L-C, Chuang Y-H, Yu H-H, et al. Circulating IgA from acute stage of childhood Henoch-Schönlein purpura can enhance endothelial interleukin (IL)-8 production through MEK/ERK signalling pathway. Clin Exp Immunol. mai 2006;144(2):247-53.

105. Harada K, Akai Y, Kurumatani N, Iwano M, Saito Y. Prognostic value of urinary interleukin 6 in patients with IgA nephropathy: an 8-year follow-up study. Nephron. déc 2002;92(4):824-6.

106. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. Immunity. nov 2005;23(5):479-90.

107. Yang Z, Liang Y, Xi W, Li C, Zhong R. Association of increased serum IL-33 levels with clinical and laboratory characteristics of systemic lupus erythematosus in Chinese population. Clin Exp Med. juin 2011;11(2):75-80.

108. Choi Y-S, Choi H-J, Min J-K, Pyun B-J, Maeng Y-S, Park H, et al. Interleukin-33 induces angiogenesis and vascular permeability through ST2/TRAF6-mediated endothelial nitric oxide production. Blood. 1 oct 2009;114(14):3117-26.

109. Demyanets S, Konya V, Kastl SP, Kaun C, Rauscher S, Niessner A, et al. Interleukin-33 induces expression of adhesion molecules and inflammatory activation in human endothelial cells and in human atherosclerotic plaques. Arterioscler Thromb Vasc Biol. sept 2011;31(9):2080-9.

110. Carlo DVG, Rosa P, Maria A, Laura P, Gabriella A, Giuseppe L, et al. Cytokine Pattern and Endothelium Damage Markers in Henoch-Schönlein Purpura. Immunopharmacol Immunotoxicol. sept 2008;30(3):623-9.

111. Gattorno M, Vignola S, Barbano G, Sormani MP, Sabatini F, Buoncompagni A, et al. Tumor necrosis factor induced adhesion molecule serum concentrations in Henoch-Schönlein purpura and pediatric systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. sept 2000;27(9):2251-5.

112. Gok F, Ugur Y, Ozen S, Dagdeviren A. Pathogenesis-related adhesion molecules in Henoch-Schonlein vasculitis. Rheumatol Int. févr 2008;28(4):313-6.

113. Chen T, Guo Z-P, Li M-M, Li J-Y, Jiao X-Y, Zhang Y-H, et al. Tumour necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK), an important mediator of endothelial inflammation, is associated with the pathogenesis of Henoch-Schonlein purpura: TWEAK in Henoch-Schonlein purpura. Clin Exp Immunol. oct 2011;166(1):64-71.

114. Xu W-D, Zhao Y, Liu Y. Role of the TWEAK/Fn14 pathway in autoimmune diseases. Immunol Res. févr 2016;64(1):44-50.

115. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. Arthritis Rheum. août 1990;33(8):1114-21.

116. Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Edworthy SM, Fauci AS, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. Arthritis Rheum. août 1990;33(8):1108-13.

117. Helander SD, De Castro FR, Gibson LE. Henoch-Schönlein purpura: clinicopathologic correlation of cutaneous vascular IgA deposits and the relationship to leukocytoclastic vasculitis. Acta Derm Venereol. mars 1995;75(2):125-9.

118. Ozen S. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis. 3 nov 2005;65(7):936-41.

119. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schonlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis. 1 mai 2010;69(5):798-806.

120. Hočevar A, Rotar Z, Jurčić V, Pižem J, Čučnik S, Vizjak A, et al. IgA vasculitis in adults: the performance of the EULAR/PRINTO/PRES classification criteria in adults. Arthritis Res Ther [Internet]. déc 2016;18(1). Disponible sur: http://arthritis-research.com/content/18/1/58

121. Pillebout É, Nochy D, Thervet É. Purpura rhumatoïde. Néphrologie Thérapeutique. déc 2009;5(7):663-75.

122. Saulsbury F. Hemorrhagic bullous lesions in Henoch-Schonlein purpura. Pediatr Dermatol. sept 1998;15(5):357-9.

123. Pillebout é., Verine J. Purpura rhumatoïde de l'adulte. Rev Médecine Interne. juin 2014;35(6):372-81.

124. McCarthy HJ, Tizard EJ. Clinical practice : Diagnosis and management of Henoch–Schönlein purpura. Eur J Pediatr. juin 2010;169(6):643-50.

125. Chang W-L, Yang Y-H, Lin Y-T, Chiang B-L. Gastrointestinal manifestations in Henoch-Schönlein purpura: a review of 261 patients. Acta Paediatr. 1 nov 2004;93(11):1427-31.

126. Kawasaki M, Hizawa K, Aoyagi K, Kuroki F, Nakahara T, Sakamoto K, et al. Ileitis caused by Henoch-Schönlein purpura. An endoscopic view of the terminal ileum. J Clin Gastroenterol. juill 1997;25(1):396-8.

127. Menon P, Singh S, Ahuja N, Winter TA. Gastrointestinal Manifestations of Henoch-Schoenlein Purpura. Dig Dis Sci. janv 2013;58(1):42-5.

128. Uppal SS, Hussain MAS, Al-Raqum HA, Nampoory MRN, Al-Saeid K, Al-Assousi A, et al. Henoch-Schonlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study. Clin Exp Rheumatol. 2006;24(2):S26.

129. Blanco R, Martínez-Taboada VM, Rodríguez-Valverde V, García-Fuentes M, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome. Arthritis Rheum. mai 1997;40(5):859-64.

130. García-Porrúa C, Calviño MC, Llorca J, Couselo JM, González-Gay MA. Henoch-Schönlein purpura in children and adults: Clinical differences in a defined population. Semin Arthritis Rheum. déc 2002;32(3):149-56.

131. Yong AM-Y, Lee S-X, Tay Y-K. The profile of adult onset Henoch–Schönlein purpura in an Asian population. Int J Dermatol. 2015;54(11):1236–1241.

132. Gupta V, Aggarwal A, Gupta R, Chandra Chowdhury A, Agarwal V, Lawrence A, et al. Differences between adult and pediatric onset Henoch-Schonlein purpura from North India. Int J Rheum Dis. 2018;21(1):292–298.

133. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Holtta T, et al. Renal manifestations of Henoch-Schonlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. Arch Dis Child. 1 nov 2010;95(11):877-82.

134. Chang W-L, Yang Y-H, Wang L-C, Lin Y-T, Chiang B-L. Renal manifestations in Henoch–Schönlein purpura: a 10-year clinical study. Pediatr Nephrol. sept 2005;20(9):1269-72.

135. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. Arch Dis Child. 1 sept 2005;90(9):916-20.

136. Heaton JM, Turner DR, Cameron JS. Localization of glomerular ‘‘deposits’’ in Henoch-Schonlein nephritis. Histopathology. 1977;(1):93—104.

137. Rostoker G. Schonlein-Henoch Purpura in Children and Adults: Diagnosis, Pathophysiology and Management. BioDrugs. 2001;15(2):99-138.

138. Trygstad CW, Stiehm ER. Elevated serum IgA globulin in anaphylactoid purpura. Pediatrics. 1971;47:1023.

139. Davin J-C, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? Kidney Int. mars 2001;59(3):823-34.

140. Lin Q, Min Y, Li Y, Zhu Y, Song X, Xu Q, et al. Henoch–Schönlein purpura with hypocomplementemia. Pediatr Nephrol. mai 2012;27(5):801-6.

141. Calvo-Río V, Hernández JL, Ortiz-Sanjuán F, Loricera J, Palmou-Fontana N, González-Vela MC, et al. Relapses in patients with Henoch–Schönlein purpura: Analysis of 417 patients from a single center. Medicine (Baltimore). juill 2016;95(28):e4217.

142. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. The Lancet. août 2002;360(9334):666-70.

143. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. Lancet Lond Engl. 1 févr 1992;339(8788):280-2.

144. Meadow SR, Glasgow EF, White RH, Moncrieff MW, Cameron JS, Ogg CS. Schönlein-Henoch nephritis. Q J Med. juill 1972;41(163):241-58.

145. Schärer K, Krmar R, Querfeld U, Ruder H, Waldherr R, Schaefer F. Clinical outcome of Schönlein-Henoch purpura nephritis in children. Pediatr Nephrol. 24 nov 1999;13(9):816-23.

146. Ronkainen J, Ala-Houhala M, Huttunen NP, Jahnukainen T, Koskimies O, Ormälä T, et al. Outcome of Henoch-Schoenlein nephritis with nephrotic-range proteinuria. Clin Nephrol. août 2003;60(2):80-4.

147. Koskimies O, Rapola J, Savilahti E, Vilska J. Renal involvement in Schönlein-Henoch purpura. Acta Paediatr. mai 1974;63(3):357-63.

148. Yoshikawa N, Ito H, Yoshiya K, Nakahara C, Yoshiara S, Hasegawa O, et al. Henoch-Schoenlein nephritis and IgA nephropathy in children: a comparison of clinical course. Clin Nephrol. mai 1987;27(5):233-7.

149. Counahan R, Winterborn MH, White RH, Heaton JM, Meadow SR, Bluett NH, et al. Prognosis of Henoch-Schonlein nephritis in children. BMJ. 2 juill 1977;2(6078):11-4.

150. Niaudet P, Habib R. Schönlein-Henoch purpura nephritis: pronostic factors and therapy. Ann Med Interne (Paris). 1994;145(8):577-80.

151. Coppo R, Mazzucco G, Cagnoli L, Lupo A, Schena FP. Long-term prognosis of Henoch-Schönlein nephritis in adults and children. Italian Group of Renal Immunopathology Collaborative Study on Henoch-Schönlein purpura. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. nov 1997;12(11):2277-83.

152. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, Nemoto K, Nozawa R, Suzuki S, et al. Clinical and pathological features of children with Henoch-Schoenlein purpura nephritis: risk factors associated with poor prognosis. Clin Nephrol. sept 2003;60(3):153-60.

153. Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Antikainen M, Merenmies J, Rajantie J, et al. Early prednisone therapy in Henoch-Schönlein purpura: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr. août 2006;149(2):241-7.

154. Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Holtta T, et al. Clinical course of extrarenal symptoms in Henoch-Schonlein purpura: a 6-month prospective study. Arch Dis Child. 1 nov 2010;95(11):871-6.

155. Harper RM, Allen BS. Use of Colchicine in the Treatment of Behçet's Disease. Int J Dermatol. nov 1982;21(9):551-4.

156. Saatçi ü., Ozen S, Özdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R, et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognostic factors of amyloidosis. Eur J Pediatr. 25 juill 1997;156(8):619-23.

157. Callen JP. Colchicine is effective in controlling chronic cutaneous leukocytoclastic vasculitis. J Am Acad Dermatol. août 1985;13(2 Pt 1):193-200.

158. Pyne D. Colchicine for the treatment of recurrent Henoch-Schonlein purpura in an adult. Rheumatology. 1 déc 2001;40(12):1430-1.

159. Padeh S, Passwell JH. Successful treatment of chronic HenochSchonlein purpura with colchicine and aspirin. IMAJ. 2000;2(6):482–483.

160. Mazille N, Lipsker D, Fischbach M. Dapsone for chronic skin lesions in 3 children suffering from Henoch–Schönlein vasculitis. Arch Pediatr. 2011;(18):1201–4.

161. Bech AP, Reichert LJ, Cohen Tervaert JW. Dapsone for the treatment of chronic IgA vasculitis (Henoch-Schonlein). Neth J Med. mai 2013;71(4):220-1.

162. Papandreou T, Dürken M, Goebeler M, Hoeger PH, Goerdt S, Peitsch WK. Chronic recalcitrant Henoch-Schönlein purpura: successful treatment with dapsone. Eur J Dermatol EJD. oct 2010;20(5):639-40.

163. Iqbal H, Evans A. Dapsone therapy for Henoch-Schönlein purpura: a case series. Arch Dis Child. sept 2005;90(9):985-6.

164. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, Burnham JM, Feudtner C. Effects of Corticosteroid on Henoch-Schonlein Purpura: A Systematic Review. PEDIATRICS. 1 nov 2007;120(5):1079-87.

165. Rosenblum ND, Winter HS. Steroid effects on the course of abdominal pain in children with Henoch-Schonlein purpura. Pediatrics. juin 1987;79(6):1018-21.

166. Leung SP. Use of intravenous hydrocortisone in Henoch-Schonlein purpura. J Paediatr Child Health. juin 2001;37(3):309-10.

167. Allen DM, Diamond LK, Howell DA. Anaphylactoid purpura in children (Schonlein-Henoch syndrome): review with a follow-up of the renal complications. AMA J Dis Child. juin 1960;99:833-54.

168. Szer IS. Gastrointestinal and renal involvement in vasculitis: management strategies in Henoch-Schönlein purpura. Cleve Clin J Med. mai 1999;66(5):312-7.

169. Lamireau T, Rebouissoux L, Hehunstre J-P. Intravenous immunoglobulin therapy for severe digestive manifestations of Henoch-Schönlein purpura. Acta Paediatr. 2 janv 2007;90(9):1081-2.

170. Wortmann SB, Fiselier TJW, Van De Kar NCAJ, Aarts RAHM, Warris A, Draaisma JMT. Refractory severe intestinal vasculitis due to Henoch-Schönlein Purpura: successful treatment with plasmapheresis. Acta Paediatr. 1 mai 2006;95(5):622-3.

171. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide) lines—application to the individual patient. Kidney Int. 2012;82(8):840–856.

172. Chapter 11: Henoch-Schönlein purpura nephritis. Kidney Int Suppl. juin 2012;2(2):218-20.

173. Bergstein J, Leiser J, Andreoli SP. Response of crescentic Henoch-Schoenlein purpura nephritis to corticosteroid and azathioprine therapy. Clin Nephrol. janv 1998;49(1):9-14.

174. Tarshish P, Bernstein J, Edelmann CM. Henoch-Schonlein purpura nephritis: course of disease and efficacy of cyclophosphamide. Pediatr Nephrol. 1 janv 2004;19(1):51-6.

175. Shin JI, Park JM, Shin YH, Kim JH, Lee JS, Kim PK, et al. Can azathioprine and steroids alter the progression of severe Henoch-Schönlein nephritis in children? Pediatr Nephrol. août 2005;20(8):1087-92.

176. Jauhola O, Ronkainen J, Autio-Harmainen H, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, et al. Cyclosporine A vs. methylprednisolone for Henoch–Schönlein nephritis: a randomized trial. Pediatr Nephrol. déc 2011;26(12):2159-66.

177. Ren P, Han F, Chen L, Xu Y, Wang Y, Chen J. The Combination of Mycophenolate Mofetil with Corticosteroids Induces Remission of Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. Am J Nephrol. 2012;36(3):271-7.

178. Kalliakmani P, Benou E, Goumenos DS. Cyclosporin A in adult patients with Henoch-Schönlein purpura nephritis and nephrotic syndrome; 5 case reports. Clin Nephrol. avr 2011;75(4):380-3.

179. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, Ouslimani A, Thervet E, the CESAR study group. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein Purpura. Kidney Int. sept 2010;78(5):495-502.

180. Maritati F, Fenoglio R, Pillebout E, Emmi G, Urban ML, Rocco R, et al. Brief Report: Rituximab for the Treatment of Adult-Onset IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein). Arthritis Rheumatol. janv 2018;70(1):109-14.

181. Hattori M, Ito K, Konomoto T, Kawaguchi H, Yoshioka T, Khono M. Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schönlein purpura nephritis in children. Am J Kidney Dis. mars 1999;33(3):427-33.

182. Kusuda A, Migita K, Tsuboi M, Degawa M, Matsuoka N, Tominaga M, et al. Successful treatment of adult-onset Henoch-Schönlein purpura nephritis with high-dose immunoglobulins. Intern Med Tokyo Jpn. avr 1999;38(4):376-9.

183. Kawasaki Y, Suzuki J, Murai M, Takahashi A, Isome M, Nozawa R, et al. Plasmapheresis therapy for rapidly progressive Henoch-Schonlein nephritis. Pediatr Nephrol [Internet]. août 2004 [cité 28 janv 2019];19(8). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/s00467-004-1514-0

184. Rostoker G, Desvaux-Belghiti D, Pilatte Y, Petit-Phar M, Philippon C, Deforges L, et al. Immunomodulation with Low-Dose Immunoglobulins for Moderate IgA Nephropathy and Henoch-Schönlein Purpura. Nephron. 1995;69(3):327-34.

185. Augusto J-F, Sayegh J, Delapierre L, Croue A, Tollis F, Cousin M, et al. Addition of Plasma Exchange to Glucocorticosteroids for the Treatment of Severe Henoch-Schönlein Purpura in Adults: A Case Series. Am J Kidney Dis. mai 2012;59(5):663-9.

186. Audemard-Verger A, Pillebout E, Guillevin L, Thervet E, Terrier B. IgA vasculitis (Henoch–Shönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. Autoimmun Rev. juill 2015;14(7):579-85.

187. Ilan Y, Naparstek Y. Schönlein-Henoch syndrome in adults and children. In: Seminars in arthritis and rheumatism. Elsevier; 1991. p. 103–109.

188. Prais D, Amir J, Nussinovitch M. Recurrent Henoch-Schönlein purpura in children. JCR J Clin Rheumatol. 2007;13(1):25–28.

189. Shin JI, Park JM, Shin YH, Hwang DH, Kim JH, Lee JS. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch–Schönlein purpura. Scand J Rheumatol. janv 2006;35(1):56-60.

190. Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A, Chanal J, Amoura Z, Le Gouellec N, et al. Characteristics and Management of IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein) in Adults: Data From 260 Patients Included in a French Multicenter Retrospective Survey: IgA VASCULITIS IN ADULTS. Arthritis Rheumatol. sept 2017;69(9):1862-70.

191. Daroux M, Gaxatte C, Puisieux F, Corman B, Boulanger É. Vieillissement rénal : facteurs de risque et néphroprotection. Presse Médicale. nov 2009;38(11):1667-79.

192. Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Navolotskaia O, Ledue TB, Craig WY. Reference distributions for immunoglobulins A, G, and M: a practical, simple, and clinically relevant approach in a large cohort. J Clin Lab Anal. 1998;12(6):363–370.

193. Ritchie RF, Palomaki GE, Neveux LM, Navolotskaia O. Reference distributions for immunoglobulins A, G, and M: a comparison of a large cohort to the world's literature. J Clin Lab Anal. 1998;12(6):371–377.

194. Listi F, Candore G, Modica MA, Russo M, Lorenzo GD, Esposito-Pellitteri M, et al. A Study of Serum Immunoglobulin Levels in Elderly Persons That Provides New Insights into B Cell Immunosenescence. Ann N Y Acad Sci. 1 nov 2006;1089(1):487-95.

195. Lock RJ, Unsworth DJ. Immunoglobulins and immunoglobulin subclasses in the elderly. Ann Clin Biochem. 2003;40(2):143–148.

196. Black RA, Kronheim SR, Cantrell M, Deeley MC, March CJ, Prickett KS, et al. Generation of biologically active interleukin-1 beta by proteolytic cleavage of the inactive precursor. J Biol Chem. 5 juill 1988;263(19):9437-42.

197. Thornberry NA, Bull HG, Calaycay JR, Chapman KT, Howard AD, Kostura MJ, et al. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 beta processing in monocytes. Nature. 30 avr 1992;356(6372):768-74.

198. Hoffman HM, Brydges SD. Genetic and molecular basis of inflammasome-mediated disease. J Biol Chem. 1 avr 2011;286(13):10889-96.

199. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. Nat Rev Rheumatol. avr 2010;6(4):232-41.

200. Dinarello CA, Ikejima T, Warner SJ, Orencole SF, Lonnemann G, Cannon JG, et al. Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. J Immunol Baltim Md 1950. 15 sept 1987;139(6):1902-10.

201. Dinarello CA, van der Meer JWM. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. Semin Immunol. déc 2013;25(6):469-84.

202. Braddock M, Quinn A. Targeting IL-1 in inflammatory disease: new opportunities for therapeutic intervention. Nat Rev Drug Discov. avr 2004;3(4):330-40.

203. Satsangi J, Wolstencroft RA, Cason J, Ainley CC, Dumonde DC, Thompson RP. Interleukin 1 in Crohn's disease. Clin Exp Immunol. mars 1987;67(3):594-605.

204. Mahida YR, Wu K, Jewell DP. Enhanced production of interleukin 1-beta by mononuclear cells isolated from mucosa with active ulcerative colitis of Crohn's disease. Gut. 1 juin 1989;30(6):835-8.

205. Ligumsky M, Simon PL, Karmeli F, Rachmilewitz D. Role of interleukin 1 in inflammatory bowel disease--enhanced production during active disease. Gut. 1 juin 1990;31(6):686-9.

206. Reinecker H-C, Steffen M, Witthoeft T, Pflueger I, Schreiber S, MAcDERMOTT RP, et al. Enhand secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1β by isolated lamina ropria monouclear cells from patients with ulcretive cilitis and Crohn's disease. Clin Exp Immunol. 28 juin 2008;94(1):174-81.

207. McAlindon ME, Hawkey CJ, Mahida YR. Expression of interleukin 1beta and interleukin 1beta converting enzyme by intestinal macrophages in health and inflammatory bowel disease. Gut. 1 févr 1998;42(2):214-9.

208. Casini-Raggi V, Kam L, Chong YJ, Fiocchi C, Pizarro TT, Cominelli F. Mucosal imbalance of IL-1 and IL-1 receptor antagonist in inflammatory bowel disease. A novel mechanism of chronic intestinal inflammation. J Immunol Baltim Md 1950. 1 mars 1995;154(5):2434-40.

209. Ludwiczek O, Vannier E, Borggraefe I, Kaser A, Siegmund B, Dinarello CA, et al. Imbalance between interleukin-1 agonists and antagonists: relationship to severity of inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol. nov 2004;138(2):323-9.

210. Cominelli F, Nast CC, Clark BD, Schindler R, Lierena R, Eysselein VE, et al. Interleukin 1 (IL-1) gene expression, synthesis, and effect of specific IL-1 receptor blockade in rabbit immune complex colitis. J Clin Invest. 1 sept 1990;86(3):972-80.

211. Okayasu I, Hatakeyama S, Yamada M, Ohkusa T, Inagaki Y, Nakaya R. A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. Gastroenterology. mars 1990;98(3):694-702.

212. McCall RD, Haskill S, Zimmermann EM, Lund PK, Thompson RC, Sartor RB. Tissue interleukin 1 and interleukin-1 receptor antagonist expression in enterocolitis in resistant and susceptible rats. Gastroenterology. 1994;106(4):960–972.

213. Thomas TK, Will PC, Srivastava A, Wilson CL, Harbison M, Little J, et al. Evaluation of an interleukin-1 receptor antagonist in the rat acetic acid-induced colitis model. Agents Actions. sept 1991;34(1-2):187-90.

214. Cominelli F, Nast CC, Duchini A, Lee M. Recombinant interleukin-1 receptor antagonist blocks the proinflammatory activity of endogenous interleukin-1 in rabbit immune colitis. Gastroenterology. juill 1992;103(1):65-71.

215. Siegmund B, Lehr H-A, Fantuzzi G, Dinarello CA. IL-1 -converting enzyme (caspase-1) in intestinal inflammation. Proc Natl Acad Sci. 6 nov 2001;98(23):13249-54.

216. Müller AJ, Hoffmann C, Galle M, Van Den Broeke A, Heikenwalder M, Falter L, et al. The S. Typhimurium Effector SopE Induces Caspase-1 Activation in Stromal Cells to Initiate Gut Inflammation. Cell Host Microbe. août 2009;6(2):125-36.

217. Ng J, Hirota SA, Gross O, Li Y, Ulke–Lemee A, Potentier MS, et al. Clostridium difficile Toxin–Induced Inflammation and Intestinal Injury Are Mediated by the Inflammasome. Gastroenterology. août 2010;139(2):542-552.e3.

218. Coccia M, Harrison OJ, Schiering C, Asquith MJ, Becher B, Powrie F, et al. IL-1β mediates chronic intestinal inflammation by promoting the accumulation of IL-17A secreting innate lymphoid cells and $CD4^+$ Th17 cells. J Exp Med. 27 août 2012;209(9):1595-609.

219. Chapitre 10 Détection/dosage des cytokines et de leurs récepteurs. In: Méthodes en immunologie. Elsevier Masson SAS. 2014.

220. Bienvenu J, Monneret G, Fabien N, Gutowski M-C. Les cytokines : Méthodes d'exploration et intérêt clinique. Rev Fr Lab. déc 2000;2000(328):37-46.

221. Chowdhury F, Williams A, Johnson P. Validation and comparison of two multiplex technologies, Luminex® and Mesoscale Discovery, for human cytokine profiling. J Immunol Methods. janv 2009;340(1):55-64.

222. Bastarache JA, Koyama T, Wickersham NE, Ware LB. Validation of a multiplex electrochemiluminescent immunoassay platform in human and mouse samples. J Immunol Methods. juin 2014;408:13-23.

223. Dayer J-M. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis. Rheumatology. 1 mai 2003;42(90002):3ii-10.

224. Goldring MB, Sohbat E, Elwell JM, Chang JY. Etodolac preserves cartilage-specific phenotype in human chondrocytes: effects on type II collagen synthesis and associated mRNA levels. Eur J Rheumatol Inflamm. 1990;10(1):10-21.

225. Goldring MB, Suen L-F, Yamin R, Lai W-FT. Regulation of Collagen Gene Expression by Prostaglandins and Interleukin-1beta in Cultured Chondrocytes and Fibroblasts. Am J Ther. janv 1996;3(1):9-16.

226. Cao M, Westerhausen-Larson A, Niyibizi C, Kavalkovich K, Georgescu HI, Rizzo CF, et al. Nitric oxide inhibits the synthesis of type-II collagen without altering Col2A1 mRNA abundance: prolyl hydroxylase as a possible target. Biochem J. 15 mai 1997;324 (Pt 1):305-10.

227. Häuselmann HJ, Oppliger L, Michel BA, Stefanovic-Racic M, Evans CH. Nitric oxide and proteoglycan biosynthesis by human articular chondrocytes in alginate culture. FEBS Lett. 3 oct 1994;352(3):361-4.

228. Taskiran D, Stefanovic-Racic M, Georgescu H, Evans C. Nitric oxide mediates suppression of cartilage proteoglycan synthesis by interleukin-1. Biochem Biophys Res Commun. 15 avr 1994;200(1):142-8.

229. Blanco FJ, Ochs RL, Schwarz H, Lotz M. Chondrocyte apoptosis induced by nitric oxide. Am J Pathol. janv 1995;146(1):75-85.

230. Clancy RM, Amin AR, Abramson SB. The role of nitric oxide in inflammation and immunity. Arthritis Rheum. juill 1998;41(7):1141-51.

231. Sasaki K, Hattori T, Fujisawa T, Takahashi K, Inoue H, Takigawa M. Nitric oxide mediates interleukin-1-induced gene expression of matrix metalloproteinases and basic fibroblast growth factor in cultured rabbit articular chondrocytes. J Biochem (Tokyo). mars 1998;123(3):431-9.

232. Maneiro E, López-Armada MJ, Fernández-Sueiro JL, Lema B, Galdo F, Blanco FJ. Aceclofenac increases the synthesis of interleukin 1 receptor antagonist and decreases the production of nitric oxide in human articular chondrocytes. J Rheumatol. déc 2001;28(12):2692-9.

233. Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, Tardif G, Martel-Pelletier J. The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1ra synthesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritic cartilage degradation. Osteoarthritis Cartilage. mars 1996;4(1):77-84.

234. van de Loo AA, Arntz OJ, Bakker AC, van Lent PL, Jacobs MJ, van den Berg WB. Role of interleukin 1 in antigen-induced exacerbations of murine arthritis. Am J Pathol. janv 1995;146(1):239-49.

235. Van Lent PL, Van De Loo FA, Holthuysen AE, Van Den Bersselaar LA, Vermeer H, Van Den Berg WB. Major role for interleukin 1 but not for tumor necrosis factor in early cartilage damage in immune complex arthritis in mice. J Rheumatol. déc 1995;22(12):2250-8.

236. Henderson B, Pettipher ER. Arthritogenic actions of recombinant IL-1 and tumour necrosis factor alpha in the rabbit: evidence for synergistic interactions between cytokines in vivo. Clin Exp Immunol. févr 1989;75(2):306-10.

237. Ghivizzani SC, Lechman ER, Tio C, Mulé KM, Chada S, McCormack JE, et al. Direct retrovirus-mediated gene transfer to the synovium of the rabbit knee: implications for arthritis gene therapy. Gene Ther. sept 1997;4(9):977-82.

238. Arner EC, Harris RR, DiMeo TM, Collins RC, Galbraith W. Interleukin-1 receptor antagonist inhibits proteoglycan breakdown in antigen induced but not polycation induced arthritis in the rabbit. J Rheumatol. juill 1995;22(7):1338-46.

239. Joosten LA, Helsen MM, van de Loo FA, van den Berg WB. Anticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. A comparative study using anti-TNF alpha, anti-IL-1 alpha/beta, and IL-1Ra. Arthritis Rheum. mai 1996;39(5):797-809.

240. Joosten LA, Helsen MM, Saxne T, van De Loo FA, Heinegard D, van Den Berg WB. IL-1 alpha beta blockade prevents cartilage and bone destruction in murine type II collagen-induced arthritis, whereas TNF-alpha blockade only ameliorates joint inflammation. J Immunol Baltim Md 1950. 1 nov 1999;163(9):5049-55.

241. Bandara G, Mueller GM, Galea-Lauri J, Tindal MH, Georgescu HI, Suchanek MK, et al. Intraarticular expression of biologically active interleukin 1-receptor-antagonist protein by ex vivo gene transfer. Proc Natl Acad Sci U S A. 15 nov 1993;90(22):10764-8.

242. Hung GL, Galea-Lauri J, Mueller GM, Georgescu HI, Larkin LA, Suchanek MK, et al. Suppression of intra-articular responses to interleukin-1 by transfer of the interleukin-1 receptor antagonist gene to synovium. Gene Ther. janv 1994;1(1):64-9.

243. Roessler BJ, Hartman JW, Vallance DK, Latta JM, Janich SL, Davidson BL. Inhibition of interleukin-1-induced effects in synoviocytes transduced with the human IL-1 receptor antagonist cDNA using an adenoviral vector. Hum Gene Ther. mars 1995;6(3):307-16.

244. Pettit AR, Ji H, von Stechow D, Müller R, Goldring SR, Choi Y, et al. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. Am J Pathol. 2001;159(5):1689–1699.

245. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. Ann Rheum Dis. sept 2004;63(9):1062-8.

246. Nikfar S, Saiyarsarai P, Tigabu BM, Abdollahi M. Efficacy and safety of interleukin-1 antagonists in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int. août 2018;38(8):1363-83.

247. McGonagle D, Tan AL, Madden J, Emery P, McDermott MF. Successful treatment of resistant pseudogout with anakinra. Arthritis Rheum. févr 2008;58(2):631-3.

248. Church LD, Cook GP, McDermott MF. Primer: inflammasomes and interleukin 1β in inflammatory disorders. Nat Clin Pract Rheumatol. janv 2008;4(1):34-42.

249. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp Med. 2 mai 2005;201(9):1479-86.

250. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). Ann Rheum Dis. 1 mai 2011;70(5):747-54.

251. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. Arthritis Rheum. juin 2005;52(6):1794-803.

252. Kalliolias GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA, Andonopoulos AP, Liossis S-NC. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. Ann Rheum Dis. juin 2007;66(6):842-3.

253. Ostendorf B, Iking-Konert C, Kurz K, Jung G, Sander O, Schneider M. Preliminary results of safety and efficacy of the interleukin 1 receptor antagonist anakinra in patients with severe lupus arthritis. Ann Rheum Dis. avr 2005;64(4):630-3.

VII. Annexes

La version éditeur de l'article mis en annexe dans la version papier ne peut être diffusée. C'est la version open access qui est ici référencée avec un accès au texte intégral avec le DOI suivant : 10.1002/art.40178
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.40178

Arthritis & Rheumatology

AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY

AMERICAN COLLEGE of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Vasculitis | Free Access

Characteristics and Management of IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein) in Adults: Data From 260 Patients Included in a French Multicenter Retrospective Survey

Alexandra Audemard-Verger, Benjamin Terrier, Agnès Dechartres, Johan Chanal, Zahir Amoura, Noémie Le Gouellec, Patrice Cacoub, Noémie Jourde-Chiche, Geoffrey Urbanski ... See all authors

First published:12 June 2017 | https://doi.org/10.1002/art.40178 | Citations: 29

La version éditeur de l'article mis en annexe dans la version papier ne peut être diffusée. C'est la notice HAL qui est ici déposée avec un accès au texte intégral via le DOI et sous réserve d'un accès identifié à Science Direct.
https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02407141/

HAL | Episciences.org | Sciencesconf.org | Support | fr | Conn

HAL archives-ouvertes.fr

Accueil | Dépôt | Consultation | Recherche | Documentation

hal-02407141, version 1 | Article dans une revue

Recruitment of CXCR3+ T cells into injured tissues in adult IgA vasculitis patients correlates with disease activity

Alexandra Audemard-Verger [1], Evangeline Pillebout [2], Agnès Jamin [3], Laureline Berthelot [4], Cédric Aufray [5], Bruno Martin [6], Aurélie Sannier [7], Eric Daugas [8], Julie Déchanet-Merville [9], Yolande Richard [5], Renato Monteiro [10], Bruno Lucas [11] Détails

1 CHU Cochin [AP-HP]
2 Service de rhumatologie
3 PEGASE - Physiologie, Environnement et Génétique pour l'Animal et les Systèmes d'Elevage [Rennes]
4 U 699
5 IC UM3 (UMR 8104 / U1016) - Institut Cochin
6 Laboratoire d'Informatique, Signaux, et Systèmes de Sophia-Antipolis (I3S) / Equipe MC3
Laboratoire I3S - MDSC - Modèles Discrets pour les Systèmes Complexes
7 UPD5 Médecine - Université Paris Descartes - Faculté de Médecine
8 UMR 1599
9 CIRID - Composantes innées de la réponse immunitaire et différenciation
10 Immunopathologie rénale, récepteurs et inflammation
11 XLIM-RFEI - RF-ELITE : RF-Electronique Imprimée pour les Télécommunications et l'Energie
XLIM - XLIM : RFEI

IDENTIFIANTS

- HAL Id : **hal-02407141, version 1**
- DOI : **10.1016/j.jaut.2019.01.012**

COLLECTIONS

INRA | UNILIM | I3S | BICHAT | UNAM | XLIM-RFEI | BIOSIT | UNIV-PARIS5 | UNICE | UNIV-COTEDAZUR | UNIV-PARIS7 | USPC | CNRS | XLIM | UP-SANTE

CITATION

Alexandra Audemard-Verger, Evangeline Pillebout, Agnès Jamin, Laureline Berthelot, Cédric Aufray, et al.. Recruitment of CXCR3+ T cells into injured tissues in adult IgA vasculitis patients correlates with disease activity. *Journal of Autoimmunity*, Elsevier, 2019, 99, pp.73-80. (10.1016/j.jaut.2019.01.012). (hal-02407141)

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2019

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : Alice DELAPIERRE

TITRE DE LA THESE **:** Particularités cliniques et physiopathologiques de l'atteinte articulaire au cours de la vascularite à IgA chez l'adulte : étude de deux cohortes françaises.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : L'atteinte articulaire au cours de la vascularite à IgA (VIgA) chez l'adulte est fréquente. Cette étude visait à décrire ces manifestations articulaires, à identifier le phénotype clinico-biologique des patients présentant ces atteintes, et à en étudier la physiopathologie.
Méthodes : Nous avons utilisé les données de l'étude IGAVAS, une cohorte rétrospective multicentrique française, afin de caractériser les atteintes articulaires, et de comparer les phénotypes des patients en fonction de la présence ou non d'une atteinte articulaire. Nous avons comparé les taux sanguins de cytokines et de lymphocytes T en utilisant les données de la cohorte prospective multicentrique française HSPrognosis.
Résultats : Sur 260 patients, 160 avaient une atteinte articulaire, principalement des arthralgies des genoux et des chevilles, résolutives dans 96% des cas. Ces patients étaient plus jeunes (OR=0,87 ; p=0,0021) et présentaient plus d'atteinte digestive (OR=2,08 ; p=0,0116). Il n'y avait pas de différence en termes de rechutes ou de survie. Les patients présentant une atteinte articulaire avaient un taux sérique d'interleukine-1β (IL-1β) plus élevé.
Conclusion : L'atteinte articulaire est fréquente au cours de la VIgA de l'adulte. Il s'agit principalement d'arthralgies des genoux et des chevilles, d'évolution favorable. Ces patients sont plus jeunes et ont plus d'atteintes digestives, or l'atteinte digestive conditionne le pronostic à court terme. Ils ont un taux sérique d'IL-1β plus élevé. Cela suggère l'implication de cette cytokine dans la physiopathologie de l'atteinte articulaire au cours de la VIgA chez l'adulte, et en fait une cible thérapeutique potentielle.

MOTS CLES : Vascularite à IgA ; purpura d'Henoch-Schönlein ; arthrite ; arthralgie ; interleukine-1β

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS **:** Clinical and physiopathological features of joint involvement during IgA vasculitis in adults: study of two French cohorts.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction: Articular involvement in adult form-IgA vasculitis (IgAV) is a frequent manifestation. The aim of this study was to characterize articular involvement, to identify the clinical and biological phenotype of patients with joints involvement and to understand the physiopathological mechanism of this presentation.
Methods: We used data of IGAVAS survey, a French retrospective multicentric cohort, to characterize articular involvement and to compare characteristics of patients with and without joints involvement. We compared cytokine and T-cells concentrations in the plasma using data and samples from HSPrognosis cohort, a French prospective study.
Results: Among 260 patients, 160 had articular involvement, mainly arthralgias of knees and ankles, resolving in 96% cases. Those patients were younger (OR=0.87; p=0.0021) and had more gastro-intestinal tract involvements (OR=2.080; p=0.0116). No difference was demonstrated on relapses or survival. Serum interleukin-1β (IL-1β) level was higher in patients with joints involvement.
Conclusion: Articular involvement is a frequent manifestation of IgAV in adults, mainly arthralgias of knees and ankles, with favorable evolution. It was associated with a younger age and more frequent gastro-intestinal tract involvements, which conditions short term prognosis. Those patients had a higher serum IL-1β level, suggesting implication of IL-1β in articular involvement physiopathology and the potential interest of Il-1 blocking agents in the treatment.

KEY WORDS: IgA vasculitis; Henoch-Schönlein purpura; arthritis; arthralgia; interleukin-1β