



Faculté de médecine

Année 2020/2021

N°

## **Thèse**

Pour le

### **DOCTORAT EN MEDECINE**

par

**Jonathan Wong So**

Né(e) le 20 juin 1991 à Villeneuve sur Lot (47)

---

## **Prévalence et impact clinique du déficit en Alpha 1 antitrypsine au cours des vascularites à IgA de l'adulte**

---

Présentée et soutenue publiquement le **27 octobre 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur François MAILLOT, Médecine Interne, PU-PH, faculté de Médecine, Tours

Membres du Jury :

Docteure Nicole FERREIRA-MALDENT, Médecine Interne et Immunologie Clinique, PH, CHRU-Tours

Docteure Isabelle BENZ DE BRETAGNE, Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, PH, CHRU – Tours

Directrice de thèse :

Docteure Alexandra AUDEMARD-VERGER, Médecine Interne, MCU-PH, Faculté de Médecine, Tours

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

*Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962*

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERHOUEU Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie

MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent .....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine .....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain .....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
ODENT Thierry .....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna .....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean .....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent .....	Physiologie
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe .....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline .....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick .....	Génétique
VAILLANT Loïc .....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane .....	Anatomie
VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

#### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs  
POTIER Alain ..... Médecine Générale  
ROBERT Jean ..... Médecine Générale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine ..... Anglais

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra ..... Médecine interne  
BARBIER Louise ..... Chirurgie digestive  
BINET Aurélien ..... Chirurgie infantile  
BISSON Arnaud ..... Cardiologie (CHRO)  
BRUNAUT Paul ..... Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CAILLE Agnès ..... Biostat., informatique médical et technologies de communication  
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo ..... Rhumatologie (au 01/10/2021)  
CLEMENTY Nicolas ..... Cardiologie  
DENIS Frédéric ..... Odontologie  
DOMELIER Anne-Sophie ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane ..... Biophysique et médecine nucléaire  
ELKRIEF Laure ..... Hépatologie – gastroentérologie  
FAVRAIS Géraldine ..... Pédiatrie  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..... Anatomie et cytologie pathologiques  
GUILLEUX Valérie ..... Immunologie  
GUILLON-GRAMMATICO Leslie ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille .....	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie .....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime .....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

### **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE**

---

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille .....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

#### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

#### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

#### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

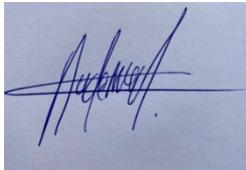
Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

---

Vu la directrice de thèse,

A square image showing a handwritten signature in blue ink on a light blue background. The signature is stylized and appears to be a name, possibly 'A. B.', with a horizontal line drawn through it.

Vu le Doyen,  
De la faculté de Médecine de Tours  
Tours le,

**DOCTORAT en MEDECINE**

Diplôme d'Etat

*D.E.S. de Médecine Interne et immunologie Clinique*

Présentée et Soutenue le 27 octobre 2021

Dépôt de sujet de thèse, proposition de jury,

NOM : Wong So

Prénoms : Jonathan, Alwyn

Date de naissance : 20/06/1991

Nationalité : Française

Lieu de naissance : Villeneuve sur Lot (Lot et Garonne)

Directeur de Thèse : Dr Audemard-Verger Alexandra

Titre de la Thèse : Prévalence et impact clinique du déficit en Alpha 1 antitrypsine au cours de la Vascularite à IgA de l'adulte

**JURY**<sup>1</sup>

Président : Pr François Maillot, Médecine Interne et Immunologie Clinique, Faculté de Médecine – CHRU Tours

Membres : Dr Alexandra Audemard-Verger, Médecine Interne et Immunologie Clinique, MCU-PH, Faculté de Médecine – CHRU Tours

Dr Nicole Ferreira-Maldent Nicole, Médecine Interne et Immunologie Clinique, PH, CHRU Tours  
Dr Isabelle Benz De Bretagne, laboratoire de Biochimie et de biologie moléculaire, PH, CHRU Tours

Avis du Directeur de Thèse 04/10/2021  
À Tours, le

Signature



Avis du Directeur de l'U.F.R. Tours  
à Tours, le 6.10.21

Signature



<sup>1</sup> Indiquer pour chaque membre du jury : Prénom NOM, Spécialité, Titre (PU/PAMCU-PH...), lieu d'exercice, ville

## **REMERCIEMENTS :**

### **A Monsieur le Professeur François MAILLOT**

Je te tiens à vous remercier pour m'avoir accueilli au sein de la Médecine Interne tourangelle et de m'avoir accompagné dans cet internat au début difficile. Aujourd'hui, vous me faites l'honneur d'être le Président de ce jury de thèse. Soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

### **A Madame le Docteur Alexandra AUDEMARD-VERGER**

Je souhaite te témoigner toute ma reconnaissance pour m'avoir proposé et encadré sur ce travail. J'espère qu'il a été à la hauteur de tes attentes et que je pourrais continuer d'apprendre à tes côtés.

### **A Madame le Docteur Nicole FERREIRA-MALDENT**

Je te remercie de ton soutien lors de mes passages en Médecine Interne et surtout de me faire l'honneur de juger ce travail en participant à ce jury de thèse.

### **A Madame le Docteur Isabelle BENZ DE BRETAGNE**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver l'expression de mes remerciements les plus sincères.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales au contact desquelles j'ai pu apprendre et avec qui je continuerai à m'améliorer,

A l'ensemble des co-internes que j'ai côtoyé,

A mon père, ma mère, mes sœurs et la Famille,

A Bérenger et Maya.

<b>PARTIE 1 : REVUE DE LA LITTÉRATURE .....</b>	<b>12</b>
VASCULARITE A IGA .....	12
<i>INTRODUCTION</i> .....	12
<i>ÉPIDÉMIOLOGIE</i> .....	12
<i>PHYSIOPATHOLOGIE</i> .....	13
Immunoglobuline A.....	13
Généralités.....	13
Forme monomérique.....	15
Forme dimérique et forme sécrétoire.....	15
Fonction.....	15
Mécanisme physiopathologique.....	17
Hypothèse physiopathologique de l'atteinte rénale.....	17
Hypothèse physiopathologique de l'atteinte vasculaire.....	18
<i>CLINIQUE</i> .....	21
<i>TRAITEMENT</i> .....	25
Mesures générales.....	25
Traitements spécifiques.....	26
Corticoïdes.....	26
Colchicine.....	26
Dapsone.....	27
Cyclophosphamide.....	27
Mycophénolate mofétil (MMF).....	28
Rituximab (RTX).....	28
Ciclosporine A.....	28
DEFICIT EN ALPHA 1 ANTI-TRYPSINE (A1AT).....	30
<i>BIOCHIMIE, GENÉTIQUE, BASE PHYSIOLOGIQUE DE L'A1AT</i> .....	30
<i>ÉPIDÉMIOLOGIE</i> .....	31
<i>PHYSIOPATHOLOGIE</i> .....	32
<i>IMPLICATION EN PRATIQUE CLINIQUE</i> .....	32
<i>IMPLICATION DANS LES VASCULARITES A ANCA</i> .....	33
<b>PARTIE 2 : ÉTUDE DE COHORTE.....</b>	<b>35</b>
<i>RATIONNEL ET OBJECTIF</i> .....	35
<i>MATÉRIEL ET MÉTHODES</i> .....	36
Schéma et population d'étude.....	36
Recueil des données cliniques et biologiques.....	36
Critères d'évaluation.....	37
Analyses statistiques.....	37
Considérations éthiques.....	38
<i>RÉSULTATS</i> .....	38
Prévalence des différents phénotypes.....	39
Sévérité des atteintes cliniques selon le statut phénotypique.....	40
<i>DISCUSSION</i> .....	43
<i>CONCLUSION</i> .....	46
<i>REFERENCES</i> .....	47

## Listes des figures :

---

FIGURE 1. REPRESENTATION STRUCTURELLE DE L'IGA ET DE SES DIFFERENTES FORMES .....	14
FIGURE 2. HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'IGAV .....	20

## Listes des tableaux :

---

TABLEAU 1. DEFINITION HISTOLOGIQUE SELON LA CLASSIFICATION DE PILLEBOUT (11).....	23
TABLEAU 2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES A L'INCLUSION .....	39
TABLEAU 3. CARACTERISTIQUES CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES A 12 MOIS .....	42
TABLEAU 4. CARACTERISTIQUES CLINIQUES, PHENOTYPIQUES ET L'EVOLUTION DES CAS DE LA LITTERATURE ASSOCIANT IGAV ET DEFICIT EN A1AT .....	44

# Partie 1 : Revue de la littérature

## *Vascularite à IgA*

### INTRODUCTION

---

La vascularite à IgA (IgAV) ou anciennement « Purpura Rhumatoïde » ou « Purpura de Henoch-Schönlein » se définit comme une vascularite des petits vaisseaux secondaire au dépôt de complexe immuns à prédominance d'immunoglobuline A. Décrit pour la première fois par Heberden en 1802 (1), la triade clinique caractéristique associant purpura, douleur abdominale, et arthralgie sera décrite au cours du XIX<sup>ème</sup> siècle par Schönlein puis par son élève Henoch qui rajoutera dans ce tableau l'atteinte rénale à l'âge de 90 ans(2). Bien que connue depuis près de 300 ans, les connaissances sur cette pathologie restent incomplètes tant sur sa physiopathologie que sur sa prise en charge notamment des formes avec atteinte sévère d'organe.

### EPIDEMIOLOGIE

---

La vascularite à IgA est une vascularite se manifestant à tout âge. Chez l'enfant, elle est la vascularite la plus fréquente avec une incidence de l'ordre de 3 à 26,7/100000 enfants(3–5). Il existe une prédominance masculine avec un sex-ratio 1,5. On retrouve un caractère saisonnier avec une plus grande incidence des cas en automne et hiver (6). Cette saisonnalité pourrait être principalement expliquée par un facteur déclenchant infectieux ce dernier étant décrit dans près de 30 à 65% des cas (7) et notamment de la sphère ORL (8).

Chez l'adulte, le purpura rhumatoïde reste une maladie rare avec une incidence de 0,8 à 1,8/100000 personnes (6,9). Des données plus récentes retrouvent un taux d'incidence chez l'adulte pouvant être plus important que celui historiquement décrit (10). On retrouve aussi une prédominance masculine. Cependant il n'est pas retrouvé de saisonnalité (6).

Comme chez l'enfant, les formes d'IgAV de l'adulte sont principalement idiopathiques ou associées à un contexte post-infectieux. Cependant la particularité de ces formes est l'association avec les cancers solides notamment les carcinomes, décrite pour la première fois par Pillebout (11) en 2002 et confirmée par d'autres études (12,13). Une présentation clinique de ces patients semble se dégager (14). Ainsi ces patients sont plus âgés aux diagnostics avec un âge moyen de 69 ans (contre 50 ans pour les patients porteurs d'un IgAV sans néoplasie sous-jacente), avec une atteinte cutanée volontiers nécrotique, une hémorragie intra alvéolaire plus prépondérante, des signes généraux plus marqués ainsi qu'un taux d'IgA sérique plus souvent élevé. Ces données encouragent la recherche d'une néoplasie chez tout patient adulte nouvellement diagnostiqué.

Des causes médicamenteuses peuvent exister. Les médicaments les plus fréquemment impliqués sont les vaccins notamment contre la grippe, les antibiotiques et les biothérapie dont principalement les anti-TNF $\alpha$  (15).

La génétique semble jouer un rôle dans l'IgAV avec la mise en évidence d'allèles générant soit un facteur de susceptibilité soit de protection qu'il concerne le système HLA ou d'autres composante du système immunitaire (cytokines, chimiokines, molécules d'adhésions, molécules du complément...) (16). Ainsi pour le système HLA, HLA DRB01\*01 et HLA DRB1\*11 sont décrits comme un facteur de susceptibilité alors que HLA B\*35 est associé à une atteinte rénale plus sévère.

## PHYSIOPATHOLOGIE

---

### **Immunoglobuline A**

#### *Généralités*

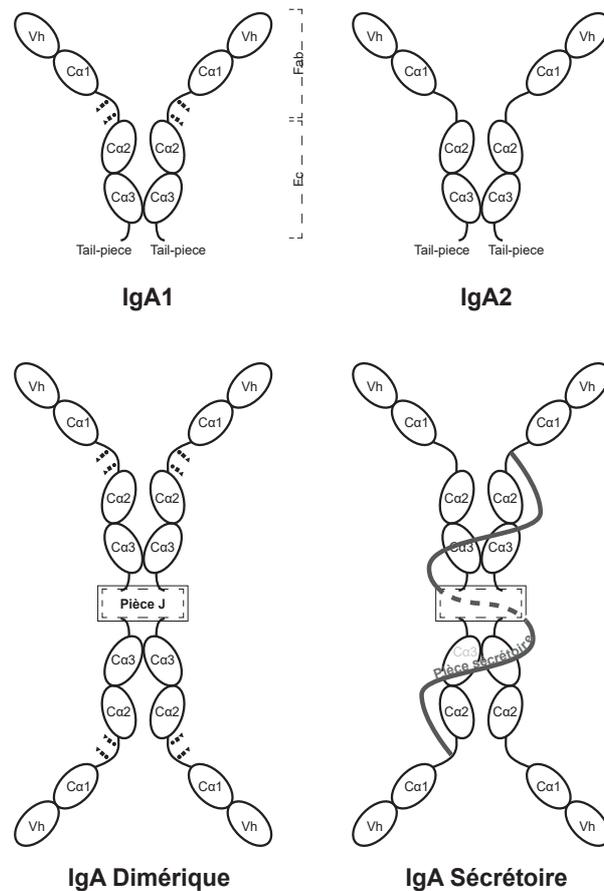
Appartenant à la famille des Immunoglobulines (Ig), l'immunoglobuline A (IgA) est la principale actrice dans la défense mucoale. Chaque individu génère 66mg/kg de poids corporel, mais elle n'est que la seconde en termes de concentration dans le sérum après les IgG, avec un taux de 2 à 3 mg/ml.

Il existe deux isotypes d'IgA : IgA1 et IgA2, dont la répartition dépend du milieu biologique. Dans le sérum il est de 80-85% pour l'IgA1. Ces deux isotypes sont présents sous différentes formes : monomérique principalement sérique, dimérique et sécrétoire.

Leur synthèse est issue de plasmocytes résidant au sein des muqueuses pour les IgA dimériques et sécrétoires, et au sein de la moelle osseuse pour les IgA circulantes.

Garante de la protection des différentes muqueuses, elle participe à l'équilibre entre tolérance de la flore commensale et exposition antigénique physiologique (notamment alimentaire) et la protection contre les microorganismes.

**Figure 1. Représentation structurale de l'IgA et de ses différentes formes**



Un rond représente un résidu N-acétyl-galactosamine, un carré un résidu galactose, un triangle l'acide sialique

Fab : Fragment antigen-binding, Fc : Fragment cristallisable

### Forme monomérique

Comme toutes les immunoglobulines, l'IgA est composée de deux doublets de chaînes protéiques dénommées chaîne légère et chaîne lourde, elles-mêmes formées de différentes sous-unités (à partir du N-terminal VL et CL pour la chaîne légère, VH, C $\alpha$ 1, C $\alpha$ 2, C $\alpha$ 3 pour la chaîne lourde) (17).

Située entre les sous-unités C $\alpha$ 2 et C $\alpha$ 1 se situe la région charnière qui fait la spécificité des IgA notamment des IgA1. Contrairement au IgG où cette région est constituée de pont disulfure, on y retrouve une répétition de deux octets d'acides aminés riches en proline, sérine et thréonine qui permettent la fixation de résidus glycosylés que sont le N-acétyl-galactosamine, galactose et l'acide sialique. Cette glycosylation, phénomène post-traductionnel, permet à l'IgA d'avoir une plus grande souplesse nécessaire à sa fonction. Cette spécificité n'est pas retrouvée dans les IgA2.

Au niveau du fragment Fc, vers l'extrémité C-terminal se situe « la Tail-piece », extension de 18 acides aminés permettant la polymérisation via l'adhésion à la pièce J comme pour d'autres immunoglobulines polymériques comme les IgM.

### Forme dimérique et forme sécrétoire

L'IgA dimérique, destinée à la protection de surface est synthétisée dans les muqueuses à partir de deux IgA monomériques et unies avant leur exocytose par une protéine nommée pièce J qui se lie de façon covalente au deux Tail-pieces. Une fois dans la sous muqueuse, l'IgA va fixer le récepteur Polymeric Immunoglobulins Receptor (pIgR) au pôle basolatéral de l'épithélium qui permettra l'endocytose puis la transcytose du complexe IgA dimérique-pIgR). Au cours du transport, pIgR est clivé laissant un fragment sur l'IgA nommée pièce sécrétoire. Elle devient alors une IgA sécrétoire. Cette pièce permet une protection accrue contre la protéolyse au niveau de la lumière de l'épithélium de l'hôte.

### Fonction

La fonction principale de l'IgA est la neutralisation de tous pathogènes dans la lumière des muqueuses en se fixant sur l'antigène qu'elle reconnaît. Ainsi en recouvrant le pathogène (bactérie, virus, parasite, toxines), elle empêche ce dernier d'interagir avec la surface cellulaire

et les récepteurs qu'elle comporte par encombrement stérique. Cette fonction de neutralisation permet une élimination dans la lumière intestinale (18).

Incapable de se lier au C1q et donc d'activer la voie classique du complément, l'IgA peut cependant l'activer par le biais de la voie des lectines(19).

L'IgA peut interagir avec les cellules de l'immunité via différents récepteurs.

Le récepteur principal est le Fc $\alpha$ RI aussi connu sous le nom CD89 qui appartient à la famille des récepteurs des Immunoglobulines. Il est codé par le chromosome 19 au sein du locus des « Leukocytes Receptors Clusters » et exprimé à la surface des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, macrophages, les cellules de Kupffer et certaines cellules dendritiques.

Ce récepteur est composé de trois parties, une extracellulaire composée de deux sous-unités nommées EC1 et EC2 qui permet la fixation de la portion Fc de l'IgA, un segment transmembranaire et une intracellulaire courte qui se lie à une chaîne transductrice Fc R $\gamma$  composé de motif ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activator Motif) qui permet la transduction du signal. L'affinité des différents ligands de ce récepteur est variable ; les complexes immuns d'IgA ont une très forte affinité permettant leur activation(20). A l'inverse, les IgA monomériques et dimériques sont peu affines et quand elles se fixent, déclenchent une voie de transduction inhibitrice nommée inhibisome via des ITAM inhibiteur engendrant une réponse anti-inflammatoire. (21).

L'activation du neutrophile par cette voie de signalisation permet le relargage de radicaux libres, de protéases dont le Neutrophil Elastase (NE) et la Myeloperoxydase (MPO) ainsi que le Neutrophil Extracellular Trap (NET) qui est une structure sous forme de toile composée d'ADN et de protéines qui ont pour but de piéger les pathogènes. De plus, le neutrophile, une fois activé, relargue le leukotriène B4 (LTB4), une chimiokine qui permet le recrutement de cellules mononuclées créant ainsi une voie d'amplification de la réponse inflammatoire.

Le récepteur de la transferrine ou CD79 est aussi un récepteur des IgA qui intervient dans la physiopathologie de l'IgAV et qui sera décrit ci-après.

## **Mécanisme physiopathologique**

Bien que décrit depuis plus de 200 ans, les mécanismes physiopathologiques de l'IgAV ne sont que très peu connus. Du fait de sa proximité avec la néphropathie à IgA dont certains auteurs pensent qu'elle n'est que l'expression systémique de cette dernière, l'IgAV a bénéficié des recherches de cette pathologie. Ainsi de façon plus récente, certains auteurs (22) ont proposé un modèle mécanistique pouvant expliquer l'ensemble des atteintes.

Dans cette partie, nous détaillerons ainsi les deux modèles proposés dans la littérature dont l'IgA semble jouer un rôle central.

### *Hypothèse physiopathologique de l'atteinte rénale*

Décrit par Suzuki (23) puis repris par Novak (24) pour la néphropathie à IgA, cette hypothèse physiopathologique actuellement admise aussi pour l'IgAV est décrite en plusieurs étapes :

1. Il est retrouvé une expression d'IgA anormalement glycosylée à un taux élevé. Ainsi ces dernières ne portent plus de résidus galactose et d'acide sialique au niveau de la région charnière de IgA1 (25). La cause de cette anomalie post-traductionnelle liée possiblement à une diminution d'activité de la  $\beta$  1,3 galactosyltransferase au sein des cellules B (26) n'est pas clairement élucidée. Cependant, il est évoqué un possible contexte cytokinique particulier notamment avec l'expression d'IL6 (27).
2. L'IgA déficiente en galactose (Gd-IgA) va être neutralisée par un anticorps anti-IgA galactose déficiente (Ac anti Gd-IgA) pour former un complexe Gd-IgA/Ac anti Gd-IgA (28). Le déficit en galactose pourrait démasquer un auto-antigène qui engendrerait la formation d'auto-anticorps sans phénomènes de tolérance. Une autre hypothèse pourrait être que le déficit en glycosylation fasse apparaître un motif moléculaire proche d'un agent pathogène préexistant qui serait alors reconnu par réaction croisée.(29)
3. Ce complexe Gd IgA/Ac anti-Gd IgA va se fixer sur les récepteurs Fc $\alpha$ R1 présents sur les cellules mononuclées circulantes. Leur fixation, en plus d'engendrer l'activation de la cellule, va permettre la coupure du CD89 libérant ainsi un complexe Gd-IgA/Ac anti

Gd-IgA/sCD89 (30). Cette macromolécule ne pourra pas être éliminée par le foie du fait de sa grande taille (31) et ira se déposer de façon préférentielle au niveau du glomérule grâce à la fixation au récepteur de la transferrine (CD71) exprimé à la surface des cellules mésangiales (32,33). Cette fixation va induire l'activation de transglutaminase de type 2 qui elle-même induira la synthèse de CD71 permettant une boucle d'amplification (34).

4. La fixation de ce complexe aux cellules mésangiales via le CD71 va entraîner l'activation de ces dernières. Une fois activées, elles vont proliférer, synthétiser les composants de la matrice extra-cellulaire (MEC) et activer la cascade inflammatoire causant les lésions de glomérulonéphrite et l'altération de la fonction rénale (23).

#### Hypothèse physiopathologique de l'atteinte vasculaire

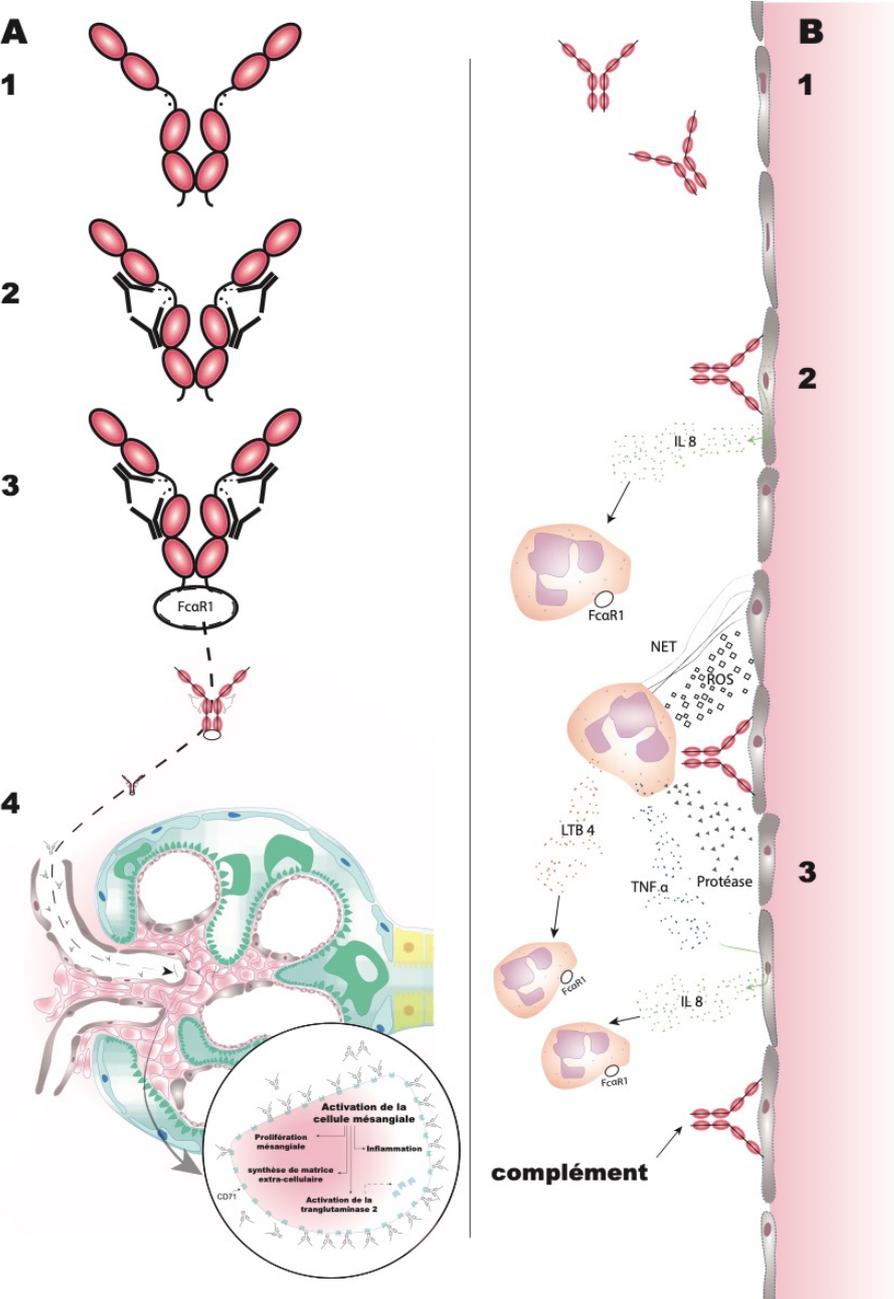
Ce précédent modèle ne permet pas d'expliquer les atteintes extra-rénales rencontrées au cours de l'IgAV. D'autant plus que la présence d'IgA n'est pas retrouvée dans les formes sans atteinte rénale (35).

Heineke a proposé un modèle physiopathologique pouvant expliquer les atteintes rénales et extra rénales de l'IgAV (22) en plusieurs étapes mettant encore une fois le rôle majeur joué par l'IgA.

1. Dans cette hypothèse, une IgA dirigée contre un auto-antigène exprimé la cellule endothéliale serait le premier « hit » (36). Cet auto-anticorps appartenant à la famille des anticorps anti-cellule endothéliale (AECA) serait dirigé contre un antigène actuellement non clairement défini même si certaines données orienteraient vers  $\beta$ 2 GP1 (37).
2. La fixation de ces AECA d'isotype IgA sur la cellule endothéliale induit l'activation de celle-ci libérant ainsi de l'IL-8 via l'activation de la voie « MEK/ERK » permettant le recrutement de PNNs.(38)
3. L'interaction entre IgA et Fc $\alpha$ R1 permet l'activation du PNN qui va pouvoir libérer ses radicaux libres, ses protéases et ses NET conduisant au dommage tissulaire. De plus, plusieurs médiateurs sont libérés. En premier lieu, le LTB4 qui permet le

chimiotactisme d'autres PNN. Le  $\text{TNF}\alpha$  est aussi relargué engendrant une boucle de rétrocontrôle positif en induisant une libération d'IL8 par les cellules endothéliales (39). Le complément joue un rôle dans les dommages tissulaires. Celui-ci serait activé par la voie alterne (40) et celle des lectines (41,42) permettant d'assembler le complexes d'attaque membranaire et d'avoir une action cytotoxique.

Figure 2. Hypothèses physiopathologiques de l'IgAV



A :hypothèse historique concernant la néphrite de l'IgAV : 1 Formation d'un IgA déficitaire en galactose (exposition du motif N-acetyl-galactosamine représenté par les carrés cf figure 1) probablement sous l'influence de facteurs infectieux 2 Formations d'auto-anticorps anti-IgA

déficiente en galactose 3 Fixation du complexe sur les récepteurs Fc $\alpha$ R1 (CD89) du complexe Gd-IgA/Ac anti Gd-IgA qui engendre son clivage avec relargage d'un fragment soluble (sCD89) 4 Fixation du complexe Gd-IgA/Ac anti Gd-IgA/sCD89 sur le récepteur de la transferrine (CD71) notamment au niveau des cellules mésangiales induisant l'activation de celle-ci qui prolifèrent, synthétisent de la MEC, déclenchent des signaux d'inflammation. A noter, cette étape déclenche l'activation de la transglutaminase 2 qui up-régule l'expression de CD71.

B : Hypothèse expliquant la néphrite et les atteintes extra-rénales : 1 expression d'une IgA1 dirigée contre un antigène présent sur la cellule endothéliale (IgA AECA) 2 Fixation de l'IgA AECA sur la cellule endothéliale déclenchant son activation avec relargage d'IL6 permettant l'attraction de PNN. 3 Fixation et activation du PNN sur l'IgA AECA via le récepteur Fc $\alpha$ R1 engendrant la libération de multiples cytokines dont le LTB4 permettant le chimiotactisme d'autres PNN, la libération de protéases (Neutrophil Elastase, PR3, MPO), de radicaux oxygénés (ROS) et de NET qui causeront les dommages cellulaires. Le TNF $\alpha$  relargué par le PNN fait libérer de l'IL6 par les cellules endothéliales qui permet le recrutement de nouveaux PNN et donc un boucle d'amplification. Le complément est activé par l'IgA par la voie des Lectines et possiblement la voie alterne participant ainsi aux dommages cellulaires.

---

## CLINIQUE

---

L'IgAV se caractérise par une atteinte systémique touchant principalement la peau, les articulations, le tube digestif et le rein.

L'atteinte cutanée est une manifestation quasi constante. Elle se caractérise par un purpura vasculaire pétéchiale déclive et symétrique touchant principalement les membres inférieurs. Cependant il peut devenir rarement extensif (5% des cas) touchant la face et les muqueuses et acquérir un caractère hémorragique dans 35% des cas (11). Régressant habituellement dans les 15 jours, il possède chez l'adulte un caractère récidivant relativement fréquent puisque noté dans certaines études dans 48% des cas (11). Histologiquement, on retrouve un aspect de vascularite leucocytoclasique qui se définit par une nécrose fibrinoïde de la paroi

vasculaire associée à un infiltrat péri vasculaire composé de PNNs, de cellules mononuclées et de débris cellulaires. En immunofluorescence, on retrouve des dépôts d'IgA associés à des dépôts de C3 au sein des artérioles lésées.

L'atteinte articulaire est présente dans environ deux tiers des cas et se traduit le plus souvent par un tableau d'oligo ou de polyarthrite touchant les grosses et moyennes articulations dont principalement les chevilles et les genoux. Elle ne possède pas de caractère destructeur. Des myalgies ont été décrites sans élévations des CPK.

L'atteinte digestive, présente dans la moitié des cas, est symptomatique de l'ischémie et de l'œdème liés à la vascularite. Elle se manifeste dans la majorité des cas par des douleurs abdominales à type de colique associées à des nausées et des vomissements. Des atteintes plus graves à type d'hémorragie digestive, d'invagination intestinale aiguë, de perforation digestive sont décrites et peuvent mettre le pronostic vital à court terme en jeu. L'aspect endoscopique retrouve une muqueuse œdématiée accompagnée de lésions purpuriques, d'érosions et d'ulcères hémorragiques.

L'atteinte rénale est le stigmate d'une néphropathie glomérulaire à dépôt d'IgA. Elle est plus fréquente chez l'enfant et présente, selon les études, dans 45 à 85% des cas. Le signe le plus précoce est une hématurie le plus souvent microscopique. A cela s'ajoute une protéinurie de débit variable pouvant aller jusqu'à un rang néphrotique. L'insuffisance rénale est retrouvée dans 30% des cas. Il est retrouvé de façon fréquente une hypertension artérielle. Histologiquement, les lésions de glomérulonéphrite sont diverses et variées, récapitulées dans la classification élaborée par Pillebout (11) qui possède une forte corrélation anatomo-clinique (tableau 1). Le stade le plus rencontré en fonction des études varient entre un stade II et un stade III ( (11,43). En immunofluorescence, on retrouve des dépôts mésangiaux d'IgA associés à des dépôts de la fraction C3 du complément et plus rarement à des IgG ou des IgM.

**Tableau 1. Définition histologique selon la classification de Pillebout (11)**

<b>Stade I</b>	Glomérulonéphrite mésangiopathique, caractérisée par la présence de glomérules normaux ou subnormaux avec un discret épaissement de l'axe mésangial plus ou moins associé à une hypercellularité mésangiale (plus de 3 à 5 cellules mésangiales)
<b>Stade II</b>	Glomérulonéphrite proliférative segmentaire et focale, caractérisée par la présence de lésions prolifératives endo ou extracapillaires segmentaires (touchant moins de 50 % de la circonférence des glomérules) et focales (touchant moins de 50 % des glomérules)
<b>Stade III</b>	Glomérulonéphrite proliférative endocapillaire diffuse, caractérisée par la présence d'une prolifération endo-capillaire diffuse (touchant plus de 50% des glomérules). On distingue 2 sous-classes, IIIa et IIIb, en fonction de l'intensité de la prolifération endocapillaire, segmentaire (IIIa) ou globale (IIIb), ou de son association à une prolifération extracapillaire toujours focale (IIIb)
<b>Stade IV</b>	Glomérulonéphrite proliférative endo et extracapillaire, caractérisée par la présence d'une prolifération extracapillaire diffuse, les croissants pouvant être segmentaires ou circonférentiels, associés toujours à une glomérulonéphrite proliférative endocapillaire diffuse
<b>Stade V</b>	Rein fibreux

Il existe des atteintes plus rares notamment des myocardites, des parotidites, des orchites, des atteintes du système nerveux central et périphérique. Bien que décrit dans moins de 1% des cas, l'hémorragie intra alvéolaire est une manifestations très fréquemment fatale notamment en cas de retard de prise en charge (44).

Sur le plan biologique, aucun marqueur n'est utile pour le diagnostic de l'IgA. Le dosage de l'IgA sérique est élevé dans 60% des patients (11).

Depuis la première description de la triade purpura, arthrites, anomalie du sédiment urinaire en 1837 par Schönlein, de multiples critères diagnostiques ont été proposés. Nous ne

reviendrons dans cette partie que sur les critères diagnostiques couramment utilisés et cliniquement pertinents.

Le premier est celui de l'American College of Rheumatology (ACR) publié en 1990 (45). Il repose sur la présence d'au moins de deux critères suivants : 1/ purpura induré non thrombocytopénique, 2/ signe digestif, 3/ infiltrat de PNN sur anatomopathologie, 4/ âge de survenue inférieur à 20 ans. Les performances diagnostiques de ces critères étaient de 87,1% de sensibilité et de 87,7% de spécificité. Ces données n'étaient peu adaptées à la Pédiatrie car du fait du critère d'âge validé systématiquement semblait peu sensible pour distinguer une IgAV d'une autre vascularite leucocytoclasique.

La classification de Conférence de consensus de Chapel Hill publiée en 1994 permet de remédier à une partie de ce problème en proposant une définition plus claire de l'IgAV en introduisant dans sa définition de vascularite, la nécessité d'un dépôt d'IgA (46) même si ce dernier peut se retrouver dans d'autres types de vascularites.

Les critères les plus récents sont ceux de l'«European League Against Rheumatism/Paediatric Rheumatology International Trials Organization/Paediatric Rheumatology European Society» (EULAR/PRITO/PRES) parus en 2008 (47). Ils sont issus d'une cohorte de 823 enfants porteur d'une IgAV et se composent d'un critère majeur obligatoire qui est la présence d'un purpura vasculaire pétéchiale associé à la présence d'au moins un critère parmi les suivants : 1/ douleur abdominale diffuse, 2/ présence d'une vascularite leucocytoclasique associé à un dépôt d'IgA ou d'une glomérulonéphrite proliférative à dépôt d'IgA, 3/ des arthralgies ou arthrites, 4/ une atteinte rénale se caractérisant par une protéinurie >0,3g/24h ou une hématurie >5 hématies par champs ou au moins deux croix à la bandelette urinaire. Cette classification présente une sensibilité de 100% et une spécificité de 87%. Ces critères ont été validés chez l'enfant mais pas chez l'adulte. Cependant des données plus récentes montrent des performances diagnostiques supérieures à celle des critères ACR pouvant valider son utilisation chez l'adulte (48).

L'évolution de la maladie entre l'enfant et l'adulte est très différente. Alors que chez l'enfant, l'IgAV évolue le plus souvent en une poussée unique sans complication d'organe à long terme, chez l'adulte on constate une rechute sous forme de poussée chez 22% des patients avec 33% qui évolue vers une forme chronique.

Le pronostic à court terme de L'IgAV est marqué par les manifestations digestives et pulmonaires (hémorragie intra-alvéolaire) pouvant être parfois fatales (11,44).

Concernant le pronostic à long terme, il est médié par l'atteinte rénale et son évolution vers l'insuffisance rénale terminale entre 11 et 18,6% des cas (11,43,49). Il est communément admis que l'intensité des signes extra-rénaux n'est pas corrélée à l'évolution de l'atteinte rénale. Les facteurs de risque associés à une évolution vers une insuffisance rénale terminale sont la présence d'une insuffisance rénale au diagnostic, une protéinurie supérieur à 1g-1,5g/24h au diagnostic, sa persistance à un an de suivi à plus de 1g/24h, la présence d'une hypertension artérielle au diagnostic (11,49,50).

L'atteinte glomérulaire avec sclérose globale ainsi que l'atteinte interstitielle sont aussi des facteurs de risque d'insuffisance rénale chronique(11).

## TRAITEMENT

---

Il existe peu de données notamment des essais cliniques randomisés sur la prise en charge spécifique de l'IgAV de l'adulte. La plupart des connaissances sont issues des études chez l'enfant extrapolées à l'adulte ou alors d'analyses de séries de cas ou de cohortes rétrospectives.

### **Mesures générales**

L'abstention thérapeutique est souvent la règle du fait d'une évolution couramment spontanément favorable. Le purpura vasculaire peut nécessiter la mise au repos et le port de bas de contention. Les arthralgies motiveront l'introduction d'antalgique en évitant les AINS au vu du risque possible d'atteinte rénale et de saignement digestif ainsi que d'une mise au repos.

En cas d'atteinte rénale, les mesures usuelles de néphroprotection sont requises selon recommandations en vigueur. L'introduction d'un bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone est nécessaire dans un but de contrôle de la pression artérielle et du débit de protéinurie. Un suivi néphrologique spécifique doit être initié en cas de persistance de l'atteinte néphrologique.

Un traitement spécifique doit être mis en œuvre en cas d'atteinte mettant en jeu le pronostic vital à court terme (atteinte digestive ou hémorragie intra-alvéolaire) ou alors d'atteinte néphrologique sévère. Une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire dans les complications digestives.

## **Traitements spécifiques**

### *Corticoïdes*

Aucune donnée issue d'essai randomisé n'est accessible chez l'adulte et le peu de données sur leurs rôles dans la prévention de la dégradation de la fonction rénale sont discutées. Différents essais cliniques chez l'enfant ont été menés sans montrer que les corticoïdes prévenaient le déclin de la fonction rénale. Un seul essai (51) a montré que les corticoïdes permettaient de réduire l'intensité des douleurs abdominales mais surtout de corriger efficacement l'atteinte rénale (protéinurie et hématurie). Cependant, l'utilisation de corticoïdes n'a pas montré son efficacité à prévenir la survenue d'une atteinte rénale.

Chez l'adulte, peu de données existent et aucune étude n'a montré une efficacité pour empêcher une évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale (49). Pourtant son utilisation dans la néphropathie à IgA fait partie des recommandations actuelles (52) et repose sur les deux études de Pozzi et Locatelli sur l'utilisation des corticoïdes en prévention de la dégradation de la fonction rénale dans la néphropathie à IgA en utilisant un schéma particulier de corticoïdes ( bolus de 1g de methylprednisone pendant 3 jours, puis un nouveau bolus à 1,3 et 5 mois associé à une corticothérapie 0,5mg/kg pendant 6 mois). Ce schéma a permis de freiner de façon significative l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique à 6 mois (53) et à 5 ans (54).

### *Colchicine*

Connu depuis près de 200 ans, cette molécule est déjà utilisée dans les poussées de goutte et dans certaines maladies auto-inflammatoires comme la maladie de Behçet, la fièvre méditerranéenne familiale. La colchicine possède une activité anti-inflammatoire en inhibant la polymérisation des microtubules du PNN l'empêchant le chimiotactisme et donc le recrutement sur le site de l'inflammation.

Son utilisation dans l'IgAV a été suggérée par une série de 13 cas de vascularites leucocytoclasiques où 70% étaient contrôlés et 50% mis en rémission après arrêt de la colchicine (55). Du fait de la présence d'une vascularite leucocytoclasique dans l'IgA, certains auteurs ont rapporté des « *case reports* » avec une bonne efficacité sur l'atteinte cutanée (56,57).

#### *Dapsone*

Cet antibiotique de la famille des sulfones utilisés dans la lèpre est aujourd'hui un traitement de référence dans les dermatoses neutrophiliques. Sa pharmacodynamie est multiple; il inhibe sa synthèse de radicaux oxygénés par le PNN, inhibe la synthèse de prostaglandine D2 et des IgG et A, mais pourrait surtout inhiber l'interaction entre IgA et PNN (58). Utilisée à la dose de 1-2mg/kg/j, la dapsone permet une disparition du purpura au prix d'une rechute à son arrêt montrant un effet uniquement suppressif de la molécule.

#### *Cyclophosphamide*

Agent alkylant et faisant partie de la famille des moutardes azotées, le Cyclophosphamide (CYC) est généralement utilisé dans les manifestations sévères de maladie dysimmunitaire dont les glomérulonéphrites proliférantes font parties. Chez l'enfant, une seule étude randomisée dans le cadre des atteintes rénales sévères a été publiée et ne retrouve pas d'efficacité du CYC contre le traitement de support dans la mise en rémission ou l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale à 7 ans de suivi (59). Chez l'adulte, un des rares essais thérapeutiques dans l'IgAV a été mené par Pillebout (60). Il a comparé l'efficacité de l'association CYC et corticothérapie contre la corticothérapie seule dans les formes sévères rénales et digestives sur l'activité de la maladie évaluée par le Score BVAS. Aucune différence significative sur ce critère principal n'a été mise en évidence. L'aggravation de la fonction rénale n'était non plus prévenue par cette association. Ces résultats sont cependant à analyser avec précaution car l'étude n'a pas pu recruter assez de patient pour atteindre le nombre de sujet nécessaire, diminuant drastiquement sa puissance statistique (200 patients attendus pour seulement 54 inclus).

De plus un autre travail français rétrospectif conduit par Audemard et coll. (43), n'a également pas pu mettre en évidence de supériorité de l'association corticothérapie- CYC par rapport à la corticothérapie seule.

#### *Mycophénolate mofétil (MMF)*

Aucune donnée issue d'essai randomisé n'a été retrouvées dans la littérature. Chez l'adulte, des signaux d'une éventuelle efficacité sont repérés. Ainsi dans une étude rétrospective (61) comparant l'association de MMF avec une corticothérapie faible dose avec une corticothérapie forte dose, il n'est observé aucune différence entre les deux groupes concernant le taux de rémission rénale à 6 mois (90% pour le groupe association MMF-corticoïde faible dose et 87% pour le groupe corticothérapie forte dose, p 0,71). Une différence dans le taux de rechute a été notée (0 contre 2 dans le groupe corticoïde forte dose) sans que cette différence ne soit significative. Ces données sont renforcées par une seconde étude retrouvant des résultats en comparant les mêmes associations (62). Ces données bien que rétrospectives, suggèrent un rôle d'épargneur cortisonique du MMF dans la prise en charge de l'IgAV.

#### *Rituximab (RTX)*

Aucune donnée issue d'essai randomisé n'est connue dans la littérature. Cependant une cohorte rétrospective a permis de décrire les effets du RTX sur l'activité de la maladie chez les patients porteurs d'une forme récidivante, réfractaire ou présentant une contre-indication aux traitements immunosuppresseurs (63). 91% des 22 patients inclus ont été mis en rémission, 35% ont rechuté. Une amélioration significative du score d'activité BVAS (perte de l'ordre de 10 points entre l'initiation et l'évaluation à 12 mois), de la protéinurie, et une diminution de la dose des corticoïdes ont été retrouvées. Ces données rétrospectives sans groupe contrôle montrent un signal d'efficacité qui nécessiterait un essai randomisé pour confirmer cette donnée.

#### *Ciclosporine A*

Comme pour les autres molécules, aucune donnée issue d'un essai randomisé n'a été publiée chez l'adulte. Chez l'enfant, on retrouve un seul essai clinique randomisé comparant la

ciclosporine A à la corticothérapie forte dose (bolus de 30mg/kg suivi d'une corticothérapie orale 5mg/kg pendant un an) dans des formes sévères d'atteintes rénales présentant une protéinurie de rang néphrotique ou la présence de croissant fibreux à la biopsie rénale (64). Au sein de cette étude incluant 24 patients, la ciclosporine s'est montrée non-inférieure avec une rémission atteinte plus rapidement bien que l'aspect histologique soit le même au sein des deux groupes.

## *Déficit en alpha 1 anti-trypsine (A1AT)*

### BIOCHIMIE, GENETIQUE, BASE PHYSIOLOGIQUE DE L'A1AT

---

L'A1AT est une glycoprotéine hydrophile composée de 351 acides aminés pour un poids moléculaire de 52 kDa qui diffuse facilement dans l'ensemble des tissus qui est la principale représentante de la famille des SERPIN. Elle est principalement synthétisée par les hépatocytes (80% de la synthèse est hépatique), mais aussi par des pneumocytes, des macrophages, des entérocytes. Il est synthétisé environ 34mg/kg/jour permettant d'obtenir un taux sérique entre 0,9 et 1,75mg/l. 80% de l'A1AT diffuse dans l'espace interstitiel et 5 à 10% se retrouve dans les différents fluides biologiques. Cependant, cette concentration notamment est influée selon la présence d'un état inflammatoire. Ainsi, elle peut jusqu'à quadrupler en cas de syndrome inflammatoire. Sa demi-vie plasmatique est de l'ordre de 3 à 5 jours.

L'A1AT est codée par un gène dénommé SERPINA1 présent sur le bras long du chromosome 14. Chaque individu possède deux allèles hérités de chacun de ses parents qui s'expriment de façon co-dominante. Son expression au vu de sa fonction détaillée après, est stimulée par différentes cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6, l'IL1-, le TNF- $\alpha$ . La nomenclature des différents allèles repose de façon historique à leur vitesse de migration en électrophorèse, méthode de référence dans le phénotype de l'A1AT. A l'origine, Laurel a nommé l'allèle sauvage à la vitesse de déplacement normal M, le variant S responsable d'un déficit mineur est nommé ainsi du fait d'une vitesse de migration lente (Slow), le variant Z responsable quant à lui d'un déficit profond et sévère migre de façon très lente. Depuis ces premières découvertes, plus d'une centaine d'allèles ont été identifiés nommés d'une lettre en fonction de leur vitesse de migration en électrophorèse (de A à M pour les variants à vitesse de migration élevée, de L à Z pour ceux à vitesse basse) associée au nom de la ville de leur découverte. Ces allèles ne diffèrent en général que d'un acide aminé qui modifie ainsi les vitesses de migration voir pour certains n'entraînent pas de synthèse protéique (allèle nul).

Les allèles les plus importants en pathologie sont l'allèle Z (Glu342Lys) et l'allèle S (Glu264Val). Le variant Z est présent chez 1 européen sur 25 et est responsable des formes les plus graves de déficit notamment dans les formes homozygotes. Le variant S quant à lui, est présent chez une personne sur 5 en Europe.

De façon historique, l'A1AT a été décrite comme possédant une activité antiprotéasique. Son principal substrat est le Neutrophil Elastase mais son spectre est large lui permettant de neutraliser entre autre la Protéinase 3 (PR3), la Myelopéroxydase (MPO). Plus récemment, d'autres propriétés de l'A1AT ont été mises en évidence. Elle possède une activité anti-inflammatoire en inhibant de multiples cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6, l'IL-8 le TNF- $\alpha$ , le LBT4 notamment. Un mécanisme protecteur des cellules alvéolaires, endothéliales, cardiaques contre l'apoptose a été démontré par son action inhibitrice sur les Caspase 1 et 3. Cependant son activité peut être neutralisée par le stress oxydatif et la présence de métalloprotéases qui l'inactivent en modifiant son site catalytique.

## ÉPIDEMIOLOGIE

---

De façon fréquente, l'A1ATd est décrit comme étant l'anomalie génétique la plus fréquente au monde. Malgré cela, elle reste sous diagnostiquée du fait d'une présentation variée difficilement différenciable d'autres étiologies, un défaut de connaissance sur cette pathologie au sein des praticiens.

Au niveau mondial, les variants déficitaires PI\*Z et PI\*S sont principalement exprimés dans les populations européennes et leurs descendances en Amérique du Nord et en Afrique du Sud. Ces variants sont rares voir quasi-inexistants en Afrique et en Asie.

En Europe, Blanco et Serres ont étudié à de multiples reprises la répartition des différents phénotypes (65–67). Les plus importantes prévalences de PI\*ZZ se retrouvent sur le pourtour côtier notamment au niveau de pays baltes où elles atteignent 1/2000 habitants. En France, la prévalence de ce phénotype a été évalué à 1/6000 habitants avec des variations au sein même du pays.

## PHYSIOPATHOLOGIE

---

Le déficit en A1AT se définit par un taux d'A1AT inférieur à 50µg/dL en néphélémétrie (la valeur seuil est dépendante de la technique de mesure). En situation pathologique, 96% des formes sévères sont liés à un phénotype PI\*ZZ, le reste étant principalement représenté par l'association entre les allèles Z, S et des formes rares dont Mmalton. Le phénotype PI\*MS est considéré dans la littérature comme peu déficitaire et donc non pathogène.

De façon schématique, l'expression d'un allèle anormal de l'A1AT va entraîner un défaut de repliement puis une polymérisation qui va amener sa destruction au sein de l'appareil de Golgi au sein des hépatocytes. L'accumulation de ces polymères va être responsable des lésions hépatiques et va pouvoir être retrouvée en microscopie optique sous forme d'inclusion cytoplasmique au sein de ces cellules révélées par la coloration au PAS. Ce défaut de synthèse et de relargage par les hépatocytes va entraîner une carence dans le reste de l'organisme conduisant à un déséquilibre de la balance protéase/anti-protéase et de la balance entre signaux inflammatoires et anti-inflammatoires (*cf. partie physiologie*) responsable des lésions d'organes extra-hépatiques décrites ci-après.

## IMPLICATION EN PRATIQUE CLINIQUE

---

Les sociétés européennes et américaines de pneumologie (68,69) ont émis des recommandations concernant le dépistage et le diagnostic. Ainsi toutes manifestations pouvant faire évoquer un A1ATd doit motiver sa recherche : Emphysème pulmonaire d'apparition précoce avant l'âge de 45 ans ou en l'absence de facteur de risque, survenue d'une vascularite à ANCA d'autant plus si des ANCA anti PR3 sont présents, d'une panniculite, d'une cirrhose sans étiologie retrouvée ou d'une histoire familiale d'atteint). Le diagnostic est confirmé par le dosage de l'A1AT dont l'association à un marqueur de l'inflammation est conseillée pour son interprétation (variation physiologique lors de syndrome inflammatoire). Le phénotypage permet de caractériser le type de déficit. Il peut être complété par une analyse génétique en cas de présence de phénotype non usuel (phénotype nul ou rare).

L'atteinte pulmonaire a été la première associée avec le déficit en A1AT. Elle se caractérise typiquement par la présence d'une BPCO associée à un emphysème d'apparition précoce panlobulaire touchant les lobes inférieurs. Cependant la présentation est très hétéroclite et s'astreindre à cette description clinique conduit à un sous diagnostic puisque 31% des cas peuvent se trouver dans les lobes supérieurs (70). Aucune spécificité ne permet de le différencier des autres causes d'emphysèmes entraînant dans la plupart des cas un retard diagnostic. Des bronchectasies peuvent être aussi associées. La prise en charge reste la même que l'emphysème de cause non génétique, cependant c'est la seule indication actuellement faisant l'objet d'une recommandation par une société savante (68,69).

L'atteinte hépatique touche principalement l'enfant. Sverger a été le premier à décrire l'atteinte hépatique chez 127 PI\*Z (dont 66% étaient PI\*ZZ) de leur naissance à leurs 26 ans (71). La majorité des enfants présenteront une anomalie hépatique (1/ élévation des transaminase au cours du premier mois de vie, 17% présenteront un ictère cholestatique résolutif au cours de la première années de vie, cependant 13% de ces derniers évolueront vers une cirrhose.

A l'âge adulte, les manifestations sont plus fréquentes et plus graves, corrélées à l'âge et au sexe masculin. Ainsi Larsson (72) a retrouvé une prévalence de 2% d'évolution vers la cirrhose chez les patients de 20 à 50 ans alors qu'elle est de 19% chez les plus de 50 ans. La prévalence du carcinome hépatocellulaire est de l'ordre de 2 à 3% sur foie cirrhotique ou non.

Aucune prise en charge spécifique n'est actuellement validée, mais peut nécessiter une transplantation hépatique. La prévention repose sur l'éviction d'autres facteurs de risque de cirrhose notamment l'alcool et le surpoids. Aucune donnée ne valide la supplémentation en A1AT dans le cadre de l'atteinte hépatique.

Les panniculites rentrent dans le spectres du A1ATd mais sont retrouvées dans moins de 1% des patients porteurs d'un phénotypes PI\*ZZ (73).

## IMPLICATION DANS LES VASCULARITES A ANCA

---

Les premières descriptions de l'association entre A1ATd et vascularites à ANCA remontent à 1993 (74) et sont retrouvées parmi actuellement 15 autres études (75–89). Ces premières données ont retrouvé initialement une association forte entre l'expression d'au moins un

allèle PI\*Z et les vascularites exprimant un cANCA le plus souvent anti-PR3. L'association avec les p-ANCA ne sera mise en évidence plus tard et retrouvée avec l'expression PI\*S (83). Cependant leur impact sur le phénotype clinique de la vascularite et sur son pronostic n'a pas clairement été mis en évidence avec des données parfois discordantes. Une seule étude a mis en évidence une activité de la maladie plus importante chez les patients PI\*Z (88) alors qu'une autre, au contraire, retrouve des formes moins graves chez le porteur de PI\*Z ou S (76). Cependant, plusieurs études retrouvent une association entre PI\*Z et hémorragie intra-alvéolaire (74,84).

Sur le plan de la physiopathologie, PR3 est un des substrats principaux de l'A1AT. Son déficit peut induire une augmentation de la concentration circulante de PR3 ce qui peut entraîner la synthèse d'ANCA anti-PR3. Ce dernier pourra alors se fixer sur PR3 pouvant le protéger de la dégradation par l'A1AT. De plus, les allèles S et Z peuvent se polymériser entraînant une réaction inflammatoire pouvant expliquer notamment l'atteinte pulmonaire (82,90).

Aucune étude ne s'est intéressée à la supplémentation en A1AT dans les vascularites à ANCA mais on retrouve des *case reports* évoquant une efficacité notamment dans les formes réfractaires aux traitements usuels (91).

# PARTIE 2 : Étude de cohorte

## RATIONNEL ET OBJECTIF

---

Comme précédemment mentionné la IgAV est une vascularite des petits vaisseaux s'exprimant par une atteinte cutanée, articulaire, digestive et rénale. Touchant principalement l'enfant, elle peut être retrouvée chez l'adulte avec un pronostic plus sévère médiée principalement par son atteinte rénale et l'évolution vers une insuffisance rénale. Sur le plan physiopathologique, elle se caractérise par l'expression anormale d'IgA qui engendre le déclenchement d'une réaction inflammatoire locale médiée principalement par l'IL-6, l'IL-8, le TNF- $\alpha$ , le LTB4 qui entraîne un afflux de cellules immunitaires, principalement le PNN responsable de la vascularite leucocytoclasique retrouvée sur les biopsies cutanées des malades. Ce dernier est le principal effecteur des dommages tissulaires par le relargage, de radicaux libres, de NET et surtout de protéases donc la Neutrophil Elastase et la Protéinase 3. L'A1AT est une protéine de la famille des SERPIN (Serin Protease Inhibitor), ensemble de protéines ayant une activité antiprotéasique dont elle est la tête de proue. Synthétisée principalement au niveau hépatique, elle est codée par deux allèles du gène SERPINA1 se situant sur le bras long du chromosome 14 s'exprimant de façon autosomique co-dominante. L'allèle sauvage, noté M est le plus représenté mais une centaine d'allèles sont décrits, dont les principaux déficitaires sont S (fréquence 5-10%) et Z (1-3%). Historiquement décrite pour sa fonction d'inhibition des protéases, des données plus récentes ont mis en évidence une activité anti-inflammatoire en inhibant différentes cytokines dont le LTB4, l'IL-6, IL-8 et le TNF- $\alpha$  entrant dans le mécanisme physiopathologique de l'IgAV. De surcroit, le déficit en A1AT est fortement associé à de nombreuses pathologies dysimmunitaires dont les vascularites à ANCA.

L'objectif principal de cette étude était d'estimer la prévalence des phénotypes déficitaires en alpha 1 antitrypsine (A1AT) chez les patients adultes porteurs d'une vascularite à IgA (IgAV) et de la comparer à celle de la population générale. Les objectifs secondaires étaient de comparer la gravité de l'atteinte rénale définie par son évolution entre l'inclusion et le suivi à

12 mois, et la fréquence des récurrences extra-rénales selon la présence ou non d'un phénotype déficitaire en A1AT.

## MATERIEL ET MÉTHODES

---

### **Schéma et population d'étude**

Cette étude rétrospective a été conduite à partir des données de la cohorte multicentrique « HSPrognosis » (NCT01610830) qui regroupe 19 centres Français ayant inclus 85 patients entre le mois d'avril 2010 et mai 2015. La cohorte HSPrognosis a été construite afin de rechercher des biomarqueurs pronostics d'aggravation de l'atteinte rénale des IgAV.

Tous les patients adultes avec 1/ un diagnostic clinique et histologique (biopsie cutanée) de IgAV selon les critères EULAR/PRITO/PRES), 2/ un phénotypage sérique exploitable de l'A1AT et 3/ ayant donné leur consentement de participation à l'étude ont été inclus. Seuls les sérums des patients issus des centres parisiens ont pu être analysés pour réaliser le phénotypage de l'A1AT dans le cadre du présent projet. Les critères d'exclusion de l'étude « HSPrognosis » étaient les suivants : absence de lésion de vascularite active sur la biopsie cutanée, la prise de traitements immunosuppresseurs ou de corticoïdes dans les deux semaines précédant l'apparition du purpura, une thrombopénie.

### **Recueil des données cliniques et biologiques**

Les données cliniques et biologiques ont été recueillies à la date d'inclusion dans la cohorte et lors d'une visite de suivi à 12 mois. Le débit de filtration glomérulaire a été estimé (eDFG) à partir de la créatininémie selon la formule « *Modification of Diet in Renal Disease* » (MDRD). La présence d'une hématurie, définie par >5 globules rouges/mm<sup>3</sup>, a été objectivée au moyen d'un ECBU ou d'une bandelette urinaire. Un rapport protéinurie sur créatininurie supérieur à 0,5 g/g a été utilisé pour définir une protéinurie. Le phénotypage de l'A1AT a été obtenu par iso-électrofocalisation sur sérum. Celui-ci a été effectué au sein du laboratoire de biochimie du CHRU de Tours. Une relecture centralisée des profils électrophorétiques a été réalisée au sein du centre expert de biochimie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille.

## **Critères d'évaluation**

Le critère de jugement principal était l'estimation des prévalences des principaux phénotypes déficitaires d'A1AT (ZZ, MZ, MS et SS) dans notre cohorte de patients porteurs d'une IgAV. L'intervalle de confiance à 95% (IC95) de ces prévalences a également été estimé avant d'être comparé à celles retrouvées dans la population française (66).

Pour répondre à l'objectif secondaire qui était d'étudier l'association entre la gravité de l'atteinte rénale selon la présence d'un phénotype déficitaire (ZZ, MZ, MS, MMmalton et SS) ou non (MM, EM), les critères de jugement utilisés étaient la sévérité de l'atteinte rénale à l'inclusion et l'aggravation de celle-ci à 12 mois. Une progression de l'atteinte rénale entre l'inclusion et le suivi à 12 mois était définie par (i) la persistance d'une protéinurie et/ou (ii) d'une diminution du DFG à une valeur  $<30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, et/ou (iii) d'une diminution substantielle de la fonction rénale définie par une réduction du DFG  $\geq 15$  ml/min/m<sup>2</sup> en cas de DFG basal  $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> s'il se situait entre 60 et 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, et/ou (iv) d'un changement de classe au sein de la classification KDIGO-CKD (*Kidney Disease Improving Global Outcomes – Chronic Kidney Disease*). Cette définition a été précédemment utilisée dans l'étude princeps de la cohorte HSP prognosis (92). Le taux de rechute extra-rénale, définie par la réapparition à 12 mois d'une atteinte cutanée ou digestive, a également été étudié pour juger de la sévérité de la maladie.

## **Analyses statistiques**

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages de chaque modalité. L'IC95 de la prévalence des phénotypes déficitaires a été estimé par la méthode de Sison et Glaz. Les variables qualitatives ont été comparées par le test du Khi-deux ( $\chi^2$ ) ou à défaut par le test exact de Fisher en cas d'effectifs théoriques insuffisants.

Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane et l'intervalle interquartile (i.e. 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles, IIQ). Les variables continues ont été comparées au moyen du test de Wilcoxon Mann-Whitney. Le seuil de significativité des tests statistiques a été fixé à 5% dans sa formulation bilatérale.

Les analyses ont été effectuées avec le logiciel R Studio, version 1.4.

## **Considérations éthiques**

Cette étude a été menée selon les règles de bonnes pratiques cliniques et en respectant les principes de la Convention d'Helsinki.

Les données ont été stockées dans une base de données anonymisées. La banque de sérum a été enregistrée auprès de la Commission Nationale de l'Information et des Libertés.

## **RÉSULTATS**

---

Parmi les 85 patients issus dans la cohorte HSPprognosis, 53 patients ont été exclus par absence de sérum exploitable pour le phénotypage de l'A1AT. 32 ont satisfait les critères d'inclusion et ont pu être analysés. Leurs caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion en fonction de leur phénotypage de l'A1AT sont résumées dans le **Tableau 2**. L'âge moyen était de 52,2 ans et le sex-ratio avoisine les 1 :1. L'atteinte la plus fréquente était rénale avec 72% des patients touchés, suivi par l'atteinte articulaire retrouvée chez 53,1% des patients puis l'atteinte cutanée chez 43,8%.

**Tableau 2. Caractéristiques cliniques et biologiques à l'inclusion en fonction du phénotype de l'AAT**

	Phénotype non déficitaire (N=26)	Phénotype déficitaire (N=6)	p-value
<b>Données démographiques</b>			
Sexe masculin, n (%)	11 (42,3)	6 (100)	0,019
Âge, médiane (IIQ)	57 (42 - 64)	62 (33 - 69)	0,74
<b>Phénotypes</b>			
MM	25	0	/
EM	1	0	/
MS	0	4	/
MMmalton	0	1	/
MZbristol	0	1	/
<b>Atteintes extra-rénales</b>			
Digestive, n (%)	12 (46,2)	2 (33)	0,67
Articulaire, n (%)	15 (57,7)	2 (33)	0,38
<b>Atteinte rénale</b>			
eDFG, médiane (IIQ)	88 (55 - 110)	78 (69 - 120)	0,81
Protéinurie/créatininurie, médiane (IIQ)	0,46 (0,08 - 1,3)	0,52 (0,05 - 1,0)	0,65
Hématurie, n (%)	16 (61,5)	5 (83,3)	0,64
<b>eDFG en ml/min/1,73m<sup>2</sup>, Protéinurie/créatininurie en g/g, IIQ : intervalle interquartile, l'atteinte cutanée n'est pas mentionné car nécessaire au diagnostic de l'IgAV donc présente chez l'ensemble des patients</b>			

### **Prévalence des différents phénotypes**

Le phénotype le plus représenté est le phénotype MM dit sauvage avec 24 patients soit une prévalence de 78,1% IC (68,8 ; 93,4%). Le phénotype EM a une prévalence de 3,1% IC (0 ; 18,4%).

Parmi les 4 phénotypes décrits comme fréquemment déficitaires, le MS est l'unique représentant dans cette étude avec 4 individus soit une prévalence de 12,5% IC (3,1% ; 27,8%).

Parmi les phénotypes déficitaires moins fréquents, il a été observé un MMmalton ainsi qu'un MZbristol (prévalence 3,1% IC (0 ; 18,4%)).

Les données de prévalence en population française du phénotype MS est de 14,3% IC (12,5% ; 14,3%) comparativement au 12,5% IC (3,1% ; 27,8%) ne permet pas de conclure à une plus grande fréquence de ce phénotype chez les patients porteurs d'une vascularite à IgA.

### **Sévérité des atteintes cliniques selon le statut phénotypique**

A l'inclusion, il n'existe pas de différences significatives sur l'âge. Une nette prédominance masculine est retrouvée dans le groupe des phénotypes déficitaires avec 100% des patients qui sont des hommes ( $p$  0,192). Le DFG était plus élevé chez les patients déficitaires (110ml/min/1,73m<sup>2</sup> IQR (90- 120) que les non-déficitaires (88ml/min/1,73m<sup>2</sup>, IIQ 55-110) sans que cette différence soit significative. Il n'était pas retrouvé de différence significative concernant l'hématurie ou la protéinurie. L'atteinte articulaire était plus fréquente dans le groupe non déficitaire (57,7%) que le déficitaire (33%) sans que cette différence soit statistiquement significative ( $p$ -value 0,383). Aucune différence n'a été observée concernant l'atteinte digestive.

Les caractéristiques cliniques et biologiques à 12 mois sont rapportées dans le **Tableau 3**.

A 12 mois, il a été observé une tendance à la dégradation de la fonction rénale dans les deux groupes avec un DFG médian de 79ml/min/1,73m<sup>2</sup> (IIQ 60-100) chez les non déficitaires contre 86ml/min/1,73m<sup>2</sup> (IIQ 79-100) sans qu'une différence statistique ne soit retrouvée. Cette diminution de la fonction rénale était plus importante dans le groupe déficitaire avec une perte de 24ml/min/1,73m<sup>2</sup> contre seulement 9ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La protéinurie dans les deux groupes était similaire avec une disparition de celle-ci dans les deux groupes (0,06g/g IIQ 0,023 ; 0,18) dans le groupe non déficitaire contre 0,05 g/g IIQ (0,013 ; 0,065) dans le groupe déficitaire). L'hématurie persistait chez 9 patients à douze mois chez les non déficitaires contre 2 chez les déficitaires sans que cette différence soit significative ( $p$ -value 1,00). L'évolution sur 12 mois retrouvait une tendance à la disparition de l'hématurie dans les deux groupes.

Le critère de progression rénale a été satisfait chez 2 patients (33%) dans le groupe déficitaire contre 10 (38,5%) chez les non déficitaires sans différence statistique objectivée. ( $p$ -value 1,00)

Concernant les récurrences extra-rénale à 12 mois, on a retrouvé uniquement des atteintes cutanées dans les deux groupes sans différence significative mis en évidence (19,2% dans le groupe non déficitaires, 16,7% dans le groupes déficitaires,  $p$ -value 1,00).

Sur le plan thérapeutique, l'abstention thérapeutique a été la règle pour 33% des patients déficitaires et 27% de non déficitaires. La moitié des patients des deux groupes ont reçu un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Les corticoïdes ont été utilisés chez 50% des patients déficitaires contre 27% chez les porteurs de phénotype sauvage (*p-value* 0,35). Le Rituximab a été introduit que chez deux patients déficitaires.

**Tableau 3. Caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques à 12 mois**

	Phénotype non déficientaire (N=26)	Phénotype déficientaire (N=6)	p-value
<b>Atteinte rénale</b>			
eDFG, médiane (IIQ)	79 (60 – 100)	86 (79 – 100)	0,44
Protéinurie/Créatininurie, médiane (IIQ)	0,06 (0,02 – 0,18)	0,05 (0,01 – 0,07)	0,35
Hématurie n (%)	9 (36,4)	2 (33)	1
Dégradation rénale, n (%)	10 (38,5)	2 (33)	1
<b>Rechute</b>			
Cutanée, n (%)	5 (19,2)	1 (16,7)	1
Digestive, n (%)	0	0	/
Articulaire, n (%)	0	0	/
<b>Traitement</b>			
Abstention, n (%)	7 (26,9)	2 (33)	1
Inhibiteur du SRAA, n (%)	13 (50)	3 (50)	1
Corticoïde, n (%)	7 (27)	3 (50)	0,35
Rituximab, n (%)	2 (7,7)	0 (0)	1

**eDFG en ml/min/1,73m<sup>2</sup>, protéinurie/créatinurie en g/g, SRAA système Rénine-Angiotensine-Aldostérone, IIQ : intervalle interquartile**

## DISCUSSION

---

Cette étude n'a pas mis en évidence une prévalence d'expression de phénotype déficitaire en A1AT chez les patients porteurs d'une IgAV comparativement à la population générale. De plus, l'expression d'un phénotype déficitaire n'était pas corrélée à une sévérité de la maladie au diagnostic plus importante ou une évolution plus grave même s'il semble exister un déclin plus important du DFG dans cette situation sans que celle-ci soit significative.

Cette étude est à notre connaissance la seule traitant de l'association en A1AT dans le cadre des IgAV sur un versant épidémiologique. Six cas ont été publiés (93–96) rapportant principalement de phénotypes responsables de déficit sévère (ZZ, SZ ou MZ). La gravité des atteintes est particulièrement notable contrairement à ce qui a été observé dans notre étude, notamment avec une insuffisance rénale sévère retrouvée chez 4 de ces patients, nécessitant une épuration extra rénale dans 3 cas et entraînant le décès de 2 d'entre eux (aucun décès n'a été observé sur notre cohorte). Ces derniers sont principalement décrits en Scandinavie, région où la prévalence d'allèle déficitaire est l'une des plus importantes en Europe (66). L'ensemble des « case report » sont résumés dans le **Tableaux 4**.

**Tableau 4. Caractéristiques cliniques, phénotypiques et l'évolution des cas de la littérature associant IgAV et déficit en A1AT**

<b>Référence</b>	<b>Age (année)</b>	<b>Phénotype</b>	<b>Atteinte clinique</b>	<b>Thérapeutique</b>	<b>Évolution</b>
<b>Elzouki et coll. 1995(94)</b>	82	SZ	Purpura Méléna IRA	Dialyse	Décès (IR)
<b>Elzouki et coll. 1995(94)</b>	33	MZ	Purpura Arthrite Épididymite Protéinurie	Corticothérapie Cyclophosphamide IEC	Survie, rémission ad integrum
<b>Mazodier et coll.1996(93)</b>	52	SZ	IRA	Immunosuppresseur Dialyse	Décès (IR)
<b>Mazodier et coll.1996(93)</b>	2	ZZ	Purpura extensif Syndrome néphritique et IRA	Non spécifié Dialyse	Décès (complication SIDA contracté en EER)
<b>Meier et coll. 2001(95)</b>	47	ZZ	Purpura, arthralgie, hématurie et protéinurie sans IRA	Corticoïde 1mg/kg/j Cyclophosphamide 0,2g/m <sup>2</sup>	Survie et rémission
<b>Patterson et coll. 2005(96)</b>	40	ZZ	Purpura IRA	Corticothérapie	Décès (sepsis)

IR : Insuffisance rénale, la cause principale du décès est mentionnée entre parenthèses dans la colonne évolution, EER Épuration Extra Rénale

La littérature concernant l'association entre déficit en A1AT et les vascularites à ANCA est beaucoup floride. L'association entre déficit en A1AT et granulomatose avec polyangéite (GPA) est connue depuis plusieurs années avec une première publication en 1991 (74), confirmée depuis à de multiples reprises (75–89). Cette association est retrouvée dans ces études avec l'expression d'un allèle Z, l'association avec une allèle S étant moins forte et démontrée de façon plus récente (82,86) dans l'ensemble de ces études. Cela pourrait expliquer qu'aucune prévalence plus importante de phénotype déficitaire soit retrouvée dans notre cohorte car seulement un seul patient exprimait un allèle Z. Cependant malgré cette association entre vascularite à ANCA et déficit en A1AT documentée de longue date, les données concernant le pronostic sont relativement discordantes avec la majeure partie des études dont la plus récente (84) n'objectivant pas de surmortalité ou d'augmentation de la morbidité rénale. D'autres retrouvent une sévérité plus importante (88,89) en terme d'atteintes d'organes et d'activité de la maladie. Une seule étude (76) a montré que l'expression d'un allèle S ou Z était associée à l'expression d'un phénotype de GPA moins grave.

Sur le plan thérapeutique, aucun essai clinique testant la supplémentation en A1AT n'a été réalisé. Cependant on retrouve dans la littérature, des cas reports d'efficacité notable de cette thérapeutique dans le cadre de GPA (91,97). D'autant que la supplémentation en A1AT est en cours d'étude dans de multiples pathologies dysimmunitaires tel que le diabète de type 1, la réaction « Greffon contre Hôte »...

Le seul résultat significatif de notre étude a été le sexe masculin qui était associé avec l'expression d'un phénotype déficitaire. Nous n'avons aucune explication pour étayer cette association.

Notre étude est marquée de nombreuses limites. Premièrement, l'effectif réduit de la cohorte composée de 32 patients dont 6 déficitaires a réduit grandement la puissance de l'étude réduisant la capacité à montrer une association si celle-ci existait. Deuxièmement, il n'a pas été possible de doser l'A1AT dans cette étude, seul moyen d'objectiver un déficit effectif de cette protéine. Les sérums récupérés étaient relativement anciens ce qui pouvaient engendrer une incertitude dans la mesure, nous obligeant à se passer de ce résultat et de se baser uniquement sur le phénotypage. Il est à noter qu'aucun phénotype déficitaire sévère (ZZ, SZ, SS) n'a été représenté. L'absence de ces derniers a possiblement eu l'effet d'atténuer une

éventuelle conséquence clinique notamment sur l'atteinte rénale, ce d'autant que le principal phénotype représenté était le phénotype MS dont la pathogénie n'est pas clairement démontrée.

## CONCLUSION

---

Cette étude n'a pas mis en évidence d'une plus grande prévalence de déficit en A1AT chez les patients porteurs d'une vascularite à IgA comparativement à la population française. La présence d'un phénotype déficitaire n'est pas associée à une forme plus sévère de la maladie notamment de l'atteinte rénale au diagnostic ou à un an de celui-ci.

Cependant notre étude est marquée de nombreuses limites quant à l'interprétation des résultats nécessitant de nouvelles études pour clairement objectiver une éventuelle association entre déficit en A1AT et IgAV et son impact clinique. Démontrer une association entre A1AT et IgAV pourrait permettre d'ouvrir une éventuelle piste thérapeutique dans une pathologie où peu d'essais thérapeutiques sont disponibles chez l'adulte.

## REFERENCES

---

1. Heberden W. *Commentarii di morborum-historia et curatione*. 1822.
2. Henoch EH. *Neunter Abschnitt. Die hämorrhagische. Diathese purpura*. 1899.
3. Nielsen HE. *Epidemiology of Schönlein-Henoch Purpura*. *Acta Paediatr.* janv 1988;77(1):125-31.
4. 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.
5. Piram M, Mahr A. *Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch–Schönlein): current state of knowledge*. *Curr Opin Rheumatol.* mars 2013;25(2):171-8.
6. Penny K, Fleming M, Kazmierczak D, Thomas A. *An epidemiological study of Henoch-Schönlein purpura: Kay Penny and colleagues suggest nurses need to be aware of the signs and symptoms, and treatments that are available to better understand this disease*. *Paediatr Care.* 7 déc 2010;22(10):30-5.
7. Piram et Mahr - 2013 - *Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoc)*.pdf.
8. Nakaseko H, Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Hibi Y, Yamasaki Y, et al. *High Prevalence of Sinusitis in Children with Henoch-Schönlein Purpura*. *Int J Pediatr.* 2011;2011:1-3.
9. Nielsen - 1988 - *Epidemiology of Schönlein-Henoch Purpura*.pdf.
10. Hočevar A, Rotar Z, Ostrovšnik 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.
11. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. *Henoch-Schönlein Purpura in Adults: Outcome and Prognostic Factors*. *J Am Soc Nephrol.* mai 2002;13(5):1271-8.
12. Mitsui H, Shibagaki N, Kawamura T, Matsue H, Shimada S. *A clinical study of Henoch-Schönlein Purpura associated with malignancy*. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* avr 2009;23(4):394-401.
13. Podjasek JO, Wetter DA, Pittelkow MR, Wada DA. *Henoch-Schönlein purpura associated with solid-organ malignancies: three case reports and a literature review*. *Acta Derm Venereol.* juill 2012;92(4):388-92.
14. Hankard A, Michot J-M, Terrier B, Brihaye B, Chanal J, Combe C, et al. *New insights on IgA vasculitis with underlying solid tumor: a nationwide French study of 30 patients*. *Clin*

Rheumatol. mai 2021;40(5):1933-40.

15. Rasmussen C, Tisseyre M, Garon-Czml J, Atzenhoffer M, Guillevin L, Salem J-E, et al. Drug-induced IgA vasculitis in children and adults: Revisiting drug causality using a dual pharmacovigilance-based approach. *Autoimmun Rev.* janv 2021;20(1):102707.
16. López-Mejías R, Castañeda S, Genre F, Remuzgo-Martínez S, Carmona FD, Llorca J, et al. Genetics of immunoglobulin-A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): An updated review. *Autoimmun Rev.* mars 2018;17(3):301-15.
17. de Sousa-Pereira P, Woof JM. IgA: Structure, Function, and Developability. *Antibodies.* 5 déc 2019;8(4):57.
18. Mantis NJ, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol.* nov 2011;4(6):603-11.
19. Roos A, Bouwman LH, van Gijlswijk-Janssen DJ, Faber-Krol MC, Stahl GL, Daha MR. Human IgA Activates the Complement System Via the Mannan-Binding Lectin Pathway. *J Immunol.* 1 sept 2001;167(5):2861-8.
20. Wines BD, Sardjono CT, Trist HM, Lay C-S, Hogarth PM. The Interaction of Fc $\alpha$ RI with IgA and Its Implications for Ligand Binding by Immunoreceptors of the Leukocyte Receptor Cluster. *J Immunol.* 1 févr 2001;166(3):1781-9.
21. Pfirsch-Maisonnas S, Aloulou M, Xu T, Claver J, Kanamaru Y, Tiwari M, et al. Inhibitory ITAM Signaling Traps Activating Receptors with the Phosphatase SHP-1 to Form Polarized « Inhibisome » Clusters. *Sci Signal.* 19 avr 2011;4(169):ra24-ra24.
22. Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, Ben Mkaddem S, Monteiro RC, Van Egmond M. New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura). *Autoimmun Rev.* déc 2017;16(12):1246-53.
23. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, et al. The Pathophysiology of IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* oct 2011;22(10):1795-803.
24. Novak J, Rizk D, Takahashi K, Zhang X, Bian Q, Ueda H, et al. New Insights into the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Kidney Dis.* 2015;1(1):8-18.
25. Saulsbury FT. Alterations in the O-linked glycosylation of IgA1 in children with Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol.* nov 1997;24(11):2246-9.
26. Davin J-C. Henoch-Schönlein Purpura Nephritis: Pathophysiology, Treatment, and Future Strategy. *Clin J Am Soc Nephrol.* mars 2011;6(3):679-89.
27. Suzuki H, Raska M, Yamada K, Moldoveanu Z, Julian BA, Wyatt RJ, et al. Cytokines Alter IgA1 O-Glycosylation by Dysregulating C1GalT1 and ST6GalNAc-II Enzymes. *J Biol*

Chem. févr 2014;289(8):5330-9.

28. 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.
29. Novak J, Moldoveanu Z, Julian BA, Raska M, Wyatt RJ, Suzuki Y, et al. Aberrant Glycosylation of IgA1 and Anti-Glycan Antibodies in IgA Nephropathy: Role of Mucosal Immune System. In: Harabuchi Y, Hayashi T, Katada A, éditeurs. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. Basel: KARGER; 2011 [cité 12 oct 2021]. p. 60-3. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/324607>
30. Launay P, Grossetête B, Arcos-Fajardo M, Gaudin E, Torres SP, Beaudoin L, et al. Fc $\alpha$  Receptor (Cd89) Mediates the Development of Immunoglobulin a (Iga) Nephropathy (Berger's Disease). *J Exp Med.* 5 juin 2000;191(11):1999-2010.
31. Mestecky J, Tomana M, Crowley-Nowick PA, Moldoveanu Z, Julian BA, Jackson S. Defective Galactosylation and Clearance of IgA1 Molecules as a Possible Etiopathogenic Factor in IgA Nephropathy<sup>1</sup>. In: B  $\square$  n  $\square$  MC, Faure G, Kessler M, éditeurs. *Contributions to Nephrology* [Internet]. S. Karger AG; 1993 [cité 12 oct 2021]. p. 172-82. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/422410>
32. 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.* févr 2003;14(2):327-37.
33. Moura IC, Centelles MN, Arcos-Fajardo M, Malheiros DM, Collawn JF, Cooper MD, et al. Identification of the Transferrin Receptor as a Novel Immunoglobulin (Ig)a1 Receptor and Its Enhanced Expression on Mesangial Cells in Iga Nephropathy. *J Exp Med.* 20 août 2001;194(4):417-26.
34. Berthelot L, Papista C, Maciel TT, Biarnes-Pelicot M, Tissandie E, Wang PHM, et al. Transglutaminase is essential for IgA nephropathy development acting through IgA receptors. *J Exp Med.* 9 avr 2012;209(4):793-806.
35. Allen A, Willis F, Beattie T, Feehally J. Abnormal IgA glycosylation in Henoch-Schonlein purpura restricted to patients with clinical nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1 avr 1998;13(4):930-4.
36. Yang Y-H, Wang SJ, Chuang Y-H, Lin Y-T, Chiang B-L. The level of IgA antibodies to human umbilical vein endothelial cells can be enhanced by TNF- $\alpha$  treatment in children with

Henoch-Schönlein purpura: IgA AECA in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Immunol.* nov 2002;130(2):352-7.

37. Yang YH, Chang CJ, Chuang YH, Hsu HY, Yu HH, Lee JH, et al. Identification and characterization of IgA antibodies against  $\beta$ 2-glycoprotein I in childhood Henoch-Schönlein purpura. *Br J Dermatol.* 2012;167(4):874-81.

38. 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-Schonlein purpura can enhance endothelial interleukin (IL)-8 production through MEK/ERK signalling pathway. *Clin Exp Immunol.* mai 2006;144(2):247-53.

39. Otten MA, Bakema JE, Tuk CW, Glennie MJ, Tutt AL, Beelen RHJ, et al. Enhanced Fc $\alpha$ RI-mediated neutrophil migration towards tumour colonies in the presence of endothelial cells: Innate immunity. *Eur J Immunol.* juill 2012;42(7):1815-21.

40. Guo W, Zhu L, Zhai Y, Zhang H. Variants in complement factor H affect complement activation in Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Immunobiology.* oct 2016;221(10):1174.

41. Hisano S, Matsushita M, Fujita T, Iwasaki H. Activation of the lectin complement pathway in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Am J Kidney Dis.* févr 2005;45(2):295-302.

42. Roos A, Bouwman LH, van Gijlswijk-Janssen DJ, Faber-Krol MC, Stahl GL, Daha MR. Human IgA Activates the Complement System Via the Mannan-Binding Lectin Pathway. *J Immunol.* 1 sept 2001;167(5):2861-8.

43. 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. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* sept 2017;69(9):1862-70.

44. Rajagopala S, Shobha V, Devaraj U, D'Souza G, Garg I. Pulmonary hemorrhage in Henoch-Schönlein purpura: case report and systematic review of the english literature. *Semin Arthritis Rheum.* févr 2013;42(4):391-400.

45. 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.* 17 août 2010;33(8):1114-21.

46. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of Systemic Vasculitides. *Arthritis Rheum.* févr 1994;37(2):187-92.

47. 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.

48. 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.* déc 2016;18(1):58.

49. Coppo R. Long-term prognosis of Henoch-Schonlein nephritis in adults and children. *Nephrol Dial Transplant.* 1 nov 1997;12(11):2277-83.

50. Shrestha S. Henoch Schonlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population. *QJM.* 27 févr 2006;99(4):253-65.

51. 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.

52. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines—application to the individual patient. *Kidney Int.* oct 2012;82(8):840-56.

53. Pozzi C, Bolasco P, Fogazzi G, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *The Lancet.* mars 1999;353(9156):883-7.

54. Pozzi C. Corticosteroid Effectiveness in IgA Nephropathy: Long-Term Results of a Randomized, Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol.* 1 janv 2004;15(1):157-63.

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

56. Padeh S, Passwell JH. Successful treatment of chronic Henoch-Schonlein purpura with colchicine and aspirin. *Isr Med Assoc J IMAJ.* juin 2000;2(6):482-3.

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

58. Iqbal H. Dapsone therapy for Henoch-Schonlein purpura: a case series. *Arch Dis Child.* 1 sept 2005;90(9):985-6.

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

60. 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.

61. 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.
62. Han F, Chen L, Ren P, Le J, Choong P, Wang H, et al. Mycophenolate mofetil plus prednisone for inducing remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis: a retrospective study. *J Zhejiang Univ-Sci B.* sept 2015;16(9):772-9.
63. 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.
64. 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.
65. de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency in southern Europe: France, Italy, Portugal and Spain. *Clin Genet.* juin 2003;63(6):490-509.
66. Blanco I. Estimated numbers and prevalence of PI\*S and PI\*Z alleles of 1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J.* 1 janv 2006;27(1):77-84.
67. de Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med.* oct 2014;276(4):311-35.
68. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Koblicek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha_1$  -antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* nov 2017;50(5):1700610.
69. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* oct 2003;168(7):818-900.
70. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of Emphysema Distribution in  $\alpha_1$ -Antitrypsin Deficiency Influences Lung Function Impairment. *Am J Respir Crit Care Med.* déc 2004;170(11):1172-8.
71. Sveger T. The Natural History of Liver Disease in ( $\alpha_1$  -Antitrypsin Deficient Children. *Acta Paediatr.* nov 1988;77(6):847-51.
72. Larsson C. Natural History and Life Expectancy in Severe Alpha1-Antitrypsin Deficiency, Pi Z. *Acta Med Scand.* 24 avr 2009;204(1-6):345-51.
73. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha  $\alpha_1$  -Antitrypsin Deficiency. Longo DL,

éditeur. *N Engl J Med.* 9 avr 2020;382(15):1443-55.

74. O'Donoghue DJ, Guickian M, Blundell G, Winney RJ. Alpha-1-Proteinase Inhibitor and Pulmonary Haemorrhage in Systemic Vasculitis. In: Gross WL, éditeur. *ANCA-Associated Vasculitides* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1993 [cité 21 sept 2021]. p. 331-5. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 336). Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-9182-2\\_54](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-9182-2_54)
75. Borgmann S, Endisch G, Urban S, Sitter T, Fricke H. A linkage disequilibrium between genes at the serine protease inhibitor gene cluster on chromosome 14q32.1 is associated with Wegener's granulomatosis. *Clin Immunol Orlando Fla.* févr 2001;98(2):244-8.
76. Mahr AD, Edberg JC, Stone JH, Hoffman GS, St.Clair EW, Specks U, et al. Alpha<sub>1</sub>-antitrypsin deficiency-related alleles Z and S and the risk of Wegener's granulomatosis: Wegener's Granulomatosis and  $\alpha_1$ -Antitrypsin Deficiency. *Arthritis Rheum.* déc 2010;62(12):3760-7.
77. Mota A, Sahebghadam Lotfi A, Jamshidi A-R, Najavand S. Alpha 1-antitrypsin activity is markedly decreased in Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Int.* avr 2014;34(4):553-8.
78. Savige JA, Chang L, Cook L, Burdon J, Daskalakis M, Doery J. Alpha 1-antitrypsin deficiency and anti-proteinase 3 antibodies in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol.* mai 1995;100(2):194-7.
79. Lhotta K, Vogel W, Meisl T, Buxbaum M, Neyer U, Sandholzer C, et al. Alpha 1-antitrypsin phenotypes in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. *Clin Sci Lond Engl* 1979. déc 1994;87(6):693-5.
80. Esnault VL, Audrain MA, Sesboüé R. Alpha-1-antitrypsin phenotyping in ANCA-associated diseases: one of several arguments for protease/antiprotease imbalance in systemic vasculitis. *Exp Clin Immunogenet.* 1997;14(3):206-13.
81. Callea F, Gregorini G, Sinico A, Gonzales G, Bossolasco M, Salvidio G, et al. alpha1-Antitrypsin (AAT) deficiency and ANCA-positive systemic vasculitis: genetic and clinical implications. *Eur J Clin Invest.* août 1997;27(8):696-702.
82. Morris H, Morgan MD, Wood AM, Smith SW, Ekeowa UI, Herrmann K, et al. ANCA-associated vasculitis is linked to carriage of the Z allele of  $\alpha_1$  antitrypsin and its polymers. *Ann Rheum Dis.* oct 2011;70(10):1851-6.
83. Griffith ME, Lovegrove JU, Gaskin G, Whitehouse DB, Pusey CD. C-antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in vasculitis patients is associated with the Z allele of alpha-1-antitrypsin, and P-antineutrophil cytoplasmic antibody positivity with the S allele. *Nephrol Dial*

Transplant. 1 mars 1996;11(3):438-43.

84. Deshayes S, Martin Silva N, Grandhomme F, Khoy K, Mariotte D, Boutemy J, et al. Clinical Effect of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–associated Vasculitis: Results from a French Retrospective Monocentric Cohort. *J Rheumatol.* nov 2019;46(11):1502-8.
85. Baslund B, Szpirt W, Eriksson S, Elzouki AN, Wiik A, Wieslander J, et al. Complexes between proteinase 3, alpha 1-antitrypsin and proteinase 3 anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies: a comparison between alpha 1-antitrypsin PiZ allele carriers and non-carriers with Wegener’s granulomatosis. *Eur J Clin Invest.* sept 1996;26(9):786-92.
86. Chorostowska-Wynimko J, Gawryluk D, Struniawski R, Popławska B, Fijołek J. Incidence of alpha-1 antitrypsin Z and S alleles in patients with granulomatosis with polyangiitis--pilot study. *Pneumonol Alergol Pol.* 2013;81(4):319-22.
87. Hadzik-Blaszczyk M, Zdral A, Zielonka TM, Rozy A, Krupa R, Falkowski A, et al. SERPINA1 Gene Variants in Granulomatosis with Polyangiitis. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1070:9-18.
88. Pervakova MY, Emanuel VL, Titova ON, Lapin SV, Mazurov VI, Belyaeva IB, et al. The Diagnostic Value of Alpha-1-Antitrypsin Phenotype in Patients with Granulomatosis with Polyangiitis. *Int J Rheumatol.* 2016;2016:7831410.
89. Segelmark M, Elzouki AN, Wieslander J, Eriksson S. The PiZ gene of alpha 1-antitrypsin as a determinant of outcome in PR3-ANCA-positive vasculitis. *Kidney Int.* sept 1995;48(3):844-50.
90. Mulgrew AT, Taggart CC, Lawless MW, Greene CM, Brantly ML, O’Neill SJ, et al. Z  $\alpha$  1 -Antitrypsin Polymerizes in the Lung and Acts as a Neutrophil Chemoattractant. *Chest.* mai 2004;125(5):1952-7.
91. Hernández Pérez JM, Fumero García S, Alvarez Pío A. Successful  $\alpha$ 1-antitrypsin replacement therapy in a patient with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency and granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol Oxf Engl.* avr 2013;52(4):755-7.
92. 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 [cité 21 sept 2021]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/ndt/advance-article/doi/10.1093/ndt/gfx300/4591654>
93. Mazodier P, Elzouki AN, Segelmark M, Eriksson S. Systemic necrotizing vasculitides

in severe alpha1-antitrypsin deficiency. *QJM Mon J Assoc Physicians.* août 1996;89(8):599-611.

94. Elzouki AN, Sterner G, Eriksson S. Henoch-Schönlein purpura and alpha 1-antitrypsin deficiency. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1995;10(8):1454-7.

95. Meier P, Dayer E, Lemoine R, Blanc E. Henoch-Schönlein purpura with IgG PR3-ANCA in a PiZZ alpha 1-antitrypsin deficient patient. *Nephrol Dial Transplant.* 1 sept 2001;16(9):1932-5.

96. Patterson CC, Jr PR, Pope-Harman AL, Knight DA, Magro CM. Alpha-1 anti-trypsin deficiency and Henoch-Schonlein purpura associated with anti-neutrophil cytoplasmic and anti-endothelial cell antibodies of immunoglobulin-A isotype. *J Cutan Pathol.* avr 2005;32(4):300-6.

97. Blanco I, Lara B, de Serres F. Efficacy of alpha1-antitrypsin augmentation therapy in conditions other than pulmonary emphysema. *Orphanet J Rare Dis.* 12 avr 2011;6:14.

**Jonathan Wong So**

---

## **Prévalence et Impact clinique du déficit en Alpha 1 antitrypsine au cours des vascularites à IgA de l'adulte**

---

Nombre de pages : 56 Tableaux : 3 Figures : 2

### **Résumé :**

La vascularite à IgA (V-IgAV) est une vascularite des petits vaisseaux qui survient chez l'enfant mais également chez l'adulte. Elle se manifeste par une atteinte cutanée, articulaire et rénale qui fait le pronostic de la maladie à long terme. La connaissance de la physiopathologie de cette maladie reste disparate mais il semble que le polynucléophile nucléaire joue un rôle prépondérant dans les mécanismes de lésion tissulaire notamment par relargage de protéases. L'alpha 1 antitrypsine (A1AT) est une protéine de la superfamille des « SERPIN » dont elle est la tête de proue. Historiquement décrite comme une anti-protéase, cette molécule possède des propriétés anti-inflammatoires en interagissant avec de nombreuses cytokines. Connue depuis les années 1990, il existe une forte association épidémiologique entre déficit en A1AT et vascularite à ANCA.

L'objectif de notre étude était d'estimer la prévalence du phénotype déficitaire en A1AT au sein d'une cohorte adulte de V-IgA et de comparer dans un second temps la présentation clinique et le pronostic de la vascularite des patients déficitaires aux patients non déficitaires.

Cette étude rétrospective a été menée à partir de sérum disponible d'une cohorte existante « HSPrognosis ». Le phénotypage de l'A1AT était obtenu par isoélectrofocalisation du sérum. Une relecture centralisée des profils électrophorétiques a été réalisée au sein du centre expert de biochimie du Centre Hospitalier Universitaire de Lille. Parmi les 32 patients inclus, 6 portaient un déficit déficitaire (4 MS, 1 MZbristol, 1 MMmalton). La prévalence du phénotype MS était de 12,5% (IC 3,1 ; 27,8) sans différence significative avec la population française. Aucune différence clinique entre patients déficitaires et non déficitaires n'a été objectivée de façon significative. On observe un déclin de la fonction rénale plus important chez les patients déficitaire (perte de 24ml/min/1,73m<sup>2</sup> contre 9 dans le groupe sauvage) sans que cette différence soit statistiquement significative.

Cette étude ne met pas en évidence une association entre déficit en A1AT et V-IgAV chez l'adulte ni un éventuel impact clinique dans la limite d'un faible effectif. Des études à plus larges échelles seraient nécessaires pour pouvoir établir un éventuel lien.

**Mots clés :** Vascularite à IgA, Purpura d'Henoch-Schönlein, Purpura Rhumatoïde, déficit en Alpha 1 antitrypsine, alpha 1 antitrypsine

### **Jury :**

Président du Jury : Professeur François MAILLOT, Médecine Interne, PU-PH, faculté de Médecine, Tours

Directeur de thèse : Docteure Alexandra AUDEMARD-VERGER, Médecine Interne, MCU-PH, Faculté de Médecine, Tours

Membres du Jury :

Docteure Nicole FERREIRA-MALDENT, Médecine Interne et Immunologie Clinique, PH, CHRU-Tours

Docteure Isabelle BENZ DE BRETAGNE, Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, PH, CHRU – Tours

Date de soutenance : Mercredi 27 Octobre 2021